



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

ORIGINAL

Incidencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes hospitalizados con COVID-19



Johnattan López Fontalvo^{a,*}, Stephany Katerine Ballesteros Palencia^b,
Simara Yulieth Coronado Pulido^c y José Hugo Arias Botero^d

^a Epidemiología, Clínica Antioquia S.A./CEMDE S.A., Medellín, Colombia

^b Epidemiología, Keralty S.A.S., Medellín, Colombia

^c Epidemiología, HolaDr IPS S.A.S., Medellín, Colombia

^d Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 21 de noviembre de 2021; aceptado el 27 de febrero de 2022

Disponible en Internet el 14 de marzo de 2022

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Factores de riesgo;
Tromboembolismo
venoso;
Tromboembolismo
pulmonar;
Trombosis venosa
profunda

Resumen

Antecedentes y objetivo: Diversos estudios han reportado alteraciones tromboembólicas en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, sin embargo, no se cuentan con datos definitivos acerca de los factores de riesgo para la aparición de dichos eventos. El objetivo de este estudio fue analizar la relación existente entre los factores personales, clínicos y paraclínicos con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas venosas en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Métodos: Estudio de seguimiento a una cohorte retrospectiva de pacientes con COVID-19 ingresados, de agosto del 2020 a febrero del 2021, en la Clínica Antioquia de Itagüí. Se incluyeron 525 historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado para SARS-CoV-2. **Resultados:** Se identificó la presencia de eventos tromboembólicos en el 3% de los pacientes hospitalizados. De los pacientes con COVID-19, el 25,1% ingresó a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el 18,9% requirió ventilación mecánica invasiva. La mortalidad por COVID-19 en nuestro estudio fue de 18,1%.

En los sujetos hospitalizados con SARS-CoV-2 se identificó asociación entre el desarrollo de eventos tromboembólicos con los niveles elevados de troponina I (HR 4,07; IC 95% 1,09-15,18), el antecedente de eventos tromboembólicos (HR 11,01; IC 95% 1,06-114,87) y trombocitopenia (HR 6,47; IC 95% 2,05-20,44).

Conclusiones: Se encontró asociación entre las complicaciones tromboembólicas y el antecedente de ETV. Igualmente se concluyó que los valores de troponina $\geq 0,03$ ngr/mL y niveles de plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$ se asocian con ETV.

© 2022 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlopezf0709@gmail.com (J. López Fontalvo).

<https://doi.org/10.1016/j.acci.2022.02.004>

0122-7262/© 2022 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
Risk factors;
Venous
thromboembolism;
Pulmonary embolism;
Deep venous
thrombosis

Incidence of venous thromboembolic events in patients hospitalized with COVID-19

Abstract

Background and objective: Several studies have reported on the thromboembolic alterations developed in patients with SARS-CoV-2 pneumonia, however, there are no definitive data on the risk factors for the appearance of these events. The aim of this study was to analyse the relationship between personal, clinical, and paraclinical factors and the development of venous thromboembolic complications in hospitalized patients with COVID-19.

Methods: Follow-up study of a retrospective cohort of COVID-19 patients admitted, from August 2020 to February 2021, to the Clínica Antioquia de Itagüí. 525 medical records of patients older than 18 years with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 were included.

Results: The presence of VTE was identified in 3% of hospitalized patients. Of the patients with COVID-19, 25.1% were admitted to the intensive care unit, 18.9% required invasive mechanical ventilation. Mortality from COVID-19 in our study was 18.1%. In patients hospitalized with SARS-CoV-2, an increased risk of development of thromboembolic events was identified in those with elevated levels of troponin I (HR 4.07; 95% CI 1.09-15.18), a history of prior thromboembolic events (HR 11.01; 95% CI 1.06-114.87), and thrombocytopenia (HR 6.47; 95% CI 2.05-20.44).

Conclusions: An association was found between thromboembolic complications and a history of VTE. Likewise, it was concluded that troponin values $\geq .03$ ng/ml and platelet levels $< 150,000/\text{mm}^3$ are associated with VTE.

© 2022 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En diciembre de 2019 fue reportado en Wuhan China, la existencia de un nuevo betacoronavirus perteneciente a una subfamilia de virus ARN monocatenario, capaz de producir en las personas neumonía e insuficiencia respiratoria¹, que actualmente se conoce como *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) por su similitud filogenética al SARS-CoV². En enero de 2020, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de EE. UU. anunciaron que los ciudadanos provenientes de la provincia Hubei debían cumplir una cuarentena obligatoria de 14 días³.

Pacientes con COVID-19 exhiben una predisposición a los eventos tromboembólicos tanto arteriales como venosos debido a la hipoxia, inflamación severa, inmovilización y coagulación intravascular diseminada (CID), en especial en los procesos infecciosos severos⁴⁻⁸. La fisiopatología de la trombosis en COVID-19 es aún incierta, sin embargo, la respuesta inflamatoria sistémica, la endotelialitis y la hipoxemia juegan un papel importante en presentación de estas complicaciones⁹⁻¹². Pacientes con COVID-19 a nivel hospitalario presentan alto riesgo de eventos tromboembólicos venosos (ETV), como la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP)¹³⁻¹⁵ y estos se han asociado a una importante morbimortalidad, altas tasas de reingresos hospitalarios, pobre calidad de vida y un considerable impacto económico¹⁶⁻²².

La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, así como la evaluación del riesgo para el desarrollo de estas entidades son esenciales para desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas⁶. La creciente evidencia sobre la presencia de eventos tromboembólicos de origen venoso como complicación en los pacientes con infección por COVID-19 y su enmascaramiento con los síntomas propios

de la enfermedad, ha puesto de manifiesto la importancia de identificar sus causas precipitantes. Este estudio tuvo como objetivo explorar la relación entre factores personales, clínicos y paraclínicos con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas venosas en los pacientes con COVID-19.

Métodos

Se realizó un estudio de seguimiento a una cohorte retrospectiva, se revisaron las historias clínicas de pacientes que ingresaron a la institución con diagnóstico de COVID-19, durante el período de agosto del 2020 a febrero del 2021, en la Clínica Antioquia, una institución de tercer nivel de complejidad, que durante la pandemia ha atendido pacientes con diagnóstico de COVID-19, tanto en sala general como en unidades de alta dependencia (cuidados especiales [UCE] o UCI).

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para SARS-CoV2, o prueba inmunológica más estudios imagenológicos sugestivos de infección viral. Se excluyeron los pacientes con diátesis hemorrágica, así como las historias clínicas que no tuvieran información imprescindible para el estudio.

El desenlace primario (eventos tromboembólicos venosos) fue un desenlace compuesto, conformado por tromboembolismo pulmonar (TEP) y trombosis venosa profunda (TVP), diagnosticados mediante angiotomografía de arterias pulmonares y ecografía Doppler venosa de miembros inferiores, respectivamente. Teniendo en cuenta que algunos pacientes con alta sospecha clínica de TEP no pudieron ser llevados a estudios imagenológicos que confirmaran el

diagnóstico, se tomó la decisión de incluirlos en el desenlace primario. Como variables independientes se evaluaron las siguientes: variables sociodemográficas como edad y sexo, antecedentes personales como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), enfermedad renal crónica (ERC) y fibrilación auricular (FA); variables clínicas como signos vitales, escala de Glasgow y RASS; además, variables paraclinicas como troponina I, dímero D, leucocitos y plaquetas.

Se diseñó un instrumento de recolección en Excel, para los datos. Se recogió la información revisando de manera minuciosa cada historia clínica sistematizada en el *software* institucional.

Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas se reportan la media con su desviación estándar (DE) o mediana con su cuartil 1 y 3, dependiendo de la distribución de cada variable (Kolmogorov-Smirnov). En cuanto a las variables cualitativas se reportan sus frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación entre los que presentaron ETV y los que no los presentaron, se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, para las variables cualitativas y la prueba *t* de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas.

Se desarrolló un modelo explicativo mediante el análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y un modelo multivariado de regresión de Cox (método Backward). Se reportan los *hazard ratio* (HR) con sus IC del 95%. Los análisis se realizaron en el programa estadístico Jamovi versión 1.6.23.0.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación e Innovación de la Facultad de Medicina de la Universidad CES y por la Dirección Técnico Científica de la Clínica Antioquia S.A.

Resultados

Se revisaron un total de 525 historias clínicas, se identificó la presencia de complicaciones tromboembólicas venosas (ETV) en el 3% de los pacientes hospitalizados, (10 TEP confirmados por angiotomografía de arterias pulmonares, una TVP confirmada por Doppler venoso y cinco con alta sospecha de TEP, pero sin confirmación imagenológica). El 58% eran mujeres y la edad promedio fue de 62,5 años (\pm 18,6 años); las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). De los pacientes estudiados, 2,3% sufrieron eventos tromboembólicos previos. El 25,1% de los pacientes ingresó a UCI, el 18,9% requirió ventilación mecánica invasiva (VMI); al 76,6% se le prescribió corticoides. La mortalidad por COVID-19 estudio fue de 18,1% (95 pacientes) (tabla 1).

Al analizar los factores que se relacionan con las complicaciones tromboembólicas, los valores de dímero D elevado ($>$ 1.000 mcg/dL), no se encontró asociación con la presentación de ETV ($p = 0,156$). Los valores de troponina I positiva al ingreso ($>$ 0,03 ng/mL) y la trombocitopenia mostraron un incremento de 1,05 veces el riesgo de ETV (tabla 2).

En el modelo de regresión de Cox se encontró que el grupo de pacientes con ETV previo tuvieron 10,01 veces más complicaciones tromboembólicas, con respecto a quienes no tenían el antecedente ajustado a las demás variables.

En aquellos que tenían valores positivos de troponina I y trombocitopenia se observó un aumento 4,07 y 6,47 veces la velocidad de la aparición de ETV, respectivamente, al ser ajustado por el resto de variables. A pesar de que la variable edad no fue significativa, los estimadores se ajustaron por dicha variable para controlar un posible efecto confusor (tabla 3). Las curvas de supervivencia de ETV estratificado por troponina I positiva y trombocitopenia se muestran en las figuras 1 y 2, respectivamente.

Discusión

En este estudio se identificaron algunos factores de riesgo para ETV en adultos hospitalizados con COVID-19 en una institución de tercer nivel. La proporción de ETV en nuestro estudio fue del 3% comparable con publicaciones como la de Dalager-Pedersen et al.²³ y Rali et al.²⁴. Sin embargo, la frecuencia de ETV fue mucho más baja que en las observadas en otras cohortes^{15,25-30}. Esto sugiere un subdiagnóstico de estos eventos, que podría relacionarse a limitaciones en los recursos durante la pandemia (escaso personal de salud, sobrecarga laboral, etc.), o a inestabilidad del paciente, entre otros, lo que lleva a pensar en la necesidad de nuevas estrategias diagnósticas de fácil acceso y a la cabecera del paciente como la ecocardiografía, que posibilita la detección de signos indirectos de TEP y facilita la búsqueda activa de este tipo de complicaciones.

En concordancia con nuestros hallazgos, varios estudios no encontraron asociación entre la edad y el riesgo de presentar ETV^{25,26,28,31}, sin embargo, Cui et al.³² y Klok et al.¹³ reportaron que a mayor edad se incrementa la probabilidad de padecer de ETV. Esta discrepancia podría atribuirse, por un lado, a una mayor incidencia de ETV en tales estudios, en comparación con nuestra cohorte y, por otro lado, a que solo incluyeron pacientes hospitalizados en UCI, con mayor riesgo de base, de presentar ETV en COVID-19^{15,25,33} y añade morbilidad en los pacientes con mayor edad.

En nuestra cohorte, el antecedente de enfermedad neoplásica, un clásico factor de riesgo para enfermedad tromboembólica, no mostró asociación con ETV en pacientes con infección por SARS-CoV-2, hallazgo compatible con otras cohortes^{25,26}. Aunque una baja frecuencia de neoplasias en nuestra población impide sacar conclusiones, es posible que el mecanismo para activar los factores de la coagulación podría diferir entre enfermedades.

Otros reportes no han evidenciado relación entre antecedentes como obesidad, EPOC, HTA, DM^{25,26,34}, enfermedad cerebrovascular, fibrilación auricular, ERC y cáncer activo²⁶ con los ETV en pacientes hospitalizados por COVID-19; sin embargo, algunos estudios reportan que la FA, ECV²⁵, HTA y ERC¹⁵ podrían ser factores de riesgo para presentar ETV.

Nuestra cohorte evidenció asociación entre eventos tromboembólicos previos con el riesgo de presentar ETV durante la hospitalización por COVID-19, aunque este hallazgo no se ha evidenciado en otras cohortes^{25,26,33,35}. Ya se ha reportado, además, la no asociación de ETV con biomarcadores como la ferritina y la DHL³⁶.

Consistente con nuestros resultados, varias cohortes no encontraron asociación del dímero D elevado con ETV en pacientes con COVID-19^{33,36,37}. Una cohorte francesa encontró que el dímero D se asoció a ETV²⁵, al igual que otros

Tabla 1 Características de la población		
Variable	n	%
Sexo		
Masculino	217	41,3
Edad \bar{x} , (\pm DE)	62,5	(\pm 18,6)
Diagnóstico		
IgM/Ag - Imagen (+)	105	20
RT-PCR (+)	420	80
Comorbilidades		
HTA	251	47,8
Diabetes	120	22,9
Fibrilación auricular	13	2,5
Insuficiencia cardíaca	24	4,6
EPOC	78	14,9
ERC	38	7,2
EVC	14	2,7
Enfermedad coronaria	23	4,4
EVP	11	2,1
Obesidad	58	11
Cáncer activo	13	2,5
ETV previo	12	2,3
Enfermedad reumática	13	2,5
Medicamentos		
ASA	43	8,2
Clopidogrel	6	1,1
NOAC	17	3,2
Warfarina	3	0,6
Paraclínicos		
Dímero D Me (Q1-Q3)	496	(273-1.093)
Ferritina Me (Q1-Q3)	766	(377-1.277)
Troponina I Me (Q1-Q3)	0,01	(0,00-0,02)
LDH Me (Q1-Q3)	353	(275-455)
Leucocitos Me (Q1-Q3)	8.144	(5.951-11.495)
Plaquetas Me (Q1-Q3)	225.637	(162.750-275.250)
PAFI Me (Q1-Q3)	214	(157-274)
TAC de tórax simple n (%)	91	17,3
Angiotomografía n (%)	44	8,4
Otras terapias		
VMI n (%)	99	18,9
VMNI n (%)	48	9,1
Vasoactivos n (%)	71	13,5
Otros tratamientos		
Corticoides n (%)	402	76,6
Antibiótico n (%)	344	65,5
Sitio de hospitalización		
Sala general n (%)	351	66,9
UCE n (%)	42	8
UCI n (%)	132	25,1
Estado final		
Alta médica n (%)	355	67,6

Tabla 1 (continuación)

Variable	n	%
Muerte n (%)	95	18,1
Remisión n (%)	75	14,3
Tiempo de hospitalización (días) Me (Q1-Q3)	4	(3-7)
Desenlace compuesto n (%)	16	3
TEP n (%)	10	1,9
TVP n (%)	1	0,2
Casos sospechosos de TEP n (%)	5	1

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus tipo 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; EVC: enfermedad cerebrovascular; EVP: enfermedad vascular periférica; ETV: eventos tromboembólico previo; ASA: ácido acetilsalicílico; NOAC: nuevos anticoagulantes orales; LDH: lactato deshidrogenasa; PAFI: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; UCE: Unidad de Cuidados Especiales; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; DE: desviación estándar.

Tabla 2 Características de los pacientes hospitalizados por COVID-19

Variable	Total n (%) n = 525	Desenlace compuesto n (%)		RR	IC 95%		
		Sí (n = 16)	No (n = 509)		Inf	Sup	p
Sexo							
Masculino	308 (58,7)	12 (75)	296 (58,2)	1,02	0,992	1,05	0,178
Edad (> 65 años)	231 (44)	9 (56,3)	222 (43,6)	1,02	0,984	1,05	0,316
HTA	251 (47,8)	9 (56,3)	242 (47,5)	1,01	0,98	1,04	0,492
DM	120 (22,9)	6 (37,5)	114 (22,4)	1,03	0,983	1,07	0,221
Fibrilación auricular	13 (2,5)	0 (0)	13 (2,6)	0,969	0,954	0,984	0,984
Insuficiencia cardíaca crónica	24 (4,6)	0 (0)	24 (4,7)	0,968	0,953	0,984	1
EPOC	78 (14,9)	5 (31,3)	73 (93,6)	1,04	0,982	1,11	0,073
Enfermedad renal crónica	38 (7,2)	1 (6,3)	37 (7,3)	0,995	942	1,05	1
Evento cerebrovascular	14 (2,7)	0 (0)	14 (2,8)	0,969	0,954	0,984	1
Enfermedad coronaria	23 (4,4)	2 (12,5)	21 (4,1)	1,06	0,938	1,21	0,152
Enfermedad vascular periférica	11 (2,1)	1 (6,3)	10 (2)	1,07	0,885	1,29	0,291
Obesidad	58 (11)	0 (0)	58 (11,4)	0,966	0,949	0,982	0,238
ASA	43 (8,2)	1 (6,3)	42 (8,3)	0,992	0,945	1,04	1
Clopidogrel	6 (1,1)	0 (0)	6 (1,2)	0,969	0,954	0,984	1
Warfarina	3 (0,6)	1 (6,3)	2 (0,4)	1,46	0,654	3,24	0,089
Cáncer activo	13 (2,5)	1 (6,3)	12 (2,4)	1,05	0,898	1,23	0,334
Evento tromboembólico previo	12 (2,3)	2 (12,5)	10 (2)	1,17	0,906	1,5	0,048
Enfermedad reumática	13 (2,5)	2 (12,5)	11 (2,2)	1,15	0,911	1,45	0,056
Dímero D (> 1.000 mcg/dL)	125 (27,5)	7 (43,8)	118 (26,9)	0,97	0,927	1,02	0,156
Ferritina (> 300 mg/dL)	332 (80,4)	12 (85,7)	320 (80,2)	0,988	0,949	1,03	1
Troponina I (> 0,03 ngr/mL)	69 (17,8)	5 (41,7)	64 (17)	1,05	0,985	1,13	0,044
LDH (> 220 U/lt)	352 (88,2)	12 (92,3)	340 (88,1)	0,987	0,942	1,03	1
Leucocitos (> 12.000/mm ³)	118	2 (1,7)	116 (98,3)	0,982	0,953	1,01	0,544
Plaquetas (< 150.000/mm ³)	91 (17,8)	6 (6,6)	85 (93,4)	1,05	0,988	1,11	0,047
PAFI (< 100)	67 (13,4)	2 (13,3)	65 (13,4)	1	0,956	1,05	1
VMI	99 (18,9)	9 (56,3)	90 (17,7)	1,08	1,02	1,15	< 0,001
Vasoactivos	71 (13,5)	4 (25)	67 (13,2)	1,03	0,973	1,09	0,252
Corticoides	402 (76,6)	16 (100)	386 (75,8)	1,04	1,02	1,06	0,03
Antibióticos	344 (65,5)	11 (68,8)	333 (65,4)	1	0,974	1,04	0,783
Hospitalización (UCI/UCE)	174 (33,1)	11 (68,8)	163 (32)	1,05	1,01	1,1	0,002

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus tipo 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ASA: ácido acetilsalicílico; LDH: lactato deshidrogenasa; PAFI: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; VMI: ventilación mecánica invasiva; UCE: Unidad de Cuidados Especiales; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 3 Regresión de Cox - Complicación tromboembólica venosa

VARIABLES	HR crudo [IC 95%]	p	HR ajustado [IC 95%]	p
ETV previo	13,06 (2,77-61,59)	0,001	11,01 (1,06-114,87)	0,045
Troponina I (positiva)	3,22 (1,02-10,16)	0,046	4,07 (1,09-15,18)	0,036
Plaquetas (< 150.000)	3,07 (1,11-8,45)	0,03	6,47 (2,05-20,44)	0,001
Enfermedad reumática	8,03 (1,78-36,15)	0,007	5,85 (0,57-59,55)	0,136
Edad (> 65 años)	1,47 (0,55-3,97)	0,442	0,66 (0,18-2,36)	0,519

ETV: evento tromboembólico previo; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

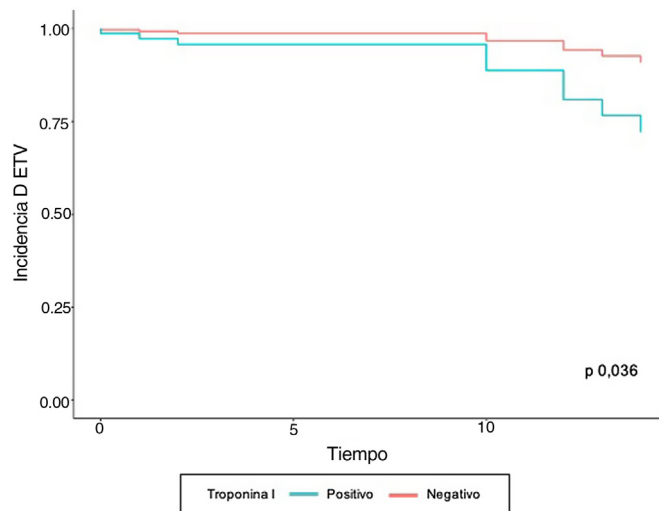


Figura 1 Curva de supervivencia de ETV basada en análisis de Kaplan-Meier, estratificado por pacientes con troponina I positiva.

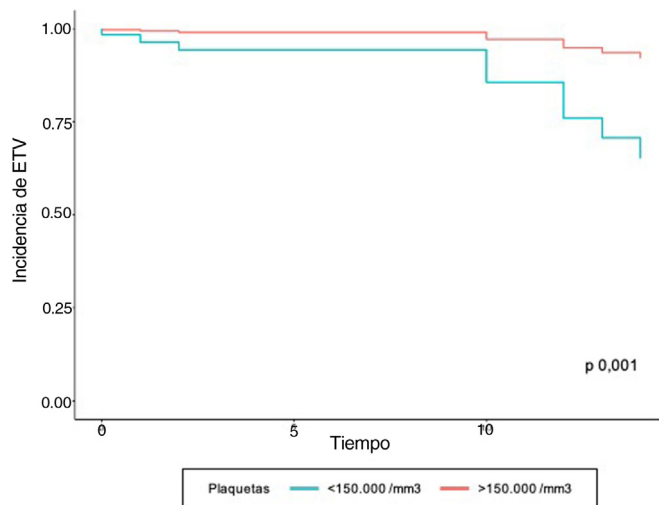


Figura 2 Incidencia de ETV basada en análisis de Kaplan-Meier, estratificado por pacientes con trombocitopenia (< 150.000/mm³).

estudios observacionales^{15,26,28}. Los elevados niveles de dímero D al ingreso de la hospitalización en la población francesa, limitan la comparabilidad con este estudio donde la mediana era más baja. Los niveles de dímero D elevados al ingreso, asociado a recuentos normales de plaquetas y tiempos de coagulación sugieren un estado inflamatorio de base secundario a SARS-CoV-2³⁰. En una cohorte donde se

analizó la sensibilidad y especificidad de diferentes niveles de dímero D para el diagnóstico de ETV, se encontró que puntos de corte > 500 µg/L exhibieron alta sensibilidad, pero baja especificidad, y los niveles > 1.000 µg/L redujeron la sensibilidad, lo que en resumen puede limitar su aplicación clínica en la detección de ETV en COVID-19³⁸.

En nuestra cohorte se encontró que la trombocitopenia es un factor asociado a ETV, a diferencia de otros estudios^{25,33} donde la trombocitosis se comportó como un factor de riesgo. Se requieren estudios que evalúen el papel de las plaquetas en este escenario. Se sabe que la trombocitopenia puede ser un signo indirecto del consumo plaquetario secundario a la activación plaquetaria y de la cascada de coagulación, lo que finaliza en la coagulación intravascular diseminada (CID) y, por consiguiente, en eventos tromboembólicos^{35,39–43}.

Este estudio evidenció una asociación de los ETV con los niveles de troponina I positiva al ingreso de la hospitalización por COVID-19, lo que contrasta con los resultados de Loffi et al.²⁶ y Fauvel et al.²⁵, estudios posteriores podrían aclarar el comportamiento de la troponina en el tiempo, de acuerdo al momento de presentación del evento trombótico.

Este estudio fue realizado en una institución de tercer nivel, referencia para pacientes COVID-19 en el municipio de Itagüí, lo que permitió la recolección de un número considerable de sujetos en el período de estudio. El proceso de recolección de información fue acucioso y detallado, además haciendo uso de un instrumento diseñado por los investigadores para recabar datos, todo esto con el fin de disminuir es sesgo de información.

La baja frecuencia de ETV en nuestro estudio podría denotar un alto riesgo de sesgo de clasificación, sin embargo, se usaron definiciones soportadas en las guías internacionales para las variables dependientes e independientes, con el objetivo de minimizar su impacto. Para controlar el sesgo de selección, se incluyeron a todos los pacientes con prueba RT-PCR positiva para SARS-CoV-2, o pruebas inmunológicas (antigénica o serológica) positivas e imágenes diagnósticas (radiografía de tórax/TACAR de tórax/angiotomografía de tórax), que sugieran patrón de neumonía viral; se realizó una verificación cruzada de la información de las pruebas RT-PCR para SARSCoV-2 de la historia clínica y los reportes de la página de SISMUESTRAS y PROLAB, respectivamente.

La baja frecuencia de eventos tromboembólicos se convierte en una limitación, pero permite evidenciar la necesidad de una búsqueda de vigilancia activa de este tipo de complicaciones en los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Pese a las limitaciones dadas por una fuente de información secundaria y el carácter retrospectivo, se resalta como uno de los primeros estudios en la población colombiana, en busca de factores asociados al desarrollo de complicaciones tromboembólicas, abriendo la puerta para futuras investigaciones de carácter prospectivo.

Conclusiones

En esta cohorte de pacientes con neumonía por COVID-19 se encontró una incidencia del 3% de ETV. Se evidenció una fuerte asociación entre el desarrollo de complicaciones tromboembólicas y el antecedente de ETV previo. Así mismo, valores de troponina $\geq 0,03$ ngr/mL y niveles de plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$ guardan relación con la aparición de eventos tromboembólicos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a Clínica Antioquia S.A. de Itagüí por permitir el acceso a las historias clínicas de pacientes atendidos en sus diferentes servicios.

Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- Abuabara-Franco E, Serpa-Díaz D, Leal-Martínez V, Pájaro-Galvis N, Correa-Guerrero J, Rico-Fontalvo J, et al. Anticoagulación en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2020;52:9.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172:577–82.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
- Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;41:1858.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120–8.
- Grimmer B, Kuebler WM. The endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol*. 2017;123:1635–46.
- Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019;181:77–83.
- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1116–20.
- Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–7.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180:934.
- Kefale B, Tegegne GT, Degu A, Tadege M, Tesfa D. Prevalence and Risk Factors of Thromboembolism among Patients With

- Coronavirus Disease-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26, 107602962096708.
16. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013;126:832e13–21.
 17. Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res.* 2018;164:S112–8.
 18. Spyropoulos AC, Lin J. Direct Medical Costs of Venous Thromboembolism and Subsequent Hospital Readmission Rates: An Administrative Claims Analysis From 30 Managed Care Organizations. *J Manag Care Pharm.* 2007;13:475–86.
 19. Monreal M, Agnelli G, Chuang LH, Cohen AT, Gumbs PD, Bauersachs R, et al. Deep Vein Thrombosis in Europe—Health-Related Quality of Life and Mortality. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25, 1076029619883946.
 20. Chuang LH, Gumbs P, van Hout B, Agnelli G, Kroep S, Monreal M, et al. Health-related quality of life and mortality in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study in seven European countries. *Qual Life Res.* 2019;28:2111–24.
 21. Ruppert A, Steinle T, Lees M. Economic burden of venous thromboembolism: a systematic review. *J Med Econ.* 2011;14:65–74.
 22. Al-Hameed FM, Al-Dorzi HM, Qadhi AI, Shaker A, Al-Gahtani FH, Al-Jassir FF, et al. Thromboprophylaxis and mortality among patients who developed venous thromboembolism in seven major hospitals in Saudi Arabia. *Ann Thorac Med.* 2017;12:8.
 23. Dalager-Pedersen M, Lund LC, Mariager T, Winther R, Hellfritsch M, Larsen TB, et al. Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73:2283–93.
 24. Rali P, O’Corragain O, Oresanya L, Yu D, Sheriff O, Weiss R, et al. Incidence of venous thromboembolism in coronavirus disease 2019: An experience from a single large academic center. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9:585–91.e2.
 25. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J.* 2020;41:3058–68.
 26. Loffi M, Regazzoni V, Toselli M, Cereda A, Palmisano A, Vignale D, et al. Incidence and characterization of acute pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A multicenter Italian experience. *PLoS One.* 2021;16:e0245565.
 27. Schiaffino S, Giacomazzi F, Esseridou A, Cozzi A, Carriero S, Mazzaccaro DP, et al. Pulmonary thromboembolism in coronavirus disease 2019 patients undergoing thromboprophylaxis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e24002.
 28. Middeldorp S, Coppens M, Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1995–2002.
 29. Li W, Xu Z, Xiang H, Zhang C, Guo Y, Xiong J. Risk factors for systemic and venous thromboembolism, mortality and bleeding risks in 1125 patients with COVID-19: relationship with anticoagulation status. *Aging.* 2021;13:9225–42.
 30. Sarfraz A, Sarfraz Z, Razzack AA, Patel G, Sarfraz M. Venous Thromboembolism Corticosteroids and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb.* 2021;27, 107602962199357.
 31. Raj K, Chandna S, Doukas SG, Watts A, Jyotheeswara Pillai K, Anandam A, et al. Combined Use of Wells Scores and D-dimer Levels for the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Cureus [Internet].* 2021;13:e17687 [consultado 17 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/68535-combined-use-of-wells-scores-and-d-dimer-levels-for-the-diagnosis-of-deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism-in-covid-19-a-retrospective-cohort-study>.
 32. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1421–4.
 33. Thondapu V, Montes D, Rosovsky R, Dua A, McDermott S, Lu MT, et al. Venous thrombosis, thromboembolism, biomarkers of inflammation, and coagulation in coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9:835–44.e4.
 34. Muñoz-Rivas N, Abad-Motos A, Mestre-Gómez B, Sierra-Hidalgo F, Cortina-Camarero C, Lorente-Ramos RM, et al. Systemic thrombosis in a large cohort of COVID-19 patients despite thromboprophylaxis: A retrospective study. *Thromb Res.* 2021;199:132–42.
 35. 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.* 2020;46:1089–98.
 36. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT, et al. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest.* 2020;158:2130–5.
 37. Rieder M, Goller I, Jeserich M, Baldus N, Pollmeier L, Wirth L, et al. Rate of venous thromboembolism in a prospective all-comers cohort with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:558–66.
 38. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2021;298:E70–80.
 39. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–7.
 40. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2060–3.
 41. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med.* 2012;30:1991–9.
 42. Milbrandt EB, Reade MC, Lee M, Shook SL, Angus DC, Kong L, et al. Prevalence and Significance of Coagulation Abnormalities in Community-Acquired Pneumonia. *Mol Med.* 2009;15:438–45.
 43. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020;30:367–9.