



CARRERA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN CLINICA MEDICA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO



**COVID-19 Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA:
EXPERIENCIA DE UN CENTRO.**

AUTORA: TOMEY FLORENCIA

TUTOR: DR. FINUCCI CURI BALTASAR

COLABORADORES: DRA. CERANA SUSANA

SERVICIO DE CLINICA MEDICA. HOSPITAL PROVINCIAL DE ROSARIO

AÑO 2023

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	5
MATERIAL Y METODOS.....	6
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	27
LIMITACIONES.....	31
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	33

INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 las autoridades chinas informaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la aparición de neumonías atípicas de origen incierto en la ciudad de Wuhan. El 7 de enero de 2020 identificaron el microorganismo causante, un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae denominado SARS-CoV-2.⁽¹⁾ La enfermedad asociada a la infección por el SARS-CoV-2 se ha denominado COVID-19 y abarca desde formas asintomáticas hasta casos graves que evolucionan rápidamente a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con alta mortalidad.⁽²⁻³⁾

Los pacientes con COVID-19 pueden presentar en su evolución diferentes complicaciones, uno de los aspectos más estudiados fue y continúa siendo la coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) que predispone a la aparición de complicaciones trombóticas arteriales y venosas.⁽³⁻⁴⁾ Diferentes reportes han demostrado la alta incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluso a pesar de la tromboprofilaxis, implicando una asociación directa entre COVID-19 y trombosis.⁽⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁾

La ETV comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), tiene una incidencia de 1-2 casos/1000 habitantes/año y es actualmente la tercera causa de muerte cardiovascular, luego de la cardiopatía isquémica y el stroke. Se considera la causa mas frecuente de muerte evitable en los hospitales.⁽¹⁰⁾

La incidencia de ETV en pacientes con COVID-19 varía ampliamente en las diferentes publicaciones, entre 1-6% para pacientes no hospitalizados y entre 8%-37% para TVP, y 7%-35% para TEP en pacientes hospitalizados, siendo particularmente mayor la incidencia de TEP en pacientes con formas criticas de COVID-19.⁽¹¹⁻¹²⁻¹³⁾ El TEP se puede presentar como consecuencia de una TVP o a partir de la formación de trombos in situ, como se ha demostrado en diferentes autopsias, remarcando el concepto de trombosis como una enfermedad vascular lecho-especifica.⁽¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁾

Una única anomalía rara vez es suficiente para causar trombosis. En general, se requiere una combinación de factores. Virchow identificó en 1856 la triada de las causas predisponentes de trombosis: cambios en la coagulabilidad, cambios en la pared vascular y estasis sanguínea. ⁽¹⁰⁻¹⁶⁾

Si bien la respuesta inflamatoria vascular es inicialmente protectora por naturaleza, ya que promueve la remoción de endotoxinas y microorganismos, la inflamación tanto local como sistémica, puede generar un ambiente protrombótico producido por actividad plaquetaria, factor tisular, macropartículas protrombóticas, NETs, moléculas de adhesión, factores hemostáticos y citoquinas proinflamatorias. A estos mecanismos ampliamente estudiados se suma el daño endotelial directo producido por la unión del virus a su receptor ACE II expresado en células alveolares tipo I y tipo II, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos. ⁽¹⁷⁾

Diferentes predictores de ETV y de mortalidad han sido identificados en la COVID-19, como la edad, dímero D (DD), relación neutrófilos-linfocitos (RNL), recuento de linfocitos, entre otros, siendo el DD el mayor predictor de ETV. Estudios retrospectivos demostraron la asociación entre DD y la incidencia de SDRA y mortalidad. ⁽¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁾

Me propongo observar la frecuencia y las características clínicas de trombosis en pacientes con COVID-19 internados en nuestro centro.

OBEJTIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

1. Determinar la frecuencia de ETV en pacientes con diagnóstico de COVID-19 internados en sala general o Unidad de Cuidados Intensivos en un Sanatorio privado de la ciudad de Rosario.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características demográficas, comorbilidades, factores de riesgo de ETV y evolución de los pacientes con COVID-19 y ETV.
2. Establecer la severidad de COVID-19 en los pacientes con ETV, fecha de inicio de síntomas de COVID-19, tiempo hasta desarrollo de trombosis y días de internación.
3. Caracterizar la forma de presentación del ETV, localización y tratamiento recibido.
4. Describir vacunación para COVID-19 entre los pacientes con ETV.
5. Analizar el valor de DD al ingreso y al momento de diagnóstico de la ETV de los pacientes con COVID-19 y ETV.
6. Determinar asociación entre el desarrollo de ETV y la unidad de internación requerida (sala general o UCI) de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y ETV.
7. Evaluar la relación existente entre la evolución de los pacientes con COVID-19 y ETV con factores analíticos al ingreso (DD, ferritina, LDH, PCR, RNL, linfopenia, trombocitopenia, TP y APTT), edad, sexo, severidad de COVID-19 y forma de presentación del ETV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Estudio descriptivo y analítico, observacional, de corte transversal, con recolección de datos de tipo retrospectivo, que incluyó pacientes ingresados consecutivamente con diagnóstico de COVID-19, entre el 01 de junio del 2020 y el 30 de junio del 2021, en sala general y Unidad de Cuidados Intensivos del Sanatorio Británico de la ciudad de Rosario, Santa Fé, Argentina. Cabe destacar que todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19 que requieren internación, por protocolo institucional, reciben HBPM, dosis de trombopprofilaxis (40 mg cada 24 hs y aquellos con IMC>30, 60 mg cada 24 hs), salvo que presenten contraindicaciones. La institución cuenta con 16 camas en Unidad de Cuidados Intensivos, 9 camas de internación transitoria en guardia y 62 camas en sala general de adultos. Del total de camas, durante la pandemia COVID-19, fueron asignadas 10 camas en UCI, 30 camas en sala general y 9 camas en guardia para pacientes con COVID-19.

Población y selección de muestras:

- **Criterios de inclusión:** Pacientes de ambos sexos mayores a 18 años, con diagnóstico de COVID-19 por PCR o test rápido, que cursen internación en sala general o en Unidad de Cuidados Intensivos y que presenten diagnóstico confirmado de ETV al ingreso o durante la internación.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes menores de 18 años, que no tengan infección documentada de COVID-19, que hayan presentado diagnóstico de ETV previo a la internación o diagnóstico clínico no confirmado por estudios por imágenes y pacientes ingresadas en el servicio de Obstetricia.

Intervenciones: Revisión de historias clínicas informatizadas, con datos registrados por el médico tratante.

Definiciones:

- 1) **COVID-19:** Enfermedad producida por el coronavirus denominado SARS-CoV2 confirmada por técnica de PCR (real time) o test rápido (antigenemia) mediante muestras de hisopado nasal o nasofaríngeo.
- 2) **Severidad de COVID-19:** Determinada por criterio de médico tratante. Según clasificación de OMS:
 - **Enfermedad leve:** Paciente sintomático que no presenta neumonía vírica ni hipoxia.
 - **Enfermedad moderada:** Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular $SpO_2 \geq 90\%$ con aire ambiente.
 - **Enfermedad grave:** Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o $SpO_2 < 90\%$ con aire ambiente.
 - **Enfermedad crítica:** definido por los criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis, shock séptico u otras afecciones que normalmente requerirían la provisión de terapias de soporte vital, como ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o vasopresores.
- 3) **Enfermedad tromboembólica venosa:** se considerarán la TVP y el TEP.

- 4) **Tromboembolismo pulmonar:** diagnosticado a partir de angiografía por tomografía computarizada mediante la identificación de defectos de relleno a nivel del tronco de la arteria pulmonar, arterias lobares, segmentarias o subsegmentarias.
- 5) **Trombosis venosa profunda:** diagnosticada a partir de ecodoppler venoso. Cabe mencionar que a todo paciente con diagnóstico de TEP se solicitó ecodoppler venoso de miembros inferiores.
- 6) **Factores de riesgo para ETV:** es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer en este caso ETV, a saber:
- **Antecedente de ETV.**
 - **Tabaquismo.**
 - **Obesidad.**
 - **Trombofilia.**
 - **Consumo de anticonceptivos o terapia de reemplazo hormonal.**
 - **Neoplasia activa:** diagnóstico dentro de los 3 meses o estando en tratamiento con quimioterapia, radioterapia o tratamiento hormonal.
 - **Cirugía mayor:** anestesia general mayor a 30 minutos en los 2 meses previos al diagnóstico de ETV.
 - **Cirugía ortopédica de cadera o rodilla.**
 - **Inmovilización:** reposo en cama mayor o igual a 3 días.
 - **Síndrome nefrótico.**
 - **Enfermedades inflamatorias crónicas.**
- 7) **Dimero D:** Péptido que proviene de la acción de la plasmina sobre la malla de fibrina estabilizada y acumulada en algún sector del árbol vascular. Su presencia en plasma es un marcador de la formación de trombo. Es un marcador sensible para el diagnóstico de ETV pero tiene baja especificidad. Se realiza mediante método cuantitativo inmunoturbidimétrico, expresado en ug/mL UEF. Punto de corte, valor normal: menor a 0.5 ug/ml UEF.

8) Variables analíticas: Las variables tenidas en cuenta para el presente trabajo, además del dímero D, fueron:

- **Proteína C reactiva:** en mg/L. Aumentada: mayor a 5.
- **Ferritina:** en ng/ml. Aumentada: mayor a 275.
- **LDH:** en UI/L. Aumentada: mayor a 225.
- **Linfopenia:** Recuento de linfocitos menor a 1000/mm³.
- **Relación neutrófilos/linfocitos:** Alto riesgo: mayor a 3.
- **Plaquetopenia:** Recuento de plaquetas menor a 150.000/mm³.
- **TP:** Prolongado: mayor a 12''.
- **APTT:** Prolongado: mayor a 30''.

9) Escala PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) simplificada para la estratificación pronóstica de TEP: Incluye factores de riesgo independientes relacionados con mortalidad a 30 días: Bajo riesgo: 0 puntos. Alto riesgo: mayor o igual a 1 punto.

- **Edad mayor a 80 años: 1 punto.**
- **Historia de cáncer: 1 punto.**
- **EPOC: 1 punto.**
- **FC > 100 lpm: 1 punto.**
- **PAS < 100 mmHg: 1 punto.**
- **SatO₂ < 90%: 1 punto.**

Variable	Descripción	Clasificación
Edad	Valor entero	Cuantitativa discreta
Genero	Femenino/Masculino	Cualitativa nominal
Comorbilidades	HTA, DBT, obesidad, ICC, CI, ERC, EPOC, neoplasia	Cualitativa nominal
Factores de riesgo de ETV	Antecedente de ETV, tabaquismo, obesidad, trombofilia, consumo de anticonceptivos o TRH, neoplasia activa, cirugía reciente, inmovilización, síndrome nefrótico, EII.	Cualitativa nominal
Forma de presentación de ETV	TEP – TVP – TEP+TVP	Cualitativa nominal
TEP: localización	Principal, segmentaria o subsegmentaria. Unilateral - bilateral	Cualitativa nominal
TVP: localización	Miembros superiores, miembros inferiores, otros. Unilateral - bilateral	Cualitativa nominal
Severidad de COVID-19	Leve, moderada, grave o critica	Cualitativa nominal
Unidad de internación	Sala – Unidad de Cuidados Intensivos	Cualitativa nominal
Fecha de inicio de síntomas de COVID-19	Número entero	Cuantitativa discreta
Fecha de internación	Número entero	Cuantitativa discreta
Fecha de diagnóstico de ETV	Número entero	Cuantitativa discreta
Fecha de alta u óbito	Número entero	Cuantitativa discreta
Días de internación	Número entero	Cuantitativa discreta
Tiempo desde FIS hasta trombosis	Número entero	Cuantitativa discreta
Tiempo desde FIS hasta internación	Número entero	Cuantitativa discreta
Tiempo desde internación hasta trombosis		
Tratamiento anticoagulante en la internación	HBPM – Heparina sódica - Trombosis	Cualitativa nominal
Tratamiento anticoagulante al alta	HBPM – Acenocumarol – Warfarina - Rivaroxaban – Apixaban - Dabigatran	Cualitativa nominal
Dimero D al ingreso	Número entero	Cuantitativa discreta
Dimero D al momento de diagnostico del ETV	Número entero	Cuantitativa discreta
Recuento de neutrófilos	Número entero	Cuantitativa discreta
Recuento de linfocitos	Número entero	Cuantitativa discreta
Relación neutrófilos linfocitos	Número entero	Cuantitativa discreta
Tiempo de protrombina	Número entero	Cuantitativa discreta

Tiempo parcial de tromboplastina activada	Número entero	Cuantitativa discreta
Ferritina	Número entero	Cuantitativa discreta
LDH	Número entero	Cuantitativa discreta
PCR	Número entero	Cuantitativa discreta
Score PESI simplificado	Bajo riesgo Alto riesgo	Cualitativa nominal
Vacuna COVID-19	Si (especificar nombre) No	Cualitativa nominal
Evolución	Alta u óbito	Cualitativa nominal
Causa de óbito	Especificar	Cualitativa nominal

Análisis estadístico: Para el análisis se utilizó el software SPSS, versión 18. Inicialmente se realizó un análisis descriptivo univariado. Dicho análisis consta de tablas con estadísticos descriptivos de resumen, tablas de frecuencias y gráficos. Desde este análisis se procedió con el análisis bivariado. Las variables analíticas necesitaron ser categorizadas y para ello se considero la media aritmética o la mediana, dependiendo de la forma de la distribución. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias relativas, mientras que las variables cuantitativas, ante distribuciones simétricas se optó por la media con desvío estándar, mientras que ante las asimétricas se consideró a la mediana con rango intercuartil. En ambos casos se informó valor mínimo y máximo.

Para el análisis inferencial de las variables cuantitativas se llevó a cabo el test de diferencias de proporciones y se usó la estadística normal estándar llamada Z. Para las variables categóricas, se llevo a cabo el test de independencia de asociación y para este se usó la estadística Chi-cuadrado. En todos los casos se confirmó que pudiera aplicarse corroborando el valor de las frecuencias esperadas. El valor de significación estadística fue establecido para un valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas: El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación médica que involucra a participantes humanos. El trabajo fue aprobado por el Comité de Docencia y Ética en investigación del Sanatorio Británico previo a su realización.

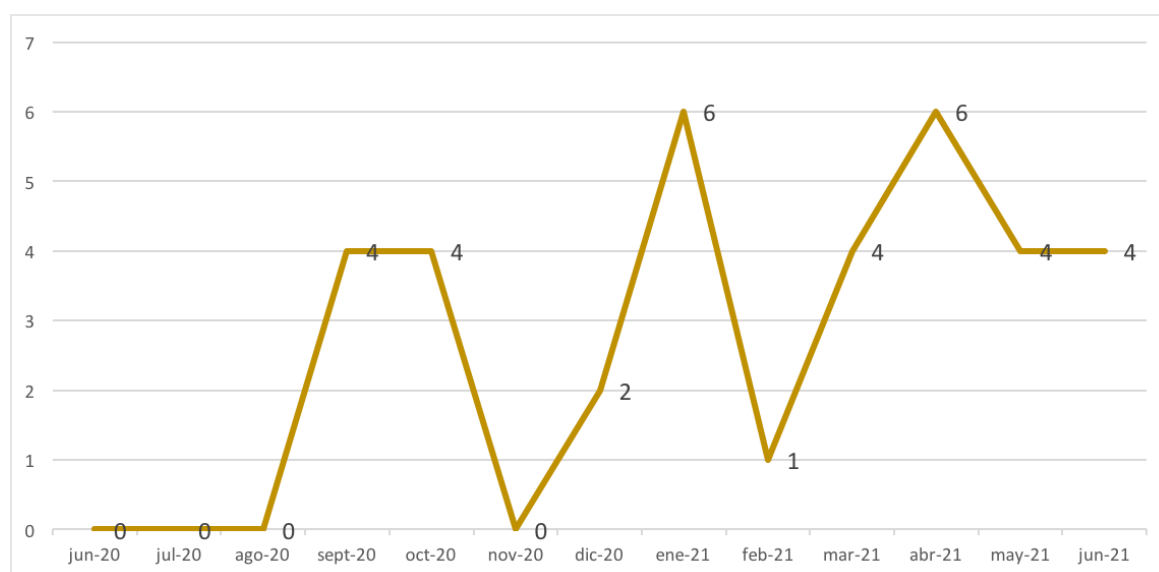
RESULTADOS

Características clínicas de la población:

En el periodo de tiempo comprendido entre el 1° de junio de 2020 y el 30 de junio de 2021, 409 pacientes con diagnóstico de COVID-19 requirieron internación en el Sanatorio Británico de la ciudad de Rosario. De ellos, 35 pacientes presentaron diagnóstico de ETV, representando el 8.55% de la población de COVID-19.

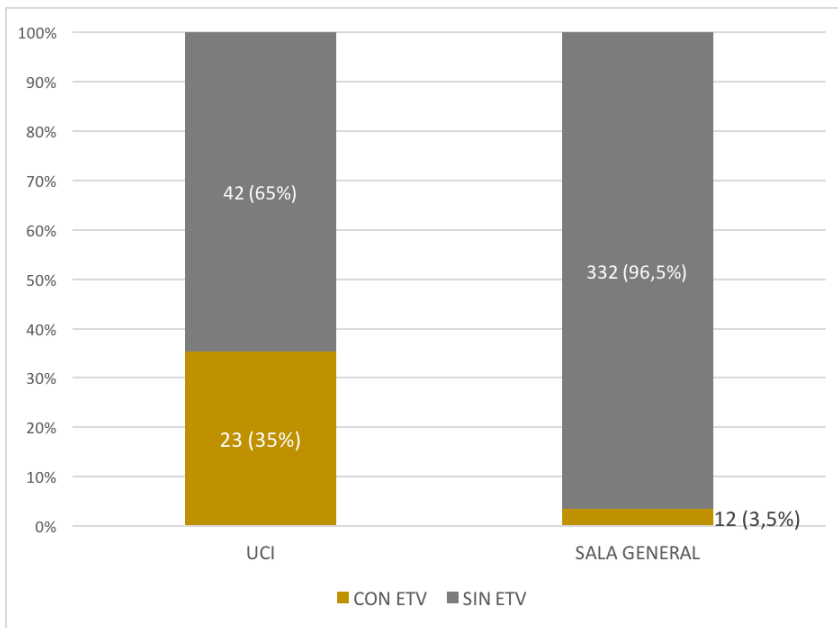
Los mayores registros de diagnóstico de ETV se ubicaron en 3 momentos específicos: septiembre-octubre de 2020, diciembre-enero 2021 y abril-mayo 2021 (*gráfico 1*). El 71.42% de los diagnósticos de ETV se realizaron en el periodo de tiempo comprendido entre enero y mayo de 2021.

Gráfico 1: Distribución por meses de los diagnósticos de ETV incluidos en el estudio



Del total de pacientes con COVID-19, 65/409 (16%) requirieron internación en UCI y 344/409 (84%) sala general. En el siguiente gráfico (*gráfico 2*) podemos observar los casos de ETV (n:35) entre los pacientes con diagnóstico de COVID-19 según requerimiento de internación en UCI o sala general.

Gráfico 2: Casos de COVID-19 y ETV según lugar de internación



Los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y ETV presentaron una edad mediana de 67 años, con un mínimo de 24 años y un máximo de 86 años, IQR: 18,5 (*gráfico 3 y 4*). 23/35 (65%) pacientes fueron hombres y 12/35 (35%) pacientes mujeres.

Gráfico 3: Box Plot de edad de pacientes con COVID-19 y ETV:

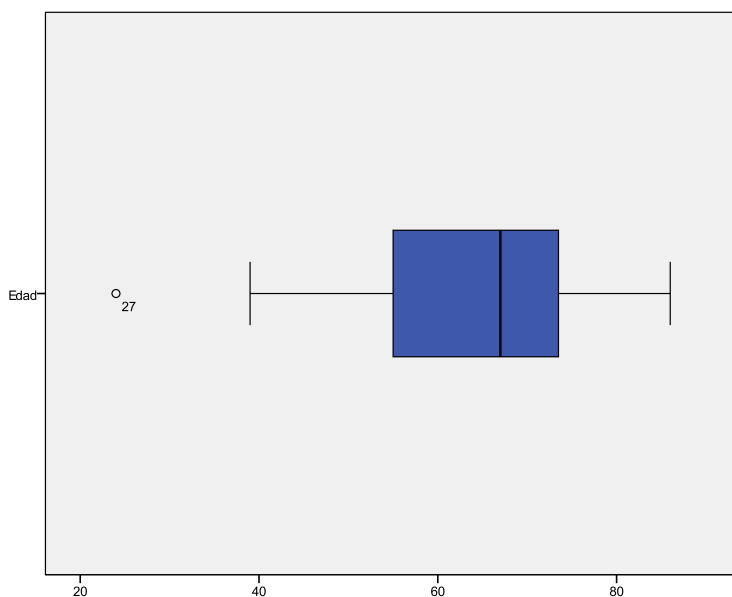
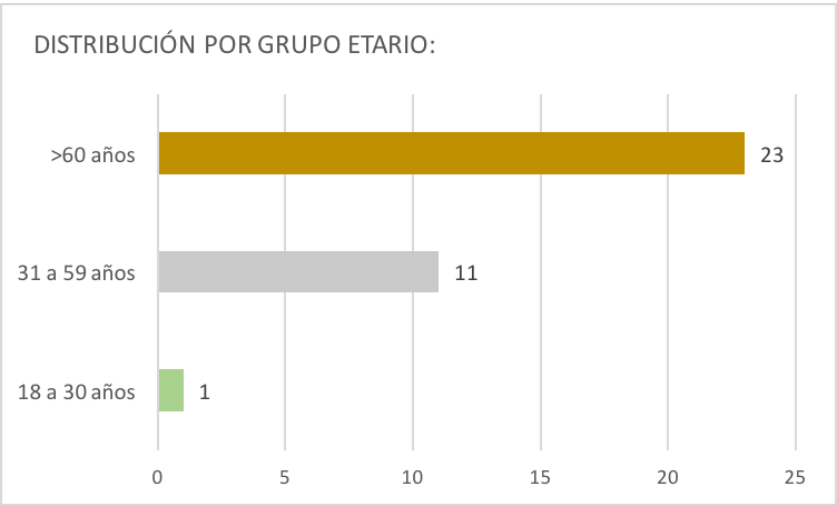
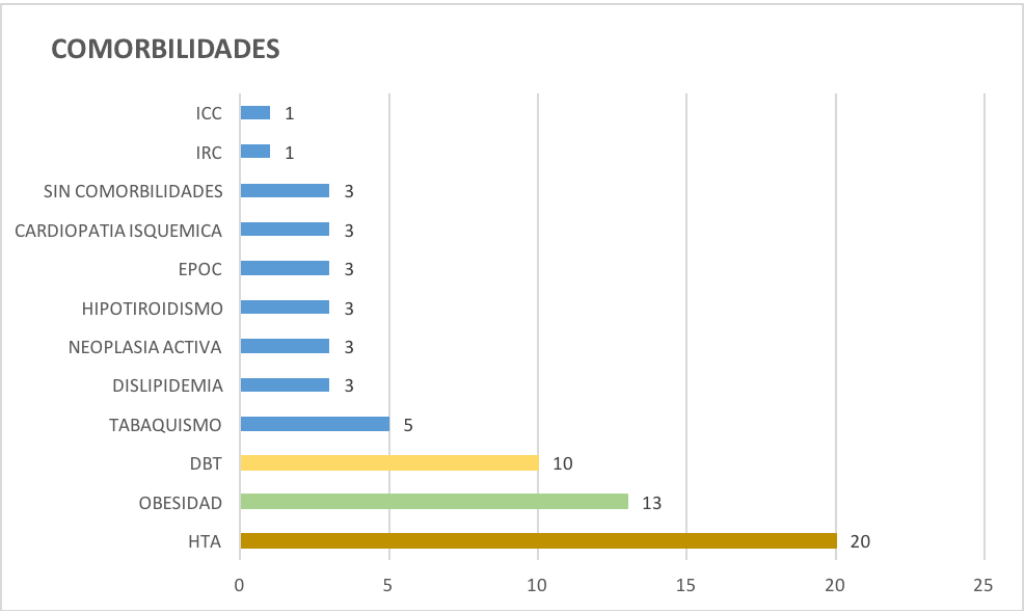


Gráfico 4: Distribución por grupo etario de pacientes con COVID-19 y ETV



En cuanto a las comorbilidades, HTA fue la mas frecuentemente observada (20/35) seguida por obesidad (13/35), DBT (10/35), tabaquismo (5/35) y en menor medida otras comorbilidades como se detalla en el *gráfico 5*.

Gráfico 5: Comorbilidades de pacientes con COVID-19 y ETV



Al considerar los factores de riesgo asociados a ETV, obesidad fue el factor mas frecuentemente observado (13/35), seguido por tabaquismo (5/35) y en menor medida otros factores como se detalla en la *tabla 1*. Cabe destacar que 16/35 pacientes presentaban únicamente enfermedad por COVID-19 como factor asociado.

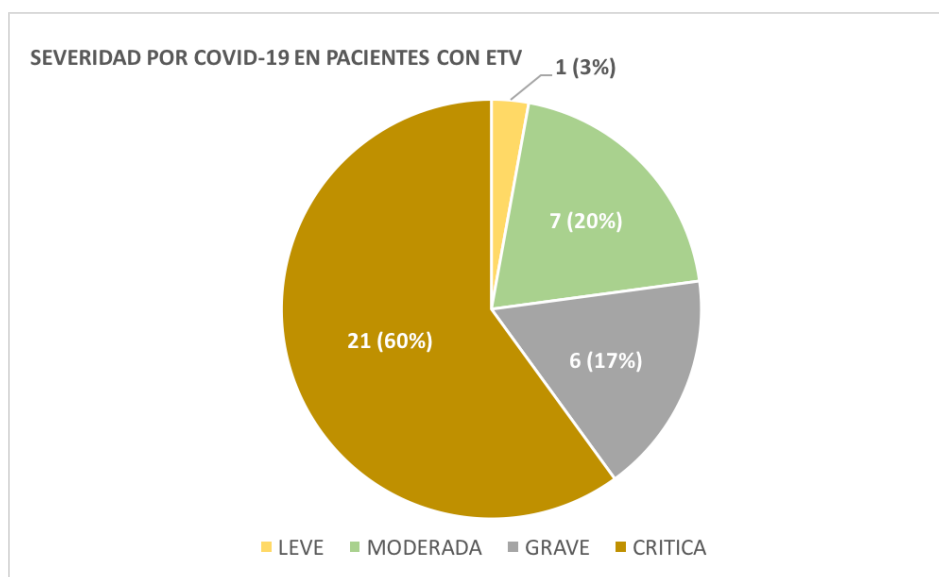
Tabla 1: Factores de riesgo de ETV en pacientes con COVID-19 y ETV

FR ASOCIADOS A ETV	n
SIN FR ASOCIADO	16
OBESIDAD	13
TABAQUISMO	5
NEOPLASIA ACTIVA	3
EPOC	3
CIRUGIA	1

La mediana de tiempo entre fecha de inicio de síntomas (FIS) de COVID-19 y fecha de internación fue de 8 días (IQR: 5, mínimo de 3 y máximo de 43). La mediana de tiempo entre FIS de COVID-19 y diagnóstico del ETV fue de 14 días (IQR: 6.5, mínimo de 5 y máximo de 43). La mediana de tiempo entre fecha de internación y diagnóstico de ETV fue de 6 días (IQR:-8.5, mínimo de 0 y máximo de 29). En 10/35 pacientes se realizó diagnóstico de ETV al ingreso a internación.

Con respecto a la severidad de la enfermedad por COVID-19, 21/35 (60%) con ETV presentaron forma critica. Las diferentes frecuencias se presentan en el *gráfico 6*.

Gráfico 6: Severidad por COVID-19 en pacientes con ETV



17/21 pacientes con ETV y COVID-19 crítica, requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM) y 4/21 ventilación no invasiva. De los pacientes con ETV y COVID-19 moderada y grave, 11/13 requirieron oxigenoterapia.

La mediana de días de internación fue de 12 días (IQR: 9.5, mínimo de 6 y máximo de 95); para los pacientes que requirieron UCI fue de 23 días (IQR: 9.5, mínimo de 6 y máximo de 95) y para los pacientes que requirieron internación en sala general fue de 17 días (IQR: 7.5, mínimo de 8 y máximo de 24 días). La mediana de días de internación para los pacientes con formas crítica fue de 24 días (IQR: 10, mínimo de 7 y máximo de 95), para los pacientes con formas grave fue de 18 días (IQR: 6.75, mínimo de 13 y máximo de 24), para los pacientes con formas moderada fue de 15 días (IQR: 4.5, mínimo de 8 y máximo de 23) y para el paciente con forma leve fue de 6 días.

El ETV más frecuente fue TEP sin TVP en 25/35 pacientes (71%), mientras que 6/35 pacientes (17%) presentaron TVP aislada y 4/35 pacientes (12%) TVP más TEP. En la *tabla 2 y 3* se presenta la descripción de los eventos trombóticos según localización. Con respecto a la TVP en miembros inferiores, 1 paciente presentó TVP bilateral y la presentación de TEP fue bilateral en 17 pacientes.

Cabe destacar que de los pacientes con TEP con afectación de arteria principal, 3 pacientes presentaron imagen característica por TAC en silla de montar.

Tabla 2: Localización de TVP:

LOCALIZACIÓN TVP	n: 10
MIEMBROS INFERIORES	n: 8
VENA PORTA	n: 1
TBCI	n: 1

TBCI: tronco braquiocefálico izquierdo.

Tabla 3: Localización de TEP:

LOCALIZACIÓN TEP	n: 29
RAMAS SEGMENTARIAS Y SUBSEGMENTARIAS	n: 15
PRINCIPAL Y SEGMENTARIAS	n: 9
PRINCIPAL	n: 5

Al ingreso a internación la totalidad de los pacientes recibieron tromboprofilaxis. Durante la internación se utilizó HBPM como tratamiento anticoagulante en 30 pacientes, HNF en 5 pacientes y trombolisis mecánica y farmacológica, en 1 paciente.

En la siguiente tabla podemos observar el tratamiento anticoagulante utilizado al alta en los 20 pacientes que sobrevivieron. (*tabla 4*)

Tabla 4: Tratamiento anticoagulante al alta

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE AL ALTA	n:20
ACENOCUMAROL	10
APIXABAN	4
RIVAROXABAN	3
DABIGATRAN	3

De los 35 pacientes con COVID-19 y ETV, 4 pacientes habían recibido 1 dosis de vacuna para COVID-19 (Sputnik) previo a la internación. De ellos, 2 fallecieron y el tiempo entre aplicación y

FIS fue de 13 y 15 días. De los 2 pacientes que no fallecieron y recibieron al menos 1 dosis de vacuna, el tiempo entre aplicación y FIS fue de 25 y 58 días.

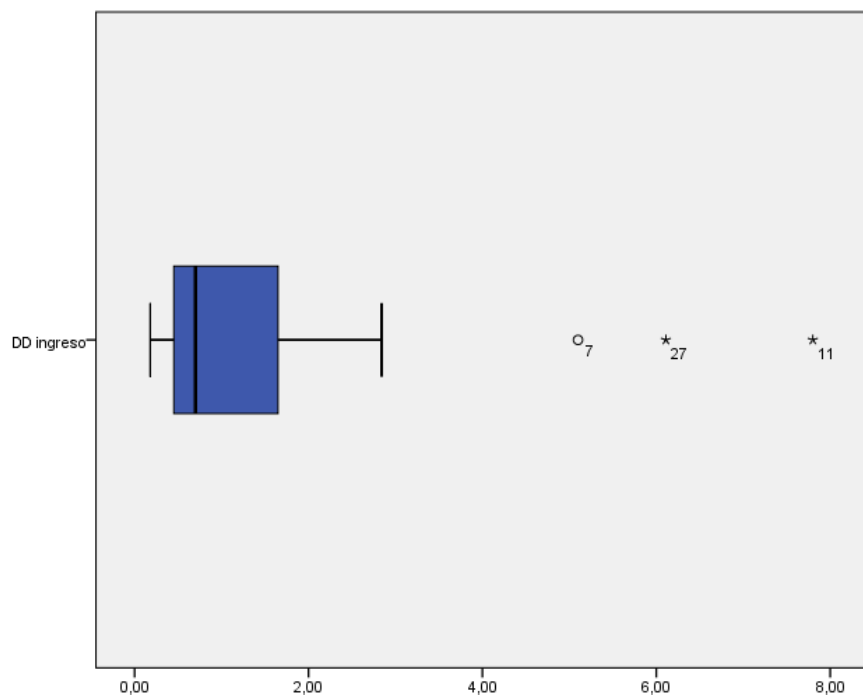
Variables analíticas:

En 33/35 pacientes se realizó dosaje de DD al ingreso. 21/33 (63%) presentó valor de DD mayor a 0.50 ug/mL UEF y 12/33 (37%) presentó valor de DD mayor a 1 ug/mL UEF al ingreso.

Siendo la distribución de esta variable asimétrica hacia la derecha, se calculó la mediana que fue de 0.70 ug/mL UEF (IQR: 1.2); el 50% de los pacientes presentó DD entre 0.18 y 0.70 y el 50% restante entre 0.70 y 7.80 (*gráfico 6*). Hay tres pacientes que presentaron valores de DD extremadamente diferentes de 5.1, 6.1 y 7.8.

La mediana de DD al ingreso entre los pacientes con cuadros leve, moderado, grave y crítico fue de 0.35 ug/mL UEF, 1.1 ug/mL UEF (IQR:1.25), 0.85 ug/mL UEF (IQR:1.22) y 1.45 ug/mL UEF (IQR: 1.22), respectivamente.

Gráfico 6: Box plot para DD ingreso de pacientes con COVID-19 y ETV



En 30/35 pacientes se realizó dosaje de DD al momento del diagnóstico del ETV. Todos los pacientes con ETV presentaron DD mayor a 0.50 ug/mL UEF al momento del diagnóstico del ETV, siendo la mediana de 8.42 ug/mL UEF, IQR: 1.22 (mínimo de 2.2 y máximo de 65).

En los pacientes con TVP (6/35) la mediana de DD al momento del diagnóstico del evento trombotico fue de 7.94 ug/mL UEF (IQR: 4.77), en los pacientes con TEP sin TVP (25/35) fue de 8.5 ug/mL UEF (IQR: 1.22), y en los pacientes con TEP más TVP (4/35) fue de 11.47 ug/mL UEF (IQR: 10.79).

En la siguiente tabla se presentan las diferentes variables analíticas al ingreso de los pacientes con COVID-19 y ETV con su medida de tendencia central, medida de dispersión, mínimo y máximo. (tabla 5)

Tabla 5: Variables analíticas al ingreso de pacientes con COVID-19 y ETV:

VARIABLE	MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL	MEDIDA DE DISPERSION	MINIMO	MAXIMO
PLAQUETAS (cel/mm3)¹	227942	82500	50000	413000
NEUTROFILOS (cel/mm3)²	8769	4435.5	2376	26362
LINFOCITOS (cel/mm3)²	713	700.5	104	2492
RNL²	13.28	21.18	2,57	49
TP (seg)¹	10.2	0.40	10	11
APTT (seg)¹	29.42	0.81	28	30
LDH (UI/L)¹	687	427	310	1150
PCR (mg/L)²	92	150.5	14	295
FERRITINA (ug/mL)²	1007	2286	272	7011

1. Medida de tendencia central: media y medida de dispersión: desvío estándar.

2. Medida de tendencia central: mediana y medida de dispersión: rango intercuartil.

Evolución y análisis inferencial:

La incidencia de ETV en pacientes con COVID-19 y requerimiento de UTI fue del 35% vs del 3.5% entre los pacientes con COVID-19 y requerimiento de internación en sala general, con una relación estadísticamente significativa ($p=0.00001$).

15/35 (42.9%) de los pacientes con COVID-19 y ETV fallecieron. Dado que la edad de los pacientes presenta una distribución asimétrica a la izquierda se considera la edad mediana (67 años) para categorizar esta variable. En el grupo de pacientes con edad igual a la mediana o por debajo se observa que el 42.1% fallece, mientras que este porcentaje en el grupo de los pacientes con edades por encima de los 67 años es 43.1%. (tabla 6, gráfico 7).

El 66.7% de las mujeres internadas recibe el alta, mientras que este porcentaje en el grupo de hombres es del 52.2%. No se encontró relación estadísticamente significativa entre edad y evolución ($p=0.922$) y entre genero y evolución ($p=0.411$).

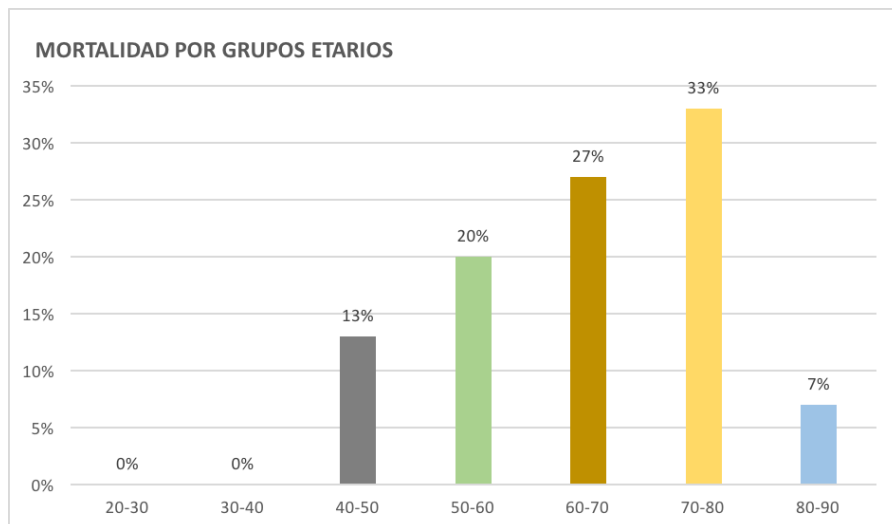
Tabla 6: Tabla de contingencia para evolución según edad (mayor versus menor o igual a la mediana de edad)

Tabla de contingencia Edad Mediana * Evolución

Recuento

		Evolución		
		ALTA	OBITO	
Edad Mediana	menor igual a 67 años	11	8	19
	% sobre el total	31.4	22.9	54.3
	% por fila	57.9	42.1	100.0
	mayor a 67 años	9	7	16
	% sobre el total	25.7	20.0	45.7
	% por fila	56.3	43.7	100.0
Total		20	15	35
% sobre el total		57.1	42.9	100.0

Gráfico 7: Mortalidad por grupos etarios de pacientes con COVID-19 y ETV



13/15 (93.3%) de los pacientes fallecidos presentó TEP como forma de presentación de ETV. (*gráfico 8*). No se puede llevar adelante el test para estudiar la asociación entre forma de ETV y la evolución ya que el 66.7% de las frecuencias esperadas es inferior a 5.

Se realizó la determinación del score PESI simplificado en pacientes con TEP (29/35), siendo de bajo riesgo en 4/29 pacientes (14%) y de alto riesgo en 25/29 pacientes (86%). De los pacientes con bajo riesgo, el 100% fue dado de alta, mientras que de los pacientes con alto riesgo, 13/25 (52%) fallecieron.

La mortalidad de los pacientes con ETV ingresados en UCI fue del 65% (15/23), mientras que de los pacientes ingresados a sala general fue del 0% (0/12). (*gráfico 9*)

Gráfico 8:

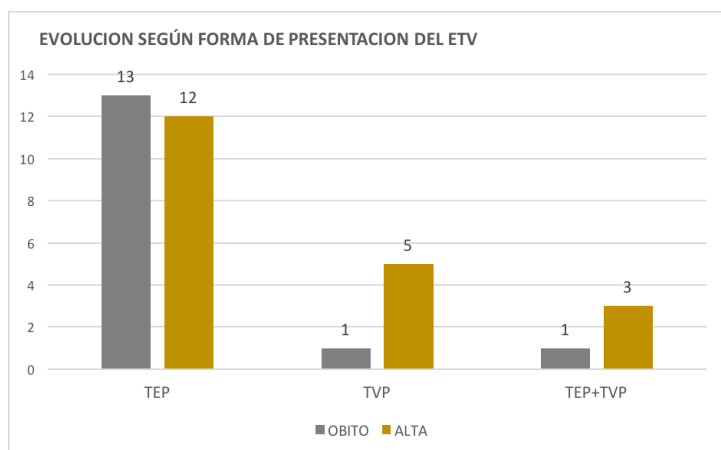
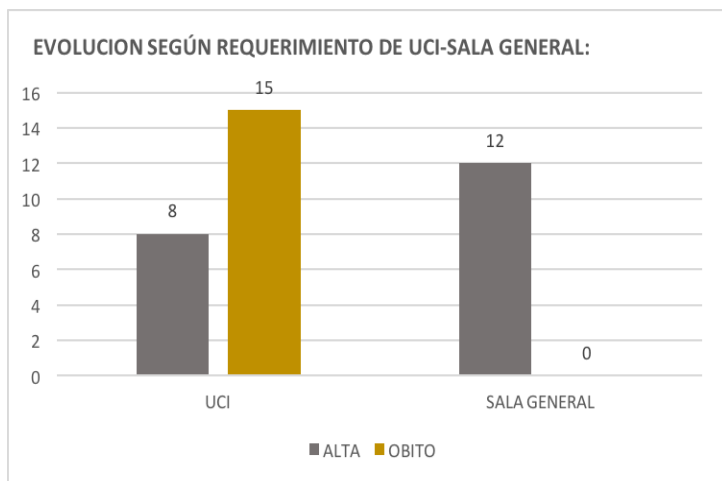


Gráfico 9:

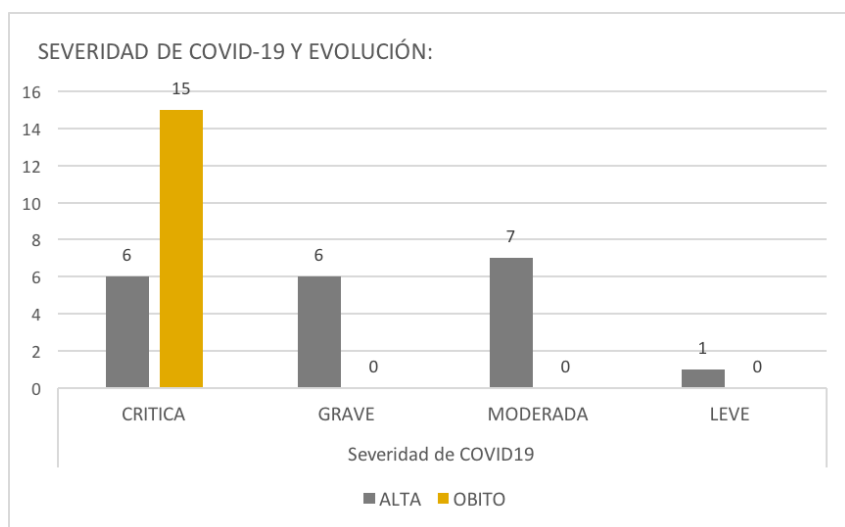


Las causas de mortalidad fueron fallo multiorgánico en 14/15 pacientes y hemorragia intraparenquimatosa extensa en 1/15 pacientes. Del total de fallecidos, 13/15 (87%) no había recibido vacuna para COVID-19.

Al relacionar la variable severidad de COVID-19 con las categorías crítica, grave, moderada y leve se observa que en el único grupo donde la evolución culmina en muerte es en severidad crítica, en la cual el 71.4% (15/21) de los pacientes muere. (*gráfico10*)

No se puede llevar adelante el test para estudiar la asociación entre severidad de COVID-19 y la evolución ya que el 75.0% de las frecuencias esperadas es inferior a 5.

Gráfico 10: Severidad de COVID-19 y evolución en pacientes con ETV



En la siguiente tabla se evaluó la relación entre las variables analíticas de ingreso y la evolución en los pacientes con COVID-19 y ETV. Para llevar a cabo el Test de independencia dichas variables necesitaron ser categorizadas y para ello se consideró la media aritmética o la mediana, dependiendo de la forma de la distribución.

Se encontró asociación significativa entre hiperferritinemia y mortalidad ($p=0.02$) y entre linfopenia y mortalidad ($p=0.025$), sin poder demostrar asociación significativa entre el resto de las variables analizadas y la evolución. (tabla 7)

Tabla 7: Variables analíticas de ingreso categorizadas y su relación con la evolución en pacientes con COVID-19 y ETV

VARIAIBLE ANALITICA DE INGRESO	ALTA (n:20)	ÓBITO (n:15)	Valor p
Dimero D (<0.70 ug/mL UEF)¹	57%	53%	1.00
PCR (>92 mg/L)¹	45%	53%	0.376
Ferritina (>1007 ng/mL)¹	33.33%	66.66%	0.020
RNL (>13.27)¹	42%	60%	0.163
Linfocitos (<713 cel/mm3)¹	30%	61.1%	0.025
Plaquetas (<227.942 cel/mm3)²	35%	60%	0.064
APTT (>30 seg)^{*2}	0%	0%	-
TP (>12 seg)^{*2}	0%	0%	-
LDH (>716.4 UI/L)^{*2}	33.3%	40%	-

¹Mediana. ²Media.

*Nota: no se puede llevar adelante el test por limitaciones con las frecuencias esperadas.

Dimero D:

En 2 pacientes no se obtuvo el valor al ingreso. Siendo la distribución de esta variable asimétrica hacia la derecha, se calculó la mediana que fue de 0.70 ug/mL UEF. Dentro de los pacientes con valores inferiores a la mediana el 57% obtuvo el alta, mientras que este porcentaje en el grupo de pacientes que fallece fue del 53%. Entre la evolución y el DD al ingreso no se pudo demostrar asociación ($p=1.00$).

PCR:

Dado que todos los pacientes presentan valores de PCR superiores a 5 mg/L, se categoriza dicha variable a partir del valor mediano (92 mg/L) dado que la distribución es asimétrica a la derecha. De 4 pacientes no se tiene el valor de esta variable, por lo tanto se consideran 31 en este análisis. En aquellos pacientes con valores de PCR inferiores a 92 mg/L, el 62.5% recibe el alta, mientras que en el grupo de pacientes con PCR superiores al valor mediano se tiene que el 53.3% fallece. Al llevar a cabo el Test de independencia, no se puede concluir que entre el valor de PCR mediano y la evolución exista algún tipo de asociación ($p=0.376$).

Ferritina:

Al estudiar la ferritina se encuentra 4 pacientes sin datos. Se considera el valor de ferritina mediano (1007 ng/ml) ya que la distribución es asimétrica a la derecha. Dentro de los pacientes con valores de ferritina inferiores a 1007 ng/ml se observa que el 75% obtuvo el alta, mientras que este porcentaje en el grupo de los que tuvieron valores de ferritina superiores a 1007 ng/ml fue del 33.3%. Al llevar a cabo el Test de independencia se tiene que el p-valor es de 0.02, por lo tanto resulta significativo.

RNL:

Todos los pacientes presentaron una RNL mayor a 3. Se considera una nueva categorización para la variable RNL a partir del valor mediano de 13.27. El 75% de los pacientes con valores inferiores a la mediana obtuvo el alta, mientras que este porcentaje en los pacientes con valores superiores a la mediana fue del 42%. Al aplicar el Test de independencia no se pudo demostrar asociación ($p=0.163$).

Linfocitos:

Como la variable linfocitos presenta asimetría a la derecha se considera el valor mediano para categorizarla (713 cel/mm³). El 61.1% de los pacientes con valor de linfocito igual a 713 o inferiores fallece, mientras que el 23.5% de los pacientes con valores de linfocitos por encima de 713 fallece. Entre la evolución y el valor de linfocitos categorizado (según la mediana) se puede observar asociación ($p=0.025$).

Plaquetas:

Todos los pacientes estudiados cuentan con el valor de plaquetas. Se considera una nueva categorización para la variable plaquetas a partir del valor medio (227.942/mm³) dado que se observa una distribución simétrica. Esta nueva categorización muestra que aproximadamente el 60% de los pacientes con valores de plaquetas inferiores al promedio muere, mientras que el 72.2% de los pacientes con valores de plaquetas por encima del promedio obtiene el alta. Al llevar a cabo la prueba de independencia para contrastar asociación entre la evolución y la variable plaqueta media se tiene que no resulta significativa ($p=0.064$).

APTT:

Al estudiar la variable APTT todos las pacientes registran valores inferiores a 30". No se puede llevar adelante el test para estudiar la asociación entre APTT y la evolución ya que el 66.7% de las frecuencias esperadas es inferior a 5.

TP:

Al estudiar la variable TP todos las pacientes registran valores inferiores a 12". No se puede llevar adelante el test para estudiar la asociación entre TP y la evolución ya que el 50% de las frecuencias esperadas es inferior a 5.

LDH:

Como todos los pacientes con valor de LDH (25 de los 35 considerados en este estudio), presentan valores superiores a 225 UI/L y dado que la distribución es aproximadamente simétrica, se considera el LDH promedio (716.4 UI/L) para categorizar esta variable y poder hacer el cruce con la variable evolución. Dentro de los pacientes con valores de LDH inferiores a la media se observa que el 56.2% obtuvo el alta, mientras que este porcentaje en el grupo de los que tuvieron valores de LDH superiores al promedio fue del 33.3%. No puede llevarse a cabo el Test de independencia debido a que el 50% de las frecuencias esperadas es inferior a 5.

DISCUSIÓN

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 se han reportado estudios que remarcaban la alta incidencia de complicaciones trombóticas entre los pacientes con COVID-19. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente con la definición de coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC), relacionada a la morbilidad de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. La CAC se puede manifestar con trombosis tanto en la micro como en la macro circulación, provocando daño en múltiples órganos, incluyendo pulmones, corazón, cerebro y riñones.⁽²⁰⁾

En este estudio se presenta la experiencia de un único centro con 35 casos de ETV, representando el 8,55% del total de pacientes con diagnóstico de COVID-19. Al estudiar la frecuencia de aparición de esta complicación se observa una amplia variabilidad entre las diferentes publicaciones condicionada por diferencias metodológicas y cribado sistemático de ETV. La incidencia publicada de ETV entre los pacientes con formas críticas con requerimiento de internación en UCI es mayor.⁽⁵⁻¹¹⁻¹²⁻²⁰⁾ En nuestro estudio fue del 35% vs 3.5% entre los pacientes que requirieron internación en sala general, siendo esta asociación significativa. Lalor y cols., publicaron en 2022 la incidencia de ETV en un Sanatorio de la ciudad de Buenos Aires, en el cual a partir de la inclusión de 1125 pacientes, la tasa global de ETV fue del 4.4%, siendo significativamente mayor entre los pacientes con requerimiento de UCI (29% vs 1.4%; p: 0.001).⁽²¹⁾

El 71.42% de los diagnósticos de ETV se realizaron en el periodo de tiempo comprendido entre enero y mayo de 2021 coincidiendo con la segunda ola de la epidemia por COVID-19 a nivel país, así como también con un mayor conocimiento y sospecha clínica de esta complicación por parte del personal de salud que permitieron realizar un diagnóstico más temprano.

La ETV es consecuencia de la interacción de distintos factores de riesgo protrombóticos relacionados tanto con el paciente como con el entorno. Los pacientes con COVID-19 presentan con frecuencia factores de riesgo para ETV como la edad, obesidad o una historia previa de ETV; por otra parte la propia COVID-19 condiciona un estado de hipercoagulabilidad asociado a la infección aguda per se, a la inflamación excesiva, a la hipoxemia y a la inmovilización.⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

Los pacientes fueron predominantemente mayores de 65 años y de género masculino. En cuanto a las comorbilidades, HTA, DBT y obesidad fueron las más frecuentemente observadas, similar a lo publicado en diferentes reportes y considerados como grupos de riesgo para formas críticas de COVID-19.⁽³⁻²²⁻²³⁾ Al estudiar los factores de riesgo asociados a ETV, obesidad, tabaquismo y neoplasia activa fueron los más frecuentes. Sin embargo, 16 pacientes presentaban enfermedad por COVID-19 como factor de riesgo asociado per se.

Con respecto a la severidad de la enfermedad por COVID-19, el 60% de los pacientes (21/35) con ETV presentaron forma crítica, siendo el evento trombotico más frecuente TEP sin TVP en 25/35 pacientes (71%), coincidiendo con diferentes trabajos publicados.⁽²⁵⁻²⁶⁾ El riesgo de presentar ETV en pacientes críticamente enfermos, sin COVID-19, es del 5-10% a pesar de la tromboprofilaxis.⁽²⁷⁾ En el estudio publicado en el año 2020 por Helms y cols., compararon la incidencia de ETV en 145 pacientes con SDRA sin COVID-19 vs 77 pacientes con SDRA con COVID-19, siendo del 11.7% vs. 2.1%, $p < 0.008$.⁽²⁸⁾ Sin embargo, la alta incidencia de ETV en pacientes con formas críticas de COVID-19 puede ser comparable con poblaciones específicas de pacientes. Podemos citar el estudio publicado en el año 2015 por Kaplan y cols., en el cual de 113 pacientes admitidos en UCI con shock séptico y sepsis severa la incidencia de ETV fue del 37% a pesar de la tromboprofilaxis, predominando en su estudio el diagnóstico de TVP.⁽²⁹⁾

La clásica presentación de TEP con TVP que se presenta en más del 60% de los pacientes con tromboembolismo pulmonar no es común en los pacientes con COVID-19, en quienes se describe una alta incidencia de trombosis pulmonar sin TVP, que se puede presentar a partir de la formación de trombos in situ, como se ha demostrado en diferentes autopsias, remarcando el concepto de trombosis como una enfermedad vascular lecho-específica, reforzando este concepto la alta incidencia de embolias periféricas encontradas en las imágenes.⁽¹³⁻¹⁵⁻²⁰⁻³⁰⁻³¹⁾ En nuestra serie únicamente 4/35 pacientes presentaron asociación de TVP + TEP y el 52% de los pacientes presentaron afectación pulmonar periférica.

La mediana de tiempo entre FIS de COVID-19 y fecha de internación fue de 8 días y entre FIS de COVID-19 y diagnóstico del ETV fue de 14 días, siendo una de las complicaciones sistémicas que se presentan en forma temprana, la mayoría dentro de los primeros 14 días.⁽²⁰⁾

Las complicaciones trombóticas en la COVID-19 son marcadores de severidad y están asociadas a fallo multiorgánico y a un incremento de la mortalidad. En este estudio, la mortalidad de los pacientes fue del 42.89% (15/35). Sin embargo, la mortalidad de los pacientes con ETV ingresados en UCI fue del 60.86% vs del 0% en los pacientes con ETV en sala general, y esto lo podemos relacionar con la mayor prevalencia de formas críticas y de TEP en nuestro estudio. Del total de fallecidos, el 87% (13/15) no había recibido vacuna para COVID-19 y 2 pacientes habían recibido solo 1 dosis, esto se puede explicar debido a que la incorporación de la vacuna para COVID-19 en Argentina fue el 20 de diciembre de 2020 y se inició la vacunación con el personal de salud.

En la CAC el nivel elevado de DD y de fibrinógeno es la principal característica. Se ha identificado al valor del DD como un índice pronóstico de severidad y mortalidad. Valores superiores a 1 ug/mL se asocian con un riesgo 18 veces mayor de mortalidad.⁽¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁾ En este estudio el valor mediano de DD al ingreso de los pacientes con COVID-19 y ETV fue de 0.70 ug/mL UEF y al momento del diagnóstico del ETV de 8.42 ug/mL UEF, 16 veces por encima del valor normal. Si bien no pudimos determinar asociación significativa entre el valor de DD al ingreso con severidad y mortalidad, vemos una tendencia al incremento de DD de ingreso entre los pacientes con formas críticas, cercano a 3 veces al valor normal.

A diferencia del patrón que se observa en la coagulación intravascular diseminada por sepsis, la trombocitopenia asociada a COVID-19 es leve y hay un consumo escaso de factores de coagulación. Se ha descrito cómo los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 presentan una respuesta inflamatoria excesiva, con linfopenia, niveles altos de ferritina, de DD, y de los receptores de IL-2, IL-6 y TNF- α . Los parámetros analíticos en los pacientes con COVID-19 y ETV de nuestro estudio mostraron incremento de DD, LDH, PCR, ferritina, RNL incrementada, linfopenia, con valores normales de plaquetas, TP y APTT, comparable con los resultados de diferentes estudios

publicados.⁽¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁾ Algunos de estos parámetros como el DD, la RNL, linfopenia y ferritina demostraron ser predictores de severidad. En este estudio, la hiperferritininemia y la linfopenia fueron los dos parámetros asociados a mortalidad con una relación significativa.

LIMITACIONES

Consideramos que una de las principales limitaciones de este estudio fue que se trató de un estudio unicéntrico. Sería interesante contar con un número mayor de pacientes, a través de la realización de estudios multicéntricos, que nos permitan una mayor interpretación de los datos y aplicar técnicas de análisis multivariado para generar indicadores de riesgo de ETV y mortalidad en pacientes con COVID-19.

CONCLUSIONES

La frecuencia de ETV en pacientes internados con COVID-19 es similar a la publicada mundialmente, observando mayor frecuencia en pacientes que requirieron internación en UCI, con un marcado aumento en los últimos meses analizados, coincidiendo con la segunda ola de epidemia de COVID-19 y con la mayor sospecha clínica de esta complicación entre el personal de salud debido a la divulgación científica de la experiencia de cada centro.

El TEP es la forma de presentación más frecuente de ETV en pacientes con COVID-19, con afectación distal en mas de la mitad de los pacientes, adquiriendo importancia la definición de trombosis pulmonar como enfermedad lecho-especifica en esta entidad. Se presenta en las primeras 2 semanas de la infección y se asocia frecuentemente a cuadros críticos de COVID-19 y a una alta tasa de mortalidad, como se observa en nuestra serie.

Se pudo demostrar asociación significativa entre mortalidad con hiperferritininemia y linfopenia.

Hasta junio de 2021 sólo 4 pacientes incluidos en este estudio habían recibido al menos 1 dosis de vacuna para COVID-19 por lo que considero que sería interesante evaluar la incidencia de ETV a partir de la incorporación de la vacuna para COVID-19, principal herramienta para disminuir las formas criticas de COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-544.
2. Comisión de emergentes y enfermedades endémicas. Sociedad Argentina de Infectología. Brote de novel coronavirus (2019-nCoV) en Wuhan, China. 2020. En: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/898-brote-de-novel-coronavirus-2019-ncov-en-wuhan-china>; consultado el 10/09/2021.
3. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales. Organización Mundial de la Salud. 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>, consultado el 10/09/2021.
4. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* 2020;20(4):493-506.
5. 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(6):1421-1424.
6. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
7. Spyropoulos AC, Weitz JI. Hospitalized COVID-19 patients and venous thromboembolism: a perfect storm. *Circulation.* 2020;142(2):129-132.
8. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020;192:152-160.
9. Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-Cov-2 and other pandemic viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:2033-2044.
10. Consenso de enfermedad tromboembólica aguda. *Rev Argent Cardiol.* 2016;84:74-91. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i1.7739>.
11. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.
12. Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(4):814-821.

13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10239):1417-1418.
14. Paramo JA. Pulmonary embolism, pulmonary microvascular thrombosis, or both in COVID-19?. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020; 26:1-2.
15. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(27):120-128.
16. Lecumberri Villamediana M. Tromboembolismo venoso. In: González Porras JR, Páramo Fernández JA, Mateo Arranz J. Hemostasia y trombosis: Manual práctico. Madrid: Arán, 2018, p 139-147.
17. Páramo JA, Levi M, Thachil J, Tripodi A. Sociedad Española de Hemostasia y Trombosis. COVID-19 in the haemostasis laboratory. *Stago*. 2020, p 1-16.
18. Slomka A, Kowalewski M, Żekanowska A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A short review of hematological manifestations. *Pathogens*. 2020; 493(9):1-19.
19. Man Cheung CK, Law MF, Yan Lui GC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Haematologist's Perspective. *Acta Haematol*. 2020. doi: 10.1159/000510178.
20. Thomas MR, Scully M. Clinical features of thrombosis and bleeding in COVID-19. *Blood*. 2022;140(3):184-195.
21. Lalor N, Raffaelli A, Torres N, et al. Complicaciones tromboembólicas de los pacientes internados por COVID-19. *Medicina*. 2022;82:21-27.
22. Lopez Reyes R, Oscullo G, Jimenez D, et al. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(1):55–64.
23. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, et al. SATI-COVID-19 Study Group. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(9):989-998.
24. Kazelian L, Zapata G, et al. RACCOVID-19: Primer Registro Argentino de Complicaciones Cardiovasculares en pacientes con COVID-19. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2021;50(3): 85-90.
25. Gonzalez Fajardo JA, Ansuategui M, Romero C, et al. Mortality of covid-19 patients with vascular thrombotic complications. *Med Clin*. 2021;156(3):112-117.
26. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001365.
27. Cook DJ, Crowther MA. Thromboprophylaxis in the intensive care unit: focus on medical-surgical patients. *Crit Care Med*. 2010;38(2):76-82.
28. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in

- Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) . High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098.
29. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. *Chest.* 2015;148(5):1224-1230.
30. Deshpande C. Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism?. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):394-395.
31. García Lledó A, Del Palacio-Salgado M, Álvarez-Sanz C, et al. Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas. *Rev Clin Esp.* 2022;222(6):354-358.