

# **Efecto del tratamiento anticoagulante y antiagregante crónico en desenlaces clínicos de pacientes hospitalizados con COVID-19**

Memoria de título para optar al grado de Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas

Director Matías Martínez Olguín

Estudiante Rafael Chávez Riquelme

## **Agradecimientos**

A mi familia, por el esfuerzo y el apoyo a la distancia, por siempre estar ahí de una forma u otra y darme las herramientas para poder avanzar a diario.

A mi profesora de Química de enseñanza media Mireya García por entregarme sus conocimientos y su dedicación como docente.

A mis amigos de la universidad, a los chicos de la “Ventana” por ser un apoyo incondicional, por dar compañía y cariño, por ser un equipo siempre a pesar de ser todos tan diferentes. Agradezco especialmente entre ellos a mi amiga Sara, por acompañarme en mis peores y mejores momentos, por su preocupación y sus consejos.

A Natalia, por compartir este proceso conmigo, por entregarme su confianza y su amistad en este último año, por escucharme y entenderme a pesar de la distancia y el confinamiento en esta pandemia.

A mi hermano gemelo Lucas, por creer siempre en mí, más de lo que yo alguna vez podría hacer por mí mismo.

A mi tía Jeannette, por recibirme en su casa sin pedirme nada a cambio, ser mi soporte y referente en mi vida, por ser mi cómplice y mi consejera, por estar siempre pendiente de mí.

A Mario Peralta, quien se ganó mi respeto, admiración y cariño, como persona y como profesional. Alguien que siempre está ahí para tender una mano en el momento adecuado.

## **Índice de contenido**

Resumen.....	1
Abstract .....	3
Introducción .....	5
Objetivo general.....	7
Objetivos específicos.....	7
Metodología .....	8
Resultados .....	12
Discusión .....	22
Conclusión .....	28
Bibliografía .....	29

## **Índice de figuras**

Figura 1: Diagrama de composición de cohortes y ocurrencia de desenlaces clínicos.....	9
Figura 2: Caracterización de medicamentos .....	14
Figura 3: Número de pacientes en terapia previa diferenciada por sexo y edad .....	15
Figura 4: Caracterización de terapia anticoagulante .....	15
Figura 5: Caracterización de terapia antiagregante .....	16
Figura 6: Número de pacientes en tratamiento previo y mortalidad .....	17
Figura 7: Número de pacientes en tratamiento previo y necesidad UCI.....	17

## **Índice de tablas**

Tabla 1: Clasificación de variables.....	10
Tabla 2: Características clínicas basales .....	13
Tabla 3: Análisis multivariado de ocurrencia de eventos tromboembólicos.....	19
Tabla 4: Análisis multivariado de ocurrencia de mortalidad.....	20
Tabla 5: Análisis multivariado de necesidad UCI.....	21

## Resumen

Título: Efecto del tratamiento anticoagulante y antiagregante crónico en desenlaces clínicos de pacientes hospitalizados con COVID-19.

Introducción: La evidencia científica ha reportado que la enfermedad producida por el coronavirus 2019 (COVID-19) causa alteraciones en los procesos de coagulación en el humano, aumentando el riesgo de trombos y empeorando el pronóstico de los pacientes. Es necesaria la utilización de anticoagulantes en los pacientes hospitalizados por las complicaciones tromboembólicas asociadas a la enfermedad, reduciendo la mortalidad y complicaciones severas. Debido a esto, se planteó el objetivo en este estudio de determinar la asociación entre el uso crónico previo de anticoagulantes y antiagregantes con la ocurrencia de eventos trombóticos, mortalidad y necesidad de hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en pacientes adultos COVID-19.

Método: Se realizó un estudio multicéntrico entre el año 2020 y 2021, retrospectivo, de cohorte. Luego se analizó la exposición frente a tres desenlaces clínicos: ocurrencia de eventos tromboembólicos, mortalidad y necesidad de hospitalización en UCI. El análisis se realizó de forma individual y ajustada mediante regresión logística, utilizando como parámetro de fuerza de asociación el Odds Ratio (OR). Además, se realizó el análisis entre la exposición y los desenlaces clínicos para determinar el Riesgo Relativo (RR).

Resultados: La población se constituyó de 459 pacientes, el 2,40% (n=11) corresponde a pacientes en tratamiento anticoagulante y 9,37% (n=43) a pacientes en tratamiento antiagregante. En la asociación con la ocurrencia de eventos tromboembólicos, se obtuvo para tratamiento previo anticoagulante (RR: 0,90; 95% IC: 0,25 – 3,19 y ORa: 4,83; 95% IC: 0,70 – 33,51) y antiagregante (RR: 1,49; 95% IC: 0,91 – 2,45 y ORa: 2,94; 95% IC: 0,88 – 9,85), que no hay una asociación estadísticamente significativa, por lo que el efecto de la terapia previa no es determinante en la ocurrencia de eventos trombóticos. En la asociación con la ocurrencia de mortalidad, se obtuvo para la exposición a terapia anticoagulante previa (RR: 1,03; 95% IC: 0,29 – 3,69 y ORa: 0,44; 95% IC: 0,08 – 2,46) que no hay una asociación estadísticamente significativa al evento, pero para el tratamiento antiagregante si, en el análisis multivariado (RR: 0,79; 95% IC: 0,37 – 1,72 y ORa: 0,34; 95% IC: 0,12 – 1,00), disminuyendo la ocurrencia de mortalidad. En la asociación con la necesidad de hospitalización en UCI se obtuvo para terapia anticoagulante una asociación significativa en el análisis multivariado (RR: 0,17; 95% IC: 0,03 – 1,12 y ORa: 0,05; 95% IC: 0,004 – 0,67), pero para la terapia antiagregante (RR: 0,93; 95% IC: 0,69 – 1,24 y ORa: 0,35; 95%

IC: 0,12 – 1,03) no hay una asociación estadísticamente significativa, por lo que sólo hay efecto de la terapia anticoagulante previa en la necesidad de UCI.

Conclusión: Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes COVID-19 hospitalizados presenta algún evento trombótico. Se determinó que la terapia antitrombótica crónica previa a la hospitalización no tiene efecto sobre la ocurrencia de eventos tromboembólicos. Aproximadamente 1 de cada 6 pacientes hospitalizados por COVID-19 fallece. Se obtuvo que la terapia antiagregante crónica previa tiene un efecto protector frente a la mortalidad. Aproximadamente 1 de cada 2 pacientes hospitalizados por COVID-19 tuvo necesidad de ser hospitalizado en UCI. Se determinó que la terapia anticoagulante previa a la hospitalización tiene efecto protector frente a la necesidad de UCI para pacientes COVID-19.

## **Abstract**

Title: Effect of chronic anticoagulant and antiplatelet therapy on clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19.

Introduction: Scientific evidence has reported that the disease produced by coronavirus 2019 (COVID-19) causes alterations in coagulation processes in humans, increasing the risk of thrombi and worsening the prognosis of patients. The use of anticoagulants is necessary in hospitalized patients due to thromboembolic complications associated with the disease, reducing mortality and severe complications. Therefore, the objective in the present study was to determine the association between the previous chronic use of anticoagulants and antiplatelet agents with the occurrence of thrombotic events, mortality and need for hospitalization in the Intensive Care Unit (ICU) in adult COVID-19 patients.

Methods: A multicenter, retrospective, cohort study was conducted between 2020 and 2021, with three cohorts corresponding to patients receiving anticoagulant therapy, antiplatelet therapy, and no therapy, respectively. Exposure was then analyzed for three clinical outcomes: occurrence of thromboembolic events, mortality and need for hospitalization in the ICU. The analysis was performed individually and adjusted by logistic regression, using the Odds Ratio (OR) as a parameter of strength of association. In addition, the analysis between exposure and clinical outcomes was performed to determine the Risk Ratio (RR).

Results: The population consisted of 459 patients, 2.40% (n=11) corresponded to patients on anticoagulant therapy and 9.37% (n=43) to patients on antiplatelet treatment. In the association with the incidence of thromboembolic events and the adjusted variables, it was obtained for previous anticoagulant treatment (RR: 0,90; 95% IC: 0,25 – 3,19 y ORa: 4,83; 95% IC: 0,70 – 33,51) and antiplatelet therapy (RR: 1,49; 95% IC: 0,91 – 2,45 y ORa: 2,94; 95% IC: 0,88 – 9,85), that there is no statistically significant association, so the effect of previous therapy is not a determining factor in the occurrence of thrombotic events. In the association with the incidence of mortality, for exposure to previous anticoagulant therapy (RR: 1,03; 95% IC: 0,29 – 3,69 y ORa: 0,44; 95% IC: 0,08 – 2,46) there was no statistically significant association with the event, but for antiplatelet treatment there is, in the multivariate analysis (RR: 0,79; 95% IC: 0,37 – 1,72 y ORa: 0,34; 95% IC: 0,12 – 1,00), decreasing the incidence of mortality. In the association with the need for hospitalization in the ICU, a significant association for anticoagulant therapy in the multivariate analysis (RR: 0,17; 95% IC: 0,03 – 1,12 y ORa: 0,05; 95% IC: 0,004 – 0,67), but for antiplatelet therapy (RR: 0,93; 95% IC: 0,69 – 1,24 y ORa: 0,35; 95% IC: 0,12 – 1,03) there is no statistically

significant association, so there is only effect of previous anticoagulant therapy on the need for ICU.

Conclusion: Approximately 1 out of every 5 hospitalized COVID-19 patients presents some thrombotic event. Chronic antithrombotic therapy prior to hospitalization was found to have no effect on the occurrence of thromboembolic events. Approximately 1 in 6 patients hospitalized for COVID-19 dies. Prior chronic antiplatelet therapy was found to have a protective effect against mortality. Approximately 1 in 2 patients hospitalized with COVID-19 required hospitalization in the ICU. Pre-hospitalization anticoagulant therapy was found to have a protective effect against the need for ICU for COVID-19 patients.

## **Introducción:**

La pandemia causada por el SARS-CoV-2 conlleva dificultades debido a sus características y el desconocimiento de ciertos mecanismos que ejerce en el humano. Esto complejiza el manejo de los pacientes que presentan la enfermedad COVID-19; además, los síntomas e incluso el progreso de la enfermedad varían según individuo, edad, etnia y lugar geográfico [1].

La enfermedad COVID-19 se ha asociado a procesos de hipercoagulación, trombosis, destrucción de las células epiteliales de los pulmones y aumento de la permeabilidad vascular, principalmente en estadios avanzados y severos [2].

El proceso de coagulación inducido por el SARS-CoV-2 es debido a una respuesta inmune exacerbada, donde se liberan citoquinas que llevan a un proceso de inflamación, produciendo daño pulmonar y vascular, denominada “tormenta de citoquinas”. Por otro lado, las células endoteliales pulmonares y vasculares expresan al receptor ECA-2, al cual el virus se une para infectar, llevando a la destrucción de estas células [2,3].

La respuesta inmune del hospedero y la destrucción celular generada por COVID-19, además, inducirán la expresión del factor tisular de tromboplastina (factor III), que aumentará la producción de fibrinógeno y plaquetas. En consecuencia, hay aumento en el Dímero-D debido a la degradación de la fibrina en los procesos de coagulación, observándose su aumento especialmente si los pacientes se encuentran en estados severos de la enfermedad [4]. De esta forma, hay un desbalance en el control de los procesos inflamatorios y de coagulación, aumentando así el riesgo de eventos trombóticos y progreso del COVID-19.

La incidencia de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) por COVID-19 es variable, siendo de 25% a un 42,7% [5-8], ya sea en pacientes que no recibieron ningún tipo de terapia, en pacientes con dosis profilácticas de anticoagulante y pacientes con dosis de tratamiento durante la hospitalización.

El uso de anticoagulantes en bajas dosis es recomendado por la OMS para la prevención de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados por COVID-19. Esto es debido a que el uso de este tipo de terapia reduciría la mortalidad y complicaciones severas [9].

La evidencia sobre la hipercoagulación y el efecto protrombótico producido por la infección de SARS-CoV-2 y el uso de anticoagulantes por mayores periodos de tiempo, que se



traducen en un menor riesgo de mortalidad, lleva al análisis del efecto que tendría el uso de terapia antitrombótica previo a la hospitalización por COVID-19.

El uso de anticoagulantes y antiagregantes de forma crónica y previo a la hospitalización por COVID-19, podría tener un beneficio en los pacientes debido a que se limita el proceso de hipercoagulación de forma temprana. Sin embargo, es necesaria mayor evidencia para poder determinar si la terapia antitrombótica crónica es un factor protector. <sup>[10]</sup>

La evidencia existente sobre la utilización de terapia crónica antiagregante y anticoagulante previa a la hospitalización por COVID-19 es variable y no hay evidencia en población chilena. En el estudio de Corrochamo M. et al. <sup>[11]</sup> se encontró un menor ingreso a UCI de pacientes que recibían terapia anticoagulante, con respecto a los que recibían terapia antiagregante y los que no recibían ningún tipo de terapia. Por otro lado, se contrasta con otro reporte donde no lograron establecer relación significativa entre la terapia antitrombótica previa y un menor requerimiento de UCI <sup>[12]</sup>.

En algunos reportes no se encontró una asociación de la terapia anticoagulante y antiagregante previa a la hospitalización con la mortalidad en pacientes COVID-19 <sup>[13, 14]</sup>. Por otra parte, para pacientes que se encontraban en terapia antiagregante previa con ácido acetil salicílico se encontró una menor incidencia en la mortalidad <sup>[15]</sup>.Entonces, aún no se logra establecer una relación clara entre la terapia crónica previa y un mejor pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19. Sugiriendo la necesidad de mayor evidencia relacionado a este tipo de población y el pronóstico de la enfermedad al requerir hospitalización <sup>[11,12,13,14]</sup>.

De esta forma, el presente estudio buscó determinar el efecto del tratamiento anticoagulante y antiagregante crónico previo en pacientes hospitalizados por COVID-19 y como se asocia con la ocurrencia de eventos tromboembólicos, necesidad de UCI y mortalidad en comparación con los que no reciben ningún tratamiento previo de este tipo.

**Objetivo general**

Determinar la asociación entre tratamiento anticoagulante y antiagregante crónico e ocurrencia de eventos tromboembólicos, mortalidad y necesidad de UCI durante la hospitalización de pacientes adultos diagnosticados con COVID-19.

**Objetivos específicos**

1. Caracterizar la muestra de estudio desde el punto de vista farmacoterapéutico con énfasis en el tratamiento anticoagulante y antiagregante de uso crónico.
2. Determinar ocurrencia de eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados por COVID-19 y su relación con la terapia antitrombótica previa.
3. Determinar ocurrencia de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 y su relación con la terapia antitrombótica previa.
4. Determinar necesidad de hospitalización en UCI en pacientes COVID-19 y su relación con la terapia antitrombótica previa.

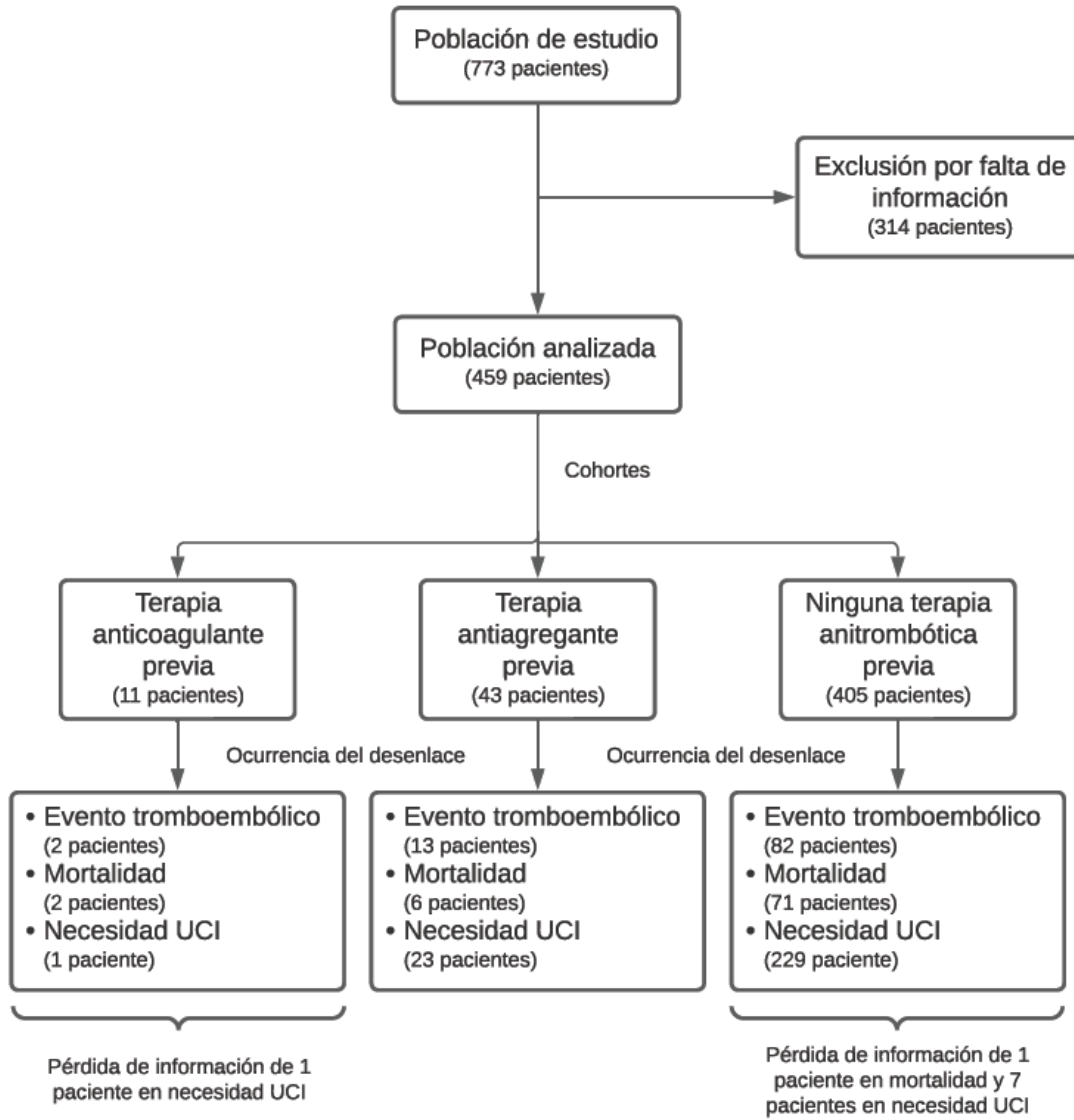
## **Metodología**

Se realizó un análisis de datos clínicos de pacientes hospitalizados diagnosticados con COVID-19 a partir de la base de datos generada en el proyecto ANID COVID0789. En este estudio se incluyó pacientes con 18 años o más, test PCR (polymerase chain reaction o reacción en cadena de polimerasa) positivo para SARS-CoV-2 y pacientes que estuvieron hospitalizados para el tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones. Se excluyeron a pacientes de los que no se obtenga su historia clínica y a pacientes embarazadas.

La base de datos incluyó el historial clínico de alrededor de 459 pacientes que estuvieron hospitalizados en el Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP) y el Hospital Las Higueras u Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Benavente entre el año 2020 y 2021, en los cuales se analizó la diferencia entre los que recibían tratamiento anticoagulante y antiagregante crónico previo a la hospitalización y los que no recibían; independiente de si el manejo clínico de los pacientes durante la hospitalización contempló el uso de terapia antitrombótica. La complejidad de hospitalización varía según los centros, siendo mayoritariamente pacientes hospitalizados en UCI en HUAP y mayoritariamente en sala para pacientes en el hospital Las Higueras.

### Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio de cohortes de carácter retrospectivo donde se analizó la historia clínica de pacientes hospitalizados por COVID-19, donde se establecieron tres cohortes y la selección de los pacientes considerados en cada una fue en base a la exposición de terapia antitrombótica previa a la hospitalización por COVID-19. Por lo tanto, una cohorte está compuesta por pacientes que recibían terapia anticoagulante previa, otra está compuesta por pacientes que recibían terapia antiagregante previa y por último la cohorte de los pacientes que no recibían ningún tipo de terapia antitrombótica previo a la hospitalización. Luego se evaluó la ocurrencia de tres desenlaces clínicos, siendo estos, la ocurrencia de eventos tromboembólicos, mortalidad y necesidad de hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se excluyeron 314 pacientes por falta de información. Se muestra en la Figura 1 lo descrito con mayor detalle.



**Figura 1:** Diagrama de composición de cohortes y ocurrencia de desenlaces clínicos.

Variables del estudio

Las variables analizadas en el estudio se reportan en la Tabla 1, estas fueron la terapia previa a la hospitalización, edad, sexo, consumo de alcohol y tabaco, número de comorbilidades y niveles de Dímero-D. De estas variables se consideró de forma fija, para los diferentes desenlaces, en el ajuste multivariado del análisis estadístico: terapia previa, edad y sexo. Por otro lado, la selección de otras variables de control en el análisis multivariado como consumo de tabaco y alcohol, comorbilidades y Dímero-D, dependerá de si en el análisis bivariado presentan una asociación estadísticamente significativa al evento en cuestión ( $P \leq 0,05$ ); y si no, se evaluará el respaldo bibliográfico de la relación

entre la variable y el evento, en caso de haber una relación según literatura se considerará como límite de p-value en el análisis bivariado de 0,15 para su utilización en el ajuste multivariado.

La variable edad se categorizó entre 60 años o más y los menores a esta, diferenciando entre pacientes mayores y adultos. Para la variable comorbilidades se categorizó en 1 a 3 y 4 o más. La variable Dímero-D se categorizó en 2 mg/mL o más y valores menores a este umbral, en el cual se consideró sólo el valor máximo durante la hospitalización para cada paciente del que se disponía la información.

**Tabla 1: Clasificación de variables.**

Variable	Clasificación	Escala	Definición escala
Terapia previa	Categoría	Nominal	3 categorías
Edad ≥ 60 años	Categoría	Dicotómica	Umbral 60 años
Sexo	Categoría	Dicotómica	M y F
Consumo de tabaco (actual/pasado)	Categoría	Dicotómica	--
Consumo de alcohol (actual/pasado)	Categoría	Dicotómica	--
Comorbilidades	Categoría	Nominal	3 categorías
Dímero D	Categoría	Dicotómica	Umbral 2 mg/mL

Terapia previa: terapia anticoagulante, terapia antiagregante, ninguna terapia. Sexo: masculino y femenino. Comorbilidades: mayor a 4, entre 1 y 3, ninguna comorbilidad.

### Exposición

Para el análisis, el grupo de anticoagulantes será comprendido por pacientes que utilicen un medicamento de este tipo, independiente de si además recibían algún antiagregante; a diferencia del grupo de antiagregantes plaquetarios, que se compone solamente por pacientes que reciban algún medicamento de este tipo.

### Evento

En la ocurrencia de eventos tromboembólicos, se consideraron los casos de confirmación o de sospecha de presentar el evento. En la ocurrencia de la mortalidad y la necesidad de UCI, se consideró el total de pacientes de los que se disponía la información.

### Análisis estadístico

La muestra fue caracterizada utilizando estadística descriptiva. Las variables cualitativas serán presentadas mediante proporciones. Las variables continuas y discretas fueron presentadas con media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, según la normalidad de la distribución, la cual fue analizada mediante la prueba de Shapiro-Wilk, en conjunto a métodos gráficos como histograma. Las variables fueron comparadas utilizando Wilcoxon - Mann-Whitney, la prueba exacta de Fisher y  $X^2$ , según corresponda.

La asociación entre la ocurrencia de eventos tromboembólicos, mortalidad, necesidad de hospitalización en UCI y el uso crónico de anticoagulantes y antiagregantes se probó mediante regresión logística bivariada en primera instancia y luego con regresión logística multivariada para controlar por probables confundentes, lo que se aplicó también para el resto de las variables.

La fuerza de la asociación fue medida mediante Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza al 95% (IC95%) para el ajuste multivariado. Además, se estudió la asociación entre la exposición a la terapia anticoagulante y antiagregante previa a la hospitalización por COVID-19 y los tres desenlaces clínicos establecidos para determinar el Risk Ratio (RR), el cual fue utilizado para este caso como medida de la fuerza de asociación con un Intervalo de Confianza al 95%.

## Resultados

El total de pacientes incluidos en el estudio fueron 459, donde 97 (21,13%) pacientes presentaron un evento tromboembólico (TE) y 362 (78,87%) no lo presentaron.

Las características de la población de estudio están resumidas en la Tabla 2. El 35,05% (34) de los eventos trombóticos o sospecha fueron en pacientes mayores a 60 años, con una mediana de edad de 56 años (46-65) y fueron mayoritariamente hombres (57; 58,76%).

Del total de pacientes, los que recibían terapia antitrombótica previo a la hospitalización por COVID-19, el 2,40% (11) recibía terapia anticoagulante y el 9,37% (43) recibía terapia antiagregante. El 10,24% del total de pacientes (47) tuvo niveles de Dímero-D por sobre 2 mg/mL y en los desenlaces clínicos se obtuvo que un 21,13% (97) presentó eventos tromboembólicos, 55,12% (253) necesitó ser hospitalizado en UCI y el 17,25% (79) falleció durante el estudio.

El 21,65% (21) de los que presentaron el evento consumían tabaco siendo la misma cantidad de pacientes para alcohol, para el caso de la variable alcohol, si existe una diferencia estadísticamente significativa con el evento ( $P= 0,001$ ).

### Ocurrencia de evento tromboembólico según terapia antitrombótica previa

Los pacientes que recibían terapia anticoagulante crónica tuvieron una menor ocurrencia de eventos tromboembólicos que los pacientes con terapia antiagregante y los que no recibieron terapia (18,18% vs 30,23% vs 20,25%;  $P= 0,309$ ), pero no fue estadísticamente significativa.

La ocurrencia de evento trombótico en pacientes con valores de Dímero-D mayores a 2 mg/mL fue significativamente mayor que los que presentaron valores menores durante la hospitalización (31,91% vs 11,90%;  $P= 0,001$ ).

La necesidad de hospitalización en UCI fue mayor en pacientes que presentaron un evento tromboembólico con respecto a los que no (32,02% vs 8,08%;  $P<0,001$ ), siendo estadísticamente significativo. Por otro lado, para mortalidad no se encontró una diferencia significativa respecto al evento tromboembólico.

**Tabla 2: Características clínicas basales de la población de estudio.**

Variable	Total (459) n (%)	Presenta evento TE (97), n%	No presenta evento TE (362), n%	P value
<b>Edad (años), Mediana (RIC)</b>	58 (45-69)	56(46-65)	60 (45-71)	0,135
<b>Edad ≥ 60 años</b>	206 (44,88)	34 (35,05)	172 (47,51)	0,040
<b>Sexo</b>				
Masculino	269 (58,61)	57 (58,76)	212 (58,56)	0,959
Femenino	187 (40,74)	40 (41,24)	147 (40,61)	
<b>Consumo de tabaco (actual/pasado)</b>				
Si	85 (18,52)	21 (21,65)	64 (17,68)	0,250
No	325 (70,81)	62 (63,92)	263 (72,65)	
S/I	49 (10,67)	14 (14,43)	35 (9,67)	
<b>Consumo de alcohol (actual/pasado)</b>				
Si	58 (12,64)	21 (21,65)	37 (10,22)	0,001
No	335 (72,98)	58 (59,79)	277 (76,52)	
S/I	66 (14,38)	18 (18,56)	48 (13,26)	
<b>Comorbilidades</b>				
1 a 3	304 (66,23)	59 (60,82)	245 (67,87)	0,194
Mayor o igual a 4	45 (9,80)	14 (14,43)	31 (8,59)	
Ninguna	109 (23,74)	24 (24,74)	85 (23,54)	
<b>Terapia previa</b>				
Anticoagulante	11 (2,40)	2 (2,06)	9 (2,49)	0,304
Antiagregante	43 (9,37)	13 (13,40)	30 (8,29)	
Ninguna	405 (88,24)	82 (84,54)	323 (89,23)	
<b>Dímero D</b>				
Mayor o igual a 2 mg/mL	47 (10,24)	15 (15,46)	32 (8,84)	0,001
Menor a 2 mg/mL	210 (45,75)	25 (25,77)	185 (51,10)	
S/I	202 (44,01)	57 (58,76)	145 (40,06)	
<b>Mortalidad</b>				
Si	79 (17,25)	16 (16,67)	63 (17,40)	0,865
No	379 (82,75)	80 (83,33)	299 (82,60)	
<b>Necesidad UCI</b>				
Si	253 (55,12)	81 (83,51)	172 (47,51)	<0.001
No	198 (43,14)	16 (16,49)	182 (50,28)	

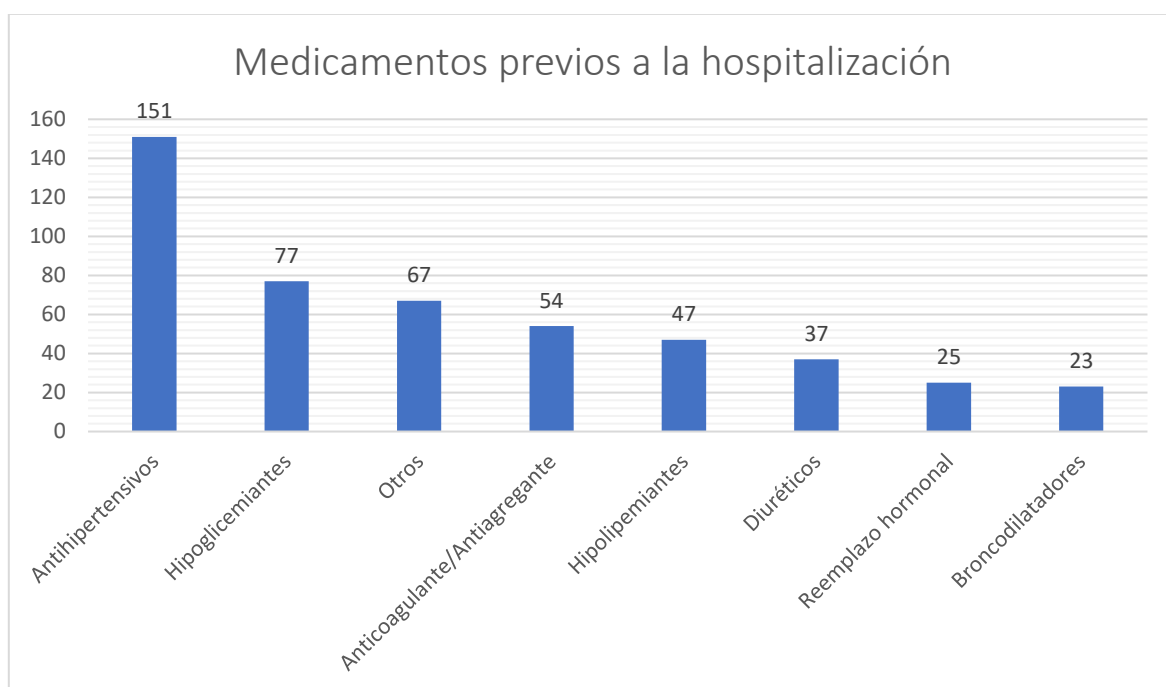
RIC: rango intercuartil, S/I: sin información, UCI: unidad de cuidados intensivos, TE: evento tromboembólico.



### Caracterización de medicamentos previos a la hospitalización por COVID-19

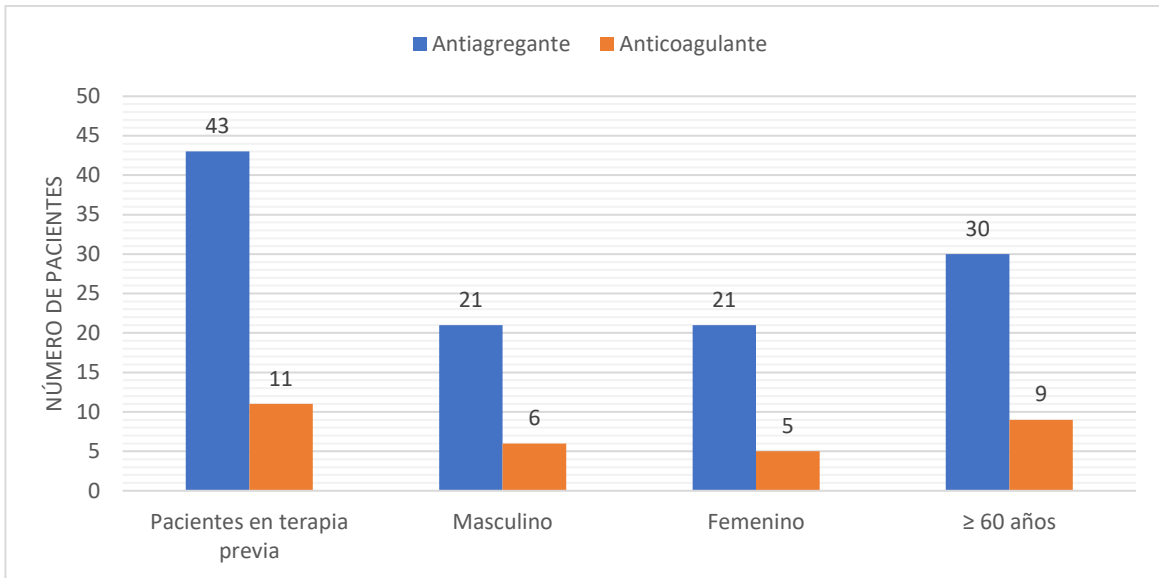
En la Figura 2 se muestra los tipos de medicamentos utilizados por paciente previo a la hospitalización, 54 (11,76%) pacientes recibían terapia antitrombótica previo a la hospitalización, 151 (32,90%) pacientes recibían algún tratamiento antihipertensivo, 77 (16,78%) recibían algún hipoglicemiante, 47 (10,24%) recibían algún hipolipemiente, 37 (8,06%) recibían algún diurético, 25 (5,45%) y 23 (5,01%) recibían algún reemplazo hormonal y broncodilatador respectivamente.

En la categoría “otros” se consideró cualquier otro tipo de medicamento que representara menos del 5%, ya sea, analgésico, inhibidor de la bomba de protones, antihistamínico, corticoide, antidepresivo, ansiolítico, etc.



**Figura 2:** Caracterización de medicamentos previos a la hospitalización.

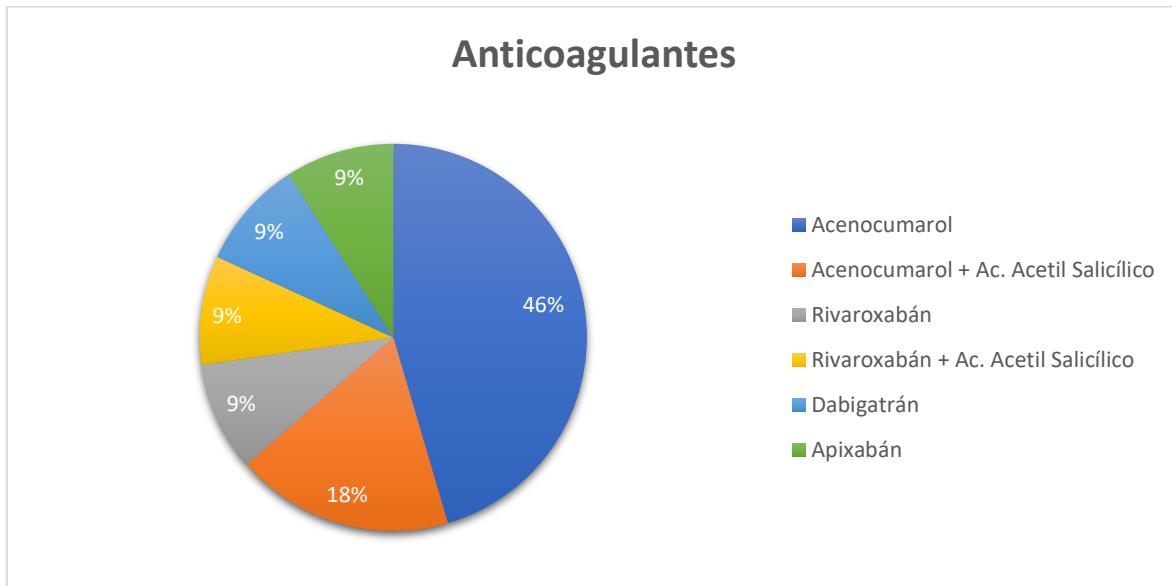
En la Figura 3 se muestra la utilización de terapia antitrombótica de forma diferenciada por sexo y edad mayor o igual a 60 años. En el caso de la terapia antiagregante, 21 (4,58%) hombres y 21 (4,58%) mujeres recibían este tipo de tratamiento y el 6,54% (30) de los que recibían tratamiento antiagregante previo fueron pacientes de 60 años o más. Por otro lado, 6 hombres (1,31%) y 5 mujeres (1,09%) recibían terapia anticoagulante, siendo el 1,96% (9) de los pacientes de 60 años o más.



**Figura 3:** Número de pacientes en tratamiento previo diferenciado por sexo y edad.

\*Existe la ausencia de información de sexo de un paciente.

En la Figura 4 se muestra el detalle del tipo de tratamiento anticoagulante que recibían los pacientes, previo a la hospitalización. En este estudio se consideró solamente el anticoagulante para el análisis, es decir, aunque algunos pacientes recibían un antiagregante fueron considerados sólo como parte del grupo de terapia anticoagulante. Entonces, el 64% (7) se encontraban bajo tratamiento con acenocumarol y 18% (2) con rivaroxabán.



**Figura 4:** Caracterización de terapia anticoagulante.

En la Figura 5 se reporta el detalle del tipo de tratamiento antiagregante que recibían los pacientes, previo a la hospitalización. El 86% (37) recibían sólo ácido acetilsalicílico, 9% (4) recibían ácido acetilsalicílico en conjunto con clopidogrel y el 5% (2) recibía solamente clopidogrel.

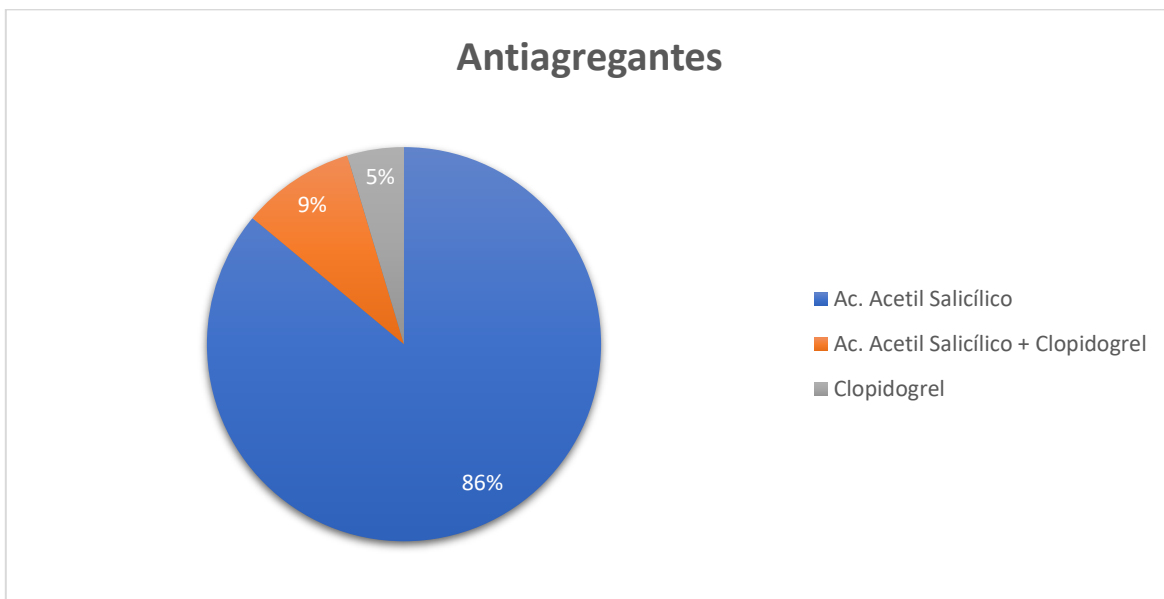
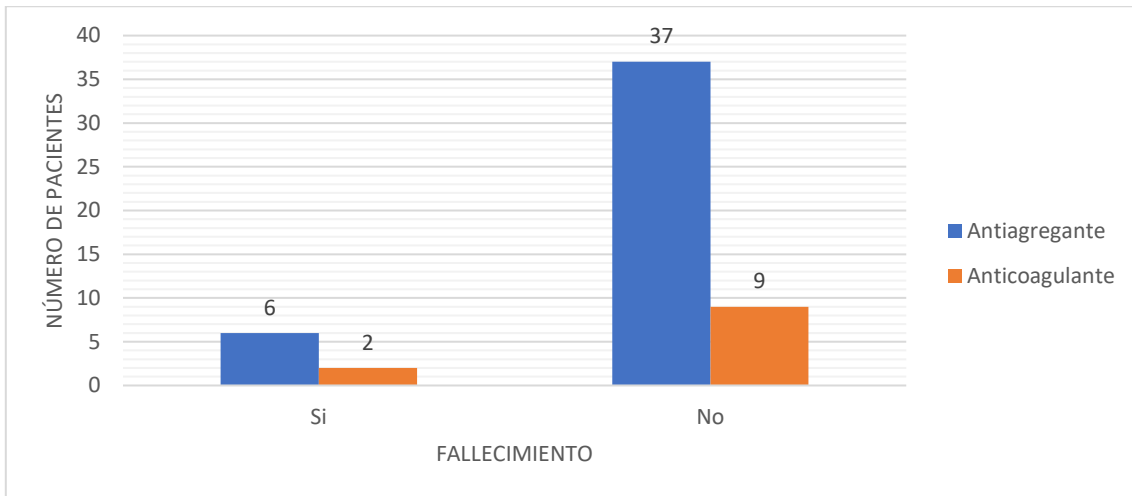


Figura 5: Caracterización de terapia antiagregante.

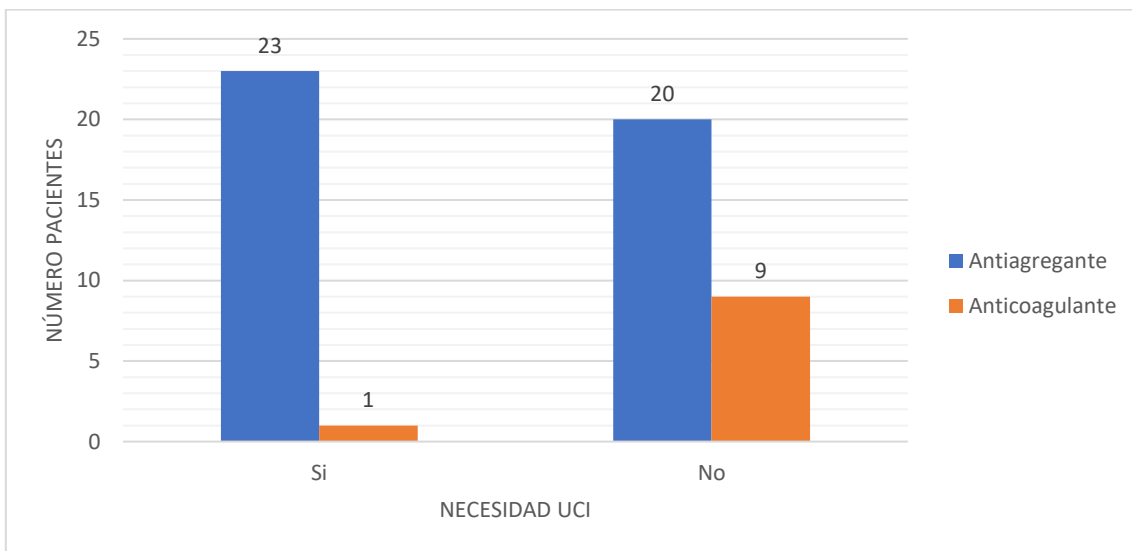
### Mortalidad y necesidad de UCI según terapia antitrombótica previa

En la Figura 6 se reporta el número de pacientes que falleció y que se encontraban en terapia antitrombótica previa, siendo 6 (1,31%) pacientes en tratamiento antiagregante y 2 (0,44%) pacientes en tratamiento anticoagulante previo.



**Figura 6:** Número de pacientes en tratamiento previo y mortalidad.

En la Figura 7 se muestra el número de pacientes que necesitó hospitalización en UCI y que se encontraban en terapia antitrombótica previa, siendo 23 (5,01%) pacientes en tratamiento antiagregante y 1 (0,22%) pacientes en tratamiento anticoagulante previo.



**Figura 7:** Número de pacientes en tratamiento previo y necesidad de hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos. \*Existe ausencia de un dato de necesidad de UCI.

### Determinación de riesgo relativo (RR)

Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes COVID-19 hospitalizados presenta algún evento trombótico. Al determinar el RR entre la asociación del evento tromboembólico y la exposición, se obtuvo para la terapia anticoagulante RR: 0,90; 95% IC: 0,25 – 3,19 y antiagregante RR: 1,49; 95% IC: 0,91 – 2,45 una asociación no estadísticamente significativa.

1 de cada 6 pacientes hospitalizados por COVID-19 fallece. Al determinar el RR entre la asociación de la mortalidad y la exposición, se obtuvo para la terapia anticoagulante RR: 1,03; 95% IC: 0,29 – 3,69 y antiagregante RR: 0,79; 95% IC: 0,37 – 1,72 una asociación no estadísticamente significativa.

Aproximadamente 1 de cada 2 pacientes hospitalizados por COVID-19 tuvo necesidad de ser hospitalizado en UCI. Al determinar el RR entre la asociación de la necesidad de hospitalización en UCI y la exposición, se obtuvo para la terapia anticoagulante RR: 0,17; 95% IC: 0,03 – 1,12 y antiagregante RR: 0,93; 95% IC: 0,69 – 1,24, siendo una asociación no estadísticamente significativa para ambas.

### Análisis multivariado para la ocurrencia de evento tromboembólico

El análisis bivariado y multivariado de ocurrencia de evento tromboembólico está reportado en la Tabla 3. Considerando las variables de terapia previa, edad, sexo, consumo de alcohol y dímero-D en el ajuste multivariado.

En el análisis se obtuvo que los pacientes con terapia crónica anticoagulante y antiagregante previa a la hospitalización por COVID-19 tienen una tendencia a aumentar el riesgo de ocurrencia de evento tromboembólico, siendo del orden de 3,83 y 1,94 veces más que los que no recibían terapia, respectivamente. Sin embargo, no presentaron una diferencia estadísticamente significativa en la ocurrencia de evento tromboembólico respecto a los que no recibían terapia previa (ORa: 4,83; 95% IC: 0,695 – 33,508 y ORa: 2,94; 95% IC: 0,878 – 9,845).

En pacientes que presentaron valores mayores a 2 mg/mL de Dímero-D, durante la hospitalización, se encontró una mayor ocurrencia de eventos trombóticos con respecto a los pacientes con niveles de Dímero-D menores (ORa: 2,72; 95% IC: 1,129 – 6,550).

**Tabla 3: Análisis bivariado y multivariado de ocurrencia de evento tromboembólico.**

Variable	ORc	IC 95%	P value	ORa	IC 95%	P value
<b>Terapia previa</b>						
Anticoagulante	0,88	0,186 – 4,129	0,866	4,83	0,695 – 33,508	0,111
Antiagregante	1,71	0,852 – 3,418	0,131	2,94	0,878 – 9,845	0,080
Ninguna	1,00	Referencia	--	1,00	Referencia	--
<b>Edad ≥ 60 años</b>	0,61	0,377 – 0,979	0,042	0,64	0,269 – 1,511	0,307
<b>Sexo</b>						
Masculino	0,99	0,626 – 1,559	0,959	0,52	0,226 – 1,210	0,130
Femenino	1,00	Referencia	--	--	--	--
<b>Tabaco (actual o previo)</b>						
Si	1,39	0,791 – 2,450	0,252	--	--	--
No	1,00	Referencia	--	--	--	--
<b>Alcohol (actual o previo)</b>						
Si	2,71	1,479 – 4,967	0,001	5,40	1,899 – 15,385	0,002
No	1,00	Referencia	--	--	--	--
<b>Comorbilidades</b>						
1 a 3	0,85	0,500 – 1,456	0,560	--	--	--
Mayor o igual a 4	1,60	0,735 – 3,478	0,236	--	--	--
Ninguna	1,00	Referencia	--	--	--	--
<b>Dímero D</b>						
≥2 mg/mL	3,47	1,652 – 7,285	0,001	2,72	1,129 – 6,550	0,026
<2 mg/mL	1,00	Referencia	--	1,00	Referencia	--

Siglas: ORc: Odd Ratio Crudo, ORa: Odd Ratio Ajustado, IC95%: Intervalo de confianza.

\*Las variables Tabaco y Alcohol utilizan como referencia la ausencia del consumo.

\*\*Pseudo R<sup>2</sup> para ORa = 0,0993

La edad se asocia significativamente al evento trombótico sólo en asociación bivariada (ORc: 0,61; 95% IC: 0,377 – 0,979), pero al ajustar con las demás variables no presenta una asociación estadísticamente significativa.

El consumo de alcohol aumenta el riesgo de ocurrencia de evento tromboembólico en 4,40 veces (ORa: 5,40; 95% IC: 1,899 – 15,385), siendo una asociación al evento estadísticamente significativa.

### Análisis multivariado para la ocurrencia de mortalidad

En la Tabla 4 se reporta el análisis bivariado y multivariado de ocurrencia de mortalidad. Considerando las variables de terapia previa, edad, sexo, consumo de alcohol y comorbilidades en el ajuste multivariado.

Se obtuvo en el caso de los pacientes con terapia crónica previa, específicamente para el tratamiento antiagregante, una asociación significativa con el evento, es decir, los pacientes que recibían esta terapia, previo a la hospitalización, tuvieron menor ocurrencia de mortalidad con respecto a los que no recibían terapia alguna (ORa: 0,34; 95% IC: 0,117 – 0,998).

**Tabla 4: Análisis bivariado y multivariado de ocurrencia de mortalidad.**

Variable	ORc	IC 95%	P value	ORa	IC 95%	P value
<b>Terapia previa</b>						
Anticoagulante	1,04	0,220 – 4,928	0,958	0,44	0,079 – 2,461	0,352
Antiagregante	0,76	0,309 – 1,870	0,551	0,34	0,117 – 0,998	0,050
Ninguna	1,00	Referencia	--	1,00	Referencia	--
<b>Edad ≥ 60 años</b>	4,92	2,756 – 8,785	<0,001	4,19	2,121 – 8,269	<0,001
<b>Sexo</b>						
Masculino	1,07	0,651 – 1,760	0,789	1,57	0,849 – 2,900	0,150
Femenino	1,00	Referencia	--	--	Referencia	--
<b>Alcohol (actual o previo)</b>	0,34	0,118 – 0,970	0,044	0,34	0,096 – 1,182	0,089
<b>Comorbilidades</b>						
1 a 3	2,10	1,027 – 4,289	0,042	1,89	0,777 – 4,620	0,160
Mayor o igual a 4	5,46	2,239 – 13,326	<0,001	4,46	1,412 – 14,070	0,011
Ninguna	1,00	Referencia	--	1,00	Referencia	--

Siglas: ORc: Odd Ratio Crudo, ORa: Odd Ratio Ajustado, IC95%: Intervalo de confianza.

\*La variable Alcohol utiliza como referencia la ausencia del consumo. \*\*Pseudo R<sup>2</sup> para ORa = 0,1295

La edad es una variable que se asocia a la mortalidad de forma estadísticamente significativa ya sea por si sola o en el ajuste multivariado. Por lo tanto, los pacientes de 60 años o más tuvieron una mayor mortalidad con respecto a los que son menores (ORa: 4,19; 95% IC: 2,121 – 8,269). El número de comorbilidades de 4 o más aumenta la ocurrencia de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 (ORa: 4,46; 95% IC: 1,412 – 14,070).

El consumo de alcohol tuvo una asociación estadísticamente significativa al evento por sí sola (ORc: 0,34; 95% IC: 0,118 – 0,970), pero en el ajuste multivariado esta no presentó una asociación significativa.

#### Análisis multivariado para la ocurrencia de necesidad de UCI

El análisis bivariado y multivariado de necesidad de hospitalización en UCI es reportado en la Tabla 5. Considerando las variables de terapia previa, edad, sexo, Dímero-D en el ajuste multivariado.

En el análisis de la necesidad de hospitalización en UCI según la terapia antitrombótica previa, se obtuvo que los pacientes con terapia anticoagulante tuvieron una menor necesidad de hospitalización en UCI en comparación con los que no recibían terapia alguna, existiendo una asociación estadísticamente significativa al evento (ORa: 0,05; 95% IC: 0,004 – 0,674).

**Tabla 5: Análisis bivariado y multivariado de necesidad de hospitalización en UCI.**

Variable	ORc	IC 95%	P value	ORa	IC 95%	P value
<b>Terapia previa</b>						
Anticoagulante	0,08	0,010 – 0,653	0,018	0,05	0,004– 0,674	0,024
Antiagregante	0,85	0,451 – 1,596	0,611	0,35	0,117 – 1,034	0,057
Ninguna	1,00	Referencia	--	1,00	Referencia	--
<b>Edad ≥ 60 años</b>	0,72	0,489 – 1,065	0,101	1,26	0,712 – 2,230	0,427
<b>Sexo</b>						
Masculino	1,37	0,941 – 2,009	0,100	2,15	1,215 – 3,796	0,009
Femenino	1,00	Referencia	--	1,00	Referencia	--
<b>Comorbilidades</b>						
1 a 3	1,10	0,704 – 1,719	0,675	--	--	--
Mayor o igual a 4	0,61	0,298 – 1,230	0,165	--	--	--
Ninguna	1,00	Referencia	--	--	--	--
<b>Dímero D</b>						
≥2 mg/mL	2,07	1,076 – 3,976	0,029	1,69	0,802 – 3,540	0,168
<2 mg/mL	1,00	Referencia	--	1,00	Referencia	--
<b>Evento trombotico</b>						
Si	5,36	3,013 – 9,522	<0,001	7,90	0,256 – 0,758	0,003
No	1,00	Referencia	--	1,00	Referencia	--

Siglas: ORc: Odd Ratio Crudo, ORa: Odd Ratio Ajustado, IC95%: Intervalo de confianza.

\*\*Pseudo R<sup>2</sup> para ORa = 0,1181



Los pacientes de sexo masculino tienen una mayor necesidad de ser hospitalizados en UCI en comparación con los de sexo femenino (ORa: 2,15; 1,215 – 3,796).

Los pacientes que presentaron un evento tromboembólico durante la hospitalización tienen una mayor necesidad de ser hospitalizados en UCI que los pacientes que no presentaron algún evento (ORa: 7,90, 95% IC: 0,256 – 0,758).

## **Discusión**

La presente investigación se realizó para determinar la ocurrencia de eventos tromboembólicos, mortalidad y necesidad de UCI en pacientes COVID-19 desde que fueron hospitalizados y que recibían tratamiento anticoagulante y antiagregante crónico previo a la hospitalización, es decir, se evaluó la aparición de estos desenlaces clínicos para este tipo de paciente comparado con los que no recibían terapia crónica previa.

Este es un estudio multicéntrico que consideró tres diferentes centros de Chile y que utilizó como uno de sus desenlaces clínicos la ocurrencia de eventos trombóticos para evaluar el efecto de la terapia antitrombótica crónica en pacientes COVID-19, diferenciándose de otras investigaciones a nivel mundial.

### Ocurrencia de eventos tromboembólicos:

Al evaluar la exposición de terapia previa frente a la ocurrencia del evento tromboembólico, desde que los pacientes fueron hospitalizados, se obtuvo que no existe una asociación estadísticamente significativa a presentar el evento para pacientes que reciben terapia previa con anticoagulante y antiagregante crónico respecto a los que no, es decir, el tratamiento no estaría asociado a una menor o mayor ocurrencia, ni riesgo de eventos trombóticos por sí solos.

Al ajustar el análisis por sexo, consumo de alcohol, edad, y dímero-D tampoco se obtuvo una asociación estadísticamente significativa frente al evento. Por lo tanto, se determinó que no hay efecto del tratamiento antitrombótico crónico previo con respecto a la ocurrencia del evento tromboembólico en pacientes COVID-19.

Un estudio <sup>[11]</sup> realizado en población española consideró 1612 pacientes, de los cuales, 87 (5,4%) presentaron eventos trombóticos y la ocurrencia en pacientes que recibían terapia anticoagulante y antiagregante fue de 4,5% (7) y 3,9% (12) respectivamente. Determinando que no hubo diferencias estadísticamente significativas con el grupo que no recibía terapia

antitrombótica, al igual que el presente estudio, donde 97 (21,13%) pacientes presentaron el evento y la ocurrencia respectiva es 18,18% (2) y 30,23% (13).

En el análisis del Dímero-D se obtuvo una asociación estadísticamente significativa frente el evento trombotico de forma bivariada y multivariada, es decir, a valores mayores de 2 mg/mL en pacientes hospitalizados por COVID-19 hay una mayor ocurrencia de eventos tromboembólicos.

El Dímero-D es un parámetro bioquímico que permite predecir el riesgo de que un paciente presente un evento tromboembólico. Un estudio determinó que pacientes COVID-19 en estados leves y severos de la enfermedad, tienen un aumento del Dímero-D desde 2 hasta 10 veces el límite superior normal, además de que definieron un umbral en 6 veces este límite, de valor 3 mg/mL, con un 67% de predicción positiva del evento trombotico <sup>[16]</sup>.

En este estudio se escogió 2 mg/mL como umbral, debido a que se utilizó el valor máximo presentado en la hospitalización para cada paciente. Por otro lado, otro estudio<sup>[12]</sup> en pacientes con características similares a este utilizó como parámetro el Dímero-D al momento de ser hospitalizados como forma de medir la severidad de la enfermedad y el riesgo trombotico, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

A pesar de la variabilidad de resultados que se puede encontrar en la evidencia, según los resultados de este estudio, la utilización de Dímero-D sirve como complemento para determinar el riesgo de presentar eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Entre los resultados obtenidos, el consumo de alcohol en los pacientes, ya sea un consumo activo o suspendido, resultó estar asociado significativamente al evento trombotico, ya sea por sí solo o ajustando con las demás variables. Por lo tanto, el consumo de alcohol sería un factor de riesgo frente a la ocurrencia de eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Bishehsari F. et al. <sup>[17]</sup> reporta que el consumo de altas cantidades de alcohol lleva finalmente a inflamación sistémica. Esto se produce porque el alcohol altera la composición de la microbiota gastrointestinal de forma cuantitativa y cualitativa, generando sobrecrecimiento bacteriano, alteraciones metabólicas, estrés oxidativo y daño celular; además, aumenta la permeabilidad del intestino, permitiendo el paso de patógenos, metabolitos y toxinas, llevando a una respuesta inmune sistémica e inflamación.

Entonces, la inflamación sistémica producida por un consumo alto de alcohol y la producida por COVID-19, en conjunto, podrían aumentar el riesgo de presentar eventos tromboticos para este tipo de pacientes. Sin embargo, en este estudio no se dispone de la información sobre la cantidad de consumo por parte de los pacientes, no se evaluaron las alteraciones metabólicas ni el estado de la microbiota intestinal y tampoco se contempló en el análisis los parámetros inflamatorios para un correcto discernimiento sobre la variable.

Si bien los resultados de otras investigaciones determinaron que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de presentar problemas cardiovasculares e inflamación, sólo dan indicios de una posible relación con los resultados del presente estudio, debido a que en esta investigación la construcción de la variable es limitada y carece de información necesaria para realizar una comparación determinante, siendo necesaria mayor evidencia a futuro, ya que el poder tener mayor información sobre esta variable y la relación con los eventos tromboembólicos en pacientes COVID-19, podrían llevar a determinar una variable complementaria que permita predecir el riesgo de la ocurrencia de estos eventos para este tipo de paciente.

#### Ocurrencia de mortalidad

Al evaluar la exposición de terapia previa frente a la mortalidad se obtuvo que no existe una asociación estadísticamente significativa a presentar el evento para pacientes que reciben terapia anticoagulante previa con respecto a los que no, ya sea por si sola o en el ajuste multivariado. Por lo tanto, no se pudo establecer el efecto de este tipo de terapia frente a la ocurrencia de la mortalidad.

Por otro lado, la exposición de terapia antiagregante previa a la hospitalización por COVID-19 se asoció significativamente al evento, es decir, los pacientes bajo este tipo de tratamiento previo tienen una menor ocurrencia de mortalidad con respecto a los que no reciben alguna terapia de este tipo. Por lo tanto, la terapia antiagregante tiene un efecto protector frente a la ocurrencia de muerte durante la hospitalización.

En la evidencia presente, dos estudios <sup>[13, 14]</sup> no pudieron determinar una asociación de la terapia antitrombótica previa con respecto a la mortalidad de pacientes durante la hospitalización ya sea para tratamiento anticoagulante o antiagregante. Otro estudio <sup>[18]</sup> que analizó sólo la terapia anticoagulante previa tampoco llegó a resultados concluyentes de una asociación significativa entre la exposición a la terapia y el evento en cuestión.

Sin embargo, Sisinni A. et al. <sup>[15]</sup> evaluaron el uso previo a la hospitalización de ácido acetil salicílico como terapia antiagregante, obteniendo que los pacientes que se encontraban bajo este tratamiento tenían una menor mortalidad y necesidad de aumento en el soporte respiratorio durante la hospitalización. Por lo tanto, esto se puede relacionar a los resultados obtenidos en este estudio, ya que la mayoría de los pacientes bajo terapia antiagregante previo a la hospitalización se trataban con ácido acetilsalicílico.

La edad es una variable que se asocia de forma estadísticamente significativa a la ocurrencia de la mortalidad. En este estudio se definió un umbral de 60 años o más, obteniendo que pacientes en este rango etario tienen una mayor ocurrencia de mortalidad que los menores de 60 años.

Una investigación <sup>[11]</sup> definió distintos rangos de edad para analizar su asociación con la mortalidad, siendo estos rangos desde 60 a 69 años, 70 a 79 años y mayores o igual a 80 años, obteniendo para los tres intervalos una asociación estadísticamente significativa con la ocurrencia de mortalidad, observando un aumento en esta cuando el rango de edad es mayor.

En el caso del número de comorbilidades, se obtuvo que solamente para 4 comorbilidades o más existe una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad, donde aumentaría la ocurrencia de mortalidad para pacientes hospitalizados por COVID-19.

En la literatura <sup>[13]</sup> se encuentra que la mayoría de los pacientes que no sobreviven durante la hospitalización por COVID-19, tienen una alta prevalencia de comorbilidades, además de ser pacientes mayores.

#### Necesidad de hospitalización en UCI

Al evaluar la exposición de terapia previa frente a la necesidad de hospitalización en UCI para pacientes COVID-19, se obtuvo en el análisis multivariado que hay asociación estadísticamente significativa entre la terapia anticoagulante previa y necesidad de UCI, por lo que habría efecto protector de este tipo de terapia sobre este desenlace. Por otro lado, la cantidad de pacientes que se encontraban bajo estos tipos de tratamiento son pocos, especialmente para la terapia anticoagulante, siendo una limitante para el análisis.

La infección producida por el SARS-CoV-2 promueve un estado de hipercoagulación, esto se debe al mecanismo de unión a las células, que lleva a un aumento en los factores de la cascada de coagulación propia del humano, además de la exacerbación en la inflamación,

liberación de citoquinas y otros factores que propician la formación de coágulos <sup>[9]</sup>. Debido a esto, la utilización de anticoagulantes previo a la hospitalización por COVID-19 podría contribuir a una menor severidad de la enfermedad al disminuir este proceso de coagulación producido por la infección de forma temprana y, en consecuencia, una menor necesidad de soporte durante la hospitalización.

Corrochamo M. et al. <sup>[11]</sup> logró determinar una menor necesidad de hospitalización en UCI para pacientes que recibían previo a la hospitalización terapia anticoagulante al igual que el presente estudio. Sin embargo, otra investigación <sup>[14]</sup> no logró determinar una asociación significativa, siendo necesaria mayor evidencia respecto a la necesidad de UCI y la terapia anticoagulante crónica previa.

Se obtuvo para la variable sexo una asociación estadísticamente significativa a la necesidad de hospitalización en UCI, siendo los pacientes de sexo masculino quienes requieren mayormente ser hospitalizados en UCI en comparación con los pacientes de sexo femenino (ORa: 2,15; 1,215 – 3,796).

Un estudio <sup>[11]</sup> al evaluar la variable sexo frente a la admisión a UCI, encontraron al igual que en el presente estudio una asociación significativa de la variable y el evento. Además, Li J. et al. <sup>[19]</sup> realizaron un análisis de mayor escala que determinó que los pacientes de sexo masculino con COVID-19 presentaron estados severos de la enfermedad en mayor cantidad que los de sexo femenino, siendo de esta forma un factor de riesgo para la enfermedad.

Esto podría deberse a que el hombre fisiológicamente tiene una respuesta inmune menor frente a los virus que en el caso de la mujer, como también una menor reparación cardiaca, menor expresión del receptor ECA-2, menos cantidad del metabolito de angiotensina 1-7 (Ang 1-7), llevando a promover un daño mayor producido por la infección del SARS-CoV-2 y aumentando la severidad de la enfermedad en pacientes de sexo masculino <sup>[20]</sup>.

En esta investigación se obtuvo que la mayoría de los pacientes que presentaron un evento tromboembólico requirieron ser hospitalizados en UCI, teniendo una asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, no se dispone de la información de temporalidad del evento tromboembólico, por lo tanto, la relación entre estas variables no es de causa y efecto, es decir, no se determina que la ocurrencia del evento tromboembólico aumenta la necesidad de UCI en pacientes COVID-19 sino que la prevalencia de eventos tromboembólicos en pacientes que tuvieron necesidad de UCI es mayor que los que no.

Lodigiani C et al.<sup>[6]</sup> obtuvo que los pacientes hospitalizados en UCI presentan una mayor incidencia de eventos tromboembólicos en comparación con los que no, es decir, la ocurrencia de estos eventos se relaciona a una mayor severidad de la enfermedad, siendo similar a lo obtenido en este estudio.

### Fortalezas y limitaciones

Este estudio tiene limitaciones propias de un enfoque retrospectivo al analizar datos de pacientes que se encontraban hospitalizados por la enfermedad antes de iniciar la investigación, por lo que la cantidad de pacientes que recibían algún tipo de terapia antitrombótica es baja y la disponibilidad de datos necesarios para un mejor análisis es limitante debido a que la base de datos utilizada se construyó al alero de un proyecto que comprende varios centros y con un enfoque diferente al presente estudio, a pesar de la participación en la construcción de la base de datos.

La disponibilidad de información es una limitante importante ya que se tuvo que excluir a 314 pacientes del total, dejando los 459 pacientes de los que se disponía más información clínica, como también la falta de información en algunas variables estudiadas.

Además, puede existir un subdiagnóstico del evento trombótico, ya que eso dependerá de los protocolos de cada centro y la rigurosidad con la que la información fue pesquisada, considerando también que el manejo de pacientes con COVID-19 dificulta la utilización de técnicas imagenológicas para confirmación de los eventos que se encuentren en sospecha.

La relación entre Dímero-D y la ocurrencia de eventos trombóticos tiene limitaciones debido a que no se disponía del 44,01% (202) de los valores de Dímero-D de los pacientes hospitalizados, además de que se escogió solamente el valor máximo durante la hospitalización de cada paciente para un análisis más acotado. Por lo tanto, es necesaria mayor evidencia en el futuro.

Por otro lado, la fortaleza de este estudio es que considera pacientes hospitalizados en centros de Chile, dando una apreciación sobre esta población, donde se encontraron hallazgos y resultados significativos que pueden dar una idea sobre el tipo de paciente, siendo un antecedente que permite abordar con una mirada distinta a pacientes hospitalizados por COVID-19 bajo terapia antitrombótica crónica previa.

Según los resultados obtenidos, es necesario la realización de estudios a mayor escala, con mayor cantidad de pacientes y la recolección de datos necesaria para evaluar las

variables en cuestión, como también estudios prospectivos que permitan determinar la asociación entre la ocurrencia de eventos tromboticos, mortalidad, necesidad de hospitalización en UCI y terapia antitrombótica crónica en pacientes hospitalizados por COVID-19.

### **Conclusión**

Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes COVID-19 hospitalizados presenta algún evento trombotico.

La terapia anticoagulante y la terapia antiagregante crónica previa, no tienen asociación significativa con el evento tromboembólico. Por lo tanto, la terapia antitrombótica crónica previa no tiene efecto sobre la ocurrencia del evento en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Los niveles elevados de Dímero-D, igual o mayor a 2 mg/mL, aumentan la ocurrencia de eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados por COVID-19. Al igual que los pacientes que consumen alcohol de forma activa o que suspendieron su consumo en el pasado, ya sea de forma independiente o considerando tratamiento crónico previo.

Los pacientes hospitalizados por COVID-19, de 60 años o más tienen una mayor ocurrencia de mortalidad que pacientes menores. Los pacientes hospitalizados por COVID-19 con 4 o más comorbilidades fallecen más que los pacientes sin comorbilidades.

1 de cada 6 pacientes hospitalizados por COVID-19 fallece. La terapia anticoagulante crónica previa a la hospitalización no tiene efecto sobre la ocurrencia de mortalidad. Por otro lado, la terapia antiagregante tiene un efecto protector, es decir, los pacientes que estaban bajo tratamiento antiagregante previo tuvieron una menor mortalidad que los pacientes que no recibían ninguna terapia de este tipo.

Aproximadamente 1 de cada 2 pacientes hospitalizados por COVID-19 tuvo necesidad de ser hospitalizado en UCI. Se obtuvo que la terapia anticoagulante previa a la hospitalización reduce la necesidad de UCI para pacientes COVID-19.

Los pacientes de sexo masculino tienen mayor necesidad de ser hospitalizados en UCI que los pacientes de sexo femenino. Así mismo, pacientes que presentaron eventos tromboembólicos, tienen una mayor necesidad de ser hospitalizados en UCI con respecto a los que no.

## Bibliografia

1. Pollard C, Morran M, Nestor-Kalinoski A. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics* [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022]; 52(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686876/>
2. Miesbach W, Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022]; 26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370334/>
3. Hosseini E, Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Bafrani H, Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology* [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022]; 551. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513802/>
4. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022]; 100761. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543932/>
5. Cui S, Chen Sh, Li X, Li Sh, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022]; 10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262324/>
6. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazi P, Sebastian T. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022]; 191. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177070/>
7. Helms J, Tacquard Ch, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197634/>
8. Klok F, Kruij M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022]; 191. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146714/>
9. Rico-Mesa J, Rosas D, Ahmadian-Tehrani A, White A, Anderson A, Chilton R. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. *Curr Cardiol Rep*



- [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022]; 22(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298694/>
10. Sivaloganathan H, Ladikou E, Chevassut T. COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents. *B J Haem* [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022]; 190 (4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16968>
  11. Corrochano M, Acosta-Isaac R, Mojal S, Miqueleiz S, Rodriguez D, Quijada-Manuitt MÁ, et al. Impact of pre-admission antithrombotic therapy on disease severity and mortality in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2022 [Cited 30 Aug 2022];53(1):96–102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8210515/>
  12. Togano T, Uemura Y, Asai Y, Hayakawa K, Matsunaga N, Terada M, et al. The influence of pre-admission antiplatelet and anticoagulation therapy on the illness severity in hospitalized patients with COVID-19 in Japan. *J Infect Chemother* [Internet]. 2021 [Cited 30 Aug 2022];27(10):1498–503. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8302845/>
  13. Russo V, Di Maio M, Attena E, Silverio A, Scudiero F, Celentani D, et al. Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Pharmacol Res* [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022];159(104965):104965. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256617/>
  14. van Haaps TF, Collard D, van Osch FHM, Middeldorp S, Coppens M, de Kruif MD, et al. Pre-admission anticoagulant therapy and mortality in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *Thromb Res* [Internet]. 2021 [Cited 30 Aug 2022];208:35–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8518131/>
  15. Sisinni A, Rossi L, Battista A, Poletti E, Battista F, Battista RA, et al. Pre-admission acetylsalicylic acid therapy and impact on in-hospital outcome in COVID-19 patients: The ASA-CARE study. *Int J Cardiol* [Internet]. 2021 [Cited 30 Aug 2022];344:240–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8489263/>
  16. Eljilany I, Elzouki A-N. D-dimer, fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: A narrative review. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2020 [Cited 30 Aug 2022];16:455–62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7672709/>

17. Bishehsari F, Magno E, Swanson G, Desai V, Voigt RM, Forsyth CB, et al. Alcohol and gut-derived inflammation. *Alcohol Res* [Internet]. 2017 [Cited 30 Aug 2022];38(2):163–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513683/>
18. Adomi M, Kuno T, Komiyama J, Taniguchi Y, Abe T, Miyawaki A, et al. Association between pre-admission anticoagulation and in-hospital death, venous thromboembolism, and major bleeding among hospitalized COVID-19 patients in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2022 [Cited 30 Aug 2022];31(6):680–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9088474/>
19. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* [Internet]. 2021 [Cited 30 Aug 2022];93(3):1449–58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436673/>
20. Wehbe Z, Hammoud SH, Yassine HM, Fardoun M, El-Yazbi AF, Eid AH. Molecular and biological mechanisms underlying gender differences in COVID-19 severity and mortality. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [Cited 06 Dec 2022];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8138433/>