



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

**FACTORES CLÍNICOS Y FARMACOTERAPÉUTICOS
ASOCIADOS AL TIEMPO DE ESTADÍA HOSPITALARIA EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON COVID-19**

Memoria para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico

TATIANA DANIELA RAMÍREZ GONZÁLEZ

Profesor Patrocinante y Director

Dr. Matías Martínez Olguín

Depto. de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

Universidad de Chile

Santiago, Chile

2023

Dedicado a los pacientes que fallecieron por
causas del COVID-19 y a sus familiares

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a mi familia, principalmente a mi madre por su apoyo incondicional, a mis hermanas Pía y Ximena, a mi padre, a mis sobrinos Ignacio y Gaspar, por ser la base de mi vida. A mis ancestros, a mi abuelita Ester y tíos, que se preocuparon de brindarme siempre apoyo.

Agradezco la oportunidad de haber podido realizar la tesis en la “Investigación de Biomarcadores genéticos, clínicos y bioquímicos como predictores de mal pronósticos en pacientes diagnosticados con COVID-19, creación de un score de priorización de la atención”, al profesor guía Matías Martínez, al profesor Luis Quiñones, Leslie y Alejandra y a mis compañeras de trabajo Viviana González, Haylin González, Rafael Chávez, Natalia Abesada y todos los que integraron el proyecto.

Al apoyo de mis amigos Carolina Gatica, María José Escobar, Natalia Zúñiga, Sebastián Utrera, Paula Rabello.

Índice de contenidos

RESUMEN	VI
ABSTRACT	VIII
INTRODUCCIÓN	- 1 -
OBJETIVO GENERAL	- 3 -
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	- 3 -
METODOLOGÍA	- 4 -
Diseño del estudio	- 4 -
Participantes	- 4 -
Fuentes de información	- 5 -
Variables y análisis estadístico	- 5 -
Consideraciones éticas	- 6 -
RESULTADOS	- 7 -
Caracterización de la muestra	- 7 -
Variables asociadas al tiempo de estadía hospitalaria en pacientes diagnosticados con COVID-19	- 11 -
DISCUSIÓN	- 16 -
LIMITACIONES	- 22 -
FORTALEZAS	- 22 -
PROYECCIONES	- 22 -
CONCLUSIÓN	- 24 -
REFERENCIAS	- 26 -

Índice de Tablas

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica de la muestra.	- 8 -
Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes	- 9 -
Tabla 3. Medicamentos de uso crónico de los pacientes.....	- 10 -
Tabla 4. Información al egreso	- 11 -
Tabla 5. Asociación de características de la muestra con el total de días de hospitalización.....	- 12 -
Tabla 6. Asociación entre medicamentos de uso previo con el total de días de hospitalización en pacientes diagnosticados con COVID-19	- 13 -
Tabla 7. Asociación de enfermedades de base con el total de días de hospitalización.	- 14 -
Tabla 8. Asociación de la evolución del paciente con el total de días de hospitalización.....	- 15 -

RESUMEN

Introducción: La enfermedad infecciosa por COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, ha generado una pandemia a nivel mundial desde finales de 2019. Aún hay poca claridad sobre los factores clínicos y farmacoterapéuticos asociados al tiempo de la estadía hospitalaria en pacientes diagnosticados con COVID-19.

Objetivo: Determinar si las comorbilidades o los medicamentos de uso previo se asocian a una mayor estadía hospitalaria en pacientes diagnosticados con COVID-19 en Chile.

Metodología: Cohorte retrospectiva en pacientes con COVID-19 en el Hospital Clínico Universidad de Chile, Hospital de Urgencia Asistencia Pública y Hospital de Higuera, entre noviembre del 2020 y agosto 2021. Se utilizó el total de días de hospitalización, como variable continua, en una regresión lineal.

Resultados: En este estudio se incluyeron 230 pacientes. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre una estadía hospitalaria prolongada y varios factores en un análisis multivariado. Estos factores incluyeron el uso previo de anticonceptivos hormonales (Coeficiente: 16,59; IC 95%; 4,71 -28,48; p-value=0,006) y de inhibidores de aromatasa (Coeficiente: 20,81; IC 95 %: 7,27 – 34,35; p-value=0,003); la necesidad de ventilación mecánica invasiva por más de 10 días (Coeficiente: 33,10; IC 95%: 26,88 – 39,2; p-value=0,000); enfermedad tromboembólica confirmada con imágenes (Coeficiente: 24,73; IC 5%: 14,87 – 34,58; p-value=0,000), la necesidad de unidad de paciente crítico (Coeficiente: 24,68;

IC 95%: 17,06 – 32,30; p-value= 0,000) y la necesidad de unidad de cuidados intensivos (Coeficiente: 26,89; IC 95%: 19,81 – 33,97; p-value= 0,000).

Conclusión: Los factores asociados a una prolongación en la estadía hospitalaria incluyeron el uso de anticonceptivos hormonales, el uso de inhibidores de aromatasa, la necesidad de ventilación mecánica invasiva durante más de 10 días, la presencia de enfermedad tromboembólica y el ingreso a la unidad de paciente crítico y a la unidad de cuidados intensivos.

ABSTRACT

Introduction: The infectious disease by COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, has generated a worldwide pandemic since the end of 2019. There is still little clarity about the clinical and pharmacotherapeutic factors associated with the length of hospital stay in patients diagnosed with COVID-19.

Objective: To determine if comorbidities or medications of previous use are associated with a longer hospital stay in patients diagnosed with COVID-19 in Chile.

Methodology: Prospective cohort of patients with COVID-19 at the Hospital Clínico Universidad de Chile, Hospital de Urgencia Asistencia Pública and Hospital de Higuera, between November 2020 and August 2021. The total days of hospitalization were used, as a continuous variable, in a linear regression.

Results: In this study 230 patients were included. A statistically significant association was found between a prolonged hospital stay and several factors in a multivariate analysis. These factors included the previous use of hormonal contraceptives (Coefficient: 16.59; 95% CI: 4.71 -28.48; p-value=0.006) and aromatase inhibitors (Coefficient: 20.81; 95% CI: 7.27 – 34.35; p-value=0.003); the need for invasive mechanical ventilation for more than 10 days (Coefficient: 33.10; 95% CI: 26.88 – 39.2; p-value=0.000); image-confirmed thromboembolic disease (Coefficient: 24.73; 5% CI: 14.87 - 34.58; p-value=0.000), the need for critical care unit (Coefficient: 24.68; 95% CI: 17 .06 – 32.30; p-value= 0.000) and the need for an intensive care unit (Coefficient: 26.89; 95% CI: 19.81 – 33.97; p-value= 0.000).

Conclusion: The factors associated with a prolonged hospital stay included the use of hormonal contraceptives, the use of aromatase inhibitors, the need for invasive mechanical ventilation for more than 10 days, the presence of thromboembolic disease, and admission to the patient unit. critical and intensive care unit.

INTRODUCCIÓN

El Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) es un virus altamente transmisible que surgió en Wuhan, China a fines de diciembre 2019 (1). En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró una nueva pandemia mundial (2).

El SARS-CoV-2 se propaga rápidamente de persona a persona a través de la tos, secreciones respiratorias, y por contactos cercanos (3). Los síntomas más comunes de la COVID-19 son tos seca, fiebre, cansancio y dificultad para respirar (4).

En el 80% de los casos la COVID-19 se manifiesta como una infección respiratoria leve. Sin embargo, en el 20% de los casos restantes puede evolucionar hacia una neumonía que cause varios grados de hipoxemia, requiriendo hospitalización. De este grupo, entre 5% a 16% requerirá ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), por hipoxemia grave, con necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI)(5).

La duración media de hospitalización por COVID-19 es de 10 a 13 días (6). La duración de hospitalización puede verse afectada por varios factores de riesgo como edad avanzada, sexo masculino, riesgo de falla multiorgánica, comorbilidades (hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, obesidad), y niveles del dímero D y la proteína C reactiva. (7)

Los parámetros de laboratorio alterados como el aumento de leucocitos, disminución de linfocitos y reducción del recuento de plaquetas se han asociado a

un mayor riesgo de muerte (8) (12). Además biomarcadores como niveles elevados de troponina cardíaca, proteína C reactiva, LDH, dímero D, interleucina-6, creatinina, alanina transaminasa y procalcitonina y disminución de la albumina sérica se han relacionado con una mayor probabilidad de enfermedad grave. (9)

Se ha observado coinfección bacteriana y micótica en pacientes con COVID-19. Las infecciones más frecuentes son del torrente sanguíneo y del catéter, seguidas de neumonía, traqueobronquitis y del tracto urinario (10). Estas infecciones están significativamente asociadas una mayor mortalidad y una estancia prolongada en la UCI. (11).

Sin embargo en Chile no se han descrito los factores clínicos, sociodemográficos y farmacoterapéuticos asociados con la duración de la estadía hospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19. Por tanto, este trabajo los analiza, con el objetivo de predecir la evolución de la enfermedad en estos pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar si las comorbilidades o los medicamentos de uso previo se asocian a una mayor estadía hospitalaria en pacientes diagnosticados con COVID-19 en Chile.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de pacientes hospitalizados con COVID-19 diferenciando según la complejidad de la Unidad hospitalaria utilizada.
- Determinar cuáles de las comorbilidades de los pacientes diagnosticados con COVID19 se asocian a una duración mayor de estadía hospitalaria.
- Determinar si los medicamentos de uso previo se asocian a la duración mayor de estadía hospitalaria.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Cohorte retrospectiva en pacientes con COVID-19 en el Hospital Clínico Universidad de Chile, Hospital de Urgencia Asistencia Pública y Hospital de Higuera. El estudio se llevó a cabo entre los meses noviembre del 2020 y agosto 2021.

Participantes

Los pacientes fueron seguidos desde su admisión al hospital hasta el alta.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de 18 años o más.
- Pacientes con test de PCR positivo para SARS-COV-2.
- Hospitalizados para el tratamiento de COVID-19 y sus complicaciones.

Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes cuya historia clínica no pudo ser obtenida.

Proceso de consentimiento informado:

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, que lo realizó íntegramente un investigador clínico asociado al centro de atención del paciente. Cada consentimiento tenía un código asociado y las iniciales del hospital donde se encontró internado el paciente durante la enfermedad. Éste código fue usado para identificar al paciente y subir su ficha en RedCap.

Fuentes de información

La información requerida para el estudio fue recolectada desde las fichas clínicas médicas de cada paciente, que se encuentran en un formato físico dentro de las dependencias de la UCI y en formato digital en el portal de fichas electrónicas Ticares®. Dicha información fue posteriormente traspasada a Redcap, plataforma mediante la cual se generó una base de datos de los pacientes. En esta plataforma se completaron varios formularios que incluían información sociodemográfica, como edad, sexo, adicciones, entre otros; información de la ficha clínica incluyendo peso, talla, alergias, enfermedades previas, medicamentos de uso habitual y otros. Además se incorporaron datos de exámenes de laboratorio e imagenológicos. Finalmente, se recolectaron datos de la evaluación al egreso como el total de días de hospitalización, necesidad de UPC/UCI, tipos de soporte ventilatorio y tipo de egreso (alta a domicilio, traslado a otro centro hospitalario o fallecimiento),

VARIABLES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuó un análisis estadístico utilizando regresión lineal y medidas de asociación de coeficiente de regresión lineal, contando con un intervalo de confianza al 95% (IC95%). Este análisis se llevó a cabo mediante el programa STATA 15.1, para evaluar la correlación entre comorbilidades y factores farmacoterapéuticos con el total de días de hospitalización. Para verificar la normalidad de distribución de la variable *duración de la estadía hospitalaria* se hizo mediante el histograma y el test de Shapiro-Wilk. Aquellas variables que no se distribuían de forma paramétrica se expresaron como mediana y rango intercuartil. Las variables categóricas se representaron con número y porcentaje.

Las variables recolectadas y utilizadas para este análisis fueron edad, sexo, enfermedades previas, medicamentos de uso crónico, síntomas al ingreso, necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), necesidad de Unidad de Pacientes Críticos (UPC), uso de ventilación mecánica invasiva por más de 10 días, enfermedad tromboembólica, falla orgánica múltiple y fallecimiento.

Modelo de regresión lineal multivariada

En lo que respecta al modelo de regresión lineal multivariada se realizó un ajuste por edad y sexo. Es decir al modelo bivariado que incluye la variable y el total de días de hospitalización, se le agregaron como variables de ajuste la edad y el sexo antes de introducirlo al programa estadístico. Se seleccionaron estas dos variables de ajuste dado que existen ciertos medicamentos que son exclusivamente utilizados por mujeres, y debido a que en la población mayor de 60 años la enfermedad tiende a ser más grave.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética de cada centro. Todo paciente firmó un consentimiento informado. Todo dato es confidencial y anónimo.

RESULTADOS

Caracterización de la muestra

Entre noviembre 2020 y agosto 2021, se ingresaron las fichas clínicas de un total 596 pacientes. De estos, un total de 230 (38,6%) pacientes tenían en sus fichas clínicas la información necesaria para realizar el análisis según las variables determinadas.

En la Tabla 1 se puede observar la caracterización general de la muestra, donde la mediana (RIC) de edad fue de 56 (44 – 65) años, en relación al sexo el 60,9% (140) de la muestra eran hombres, y con respecto a la edad el 41,7% (96) eran mayores a 60 años.

Los síntomas al ingreso que se presentaron mayormente fueron: disnea, fiebre, tos seca, mialgia y dolor de cabeza. El 78,3 % (180) presenta comorbilidades y el 51,5% (117) toma medicamentos de forma crónica.

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica de la muestra.

	Muestra Total n(%)
Total	230 (100)
Edad, mediana (RIC)	56 (44 – 65)
<60	134 (58,3)
≥60	96 (41,7)
Sexo	
Mujer	90 (39,1)
Hombre	140 (60,9)
Síntomas al ingreso	
Disnea	159 (69,1)
Fiebre	95 (41,3)
Tos seca	92 (40)
Mialgia	79 (34,4)
Cefalea	70 (30,4)
Comorbilidades	
Si	180 (78,3)
No	50 (21,7)

Dentro de las comorbilidades presentadas por los pacientes, las tres enfermedades más comunes fueron hipertensión arterial un 47,4% (109) de los casos, obesidad en un 30,4% (70) de los pacientes y diabetes tipo II presente en un 25,2% (25,2). En la Tabla 2 se muestran las comorbilidades presentadas por los pacientes incluidos en la muestra.

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes

Comorbilidades	n=230
Hipertensión arterial	109 (47,4)
Obesidad	70 (30,4)
Diabetes tipo 2	58 (25,2)
Asma	14 (6,1)
Dislipidemia	10 (4,4)
Cardiopatía coronaria	10 (4,4)
Enfermedad renal crónica	8 (3,5)
Insuficiencia cardiaca	7 (3,0)
Cáncer	6 (2,6)
Insuficiencia renal crónica	5 (2,2)
Enfermedad obstructiva crónica	5 (2,2)
Otras enfermedades	33 (14,4)

*Otras enfermedades incluye aquellas con frecuencia menor a 5 tales como bronquitis, enfermedad hepática crónica, insuficiencia renal aguda, diabetes tipo 1, aterosclerosis, VIH, artritis reumatoide, Parkinson, depresión entre otras

Respecto a los medicamentos utilizados de forma más común en la muestra un 14,8% (34) de los pacientes recibía antagonistas del receptor de angiotensina II, un 10,9% (25) recibía anticonceptivos hormonales y un 9,1% (21) recibía anticoagulantes cumarínicos. En la Tabla 3 se resumen los grupos farmacoterapéuticos más utilizados en la muestra.

Tabla 3. Medicamentos de uso crónico de los pacientes

Tipo de medicamento	n= 230 (%)
Antagonistas del receptor de angiotensina II	34 (14,8)
Anticonceptivos hormonales sistémicos	25 (10,9)
Anticoagulantes cumarínicos	21(9,1)
Inhibidores de aromatasa	19 (8,3)
Agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideo	18 (7,8)
Biguanidas	12 (5,2)
Vitamina D	12 (5,2)
Hormonas tiroideas	12 (5,22)
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	11 (4,8)
Agonistas alfa-1	10 (4,4)
Insulina	10 (4,4)
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	10 (4,4)
Bloqueadores de canales de calcio	7(3,0)
Anti infecciosos de usos sistémico	7 (3,0)
Antiepilépticos	5 (2,2)
Otros	31 (13,5)

Otros: medicamentos con frecuencia menor a 5, tales como, estatinas, inmunosupresores, diuréticos, bloqueadores beta, vasodilatadores periféricos, corticoides, antagonistas NMDA, ferroso sulfato, fibratos, procinéticos, ácido fólico, nutrición parenteral e hipnóticos no benzodicepínicos.

Evaluación al egreso

Del total de la muestra el 67,8% (156) requirió unidad de paciente crítico, el 46,1% (106) requirió ventilación mecánica invasiva por más de 10 días y un 14,9% (33) de los pacientes falleció. La mediana (RIC) de días de hospitalización fue 21 (12-39).

En la tabla 4 se pueden observar otras variables evaluadas al egreso.

Tabla 4. Información al egreso

	n=230 (%)
Días de hospitalización, mediana (RIC)	21 (12-39)
Necesidad de unidad de paciente crítico (UPC)	156 (67,8)
Necesidad de unidad de cuidados intensivos (UCI)	150 (65,2)
Uso de VMI >10 días	106 (46,1)
Enf. Tromboembólica	36 (15,65)
Tipo de egreso	
Alta a domicilio	170 (76,6)
Traslado a otro centro hospitalario	18 (8,1)
Fallecimiento	33 (14,9)

VMI: ventilación mecánica invasiva

Variables asociadas al tiempo de estadía hospitalaria en pacientes diagnosticados con COVID-19

En el análisis de asociación de variables sociodemográficas, síntomas al ingreso y presencia de comorbilidades; no se encontró una relación estadísticamente significativa en ninguna de las variables estudiadas (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación de características de la muestra con el total de días de hospitalización

	Muestra Total n(%)	p-value	Coefficiente	IC 95%
Total	230 (100)			
Edad, ≥60	96 (41,7)	0,243	4,48	-3,06 -12,04
Hombre	140 (60,9)	0,683	1,58	-6,06 - 9,24
Síntomas al ingreso				
Disnea	159 (69,1)	0,789	-1,10	-9,25 – 7,03
Fiebre	95 (41,3)	0,871	-0,63	-8,31 – 7,05
Tos seca	92 (40)	0,359	-3,59	-11,31 – 4,11
Mialgia	79 (34,4)	0,524	2,58	-5,40 – 10,57
Cefalea	70 (30,4)	0,583	2,28	-5,90 – 10,46
Presencia de comorbilidad	180(78,3)	0,271	-5,29	-14,74 – 4,15

p-value, coeficiente, IC95% fueron calculados mediante regresión lineal multivariada
 IC95%: Intervalo de confianza al 95%

En cuanto a los medicamentos de uso previo, se observó que las pacientes que utilizan anticonceptivos hormonales tienen una estadía hospitalaria promedio de 16 días más que aquellas que no los usan (Coeficiente: 16,59, IC95%: 4,71 – 28,48; p-value=0,006). De igual manera, el uso de inhibidores de aromatasa incrementa la duración de la hospitalización en 20 días (Coeficiente: 20,81; IC95%:7,27 – 34,35; p-value=0,003). (Tabla 6)

Tabla 6. Asociación entre medicamentos de uso previo con el total de días de hospitalización en pacientes diagnosticados con COVID-19

Tipo de medicamento	n= 230 (%)	p-value	Coefficiente	IC 95%
Antagonistas del receptor de angiotensina II	34 (14,8)	0,077	9,56	-1,04 - 20,17
Anticonceptivos hormonales sistémicos	25 (10,9)	0,006*	16,59	4,71 – 28,48
Anticoagulantes cumarínicos	21(9,1)	0,955	0,39	-13,27 – 14,06
Inhibidores de aromatasa	19 (8,3)	0,003*	20,81	7,27 - 34,35
Agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideo	18 (7,8)	0,400	6,06	-8,11 – 20,24
Biguanidas	12 (5,2)	0,387	-7,44	-24,37 – 9,48
Vitamina D	12 (5,2)	0,768	2,53	-14,40 - 19,48
Hormonas tiroideas	12 (5,22)	0,225	-10,70	-28,04 – 6,62
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	11 (4,8)	0,959	0,46	-17,25 - 18,17
Agonistas alfa-1	10 (4,4)	0,829	2,04	-16,56 - 20,65
Insulina	10 (4,4)	0,600	-4,91	-23,34 – 13,51
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	10 (4,4)	0,393	8,07	-10,51 – 26,65
Bloqueadores de canales de calcio	7(3,0)	0,811	-2,65	-24,51 – 19,20
Anti infecciosos de usos sistémico	7 (3,0)	0,802	-2,78	-24,69 – 19,12
Antiepilépticos	5 (2,2)	0,632	-6,27	-32,09 – 19,54

p-value, coeficiente, IC95% fueron calculados mediante regresión lineal multivariada
 IC95%: Intervalo de confianza al 95%. * resultado estadísticamente significativo

Con respecto a las enfermedades de base de los pacientes, no se detectó una relación estadísticamente significativa con la duración total de hospitalización.

Tabla 7. Asociación de enfermedades de base con el total de días de hospitalización

Comorbilidades	n=230	p-value	Coefficiente	IC 95%
Hipertensión arterial	109 (47,4)	0,248	5,06	-3,55 - 13,69
Obesidad	70 (30,4)	0,435	3,33	-5,06 – 11,72
Diabetes tipo 2	58 (25,2)	0,133	6,79	-2,07 - 15,67
Asma	14 (6,1)	0,963	-1,19	-16,82 - 14,43
Dislipidemia	10 (4,4)	0,880	-1,40	-19,83 - 17,01
Cardiopatía coronaria	10 (4,4)	0,865	-1,61	-20,22 – 17,00
Enfermedad renal crónica	8 (3,5)	0,789	2,79	-17,79 – 23,38
Insuficiencia cardiaca	7 (3,0)	0,216	13,86	-8,17 – 35,91
Cáncer	6 (2,6)	0,104	-19,51	-43,04 – 4,01
Insuficiencia renal crónica	5 (2,2)	0,356	-12,28	-38,47 - 13,89
Enfermedad obstructiva crónica	5 (2,2)	0,307	13,51	-12,52 – 39,55

p-value, coeficiente, IC95% fueron calculados mediante regresión lineal multivariada
IC95%: Intervalo de confianza al 95%

En cuanto a la asociación de la evolución del paciente y el total de días de hospitalización, se identifica que la necesidad de UPC incrementa la hospitalización en 24 días (Coeficiente: 24,68; IC95%: 17,06 – 32,30; p-value= 0,000). Así mismo la necesidad de ingresar a la UCI amplía la estadía hospitalaria en 26 días (Coeficiente: 26,89; IC95%:19,81 – 33,97; p-value = 0,000). Los pacientes que requieren VMI por más de 10 días presentan una prolongación de la hospitalización en 33 días (Coeficiente: 33,10; IC95%: 26,88-39,32; p-value=0,000).

Adicionalmente, los pacientes en quienes se confirma mediante imágenes la presencia de una enfermedad tromboembólica experimentan una prolongación de 24 días en su hospitalización (Coeficiente: 24,73; IC 95%: 14,87 – 34,58; p-value=0,000).

Tabla 8. Asociación de la evolución del paciente con el total de días de hospitalización

	n=230 (%)	p-value	Coeficiente	IC 95%
Necesidad de unidad de paciente crítico (UPC)	156 (67,8)	0,000	24,68	17,06 – 32,30
Necesidad de unidad de cuidados intensivos (UCI)	150 (65,2)	0,000	26,89	19,81 - 33,97
Uso de VMI >10 días	106 (46,1)	0,000	33,10	26,88 – 39,32
Enf. Tromboembólica	36 (15,65)	0,000	24,73	14,87 – 34,58
Falla orgánica múltiple	15 (6,2)	0,096	12,89	-2,31 - 28,10
Fallecimiento	33 (14,9)	0,392	4,67	-6,07 – 15,43

p-value, coeficiente, IC95% fueron calculados mediante regresión lineal multivariada
 IC95%: Intervalo de confianza al 95% VMI: Ventilación mecánica invasiva

DISCUSIÓN

La cohorte multicéntrica de la cual deriva el presente informe es la primera que busca una relación entre los factores clínicos, sociodemográficos y farmacoterapéuticos con la duración de la estadía hospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Chile.

Entre los factores sociodemográficos estudiados en la muestra, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad y el sexo con la duración de la estadía hospitalaria. Lo cual difiere de lo encontrado por otros estudios, como en el de Wang et al, en donde se ha señalado la duración de la estancia hospitalaria tiende a incrementar con la edad, siendo para mayores de 45 años la mediana de la estancia hospitalaria de 21 (14-24) días (13).

Se demostró una asociación entre el uso previo de ciertos medicamentos y la duración de la estadía hospitalaria. En particular, el uso de anticonceptivos hormonales se asoció con incremento en la estadía hospitalaria en 25 días. Los tratamientos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar el riesgo de enfermedades tromboembólicas (14).

El estrógeno se ha asociado con diversas alteraciones protrombóticas en las proteínas involucradas en la coagulación. Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados (ACO) presentan varios cambios procoagulantes en las proteínas sanguíneas, como niveles elevados de factores II, VII, VIII y X, así como de fibrinógeno. Además, se observan niveles reducidos de antitrombina y proteína

S, (15), así como resistencia adquirida a la proteína C activada (16). El metabolismo hepático de primer paso del estrógeno oral conduce a un aumento de la síntesis hepática de factor VII, factor X y fibrinógeno (17). Por otro lado, el uso de estrógenos puede favorecer la fibrinólisis al disminuir el inhibidor-1 del activador del plasminógeno y aumentar los niveles de plasminógeno (18).

Los riesgos de los preparados hormonales varían según la dosis de estrógeno, el tipo de progestágeno, la edad, los antecedentes familiares, la presencia de otras trombofilias y otros factores. Se ha observado que el riesgo relativo de trombosis en pacientes que toman ACO es de tres a cinco veces mayor que el de las no usuarias (19).

La infección por COVID-19 puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica que activa la coagulación, lo que puede conducir a trastornos de la coagulación, incluyendo la coagulación intravascular diseminada, y aumentar el riesgo de eventos trombóticos (20). Por lo tanto, en el caso de las mujeres que utilizan ACO y contraen la infección por COVID-19, existe un mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV), lo que podría resultar en una prolongación de los días de hospitalización.

En el estudio se determinó que los pacientes que utilizan inhibidores de aromatasa (8,3%) tienen una estadía hospitalaria prolongada de 20 días. No se encontró evidencia científica que respalde el uso de inhibidores de aromatasa alargue la estancia hospitalaria, pero se encontró que el uso de estos fármacos agravan la infección por COVID-19.

Los inhibidores de aromatasa reducen los niveles de estrógeno al inhibir la enzima aromatasa presente en el tejido adiposo, evitando así la conversión de otras hormonas (21).

Un estudio retrospectivo sobre la terapia hormonal en pacientes mujeres con COVID-19 muestra que el riesgo mortalidad en mujeres mayores de 50 años que reciben terapia con estradiol se reduce en más del 50 % (21). Este hallazgo respalda el papel protector que el estrógeno desempeña en la salud de las mujeres, incluso en la evolución clínica de la enfermedad por COVID-19 (22).

Por lo tanto, las mujeres que utilizan inhibidores de aromatasa, no tienen el beneficio protector del estrógeno, lo que se relaciona con una mayor gravedad de la infección por COVID-19 en este grupo de pacientes.

En cuando a la asociación de enfermedades de base y la duración de la estadía hospitalaria, no se encontró relación con ninguna enfermedad en particular. No obstante, varios estudios señalan que la hipertensión es una comorbilidad frecuente y una causa común de muerte en pacientes con COVID-19. En el artículo de Da Costa et al., la duración media de la estancia hospitalaria en pacientes con hipertensión fue de $10,8 \pm 8,4$ días, significativamente mayor ($p = 0,001$) en comparación con aquellos sin esta comorbilidad ($8,53 \pm 7,8$ días) (23).

Con respecto a la asociación entre la evolución del paciente y los días de hospitalización, se ha observado que aquellos pacientes que requirieron VMI por más de 10 días, tuvieron una hospitalización prolongada de 33 días en comparación con aquellos que no necesitaron VMI. Estos hallazgos coinciden con lo reportado

por Rodríguez A. et al., donde se encontró una mediana de 27 días de VMI (RIC: 15-38), tanto en los sobrevivientes 23 días [RIC: 12-30] como en los fallecidos 27 días [RIC: 13-38; p=0,37] (24).

En relación a la asociación significativa entre la confirmación de enfermedad tromboembólica por imágenes y el tiempo de estadía hospitalaria, se observó que los pacientes que sufrieron una trombosis venosa profunda (TVP) tuvieron una hospitalización prolongada de 24 días en comparación con aquellos que no presentaron esta complicación. En el caso de los pacientes hospitalizados por COVID-19, se ha observado que tienen restricciones en su movilidad, así como inflamación endotelial, activación de plaquetas y de la coagulación (25). Estos factores confluyen en lo que se conoce como la tríada de Virchow, que es determinante en el desarrollo de la TVP (26). Es importante destacar que en los casos de COVID-19 severo, la interrelación entre la vía inflamatoria y la vía de coagulación es especialmente relevante en el origen de la trombosis (27).

En el estudio observacional retrospectivo realizado por Shah et al., se encontró que la mediana (RIC) de la duración de la estancia en la UCI fue mayor en los pacientes que desarrollaron complicaciones trombóticas 17 (11-27) días en comparación con 12 (7-13) días, p= 0,003) en aquellos sin complicaciones trombóticas (28).

Además, el estudio de Roberts et al., mostró que, en el caso de los pacientes ingresados en cuidados intensivos, la duración media de la estadía fue de 19 días (IQR 10 a 34) para aquellos con TEV, mientras que para aquellos sin TEV fue de 14 días (IQR 8 a 25). En cuanto a los pacientes que no ingresaron a cuidados

intensivos, la mediana de la estadía fue de 9 días (IQR 4 a 19) para aquellos con TEV y de 7 días (IQR 3 a 15) para aquellos sin TEV (29).

En los hospitales de Chile, la Unidad de Paciente Crítico (UPC), contiene a la Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI) y a la Unidad de cuidados Intensivos (UCI), lo que en otros países solo se nombra UCI.

Según el estudio, se observó que los pacientes que requirieron de UPC prolongaron su hospitalización en 24 días, como también los pacientes que requirieron de UCI prolongaron su hospitalización en 26 días. Asimismo, la necesidad de UPC en pacientes con COVID-19 se asocia con una estadía hospitalaria prolongada debido a factores como la aparición de infecciones intrahospitalaria y el uso de ventilación mecánica.

Un hallazgo similar fue encontrado por Kim et al., en su estudio muestra que el 92 % de los pacientes tenían al menos una condición subyacente; el 32% requirió ingreso en UCI, con una mediana de estancia en la UCI de 6 días (IQR, 2-11); el 19% requirió ventilación mecánica invasiva; y el 17% falleció. Los factores independientes asociados con el ingreso en la UCI incluyeron edades superiores a 60, sexo masculino; obesidad, inmunosupresión; y diabetes (30).

Como también el estudio de Bardi T. et al., la duración media de la estancia en la UCI y la estancia hospitalaria fue de 14 (9-21) días y 27 (19-38) días, respectivamente; entre aquellos con ventilación mecánica, el 14 (17,5%) falleció, el 57 (71,2%) fue dado de alta de la UCI, y 9 (11,2%) permanecieron en la UCI. La mediana de duración de la VMI fue de 12 (7-18) días. (10)

Este aumento de días de hospitalización se atribuye en la literatura a diversas complicaciones como las descritas en la cita 12, además de infecciones como las citadas por Grasselli G. et al. Las complicaciones más frecuentes fueron infecciones adquiridas en UCI (52,6%), episodios tromboembólicos (16,5%), reintubación (9,3%), lesión renal aguda que requirió terapia renal sustitutiva (8,2%) y neumotórax (7,2%) (12).

Como también en el estudio retrospectivo de Grasselli G et al., en el cual se evaluaron las características y el resultado de las infecciones adquiridas en la UCI. De los cuales 57 (40,7%) desarrollaron una enfermedad bacteriana o fúngica infección nosocomial durante la estancia en la UCI. Hubo 91 episodios de infección: primaria (31%) y las infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter (25 %) fueron las más frecuentes, seguidas de la neumonía (23 %), la traqueobronquitis (10%) y la infección del tracto urinario (8%). Estas fueron producidas por un amplio espectro de bacterias Gram-positivas (55%), Gram-negativas (30%) así como hongos (15%). En el 60% de los casos, la infección se asoció con shock séptico. La mortalidad general en la UCI fue del 36 %. La infección se asoció significativamente con la muerte y con una mayor estancia en UCI ($p < 0,001$) (5).

LIMITACIONES

Una de las limitaciones más significativas de este estudio fue el tamaño de muestra. Aunque se recolectaron 596 fichas, únicamente 230 contenían la información necesaria para llevar a cabo los análisis pertinentes.

Otra dificultad fue la obtención y comprensión de las fichas clínicas, las cuales están escritas a mano por el personal de salud. Además, no todas las fichas clínicas de los pacientes contenían los datos que se requerían para su ingreso en Redcap. También cabe mencionar el tiempo considerable que se invirtió en la recopilación de todos estos datos.

FORTALEZAS

Este estudio es uno de los primeros referente al tema en Chile, por lo tanto genera una base para futuras investigaciones, también contribuye a un mejor entendimiento científico de la interacción de la enfermedad con otras patologías, y ayuda a una mejor gestión dentro de la institución de salud y cuidado del paciente.

PROYECCIONES

Este proyecto, de carácter multicéntrico, se ha realizado en la Región Metropolitana y la Región del Bío-Bío. Existe la posibilidad de ampliar su alcance a más ciudades para obtener visión más completa de todo el país.

El estudio tiene el potencial de contribuir en la elaboración de un score clínico que permita categorizar a los pacientes en el momento de su ingreso. El objetivo de esto

sería focalizar los esfuerzos clínicos y los tratamientos hacia aquellos pacientes que podrían presentar una evolución más adversa de la enfermedad y que, por tanto, puedan requerir una estancia hospitalaria prolongada. Este score también facilitaría la planificación de los recursos sanitarios, permitiendo calcular de manera más precisa el número de camas y de ventiladores mecánicos necesarios.

CONCLUSIÓN

En el estudio realizado, se observó que la mayoría de los pacientes eran hombres (60,9 %), y un 40 % pertenecía al grupo de 60 años o más. Además, se encontró que el 78,3% de los pacientes presentaban comorbilidades. La mediana (RIC) de días de hospitalización fue de 21 (12 – 39) días, y de los 230 pacientes incluidos en el estudio, 156 pacientes requirieron atención en unidad de paciente crítico, 150 pacientes necesitaron unidad de cuidados intensivos, 106 pacientes necesitaron ventilación mecánica invasiva por más de 10 días, y 36 pacientes sufrieron de enfermedad tromboembólica. Del total de pacientes, 170 fueron dados de alta, 18 fueron trasladados a otro centro hospitalario y 33 fallecieron.

En cuanto a las comorbilidades presentes en los pacientes, como hipertensión arterial, diabetes tipo 2, asma, dislipidemia, cardiopatía coronaria, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, cáncer, insuficiencia renal crónica, entre otras, ninguna mostró asociación con una estadía hospitalaria prolongada.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio de cohorte retrospectivo, se puede determinar que existen diversas variables que influyen en la duración de la estadía hospitalaria en pacientes diagnosticados con COVID-19. Estas variables incluyen el uso de anticonceptivos hormonales, el uso de inhibidores de aromatasa, la necesidad de ventilación mecánica invasiva durante más de 10 días, la presencia de enfermedad tromboembólica confirmada por imágenes, la necesidad de cuidados en una unidad de paciente crítico y la necesidad de ingreso a una unidad de cuidados intensivos. Estos factores deben ser considerados al momento de

planificar y gestionar los recursos necesarios para la atención de pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS

1.- Maguiña C., Gastelo R., Tequen A. (2020). El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Revista Médica Herediana, 31(2), 125-131. <https://doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776>

2.- Organización Mundial de la Salud. Alocución de apertura del director general de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. [Consultado 15 abril 2020] Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

3.- Hung LS. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? J R Soc Med. 2003; 96(8):374-8. doi: 10.1258/jrsm.96.8.374

4.- Qi, L., Yang, Y., Jiang, D., Tu, C., Wan, L., Chen, X., & Li, Z. (2020). Factors associated with the duration of viral shedding in adults with COVID-19 outside of Wuhan, China: a retrospective cohort study. International Journal of Infectious Diseases, 96, 531–537. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.045>.

5.- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., Zoia, E. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With

SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>

6.- Rees, E. M., Nightingale, E. S., Jafari, Y., Waterlow, N. R., Clifford, S., B. Pearson, C. A., Group, C. W., Jombart, T., Procter, S. R., & Knight, G. M. (2020). COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC Medicine*, 18(1), 270. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01726-3>

7.- Chidambaram, V., Tun, N. L., Haque, W. Z., Majella, M. G., Sivakumar, R. K., Kumar, A., Hsu, A. T.-W., Ishak, I. A., Nur, A. A., Ayeh, S. K., Salia, E. L., Zil-E-Ali, A., Saeed, M. A., Sarena, A. P. B., Seth, B., Ahmadzada, M., Haque, E. F., Neupane, P., Wang, K.-H., ... Galiatsatos, P. (2020). Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241541>

8.- Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R. H., Sigurslid, H. H., Wooster, L., Rotter, J. I., Guo, X., & Malhotra, R. (2020). Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1875–1883. <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>

9.- Thai, P. Q., Toan, D. T. T., Son, D. T., Van, H. T. H., Minh, L. N., Hung, L. X., Toan, N. van, Hoat, L. N., Luong, D. H., Khue, L. N., Khoa, N. T., & Huong, L. T. (2020). Factors associated with the duration of hospitalisation among COVID-19

patients in Vietnam: A survival analysis. *Epidemiology and Infection*, 148, e114.

<https://doi.org/10.1017/S0950268820001259>

10.- Bardi, T., Pintado, V., Gomez-Rojo, M., Escudero-Sanchez, R., Azzam Lopez, A., Diez-Remesal, Y., Castro, N. M., Ruiz-Garbajosa, P., & Pestaña, D. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. DOI:10.1007/s10096-020-04142-w

11.- Nebreda-Mayoral, T., Miguel-Gómez, M. A., March-Rosselló, G. A., Puente-Fuertes, L., Cantón-Benito, E., Martínez-García, A. M., Muñoz-Martín, A. B., & Orduña-Domingo, A. (2022). Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 40(4), 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>

12.- Liu X., Zhou H., Zhou Y., Wu X., Zhao. Y, Lu Y., Tan W., Yuan M., Ding X., Zou J., Li R., Liu H., Ewing R., Hu y., Wang Y. Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patinetas *Journal of Infection* DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.008>

13.- Wang Z, Liu Y, Wei L, Ji JS, Liu Y, et al. (2022)What are the risk factors of hospital length of stay in the novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients? A survival analysis in southwest China. *PLOS ONE* 17(1): e0261216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261216>

14.- Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Trajanovic M, Gebel M, Lam P, Wells PS, Prins MH. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016 Mar 17; 127(11):1417-25. doi: 10.1182/blood-2015-08-665927.

15.- Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update*. 1999 Nov-Dec; 5(6):672-80. doi: 10.1093/humupd/5.6.672.

16.- Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, Blouch MT, Roudaut N, Kerlan V, Collet M, Abgrall JF, Aiach M, Scarabin PY, Mottier D; SARAH Investigators. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Sep 1; 23 (9):1671-6. doi: 10.1161/01.ATV.0000087141.05044.1F.

17.- Deguchi H, Bouma BN, Middeldorp S, Lee YM, Griffin JH. Decreased plasma sensitivity to activated protein C by oral contraceptives is associated with decreases in plasma glucosylceramide. *J Thromb Haemost*. 2005 May; 3(5):935-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01335.x.

18.- Cleuren AC, Van der Linden IK, De Visser YP, Wagenaar GT, Reitsma PH, Van Vlijmen BJ. 17 α -Ethinylestradiol rapidly alters transcript levels of murine coagulation genes via estrogen receptor α . *J Thromb Haemost*. 2010 Aug; 8(8):1838-46. doi:

10.1111/j.1538-7836.2010.03930.x Cleuren AC, Van der Linden IK, De Visser YP, Wagenaar GT, Reitsma PH, Van Vlijmen BJ. 17 α -Ethinylestradiol rapidly alters transcript levels of murine coagulation genes via estrogen receptor α . J Thromb Haemost. 2010 Aug; 8(8):1838-46. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03930.x.

19.- Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. 2009 Aug 13; 339:b2921. doi: 10.1136/bmj.b2921.

20.- Recomendaciones tromboprolifaxis y tratamiento antitrombótico pacientes COVID-19. Sociedad Española de trombosis y hemostasia (2020) [Consultado 20 enero 2023] Disponible en: https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprolifaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf

21.- American Cancer Society. Riesgo y prevención del cáncer de seno. [Consultado 10 enero 2023] [https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/riesgos-y-prevencion/inhibidores-de-la-aromatasa-para-disminuir-el-riesgo-de-cancer-de-seno.html#:~:text=Los%20inhibidores%20de%20la%20aromatasa%20reducen%20los%20niveles%20de%20estr%C3%B3geno,c%C3%A9lulas%20del%20c%C3%A1ncer%20de%20seno\)](https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/riesgos-y-prevencion/inhibidores-de-la-aromatasa-para-disminuir-el-riesgo-de-cancer-de-seno.html#:~:text=Los%20inhibidores%20de%20la%20aromatasa%20reducen%20los%20niveles%20de%20estr%C3%B3geno,c%C3%A9lulas%20del%20c%C3%A1ncer%20de%20seno)

22.- Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, Heiland M, Preissner R, Preissner S. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. BMC Med. 2020 Nov 25; 18(1):369. doi: 10.1186/s12916-020-01851-z.

23.- Da Costa V., Da Silva M., Pereira M., Guimarães J., Perini J. Factors associated with mortality, length of hospital stay and diagnosis of COVID-19: Data from a field hospital. Journal of Infection and Public Health. Volume 15, Issue 7, 2022, Pages 800-805. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.06.010>.

24.-Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis]. Travel Medicine and Infectious Disease <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>

25.- Wichmann D, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: Ann Intern Med. 2020; 173:268-277. <https://doi.org/10.7326/m20-2003>

26.- Ahmed S, Zimba O, Gasparyan A. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. Clinical Rheumatology (2020) 39:2529-2543. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1/>

27.- Al-Any F, Chehadea S, Lazo-Langner A, et al (2020): Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis Research* 2020, 192:152-160. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039>.

28.- Shah, A., Donovan, K., McHugh, A. et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care* 24, 561 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03260-3>.

29.- Roberts I., Navaratnam A., Arya R., Briggs T., Gray W. Venous thromboembolism in patients hospitalised with COVID-19 in England, *Thrombosis Research*, Volume 213, 2022, Pages 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.03.017>.

30.- Kim L., Garg S., O'Halloran A., Whitaker M., Pham H., Anderson E., Armistead I., Bennett N., Billing L., Como-Sabetti K., Hill M., Kim S., Monroe M., Muse A., Reingold A., Schaffne W.r, Sutton M., Talbot H., Torres S., Yousey-Hindes K., Holstein R., Cummings C., Brammer L., Hall A., Fry A., Langley G. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET), *Clinical Infectious Diseases*, Volume 72, Issue 9, 1 May 2021, Pages e206–e214, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1012>