



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

**USO DE TERAPIA ANTICOAGULANTE EN DIFERENTES
ESQUEMAS Y LA INCIDENCIA DE EVENTOS
TROMBOEMBÓLICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
POR COVID-19.**

Director y Patrocinante: Matías Martínez Olguin

Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Chile

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

NATALIA VICTORIA ABESADA HERNANDEZ

Santiago, Chile

2022

Agradecimientos

A mi profesora de la básica y media, Marcela Leyton, quien sentó mis bases científicas con sus enseñanzas, que aplico hasta el día de hoy.

Al profesor Guillermo Larrazábal, quien creyó en mí y en mi potencial como química, incluso antes que yo.

Al profesor Sergio Lavanderos, quien reafirmó mi pasión por la fisiología humana y particularmente el sistema cardiovascular, sin lo cual esta tesis probablemente no hubiese sido escrita.

Al profesor Alejandro Álvarez, quien siempre tuvo las puertas de su oficina abiertas para mí, para las dudas más pequeñas hasta los proyectos más grandes.

A mis amigas las Quimigirls y mis amigos Nico y Richi, quienes hicieron mis días en la universidad mucho más alegres y menos solitarios

Al Rafa, uno de los tantos Rafaelos importantes en mi vida, con quien empezamos este proceso como desconocidos, y terminé encontrando un amigo y un tremendo soporte.

A mi tía Rana, mis primas Ame, Maricé, Pelu y mi primo Nano, por hacerme una más, por contenerme y por darme un hogar.

A mi mamá, quien me ha apoyado como científica toda mi vida, respondiendo mis preguntas más locas, con mis primeras enciclopedias hasta mi primer delantal de laboratorio.

A mi papá, por ser mi fan número 1, siempre convencido que voy a lograr grandes cosas.

A mi hermana, por su apoyo, su amor incondicional y su presencia.

A mi Fran y su amor infinito, que me llevó a escribir estas palabras desde Bélgica.

Contenido

Resumen	1
Summary	2
Introducción	3
Hipótesis:.....	6
Objetivo general	6
Objetivos específicos	6
Diseño del estudio y metodología	7
<i>Diseño del estudio</i>	7
<i>Participantes</i>	7
<i>Fuentes de información</i>	7
<i>Variables de estudio</i>	8
<i>Procedimiento</i>	9
<i>Scores de riesgo</i>	9
<i>Esquemas de anticoagulación</i>	11
<i>Análisis estadístico</i>	11
<i>Selección de pacientes</i>	12
<i>Caracterización de la muestra</i>	13
<i>Incidencia de eventos tromboembólicos</i>	16
Tipo de heparina.....	18
<i>Análisis de parámetros de laboratorio</i>	19
<i>Escalas de evaluación de riesgo</i>	20
Discusión	26
Conclusión.....	32
Bibliografía	33
Anexos.....	39

Figuras

Figura 1: Flujo de selección de pacientes	13
Figura 2: Tipo de evento tromboembólico	17
Figura 3: Porcentaje de resultados de laboratorio fuera de rango al ingreso.....	20

Figura 4: Porcentaje de pacientes con resultados de score IMPROVE ≥ 7 , según enfoque conservador y sobreestimado.	22
Figura 5: Análisis multivariado de los factores relacionados a la chance de ocurrencia de evento tromboembólico.....	23
Figura 6: Análisis multivariado de los factores relacionados a la chance de ocurrencia de evento tromboembólico, incluyendo el score IMPROVE-SE	25

Tablas

Tabla 1: Score de predicción de PADUA	9
Tabla 2: Escala de evaluación de riesgo de sangrado IMPROVE	10
Tabla 3: Clasificación de intensidad de dosis según esquema de anticoagulante.	11
Tabla 4: Caracterización de la muestra.....	14
Tabla 5: Historial clínico de la muestra	15
Tabla 6: Pacientes con sospecha y confirmación de ET	17
Tabla 7: Tipo de terapia recibida durante la hospitalización	18
Tabla 8: Parámetros de coagulación según evento.	19
Tabla 9: Resultados de score de predicción de PADUA e IMPROVE/IMPROVE-SE	21

Anexos

Anexo I: Definiciones de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN)	39
Anexo II: Valores de riesgo relativo para las variables de la Tabla 4 y Tabla 5	40
Anexo III: Valores de referencia para parámetros de laboratorio	40
Anexo IV: Valores de riesgo relativo para parámetros de laboratorio a las 48 horas. 41	

Resumen

La enfermedad por coronavirus de 2019 o COVID-19, ha presentado un reto para los profesionales de la salud a nivel mundial, quienes han tenido que reaccionar de manera veloz a una patología con múltiples mecanismos de daño. Las complicaciones trombóticas se transformaron en un marcador de enfermedad severa, con incidencias variables entre recintos, ciudades y países.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), junto a otras entidades relevantes, ha sugerido el uso de anticoagulación profiláctica en todos los pacientes hospitalizados por COVID-19. A pesar de estas recomendaciones, se han reportado altas incidencias de eventos tromboembólicos. Es por esto que, hasta hoy, aún existe la discusión sobre el tipo y dosis de esquema anticoagulante eficaz en prevenir episodios trombóticos en este tipo de pacientes.

Si bien existe a disposición un amplio volumen de literatura respecto al tema, esta se concentra en Norteamérica, Europa y Asia. Es imperante observar cómo se comporta esta problemática en Latinoamérica y particularmente Chile, donde la información sobre esta temática en particular se limita a algunos reportes de casos.

El objetivo principal de esta investigación fue determinar la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados por COVID-19, en recintos ubicados en Santiago y Concepción. Para esto, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en 114 pacientes que presentaron cuadros de distinta gravedad. Los sujetos fueron agrupados según ausencia o presencia de un episodio trombótico. Todos se encontraban bajo tratamiento anticoagulante.

Se realizaron pruebas bivariadas y regresiones logísticas multivariadas, con el objetivo de identificar factores de riesgo independientes para enfermedad tromboembólica. Se encontró que la frecuencia de eventos tromboembólicos fue de 1 de cada 5 pacientes. Por otro lado, presentar un cuadro de COVID-19 severo a crítico se relacionó fuertemente con el riesgo de cursar con un episodio trombótico. Respecto al régimen anticoagulante, un esquema constituido por heparina no fraccionada (HNF) por sí sola o en combinación a una heparina de bajo peso molecular (HBPM), fue más eficaz en la prevención de eventos en comparación a un régimen compuesto exclusivamente por HBPM.

Finalmente, se evaluó el comportamiento de los scores de predicción de PADUA e IMPROVE, los cuales no demostraron utilidad en este contexto y se evidenció la necesidad de contar con escalas de evaluación de riesgo tromboembólico en el cuadro de enfermedad por COVID-19.

Summary

The 2019 coronavirus disease or COVID-19 has presented a challenge for healthcare professionals worldwide, who have had to react quickly to a pathology with multiple damage mechanisms. Thrombotic complications have become a marker of severe disease, with variable incidences between hospitals, cities and countries.

The World Health Organization (WHO), along with other relevant entities, have suggested the use of prophylactic anticoagulation in all patients hospitalized for COVID-19. Despite these recommendations, several studies have reported high incidences of thromboembolic events. This is why, until today, there is still discussion about the type and dose of anticoagulant regimen effective in preventing thrombotic episodes in this type of patients.

Although there is a large volume of literature available on the subject, it is concentrated in North America, Europe and Asia. It is imperative to observe how this problem behaves in Latin America and particularly Chile, where information on this particular issue is limited to some case reports.

The main objective of this research was to determine the incidence of thromboembolic events in patients hospitalized for COVID-19, in facilities located in Santiago and Concepción. For this, a retrospective cohort study was carried out in 114 patients who presented symptoms of different severity. Subjects were grouped according to the absence or presence of a thrombotic event. All were under anticoagulant treatment.

Univariate tests and multivariate logistic regressions were performed, with the aim of identifying independent risk factors for thromboembolic disease. The incidence of thromboembolic events was found to be 1 in 5 patients. On the other hand, presenting a severe to critical COVID-19 is related to a 60 to 180 times higher risk of having a thrombotic episode. Regarding the anticoagulant regimen, unfractionated heparin (UFH) alone or in combination with a low molecular weight heparin (LMWH) was more effective in preventing events compared to a regimen consisting exclusively of LMWH.

Finally, the behavior of the PADUA and IMPROVE prediction scores was evaluated, which did not prove useful in this context, and the need for thromboembolic risk assessment scales in the COVID-19 disease background was evidenced.

Introducción

El SARS-CoV-2, es el virus causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Desde la detección de los primeros contagios en diciembre del 2019, en Wuhan, China, aún sigue propagándose, con consecuencias en términos de morbilidad y mortalidad humana. Hasta abril 2022, se han registrado más de 400 millones de casos a nivel mundial, de los cuales 3 pertenecen a Chile (1).

En nuestro país, durante el año 2020 hubo alrededor de 40.000 pacientes críticos como consecuencia de esta patología (2), llevando a las unidades de cuidados intensivos (UCI) a capacidades de hasta el 90% (3). Durante este período, se develó información acerca de las características de la enfermedad, en términos de sus distintas manifestaciones, mecanismos de mortalidad y manejo terapéutico.

COVID-19 se transmite a través de aerosoles provenientes de la tos o estornudos de pacientes infectados. La presentación clínica varía según su gravedad, desde la infección asintomática hasta neumonía severa, junto con síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SDRAS) y la muerte (4). Por otro lado, puede haber manifestaciones extrapulmonares, afectándose, por ejemplo, el sistema cardiovascular (5).

Las infecciones más graves se caracterizan por generar un estado protrombótico, dado por el cumplimiento de los tres elementos en la Triada de Virchow: estasis venosa, hipercoagulabilidad de la sangre y daño endotelial (5-6). Estos últimos se atribuyen a distintos factores que tienen que ver con los mecanismos de invasión y daño por parte del SARS-CoV-2 (5).

El virus utiliza la proteína de superficie *spike* (s-pro), para interactuar con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) del huésped, como parte de su mecanismo de invasión. Estos están ubicados principalmente en las vías aéreas superiores, los pulmones, el corazón y el endotelio vascular (6).

La ECA-2 es una proteína transmembrana que tiene la función de convertir la angiotensina II en angiotensina 1-7. Es internalizada junto con el virus cuando este ingresa a las células, lo que genera su regulación a la baja. La disminución de la concentración de ECA-2, tiene como

consecuencia la acumulación de angiotensina II y activación del eje renina angiotensina (RAS), lo que se traduce en efectos proinflamatorios, vasoconstrictores y pro coagulantes (7-8). El ingreso del virus a las células endoteliales y del miocardio genera daño por acción directa, lo cual puede inducir producción excesiva de trombina, inhibición de la fibrinólisis y activación del complemento (5).

El estado inflamatorio local producido en respuesta al virus, progresa a nivel sistémico en un proceso mediado por citoquinas proinflamatorias. Este estado de hipercitoquinemia o ampliamente conocido como “tormenta de citoquinas”, tiene repercusiones como disfunción endotelial y daño vascular, lo cual perpetúa las consecuencias que tiene la inflamación y daño causado por otros mecanismos (9).

La cascada de coagulación y la respuesta inmune adquirida tienen elementos en común, actuando de manera interconectada. Es por esto que, los pacientes con COVID-19, están expuestos a “dos tormentas”, tanto de citoquinas como de mediadores de la coagulación, que generan un peligroso estado de hipercoagulabilidad (10). Se ha propuesto que estos mecanismos son los responsables de la mayor incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes COVID-19, en comparación a otras enfermedades infecciosas (11-12).

Los procesos proinflamatorios y la agudización de la respuesta inmune, podrían verse exacerbados por las características y comorbilidades de base de los pacientes. Debido a esto, es fundamental evaluar su influencia en la ocurrencia de episodios tromboembólicos en este contexto. Por ejemplo, la edad avanzada se ha relacionado con un aumento de los mediadores de la inflamación y una respuesta inmune desregulada (13). Más aún, ciertas comorbilidades como enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 2 o cáncer, y hábitos como el alcoholismo o tabáquico, están presentes en un estado proinflamatorio (14).

Por otro lado, otros factores, como ser hombre (15) o presentar resultados de parámetros de coagulación como dímero-D o INR¹, fuera de rango al ingreso hospitalario (16-17), se han relacionado al desarrollo de cuadros más severos. A su vez, esto se ha asociado a mayor incidencia de eventos tromboembólicos (18-19). De esta manera, es esencial considerar todas estas variables al momento de estudiar los factores que influyen en la ocurrencia de un episodio trombótico.

¹ *International Normalized Ratio*

El estado de hipercoagulabilidad en COVID-19, ha llevado a que la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomiende anticoagulación en dosis profilácticas a todos aquellos hospitalizados por esta enfermedad (20). Esta sugerencia ha sido sostenida por otras entidades, como la Sociedad Americana de Hematología (ASH) (21), la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) (22), y a nivel nacional, por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL)(23).

La OMS, la ISTH y el MINSAL, no favorecen un anticoagulante por sobre otro en términos de eficacia, sin embargo, la ASH indica que usar una heparina de bajo peso molecular (HBPM) puede tener ventajas como administración menos frecuente y menor exposición del personal de salud, en contraste a utilizar heparina no fraccionada (HNF) (21).

Los equipos clínicos en Chile y en el mundo han seguido estas recomendaciones, a pesar de lo cual, aún se observa una variada incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes COVID-19, en un amplio rango que va desde el 0 hasta el 85%(24). Debido a esto, se ha planteado la necesidad de administrar dosis mayores a las profilácticas, en un intento de disminuir el riesgo tromboembólico en el contexto de un estado pro coagulante (25).

Dosis más elevadas, como intermedias o terapéuticas, han demostrado ser igual de efectivas que las profilácticas, pero con mayor asociación de eventos de sangrado (17-18). Es así que también ha surgido la necesidad de evaluar qué pacientes tienen mayor riesgo de no solamente desarrollar un evento tromboembólico, sino que también, uno de sangrado.

La escala de predicción de riesgo de sangrado IMPROVE y de predicción de tromboembolismo venoso (TEV) PADUA han sido planteadas como posibles herramientas útiles para tomar decisiones en cuanto a la terapia anticoagulante adecuada, pero aún es necesario esclarecer cómo se comportan en este contexto (28).

En este estudio, se investigó la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados por COVID-19, en las ciudades de Santiago y Concepción, que recibieron terapia anticoagulante en distintas dosis. Se analizó el tipo de esquema recibido, así como también, la influencia de otras comorbilidades, la severidad del cuadro, y resultados de laboratorio, en la ocurrencia de este tipo de eventos. Finalmente, se observó la utilidad de escalas predictoras como IMPROVE y PADUA para este contexto.

Hipótesis: La incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados por COVID-19, es independiente del tipo y dosis de terapia anticoagulante administrado.

Objetivo general

- I. Determinar la asociación entre la incidencia de eventos tromboembólicos y el uso de diferentes esquemas de terapia anticoagulante en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Objetivos específicos

- I. Determinar la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados por COVID-19.
- II. Determinar el desempeño, en términos de especificidad y sensibilidad, del score PADUA e IMPROVE en pacientes hospitalizados por COVID-19.
- III. Comparar los esquemas anticoagulantes en términos de prevención de eventos tromboembólicos y hemorrágicos.
- IV. Definir la asociación entre valores en pruebas de coagulación al ingreso e incidencia de eventos tromboembólicos.

Diseño del estudio y metodología

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, basado en el análisis de la base de datos derivada del proyecto ANID COVID0789 en pacientes adultos positivos a SARS-CoV-2.

Los pacientes estuvieron hospitalizados en dos recintos: Hospital de Urgencia Asistencia pública, en Santiago, y Las Higueras, Talcahuano.

Participantes

Se analizaron fichas clínicas de pacientes hospitalizados en los recintos desde junio 2020 hasta junio 2021.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron, edad mayor o igual a 18 años, contar con confirmación de COVID-19 a través de ensayo de reacción en cadena de polimerasa, haber firmado el consentimiento informado acerca de uso de información personal y encontrarse bajo un régimen anticoagulante correctamente documentado, incluyendo tipo, dosis y duración de terapia. Asimismo, contar con los antecedentes completos de parámetros de laboratorio y medicamentos administrados durante la hospitalización.

Los pacientes se agruparon según la presencia o ausencia de diagnóstico confirmado por imágenes de cualquier tipo de evento tromboembólico entre las 24 horas posteriores al ingreso y el alta.

Fuentes de información

Las fichas clínicas fueron utilizadas para recolectar información demográfica y clínica de los pacientes, diagnóstico de evento tromboembólico (ET), esquema de anticoagulante, resultados de laboratorio y datos de alta.

La información sobre el esquema anticoagulante utilizado se reunió para determinar su asociación con la incidencia de evento tromboembólico. Se controló por variables tales como edad, sexo, hábitos, comorbilidades y resultados de laboratorio.

Se incluyeron factores de riesgo para un ET, y se agregó información de terapia previa con anticoagulantes y/o antiagregantes, ya que podrían actuar como variables confundentes. Antecedentes relevantes como uso de terapia hormonal, antidepresivos o ansiolíticos no fueron considerados debido a que su uso no fue reportado en la muestra.

Variables de estudio

Evento o episodio tromboembólico fue definido como cualquier episodio trombótico ocurrido entre las 24 horas posteriores a la admisión hasta el alta, basado en la confirmación imagenológica vía angiotomografía computarizada (Angiotac) en caso de sospecha de evento mayor como tromboembolismo pulmonar (TEP) o trombosis de la vena yugular (TVY). Para sospecha de eventos locales como trombosis venosa profunda (TVP) el examen de diagnóstico fue la ecografía dúplex.

Sospecha bioquímica de evento tromboembólico se entiende como un alza injustificada de dímero-D por sobre 2,0 veces el valor de referencia ($<0,5$ ug/mL).

Sospecha clínica fue definida por el equipo clínico según el tipo de evento. En el caso de TVP, se caracteriza como edema unilateral de la extremidad inferior, dolor o sensibilidad en la zona, piel tibia al tacto y coloración rojiza de la misma. Para la TVY, fue observada como dolor en el cuello, una masa en la cara lateral del mismo y en algunos casos, fiebre. Finalmente, en los casos de sospecha de TEP, se percibió dificultar para respirar, aumento en la frecuencia respiratoria, aumento del ritmo cardíaco y dolor torácico.

El esquema anticoagulante fue registrado como el tipo de anticoagulación, en términos de agente y dosis, que el paciente recibió desde el ingreso hasta el evento. En el caso de los pacientes que no presentaron evento, fue el esquema desde el ingreso hasta el alta.

Se definió Incidencia de evento como la relación entre el número de casos nuevos registrados en el periodo del estudio y el número de posibles casos en la muestra, es decir, el total de pacientes. Se consideraron casos nuevos solamente a aquellos que contaron con confirmación imagenológica de evento, en el caso contrario, se incluyeron en el cálculo como posibles casos. El resultado se expresó como porcentaje.

Desenlace principal: Incidencia confirmada o sospecha de un evento tromboembólico, como trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar o trombosis de la vena yugular.

Desenlace secundario: Evento de sangrado.

El término “Sin información” (S/I) se estableció para indicar las variables sobre las cuales no se pudo recuperar información de la ficha clínica.

Procedimiento

Datos demográficos como edad y sexo fueron reunidos, así como también comorbilidades tales como obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar, entre otras. Igualmente se recolectó información sobre hábitos como consumo de tabaco y alcohol.

Se incluyeron valores de laboratorio como proteína C reactiva (PCR), dímero-D (DD), tiempo de tromboplastina parcial activada (tppa) y plaquetas. Se analizaron los resultados obtenidos hasta 48 horas después de la admisión. La información anterior fue utilizada para evaluar su vínculo con el riesgo de TEV y/o episodio de sangrado, de manera directa y a través de scores validados para estos fines como el score de predicción de PADUA y de riesgo de sangrado IMPROVE.

Scores de riesgo

Se calculó el score de PADUA e IMPROVE para cada paciente, hasta 48 horas desde su ingreso al recinto hospitalario. Se evaluó el desempeño de ambas escalas en términos de su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Las definiciones y fórmulas utilizadas para estos cálculos, se encuentran en el Anexo I.

Score de PADUA

El score de PADUA fue calculado de acuerdo a los factores de riesgo indicados en la Tabla 1 (29). El ítem obesidad no fue definido según valor de IMC, si no que se asignó el puntaje indicado cuando la condición fue reportada por el equipo clínico. Para los criterios de los cuales no se tuvo información, se incluyeron en el análisis con un puntaje=0.

Alto riesgo de TEV fue definido con un puntaje ≥ 4 , y un bajo riesgo, con un puntaje < 4 .

Tabla 1: Score de predicción de PADUA

Condición de base	Puntaje
Cáncer activo	3
Tromboembolismo venoso	3
Movilidad disminuida por al menos 3 días	3
Condición trombofílica conocida	3
Trauma o cirugía reciente (<1 mes)	2
Edad avanzada (>70 años)	1
Falla respiratoria/cardíaca	1

IAM/ACV	1
Infección aguda/enfermedad reumatológica	1
Obesidad	1
Tratamiento hormonal	1

IAM, infarto agudo al miocardio; ACV, accidente cerebrovascular.

Se cuantificó la escala IMPROVE con el puntaje obtenido de acuerdo a los criterios señalados en la Tabla 2 (30). La tasa de filtración glomerular fue calculada según la fórmula de CKD-EPI 2021 para todos los pacientes, y la variable de falla hepática fue definida según un valor de INR >1,5.

Tabla 2: Escala de evaluación de riesgo de sangrado IMPROVE

Variable	Puntaje
Úlcera gastroduodenal activa	4,5
Episodio de sangrado 3 meses antes de la admisión	4
Plaquetas <50000/mm ³	4
Edad >85 años	3,5
Falla hepática (INR>1,5)	2,5
Estar en la UCI	2,5
Catéter venoso central	2,5
Falla renal (TFG<30)	2,5
Enfermedad reumática	2
Cáncer activo	2
Edad entre 40-84 años	1
Sexo masculino	1
Falla renal (TFG 30-59)	1

INR, *international normalized ratio*; TFG, tasa de filtración glomerular. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Debido a que no se contó con información respecto a haber tenido un episodio de sangrado 3 meses antes de la admisión, la escala fue calculada según dos enfoques, conservador (IMPROVE) y sobreestimado (IMPROVE-SE). El primero sumó 0 puntos en este ítem, y el segundo, 4.

Esquemas de anticoagulación

Se definieron 2 tipos de esquemas; aquellos que consistieron exclusivamente en alguna heparina de bajo peso molecular (HBPM), como dalteparina y/o enoxaparina, y quienes recibieron en al menos una ocasión heparina no fraccionada (HNF). En ambos casos se administró 1 tipo de anticoagulante a la vez.

La intensidad de dosis fue clasificada en función del estado nutricional del paciente, basándose en la guía de la Sociedad Americana de Hematología, sobre uso de anticoagulación para trombopprofilaxis en pacientes con COVID-19(21).

Los tipos de intensidad se definieron como altos o bajos, incluyendo los criterios para dosis intermedias dentro de las bajas. Los criterios asignados junto con los tipos de heparina administrados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Clasificación de intensidad de dosis según esquema de anticoagulante.

Anticoagulante	Intensidad de dosis	
	Baja	Alta
HNF		
Peso normal	<15000 U/d	>15000 U/d
Sobrepeso	<22500 U/d	>22500 U/d
Enoxaparina		
Peso normal	<80mg/d	>80mg/d
Sobrepeso	<120 mg/d	>120mg/d
Dalteparina	Hasta 10000 U/d	>10000 U/d

HNF: Heparina No Fraccionada; U/d, Unidades por día; mg/d, miligramos por día.

Todos los pacientes recibieron trombopprofilaxis en distintas dosis (Tabla 3), de acuerdo con las recomendaciones de la OMS y el MINSAL (20,23).

Análisis estadístico

La muestra fue caracterizada utilizando estadística descriptiva. Las variables categóricas y binarias fueron expuestas con frecuencias y porcentajes. Las variables continuas y discretas fueron presentadas con media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, según la normalidad de la distribución. Esta fue analizada mediante la prueba de Shapiro-Wilk, en conjunto a métodos gráficos como histograma. Las variables categóricas fueron comparadas

con la prueba de chi cuadrado, y las variables continuas a través de análisis U de Mann-Whitney o t-test según su distribución.

Para establecer una relación causal con el desarrollo de un ET, se realizaron análisis bivariados para cada variable categórica y/o binaria del estudio, reportándose el riesgo relativo (RR) como medida de asociación. Una vez identificadas las variables que influyeron en la ocurrencia de un evento, se realizó una regresión logística multivariada, con odds ratio (OR) como medida de asociación. De igual forma, para el ajuste del modelo, se agregaron variables que han demostrado en la literatura un vínculo con el desarrollo de un evento, sin considerar las que no tienen información disponible o se presentaron con baja frecuencia.

La significancia estadística fue definida por un valor de alfa = 0,05, y todos los análisis fueron realizados usando Stata/IC versión 15.1. Los gráficos fueron realizados en los programas Excel y GraphPad Prism 9.3.1

Resultados

Selección de pacientes

Una parte de los pacientes (n=40) estuvo hospitalizada en el Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP) en Santiago, y otra parte (n=74) en Hospital Las Higueras, Talcahuano. Cabe destacar que el grupo perteneciente a HUAP fue clasificado con cuadros de COVID-19 severos o críticos, y el de Las Higueras con leves a moderados.

La clasificación de severidad del cuadro fue realizada en base al servicio en que los pacientes se encontraban hospitalizados y a sus requerimientos de oxígeno. En el caso de los pertenecientes a HUAP, estuvieron en unidades intermedias/intensivas, con técnicas de oxigenación invasivas. El grupo hospitalizado en Las Higueras, se encontró en servicios de menor complejidad, sin requerimientos de oxígeno o con necesidades leves, suplidas con técnicas no invasivas.

La base de datos contaba con 772 pacientes, de los cuales se excluyeron 651 que no tenían información respecto al tipo de esquema anticoagulante recibido (Figura 1). Finalmente, se excluyeron 5 pacientes que desarrollaron un ET dentro de las primeras 24 horas de hospitalización y 2 que no recibieron terapia anticoagulante debido a contraindicación absoluta. La muestra final incluyó a 114 pacientes, que fueron agrupados en base a la presencia (n=25) o ausencia (n=89) de ET.

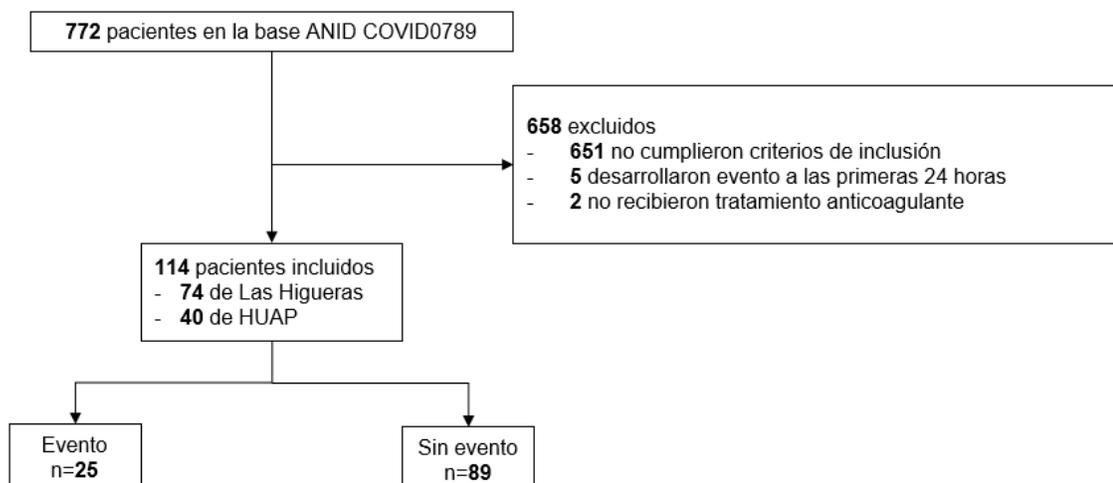


Figura 1: Flujo de selección de pacientes

Caracterización de la muestra

Las características generales de la muestra se presentan en la Tabla 4. Los valores de p fueron obtenidos mediante la prueba de chi cuadrado, a excepción del cálculo para la variable Edad, en la cual se utilizó la prueba de Wilcoxon-Mann Whitney. Para acceder a los valores de RR de cada variable, refiérase al Anexo I.

La edad, como variable continua, demostró una asociación significativa al desarrollo de ET ($p < 0,05$). Se observó que los pacientes que presentaron ET tuvieron una mediana 9 años mayor frente a los que no tuvieron evento. Al expresarse de manera categórica, se evidenció que el 60,0% (15) de los pacientes que desarrollaron un ET tenían más de 60 años, lo cual también dio cuenta de una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

La población migrante, con nacionalidades pertenecientes a Perú y Venezuela, también fue relacionada a mayor proporción de incidencia de evento, respecto a nacionalidad chilena. Si bien el 13,2% (15) de la muestra está constituido por pacientes migrantes, este grupo constituyó el 32,0% (8) de los eventos, diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Respecto a la gravedad de la enfermedad, los cuadros severos/críticos representaron casi en su totalidad la proporción de eventos (92,0%). De esta manera, la mayor severidad del cuadro demostró una asociación con la ocurrencia de un episodio tromboembólico, respecto a cuadros leves o moderados ($p < 0,05$).

Tabla 4: Caracterización de la muestra

Variable, n (%)	Evento (n=25)	Sin evento (n= 89)	Total (n=114)	p-value
Edad, mediana (RIC), años	64,0 (53,0-69,0)	55,0 (42,0-64,0)	56,0 (44,0-65,0)	<0,05
Edad > 60 años	15 (60,0)	32 (36,0)	47 (41,2)	<0,05
Sexo				
Hombre	18 (72,0)	45 (50,6)	63 (55,3)	0,06
Mujer	7 (28,0)	44 (49,4)	51 (44,7)	-
Población				
Chilenos	17 (68,0)	82 (92,1)	99 (86,8)	<0,05
Migrantes	8 (32,0)	7 (7,9)	15 (13,2)	-
Enfermedad severa/crítica				
Si	23 (92,0)	17 (19,1)	40 (35,1)	<0,05
No	2 (8,0)	72 (80,9)	74 (64,9)	-
Consumo de tabaco (actual/pasado)				
Si	7 (28,0)	16 (18,0)	23 (20,2)	0,2
No	16 (64,0)	64 (71,9)	80(70,2)	-
S/I	2 (8,0)	9 (10,1)	11 (9,6)	-
Consumo de alcohol (actual/pasado)				
Si	4 (16,0)	9 (10,1)	13 (11,4)	0,3
No	15 (60,0)	61 (68,5)	76 (66,7)	-
S/I	6 (24,0)	19 (21,3)	25 (21,9)	-

RIC, Rango Intercuartílico; S/I, Sin información; NA, No aplica.

Cabe destacar que los hombres representaron un 72,0% (18) de los ET, lo cual no representó una diferencia estadísticamente significativa a las mujeres, quienes dieron cuenta de un 28,0% (7) de los casos. Finalmente, hábitos como consumo de alcohol o tabaco no fueron asociados a mayor incidencia de ET.

La Tabla 5 se expone las comorbilidades e historial clínico de los grupos. Los valores de p fueron obtenidos mediante la prueba de chi cuadrado. Ninguno de los antecedentes presentados demostró significancia estadística respecto al desarrollo de un ET.

Tabla 5: Historial clínico de la muestra

Condición previa, n (%)	Evento (n=25)	Sin evento (n= 89)	Total (n=114)	p-value
Enfermedad cardiovascular				
Hipertensión	14 (56,0)	39 (43,8)	53 (46,5)	0,2
Cardiopatía coronaria/IAM	3 (12,0)	5 (5,6)	8 (7,0)	0,2
Insuficiencia cardiaca	NA	4 (4,5)	4 (3,5)	
Fibrilación auricular	NA	2 (2,2)	2 (1,75)	
Accidente cerebrovascular	NA	2 (2,2)	2 (1,75)	
Enfermedad respiratoria				
Asma/EPOC	2 (8,0)	9 (10,1)	11 (9,6)	0,7
-	-	-	-	-
Enfermedad metabólica				
Obesidad	7 (28,0)	21 (23,6)	28 (24,6)	0,6
Diabetes Mellitus tipo 2	6 (24,0)	20 (22,5)	26 (22,8)	0,8
-	-	-	-	-
Insuficiencia renal crónica	1 (4,0)	6 (6,7)	7 (6,1)	0,6
Cáncer activo	2 (8,0)	1 (1,1)	3 (2,6)	0,06
Artritis reumatoide	1 (4,0)	3 (3,4)	4 (3,5)	0,8
-	-	-	-	-
Uso previo de anticoagulantes¹	1 (4,0)	2 (2,2)	3 (2,6)	0,6
Uso previo de antiagregantes	4 (16,0)	11 (12,4)	15 (13,2)	0,6

IAM: Infarto agudo al miocardio; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; S/I, Sin información; NA, No aplica. 1. Se refiere exclusivamente a warfarina o acenocumarol.

La hipertensión fue la patología de base más frecuente en la muestra, representando un 46,5% (53) de esta. Respecto al resto de las enfermedades del sistema cardiovascular, solo la cardiopatía coronaria fue informada entre los pacientes que presentaron un ET, dando cuenta de un 12% (3) de estos. En contraste, no se reportó en ese grupo, antecedentes de insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular o accidente cerebrovascular. Respecto a las enfermedades respiratorias, un 9,6% (11) del total de la muestra tenía asma o EPOC, los cuales en su mayoría (9) pertenecieron al grupo que no presentó ET.

Otras condiciones de origen metabólico como obesidad y DM2, se presentaron en más del 20% de la muestra, sin una relación significativa respecto a la ocurrencia de un evento. En contraste, comorbilidades como insuficiencia renal crónica, artritis reumatoide o cáncer, fueron reportadas con baja frecuencia (menor al 6,5% en todos los casos).

Respecto al uso previo de medicamentos, un 2,6% (3) de la muestra era usuario previo de anticoagulantes, y un 13,2% (15) del total fue usuario de antiagregantes. En ambos casos, no hubo influencia de estas variables respecto a la ocurrencia de un evento tromboembólico.

Es importante mencionar que, al momento del estudio, una muy baja proporción (<2%) de pacientes presentó un esquema de vacunación contra la enfermedad completo, por lo cual el estado de vacunación no fue considerado como variable del estudio.

Incidencia de eventos tromboembólicos

La Tabla 6 presenta el número de pacientes de los cuales se sospechó y posteriormente confirmó o no, el desarrollo de un ET. De los 114 pacientes incluidos en el estudio, un 24,6% (28) presentó sospecha clínica de ET, mientras que en el 21,1% (24) de ellos hubo sospecha bioquímica de ET.

Aquellos que presentaron sospecha clínica y/o bioquímica de ET, fueron llevados a Angiotac para su diagnóstico. Finalmente, el 21,9% (25) de la muestra presentó un ET confirmado por imágenes durante la hospitalización, lo cual corresponde al valor de incidencia de eventos tromboembólicos.

Tabla 6: Pacientes con sospecha y confirmación de ET

Evento, n (%)	(n=114)
Sospecha clínica de ET	
Si	28 (24,6)
No	65 (57,0)
S/I	21 (18,4)
Sospecha bioquímica de ET	
Si	24 (21,1)
No	68 (59,6)
S/I	22 (19,3)
Resultados de imágenes	
Confirmación de evento	25 (21,9)
Evento descartado	68 (59,7)
Sin imágenes	21 (18,4)

S/I: Sin información; ET: Evento Tromboembólico

De los 25 pacientes que presentaron un episodio tromboembólico, el 80,0% (20) correspondió a un tromboembolismo pulmonar. El 20,0% (5) restante, tuvo trombosis de la vena yugular, ya sea izquierda o derecha (Figura 2). La mediana de los días desde el ingreso hasta el evento fue de 9 (6-13).

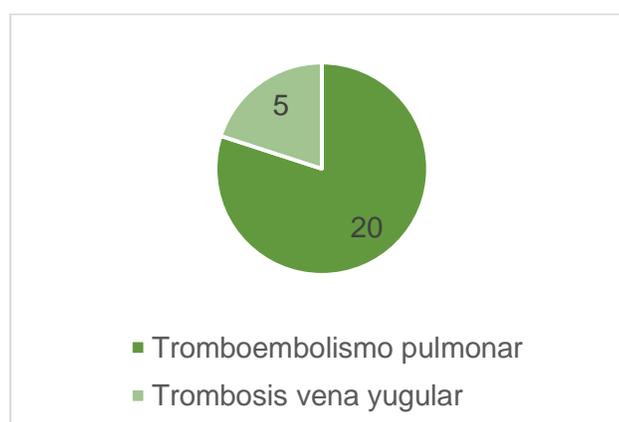


Figura 2: Tipo de evento tromboembólico

Tratamiento anticoagulante e incidencia de evento

Para determinar el efecto del esquema anticoagulante indicado durante la hospitalización y la incidencia de evento, se agrupó a la muestra según tipo y dosis de heparina (Tabla 7). En el primer caso, los pacientes podrían haber recibido exclusivamente alguna heparina de bajo peso molecular (HBPM), o haber recibido heparina no fraccionada al menos una vez en el periodo del estudio (HNF). Por otro lado, se agrupó a los pacientes según la intensidad de dosis administrada, de acuerdo a la clasificación de la Tabla 3. Finalmente, se comparó la frecuencia de eventos en cada grupo.

Tipo de heparina

Se encontró que la mayoría de los pacientes que presentó un episodio tromboembólico se encontraba bajo terapia exclusivamente constituida por HBPM, representando el 76,0% (19) de los casos. En contraste, el 24,0% (6) de los pacientes que fueron diagnosticados con ET recibió HNF durante la hospitalización (Tabla 7). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabla 7: Tipo de terapia recibida durante la hospitalización

Tipo de Terapia	Evento (n=25)	Sin evento (n=89)	Total (n=114)	p-value ¹
Medicamento, n (%)				
HBPM	19 (76,0)	46 (51,7)	65 (57,0)	<0,05
HNF	6 (24,0)	43 (48,3)	49 (43,0)	
Dosis, n (%)				
Alta	7 (28,0)	6 (6,7)	13 (11,4)	<0,05
Baja	18 (72,0)	83 (93,3)	101 (88,6)	

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular; HNF: Heparina No Fraccionada. ¹Resultados obtenidos a través de la prueba de chi cuadrado.

El análisis de riesgo sugirió la exposición a HNF como factor protector frente al desarrollo de un ET, en comparación a recibir HBPM, en el contexto de estar hospitalizado por COVID-19 (RR:0,4; IC95%:0,2-0,9).

Intensidad de dosis

Los pacientes recibieron distintas intensidades de dosis, ajustada por su estado nutricional (Tabla 3), en lo cual también se observó diferencias en la incidencia de ET (Tabla 7).

De los pacientes que tuvieron ET, un 28,0% (7) se encontraba bajo terapia anticoagulante en dosis altas, a diferencia del 72,0% (18) restante que recibió un régimen en dosis bajas. En comparación a los pacientes de los que no se reportó evento, alrededor de un 7,0% (6) fue tratado con dosis altas, en comparación al 93,3% (83) que se le administró dosis bajas. La diferencia en estas proporciones resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$, Tabla 7).

Estos valores fueron utilizados para una regresión bivariada, en la que se determinó el riesgo de ET estando en terapia anticoagulante en dosis altas respecto a dosis bajas. El análisis resultó en una posible asociación positiva entre recibir dosis altas de terapia anticoagulante y ocurrencia de episodio tromboembólico (RR:3,0; IC95%:1,6-5,8).

Análisis de parámetros de laboratorio

Los valores de INR, TTPa, PCR, dímero-D y plaquetas reportados en las primeras 48 horas del ingreso fueron recopilados en la Tabla 8. Los rangos de referencia para cada parámetro de encuentran en el Anexo III. Dos parámetros fueron relacionados significativamente con mayor incidencia de evento: INR y Dímero-D ($p < 0,05$, Tabla 8).

Tabla 8: Parámetros de coagulación según evento.

Parámetro, mediana (RIC)	Evento (n=25)	Sin Evento (n=89)	Total (n=114)	p-value ¹
INR	1,1 (1,0-1,2)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)	<0,05
ttpa (s)	32 (28-37)	32 (29-37)	32 (28-37)	0,44
PCR (mg/L)	160 (56-250)	102 (58-178)	106 (57-184)	0,13
Dímero D (ug/mL)	0,8 (0,5-1,2)	0,4 (0,3-0,7)	0,5 (0,4-0,8)	<0,05
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	230 (158-266)	231 (175-309)	231 (174-298)	0,34

INR: *International Normalized Ratio*; ttpa, tiempo parcial de tromboplastina activada; PCR, Proteína C reactiva. RIC: Rango Intercuartil. ¹ Resultados obtenidos a través de prueba de Wilcoxon-Mann Whitney

Las variables se redefinieron de manera categórica, respecto a encontrarse fuera de rango o no a las 48 horas desde el ingreso. Los resultados se presentan en la Figura 3, según presencia o ausencia de evento. De los 5 parámetros de coagulación medidos, el dímero-D fue el único en presentar diferencias estadísticamente significativas.

A modo general, más de la mitad de los pacientes (62,0%), ingresó con niveles de dímero-D por sobre los límites establecidos. Respecto al grupo que no presentó evento, fue un 38,0% (34) que presentó valores fuera de rango al ingreso, en contraste con un 80,0% (20) del grupo que sí presentó, lo cual dio cuenta de una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$, Figura 3).

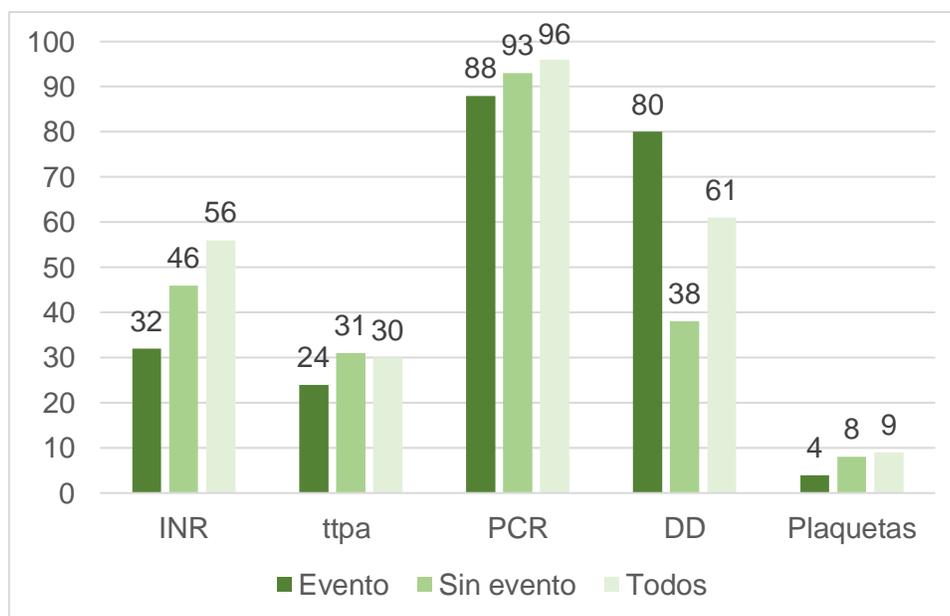


Figura 3: Porcentaje de resultados de laboratorio fuera de rango al ingreso.

INR: *International Normalized Ratio*; ttpa, tiempo parcial de tromboplastina activada; PCR, Proteína C reactiva; DD, dímero-D.

Se realizó un análisis bivariado para cada variable, respecto a su relación entre estar fuera de rango al ingreso y ocurrencia de evento. El DD fue el único parámetro en demostrar una asociación positiva con la ocurrencia de un ET (RR:3,3; IC95%: 1,4-8,2). El resto de los resultados de este análisis se encuentran en el Anexo IV.

Escalas de evaluación de riesgo

Se calculó el score de PADUA e IMPROVE/IMPROVE-SE para cada paciente, según los criterios de las tablas 1 y 2 respectivamente. Los resultados se presentan en la Tabla 9, en donde el punto de corte se refiere al resultado con el cual, en el caso del score de PADUA, el

paciente presenta alto riesgo de TEV. En el caso del score IMPROVE/IMPROVE-SE, es el valor con el cual el paciente corre alto riesgo de sangrado.

Los resultados del score de PADUA se encontraron entre 4 y 5 puntos para el 100% de la muestra (114). Se encontró una diferencia de 1 punto entre aquellos que desarrollaron un evento y aquellos que no, presentando el primer grupo una media de 5 puntos en comparación a 4 en el segundo (Tabla 9), la cual no demostró significancia estadística.

Los resultados anteriores indicaron que la sensibilidad de la prueba fue de un 100%, con un 0% de especificidad. El VPP fue de alrededor 22%, y el VPN no pudo ser calculado debido a que no hubo pacientes con resultados menores a 4.

En el caso del score IMPROVE/IMPROVE-SE, se obtuvo un valor de sensibilidad de un 0%, debido a que no se presentaron eventos de sangrado en la muestra. Por esta misma razón, no se pudo calcular el VPP. En contraste, tanto la especificidad como el VPN fueron de un 100%, debido a que no hubo falsos negativos. Las fórmulas utilizadas en los cálculos se encuentran en el Anexo I.

Tabla 9: Resultados de score de predicción de PADUA e IMPROVE/IMPROVE-SE

Escala, Mediana (RIC)	Evento (n=25)	Sin evento (n=89)	Total (n=114)	Punto de corte	p-value ¹
PADUA	5,0 (4,0-5,0)	4,0 (4,0-5,0)	4,0 (4,0-5,0)	≥4	0,2
IMPROVE	4,5 (3,5-4,5)	2,0 (1,0-3,5)	2,5 (1,0-4,5)	≥7	<0,05
IMPROVE-SE	8,5 (7,5-8,5)	6,0 (5,0-7,5)	6,0 (5,0-8,5)	≥7	<0,05

RIC: Rango Intercuartil. ¹ Resultados obtenidos a través de prueba de Wilcoxon-Mann Whitney

El rango de resultados para el score IMPROVE se encontró entre 1 y 4,5 para el total de la muestra. La mediana del score en los pacientes que presentaron evento fue mayor en 2 puntos en comparación al total y en 2,5 respecto a los que no presentaron ET, diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$, Tabla 9).

El score fue recalculado asumiendo que todos los pacientes tuvieron un episodio de sangrado 3 meses antes de la admisión, lo cual se traduce en sumar 4 puntos de la escala a cada uno (IMPROVE-SE, Tabla 9). Al igual que para el enfoque conservador, las diferencias de puntaje se mantuvieron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Paralelamente, se calculó la frecuencia con la que cada grupo presentó alto riesgo de sangrado, de acuerdo al punto de corte (Figura 4). Del total de la muestra, 4 (3,5%) pacientes presentaron resultados de la escala IMPROVE ≥ 7 , de los cuales 3 pertenecieron al grupo de los pacientes que tuvieron un ET. Esta diferencia de proporciones resultó estadísticamente significativa, según el análisis de chi cuadrado ($p < 0,05$).

En el caso del enfoque sobreestimado, el 92,0% (23) de los pacientes que tuvieron ET tuvieron un score IMPROVE-SE ≥ 7 , en comparación al 34,8% (31) de los que no presentaron evento. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Finalmente, se realizó una regresión bivariada, en la que se determinó una asociación positiva en pacientes con resultados de IMPROVE/IMPROVE-SE ≥ 7 y mayor incidencia de ET, en comparación a aquellos con puntajes menores al punto de corte (RR:3,7; IC95%:1,9-7,4 y RR:12,7; IC95%:3,2-51,6, respectivamente).

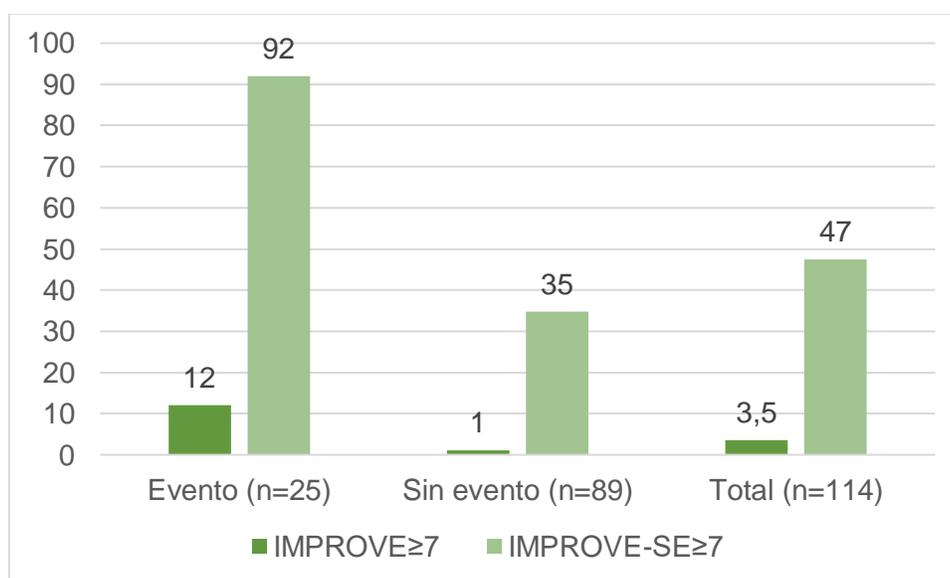


Figura 4: Porcentaje de pacientes con resultados de score IMPROVE ≥ 7 , según enfoque conservador y sobreestimado.

Análisis multivariado de factores asociados al desarrollo de ET

Las figuras 5 y 6 presentan los análisis multivariados que incluyeron a las variables que se asociaron de manera bivariada a la mayor ocurrencia de un ET, tomando en cuenta el uso de escala IMPROVE e IMPROVE-SE respectivamente. Estas fueron, tener más de 60 años, ser migrante, recibir tromboprolifaxis en dosis altas, presentar valores de DD al ingreso fuera de los límites establecidos y tener puntaje ≥ 7 en la escala IMPROVE/IMPROVE-SE. El uso de HNF sugirió una asociación protectora respecto a desarrollar un ET.

En el análisis multivariado, se demostró que un régimen anticoagulante basado en HNF por sí sola o en combinación con HBPM, está asociado a menor probabilidad de experimentar un episodio tromboembólico (OR: 0,04, IC95%: 0,003-0,5), en contraste a un esquema exclusivo de HBPM. Para el caso de enfermedad severa-crítica, el riesgo se eleva a 1219,1 veces la probabilidad de evento (IC95%:24,2-61335,7) en comparación a un cuadro moderado (Figura 5).

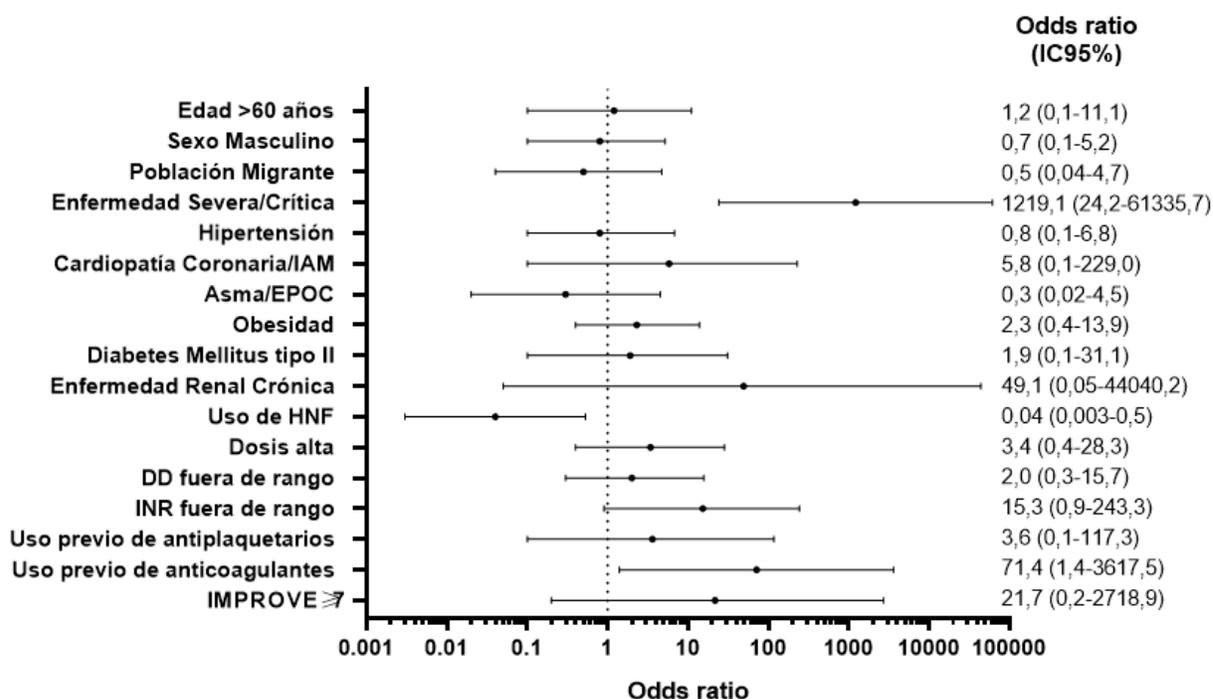


Figura 5: Análisis multivariado de los factores relacionados a la chance de ocurrencia de evento tromboembólico. En el caso de la edad, el valor indicado de Odds ratio fue calculado respecto a ser menor a 60 años. En el uso de HNF el comparador fue a recibir un régimen exclusivo de HBPM. Para enfermedad severa/crítica, fue calculado respecto a cuadros moderados.

IAM: Infarto agudo al Miocardio EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica HNF: Heparina No Fraccionada. DD: Dímero D; INR: International Normalized Ratio.

Ser usuario previo de anticoagulantes no demostró significancia estadística en el análisis bivariado, sin embargo, al agregarse como variable de control en la regresión multivariada, se encontró una relación significativa (OR:71,4 IC95%:1,4-3617,5). Esta asociación indicó que estar bajo terapia anticoagulante antes del ingreso hospitalario, representaría un riesgo de desarrollar un ET alrededor de 70 veces mayor con respecto a no estarlo. No se encontraron otras asociaciones a las otras variables que fueron encontradas significantes en el análisis bivariado (Figura 5).

Los resultados varían cuando el análisis de riesgo es realizado con el enfoque IMPROVE-SE (Figura 6) disminuyendo el riesgo asociado al cuadro de enfermedad severa-crítica (OR:310,6; IC95%:7,2-13457,4). La asociación entre régimen que incluye HNF y menor incidencia de evento se mantiene significativa, y similar al caso anterior.

Alto riesgo de sangrado, expresado como IMPROVE-SE ≥ 7 y valores de laboratorio fuera de rango al ingreso se mantienen sin relevancia estadística. Respecto a los regímenes con dosis alta, los números son similares al cálculo con IMPROVE, con un OR de 3,6 (IC95%: 0,3-37,8) (Figura 6). Ser migrante pierde significancia estadística, al igual que en el caso anterior.

En este enfoque, el uso previo de anticoagulantes pierde su asociación a mayor incidencia de evento. Por otra parte, tener enfermedad renal crónica (ERC), variable que fue agregada para el ajuste del modelo, demostró una asociación significativa a mayor ocurrencia de ET (OR:101,5 IC95%:1,1-9067,9).

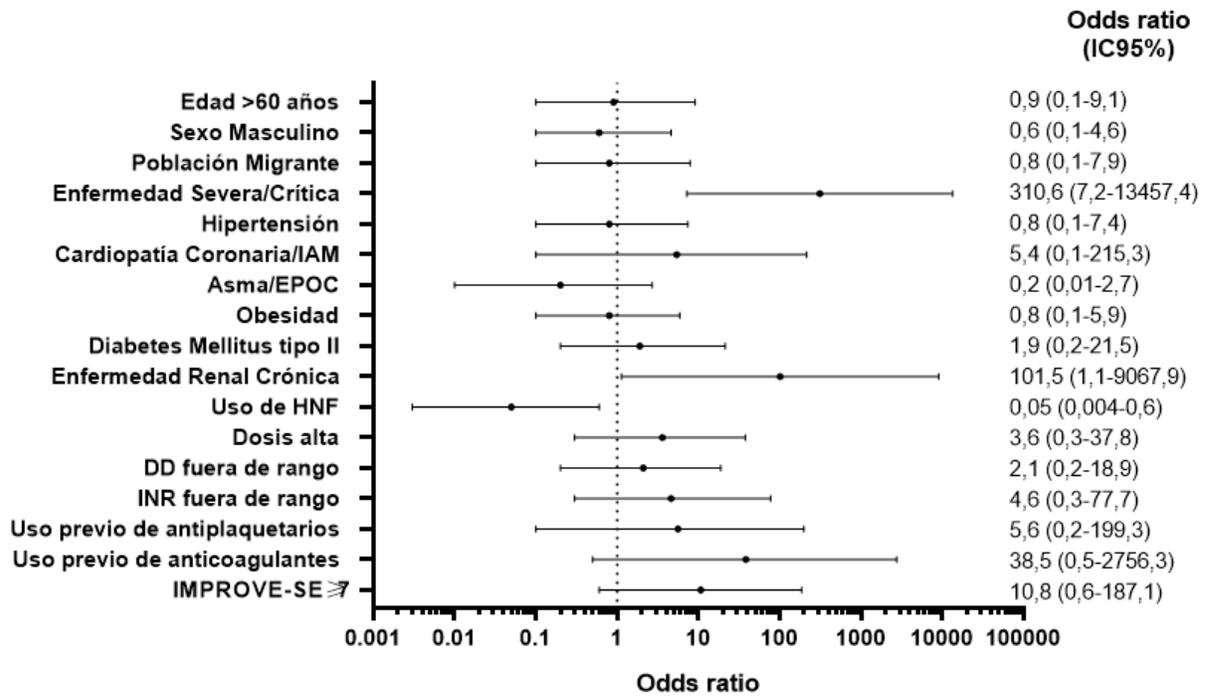


Figura 6: Análisis multivariado de los factores relacionados a la incidencia de evento tromboembólico incluyendo el score IMPROVE-SE. IAM: Infarto agudo al Miocardio EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica HNF: Heparina No Fraccionada. DD: Dímero D; INR: International Normalized Ratio.

Discusión

En esta investigación, se observó que la gravedad del cuadro de COVID-19 es el determinante principal en la ocurrencia de un evento tromboembólico. Dependiendo del enfoque del análisis, un cuadro severo-crítico demostró entre 1200 (OR:1219,1; IC95%:24,2-61335,7) a 300 (OR: 310,6 IC95%:7,2-13457,4) veces más riesgo de cursar un episodio trombótico, en relación a uno moderado. Si bien diversos estudios han llegado a conclusiones similares, este es uno de los primeros realizados en esta temática, con una muestra de un país sudamericano.

Las razones aún son objeto de investigación, pero están relacionadas con la activación excesiva del sistema inmune innato que a su vez activa la cascada de la coagulación, o la hipoxia, que genera las condiciones para activación de proteínas relacionadas con la homeostasis vascular, entre otras (31).

Un estudio realizado en Holanda, con una cohorte de 198 pacientes COVID-19 bajo anticoagulación profiláctica, reveló una tasa de ET del 20%. Alrededor del 90% de la muestra se encontraba en la UCI (18). Una investigación española en un total de 230 pacientes críticos que recibieron anticoagulantes, indicó una incidencia de ET del 25%, donde algunos volvieron a desarrollar eventos a los 7 días (19). En los centros de este estudio, la tromboprofilaxis es parte del protocolo de tratamiento de COVID-19, a pesar de lo cual se reportó una incidencia de ET del 22%, correspondiendo a pacientes críticos en el 92% de los casos.

Otros estudios similares desarrollados en Italia y España han reportado incidencias más bajas, del 12 y 3% respectivamente (25-26). Ambos estudios atribuyeron estos resultados a enfoques diagnósticos diferentes y dosis más altas de terapia anticoagulante.

El tipo de tromboprofilaxis evidenció un rol importante en la prevención de eventos tromboembólicos. Una terapia que incluye HNF, demostró ser un factor protector frente a la ocurrencia de un episodio tromboembólico (OR: 0,04, IC95%: 0,003-0,5, OR:0,05 IC95%:0,004-0,6 según IMPROVE/IMPROVE-SE), en comparación a un tratamiento compuesto exclusivamente por HBPM. Lo anterior podría estar dado por la mayor frecuencia de uso de HBPM en los centros del estudio, por sus ventajas prácticas, en términos de vía y frecuencia de administración. Por otro lado, podría haber características intrínsecas de la HNF que aún no han sido exploradas e influyan en este análisis.

Las heparinas están siendo actualmente estudiadas por sus roles antiinflamatorios y antivirales en el contexto de enfermedad por COVID-19, pudiendo ser beneficiosas más allá de sus propiedades anticoagulantes. Por ejemplo, la HNF podría impedir la unión del SARS-CoV-2 a las células, a través de la competencia por sitios en el sulfato de heparán presente en la matriz extracelular (34).

La interacción entre las heparinas y la proteína spike del SARS-CoV-2 también ha sido investigada como parte de las propiedades antivirales de estas moléculas (35). Un estudio que comparó la capacidad de la HNF y HBPM para unirse a la proteína spike, determinó que la HNF es más eficaz en realizar esta unión, expresando un efecto antiviral más claro en comparación a las HBPM (36). Es posible que esta diferencia esté dada por la mayor cantidad de sitios de unión presentes en la HNF (37).

Estos beneficios de la HNF, más allá de sus cualidades como anticoagulante, podrían ser una posible explicación para la relación encontrada entre menor incidencia de eventos y uso de HNF. Es posible que su efectividad en la disminución de la carga viral y en consecuencia menor severidad del cuadro, tenga también influencia en la ocurrencia de un ET.

Ser usuario previo de anticoagulantes orales, fue agregado como una variable de control en el análisis multivariado, que resultó asociada a la aparición de ET cuando se analiza junto al score IMPROVE conservador. Es posible que se haya encontrado esta relación, debido a que los pacientes que son usuarios de anticoagulantes, lo son debido a patologías protrombóticas de base. Respecto a la literatura, no se ha encontrado una asociación ni protectora ni de riesgo, entre el desarrollo de ET y ser usuario previo de este tipo de terapias (38,39).

La gravedad de la enfermedad y el tipo de heparina administrada, son factores clave en el manejo del riesgo tromboembólico. La predicción temprana de este, puede ser crucial en mejorar los desenlaces en términos de morbilidad y mortalidad, para lo cual se necesita una manera de estratificar el riesgo de manera confiable. Entre las escalas con las cuales se cuenta hoy en día, se analizó el comportamiento del score de PADUA en este contexto.

La escala de predicción de PADUA determinó un alto riesgo de TEV con una sensibilidad de 100% y un 0% de especificidad. La escala fue capaz de predecir un alto riesgo tromboembólico para todos los casos positivos, pero al mismo tiempo no pudo distinguir aquellos que no desarrollaron evento. Es sabido que existe una relación entre el desarrollo de ET y enfermedades infecciosas (29), sobre todo en pacientes hospitalizados en los cuales el movimiento es limitado, ambos puntos incluidos en el cálculo del score.

Las diferencias con otras enfermedades infecciosas en los mecanismos de generación de coágulos, han dejado en evidencia la baja eficiencia que tiene el score de PADUA en la predicción de TVP, lo cual fue demostrado en este análisis y otros (28-29). En un estudio retrospectivo de 49 pacientes, en el cual la incidencia de TVP fue de un 10%, el resultado del score de PADUA no difirió significativamente con el grupo que no tuvo evento (40). Más aún, en comparación con otros cuadros médicos agudos, no específicamente infecciosos, un metaanálisis realizado en más de 14000 pacientes reveló una alta desproporción en la prevalencia de ET en pacientes COVID-19 (41).

Información como la anterior abre cuestionamientos hacia el desarrollo de posibles escalas que tomen en cuenta la hipercoagulabilidad particular generada en la enfermedad por COVID-19. No solo podrían incluirse condiciones de base de los individuos, sino que también, datos como seriedad del cuadro, o la alteración de parámetros de laboratorios relevantes.

Los niveles de dímero-D y su relación con incidencia de evento o pronóstico en COVID-19 ha sido ampliamente estudiado desde los inicios de la pandemia. En esta investigación, se encontró de manera inicial una diferencia significativa entre las medianas de los niveles al ingreso, siendo el doble para los pacientes que presentaron evento. Esta relación fue posteriormente descartada al realizarse el análisis multivariado, donde se ajustó por variables como la severidad del cuadro, la cual sí demostró una asociación positiva con la ocurrencia de un ET.

Algunos estudios han encontrado que niveles altos de DD tienen una asociación positiva con la severidad del cuadro (33-34). Un análisis retrospectivo realizado en más de 1000 pacientes en China, determinó que los valores de dímero-D se correlacionaron significativamente a la clasificación clínica del cuadro (43). Este estudio, en comparación al presente, incluyó un mayor número de pacientes, además de considerar no solo los valores al ingreso, sino que también el último antes del desarrollo del evento. Otras investigaciones han encontrado otras utilidades en este parámetro, como por ejemplo un metaanálisis desarrollado en China, que demostró que los niveles de DD son apropiados como indicador de riesgo de tromboembolismo venoso (17).

Otro parámetro de interés es el INR, que ha demostrado relevancia en el contexto de COVID-19, en términos de su valor en la monitorización de la seriedad del cuadro o estratificación del riesgo (32-33). En primera instancia, se encontraron valores significativamente más elevados en los pacientes que no tuvieron ET en comparación a los que sí. Finalmente se incluyó en el

análisis multivariado, por su relevancia en la fisiología de la coagulación y su relación con los episodios de sangrado. Al igual que en el caso del dímero-D, es posible que la significancia de su relación con la ocurrencia de ET se haya perdido debido a su asociación con la severidad del cuadro, la cual a su vez sí está asociada a la aparición de un episodio tromboembólico (34-37).

El riesgo y la incidencia de eventos hemorrágicos fueron incluidos en el análisis estadístico por ser parte de las consideraciones que hay que tener al administrar terapia anticoagulante, en términos de seguridad. En esta muestra, el riesgo de sangrado varió desde un 3,5 a un 47,4%, expresado como cantidad de pacientes que presentaron resultados de score IMPROVE/IMPROVE-SE ≥ 7 . La sensibilidad de la escala fue de un 0%, debido a que ningún paciente presentó eventos hemorrágicos. Por esta misma razón, la escala demostró valores de especificidad y VPN de un 100%, sin poder calcular el VPP. Las fórmulas utilizadas en estos cálculos se encuentran en el Anexo I.

Presentar alto riesgo de sangrado, expresado como puntaje de IMPROVE/IMPROVE-SE ≥ 7 , en primera instancia se relacionó de manera significativa con la incidencia de eventos tromboembólicos. Esto se atribuye a que los eventos hemorrágicos tienen factores de riesgo en común con los trombóticos como, por ejemplo, edad avanzada, falla hepática, neoplasias o algunos procedimientos médicos invasivos que son frecuentemente utilizados en pacientes críticos (20-21). El análisis multivariado, descartó finalmente esta relación.

Con respecto a la influencia de la intensidad de la dosis administrada en la aparición de un ET, el análisis bivariado realizado en esta investigación, detectó en primera instancia una relación significativa entre dosis de anticoagulación alta y ocurrencia de ET. Este hallazgo aporta información limitada, ya que los equipos clínicos evalúan las dosis indicadas caso a caso, y es habitual que indiquen este tipo de dosis cuando hay alta sospecha de ET que no puede ser confirmada. Es por esto que luego la significancia se pierde al normalizar por otros factores de relevancia en el desarrollo de eventos, como la seriedad del cuadro o comorbilidades relacionadas.

En relación a la edad, inicialmente fue asociada positivamente a ocurrencia de ET, resultados que concuerdan con que el riesgo tromboembólico en general, aumenta con la edad (45). Otros estudios realizados durante la pandemia de COVID-19, también han encontrado esta relación, atribuyéndolo a mecanismos de inmunosenescencia y aumento sostenido de los mediadores de inflamación a través de los años (13). No obstante, la edad no se relacionó

significativamente al desarrollo de evento cuando se realizó en análisis multivariado, lo cual podría indicar que la ocurrencia de un evento está determinada por otros factores independientes de la edad.

La presencia de ERC resultó en una asociación positiva con la ocurrencia de evento, en el análisis multivariado realizado con IMPROVE-SE. Esto podría deberse a que la evidencia sugiere, que los pacientes con ERC son más susceptibles a enfermedades infecciosas en general y a tener otras comorbilidades de origen cardiovascular, como enfermedad isquémica cardíaca (46). En el contexto de COVID-19, han demostrado posibles asociaciones con peor pronóstico, mayor mortalidad y seriedad del cuadro que pacientes sin esta comorbilidad (47). No se encontró la misma relación en la regresión modelada con IMPROVE conservador, posiblemente por el efecto que tiene la baja frecuencia de eventos de sangrado.

Otros resultados, como la posible influencia del sexo masculino en la mayor incidencia de ET, no fueron observados. Se ha reportado en la literatura que, incluso después de ajustar por variables confundentes, los hombres enfermos de COVID-19 se encuentran en mayor riesgo de trombosis. Por ejemplo, un estudio retrospectivo japonés, demostró que estar hospitalizado por COVID-19 y pertenecer al sexo masculino, da cuenta de 2,5 veces el riesgo de presentar un evento tromboembólico (15). Otro estudio realizado en más de 60000 pacientes hospitalizados por COVID-19 en Estados Unidos, indicó que los hombres tienen 35% más probabilidades que las mujeres, de recibir un diagnóstico trombótico (48).

En esta investigación, si bien se sospecha una posible diferencia entre sexo femenino y masculino, esta no fue comprobada de manera estadística. Esto podría deberse principalmente, a que no se obtuvo información sobre incidencia de eventos de alrededor del 18% de la muestra, y que el tamaño de la misma es menor en comparación a los estudios mencionados.

El hecho de ser migrante, fue inicialmente asociado a una mayor incidencia de evento. Si bien esta relación no ha sido encontrada en otros estudios (49), sí se ha demostrado una mayor exposición y riesgo frente a COVID-19 por parte de la población migrante (50). Esto ha sido explicado por condiciones de hacinamiento y barreras de acceso a la salud. Un estudio observacional chileno, del tipo de encuesta de opinión, reveló que los venezolanos inscritos en el sistema público de salud, se sintieron menos preparados para afrontar la pandemia, al igual que aquellos no inscritos o no seguros de estarlo (51). La información respecto al tema, particularmente en Chile, es aún muy limitada, pero pareciera ser que la asociación encontrada

tiene que ver con las características socio-culturales de ser emigrante. Esto podría explicar que la asociación haya perdido significancia en el modelo univariado.

El tamaño de la muestra y la falta de información fueron una limitación para el estudio en general. Los datos fueron obtenidos de una base diseñada para otra investigación, lo cual da cuenta del bajo reporte en parámetros que en este caso son relevantes. Este sesgo de información también se explica por la naturaleza de un estudio retrospectivo, en el cual la recolección de datos no puede ser controlada por el investigador. Estas problemáticas fueron manejadas tomando distintos enfoques según cada posible situación, como por ejemplo el diseño del análisis IMPROVE e IMPROVE-SE.

Una base de datos con una amplia variedad de información, fue a la vez una fortaleza para el estudio, ya que permitió analizar diferentes aristas de la misma problemática, posibilitando considerar parámetros de laboratorio específicos, comorbilidades y hábitos. Por otro lado, fue una fuente de información importante sobre pacientes de América Latina, lo cual permitió realizar esta investigación en un país acerca del cual aún no hay tantos estudios sobre el tema.

Este trabajo podría ser un punto de partida para otras investigaciones que requieran información acerca de pacientes latinos, sobre todo chilenos, en el contexto de eventos tromboembólicos y enfermedad por COVID-19. Más aún, todavía existe la interrogante del papel que juegan las heparinas, sobre todo la no fraccionada, en los mecanismos de invasión y patogenicidad del virus. Por otro lado, habiendo identificado variables estadísticamente relacionadas a la ocurrencia de un evento, esta investigación podría aportar con evidencia para la construcción de escalas de evaluación de riesgo tromboembólico en pacientes COVID-19.

Asimismo, otras investigaciones podrían ahondar en la relación de ciertas variables que no demostraron relación con la ocurrencia de ET, debido a las limitaciones del estudio. Edad avanzada, sexo masculino o niveles de dímero-D son factores que están siendo estudiados actualmente como determinantes de ET en COVID-19, y de los cuales es necesario evaluar su comportamiento en nuestra población.

Todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 deben recibir terapia anticoagulante, en donde la selección del agente debe ser hecha en base a comorbilidades, tipo de cuadro clínico, accesibilidad y conveniencia. La elección de la intensidad, debe ser conservadora, debido a que dosis altas no han demostrado ser superiores, pero sí han sido causales de mayor incidencia de eventos de sangrado.

El químico farmacéutico ha sido un importante apoyo durante la pandemia de COVID-19, enfrentando crisis de abastecimiento, asistiendo la adaptación de terapias según la contingencia, garantizando procesos de farmacovigilancia, y aportando su consejo farmacéutico sobre los distintos tratamientos que han surgido durante la pandemia (52). Este profesional, al integrar todos sus conocimientos farmacológicos, tecnológicos y clínicos, está vastamente capacitado para apoyar la elección del esquema anticoagulante más adecuado en el contexto de cada paciente.

Conclusión

La incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados por COVID-19, fue de un 21,9%, a pesar de haber estado bajo un régimen anticoagulante.

El grupo presentó factores de riesgo para la aparición de evento trombótico, tanto intrínsecos, como el sexo masculino o edad avanzada, como extrínsecos, por ejemplo gravedad del cuadro o consumo de tabaco. De estos, solamente la severidad de la enfermedad fue relevante en la ocurrencia de un episodio trombótico, en comparación a cuadros más leves.

El tipo y/o la intensidad de la terapia podrían influir en el desarrollo de un ET, como fue evidenciado en primera instancia. El uso de HNF, ya sea por sí sola o en combinación con HBPM, pareciera ser beneficioso en la prevención de eventos, respecto a utilizar solamente HBPM. Esta relación debería seguir siendo estudiada para determinar con claridad la efectividad de las distintas heparinas en el marco de la hipercoagulabilidad presentada en COVID-19.

La relación entre valores de dímero-D y/o INR fuera de rango, y la incidencia de ET, no fue demostrada en este estudio. En contraste, hay otras investigaciones que sí han respaldado esta relación, la cual podría ser útil en la futura construcción de scores que evalúen el riesgo de episodios tromboembólicos en el contexto de COVID-19.

Escalas confeccionadas antes de la pandemia, como el score de PADUA, no fueron capaces de discriminar entre aquellos pacientes que presentaron alto riesgo tromboembólico y aquellos que efectivamente desarrollaron un evento. No fue posible evaluar el desempeño del score IMPROVE, debido a la ausencia de eventos de sangrado.

Bibliografía

1. OMS. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [Acceso 15 de Noviembre 2021]. Véase en línea: <https://covid19.who.int/>
2. MINCIENCIA. DP23 - Pacientes críticos COVID-19: Descripción [Internet]. 2020 [Acceso 15 de Noviembre 2021]. Véase en línea: <https://github.com/MinCiencia/Datos-COVID19/tree/master/output/producto23>
3. MINSAL. REPORTE 14 de junio de 2020. 2020;
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2020;39(5):405–7. Véase en línea: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/fulltext)
5. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(7):1017–32. Véase en línea: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
6. Chen H, Kang Y, Duan M, Hou T. Regulation Mechanism for the Binding between the SARS-CoV - 2 Spike Protein and Host Angiotensin-Converting Enzyme II. *J Phys Chem Lett* [Internet]. 2021;(12):6252–61. Véase en línea:<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jpcllett.1c01548>
7. Naveed H, Elshafeey A, Al-Ali D, Janjua E, Nauman A, Kawas H, et al. The Interplay Between the Immune System, the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS), and RAAS Inhibitors May Modulate the Outcome of COVID-19: A Systematic Review. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(8):987–1000.
8. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;2019:68–78.
9. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020;11(July).
10. Berkman SA, Tapson VF. Methodological Issues and Controversies in COVID-19

Coagulopathy: A Tale of Two Storms. *Clin Appl Thromb*. 2020;26.

11. Miró Ò, Jiménez S, Mebazaa A, Freund Y, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3127–42.
12. Tufano A, Rendina D, Abate V, Casoria A, Marra A, Buonanno P, et al. Venous thromboembolism in covid-19 compared to non-covid-19 cohorts: A systematic review with meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(21).
13. Wu T, Zuo Z, Yang D, Luo X, Jiang L, Xia Z, et al. Venous thromboembolic events in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2021;50(2):284–93.
14. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* [Internet]. 2019;25(12):1822–32. Véase en línea: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
15. Yamashita Y, Yachi S, Takeyama M, Nishimoto Y, Tsujino I, Nakamura J, et al. Influence of sex on development of thrombosis in patients with COVID-19: From the CLOT-COVID study. *Thromb Res*. 2022;213(Febrero):173–8.
16. Talukdar M, Samaddar A, Bhattacharya S. Coagulation profile and D-dimer level in hospitalized COVID-19 patients: A cross-sectional study in a tertiary care hospital. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2022;12(1):1.
17. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb*. 2021;27.
18. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995–2002.
19. Bellmunt-Montoya S, Riera C, Gil D, Rodríguez M, García-Reyes M, Martínez-Carnovale L, et al. COVID-19 Infection in Critically Ill Patients Carries a High Risk of Venous Thrombo-embolism. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2021;61(4):628–34. Véase en línea:<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.12.015>
20. WHO Headquarters. Clinical management Clinical management Living guidance COVID-19. *World Heal Organ* [Internet]. 2021;(January). Véase en línea:

<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

21. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* [Internet]. 2021;5(3):872–88. Véase en línea: https://watermark.silverchair.com/advancesadv2020003763c.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAABA8wggQLBgkqhkiG9w0BBWaggP8MIID-AIBADCCA_EGCSqGSib3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMgTFZGRDSSCp8yWmJAgEQgIIDwsacDV6qB4MzQOPuVICfTjbQFfC_gTbc
22. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(8):1859–65. Véase en línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283841/pdf/JTH-9999-na.pdf>
23. Ministerio de Salud. RECOMENDACIONES CLÍNICAS BASADAS EN EVIDENCIA CORONAVIRUS/COVID-19 [Internet]. Uso de anticoagulantes en personas hospitalizadas por COVID-19. 2020 [Acceso: 18 de Noviembre, 2021]. Véase en línea: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>
24. Kaptein FHJ, Stals MAM, Huisman M V., Klok FA. Prophylaxis and treatment of COVID-19 related venous thromboembolism. *Postgrad Med* [Internet]. 2021;133(sup1):27–35. Véase en línea: <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1891788>
25. Reis S, Popp M, Schmid B, Stegemann M, Metzendorf M, Kranke P, et al. Safety and Efficacy of Intermediate- and Therapeutic-Dose Anticoagulation for Hospitalised Patients with COVID-19 : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022;
26. Mennuni MG, Renda G, Grisafi L, Rognoni A, Colombo C, Lio V, et al. Clinical outcome with different doses of low-molecular-weight heparin in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2021;52(3):782–90. Véase en línea: <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02401-x>
27. Poulakou G, Dimakakos E, Kollias A, Kyriakoulis KG, Rapti V, Trontzas I, et al. Beneficial

- effects of intermediate dosage of anticoagulation treatment on the prognosis of hospitalized COVID-19 patients: The ETHRA study. *In Vivo (Brooklyn)*. 2021;35(1):653–61.
28. Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, Li Q, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Clin Respir J [Internet]*. 2022;(Mayo 2020):182–9. Véase en línea: <https://doi.org/10.1111/crj.13467>
 29. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450–7.
 30. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: Findings from the improve investigators. *Chest*. 2011;139(1):69–79.
 31. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Thrombotic Risk and Covid-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnostic and Therapeutic Approach. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(Enero):55–64.
 32. Scarduelli C, Inglese F, Beccaria M, Spreafico F, Garuti M, Pecoriello A, et al. Pulmonary embolism in patients with severe COVID-19 treated with intermediate- to full-dose enoxaparin: A retrospective study. *Monaldi Arch chest Dis = Arch Monaldi per le Mal del torace*. 2021;91(3).
 33. Vallone MG, Vazquez C, Chuliber FA, Privitera V, Ferraris A, Cantarella RF, et al. Low Incidence of Symptomatic Thrombotic Events in Adult Patients Hospitalized with Coronavirus 19: A Retrospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb*. 2021;27.
 34. Barcellona D, Fanni D, Gerosa C, Congiu T, Orrù G, Faa G, et al. Heparins and 2019-nCoV infection: A narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(9):3594–606.
 35. Kondashevskaya M V. Horizons of Heparin Therapy in COVID-19 and Pandemic-Related Diseases. *J Evol Biochem Physiol*. 2022;58(2):523–34.
 36. Partridge LJ, Urwin L, Nicklin MJH, James DC, Green LR, Monk PN. Ace2-independent interaction of sars-cov-2 spike protein with human epithelial cells is inhibited by unfractionated heparin. *Cells*. 2021;10(6):1–16.

37. Tandon R, Sharp JS, Zhang F, Pomin VH, Ashpole NM, Mitra D, et al. Effective Inhibition of SARS-CoV-2 Entry by Heparin and Enoxaparin Derivatives. *J Virol*. 2021;95(3):1–12.
38. Russo V, Bottino R, D'Andrea A, Silverio A, Di Maio M, Golino P, et al. Chronic Oral Anticoagulation and Clinical Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;705–12.
39. Zeng J, Liu F, Wang Y, Gao M, Nasr B, Lu C, et al. The effect of previous oral anticoagulant use on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. 2020;(Enero).
40. de Giorgi A, Contini C, Greco S, Fabbian F, Gasbarro V, Zuliani G, et al. Is venous thromboembolism a predictable marker in older patients with COVID-19 infection? A single-center observational study. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(5):639–45.
41. Birocchi S, Manzoni M, Podda GM, Casazza G, Cattaneo M. High rates of pulmonary artery occlusions in COVID-19. A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(1):1–10.
42. Ikeda N, Yachi S, Takeyama M, Nishimoto Y, Tsujino I, et al. D-Dimer Values and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 in Japan — From the CLOT-COVID Study —. *Circ Reports*. 2022;4(5):215–21.
43. He X, Yao F, Chen J, Wang Y, Fang X, Lin X, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Sci Rep [Internet]*. 2021;11(1):1–7. Véase en línea: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81300-w>
44. Jin X, Duan Y, Bao T, Gu J, Chen Y, Li Y, et al. The values of coagulation function in COVID-19 patients. *PLoS One [Internet]*. 2020;15(10 October):1–12. Véase en línea: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241329>
45. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous Thromboembolism According to Age. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2260.
46. Jdiaa SS, Mansour R, El Alayli A, Gautam A, Thomas P, Mustafa RA. COVID–19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol [Internet]*. 2022;35(1):69–85. Véase en línea: <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01206-8>
47. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *J Bras Nefrol*. 2021;43(3):383–99.

48. Cohen KR, Anderson D, Ren S, Cook DJ. Contribution of the elevated thrombosis risk of males to the excess male mortality observed in COVID-19: An observational study. *BMJ Open*. 2022;12(2):1–6.
49. Lizzette K, Á CH-, Quintana-d M. Thromboembolic Events in a Socio-Economically Disadvantaged Population with COVID-19 Admitted to a Medicalized Hotel in Madrid. 2022;
50. Hayward SE, Deal A, Cheng C, Crawshaw A, Orcutt M, Vandrevalla TF, et al. Clinical outcomes and risk factors for COVID-19 among migrant populations in high-income countries : A systematic review. 2021;3(Abril).
51. Canales AI, Cabieses B, Darrigrandi F, Blukacz A, Obach A, Silva C, et al. Índice Migrantes venezolanos frente a la pandemia de COVID-19 en Chile : factores asociados a la percepción de sentirse preparado para enfrentarla 1. 2021;2010–8.
52. Sevilla-Sánchez D, Tuset-Creus M. La atención farmacéutica en pacientes ingresados. (Gestión de la crisis pandemia COVID-19. Un nuevo desafío para los servicios de farmacia). *Farm Hosp*. 2020;44(7):28–31.
53. Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Front Public Heal*. 2017;5(Noviembre):1–7.

Anexos

Anexo I: Definiciones de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN) (53).

Sensibilidad: Habilidad de la prueba de identificar correctamente los casos de cierta condición/enfermedad, es decir, los verdaderos positivos (VP). Al mismo tiempo, debe identificar los VP sin categorizar aquellos como *libres de la condición* cuando realmente, sí la tienen. En otras palabras, debe evitar indicar falsos negativos (FN). Fue calculada a través de la Fórmula 1.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FN}}$$

Fórmula 1: Ecuación de cálculo de sensibilidad

Especificidad: Habilidad de la prueba de identificar correctamente aquellos que no tienen cierta condición/enfermedad, es decir, los verdaderos negativos (VN). Al mismo tiempo, debe identificar los VN sin categorizar aquellos como *positivos a la condición* cuando realmente, no la tienen. En otras palabras, debe evitar indicar falsos positivos (FP). Fue calculada a través de la Fórmula 2.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}}$$

Fórmula 2: Ecuación de cálculo de sensibilidad

Valor Predictivo Positivo: Probabilidad de la prueba, al haber entregado un resultado positivo, de identificar correctamente los VP, sin indicar FP. Es decir, la probabilidad de efectivamente tener la condición teniendo un resultado positivo en la prueba. Fue calculado a través de la Fórmula 3.

$$\text{VPP} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FP}}$$

Fórmula 3: Ecuación de cálculo de VPP

Valor Predictivo Negativo: Probabilidad de la prueba, al haber entregado un resultado negativo, de identificar correctamente los VN, sin indicar FN. Es decir, la probabilidad de efectivamente no tener la condición teniendo un resultado negativo en la prueba. Fue calculado a través de la Fórmula 4.

$$VPN = \frac{VN}{VN+FN}$$

Fórmula 4: Ecuación de cálculo de VPN

Anexo II: Valores de riesgo relativo para las variables de la Tabla 4 y Tabla 5

Variable	Riesgo Relativo	IC95%	p-value
Edad >60 años	2,1	1,1-4,3	<0,05
Sexo Masculino	2,1	0,9-4,6	0,06
Migrante	3,1	1,6-5,9	<0,05
Enfermedad severa/crítica	21,3	5,3-85,3	<0,05
Consumo Tabaco	1,5	0,7-3,2	0,3
Consumo Alcohol	1,6	0,6-4	0,4
Hipertensión	1,5	0,7-2,9	0,3
Cardiopatía coronaria/IAM	1,8	0,7-4,8	0,3
Asma/EPOC	0,8	0,2-3	0,8
Obesidad	1,2	0,6-2,5	0,6
Diabetes Mellitus tipo 2	1,1	0,5-2,4	0,9
Artritis	1,1	0,2-6,5	0,9
Uso previo anticoagulantes	1,5	0,3-7,9	0,6
Uso previo antiagregantes	1,3	0,5-3,2	0,6

IC95%: Intervalo de Confianza 95%

Anexo III: Valores de referencia para parámetros de laboratorio

Parámetro	Valor de referencia
INR	0,8-1,2
ttpa (s)	26,4-36,9
PCR (mg/L)	0-5
Dímero-D (ug/mL)	<0,5
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	140-440

INR: *International Normalized Ratio*; ttpa, tiempo parcial de tromboplastina activada; PCR, Proteína C reactiva.

Anexo IV: Valores de riesgo relativo para parámetros de laboratorio a las 48 horas

Parámetro	Riesgo Relativo	IC95%	p-value
INR	0,6	0,3-1,3	0,2
ttpa (s)	0,6	0,3-1,4	0,2
PCR (mg/L)	0,4	0,1-1,2	0,2
Dímero D (ug/mL)	3,3	1,4-8,2	<0,05
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0,4	0,06-2,8	0,3

INR: *International Normalized Ratio*; ttpa, tiempo parcial de tromboplastina activada; PCR, Proteína C reactiva.