

**Frecuencia de Enfermedad  
Tromboembólica Venosa en los 3  
meses siguientes al alta hospitalaria  
por COVID-19 no severo en una  
institución de tercer nivel de la ciudad  
de Manizales.**

**Catalina Trujillo López**

Universidad de Caldas

Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento Clínico

Programa Medicina de Urgencias

Manizales, Colombia

2024

Frecuencia de Enfermedad  
Tromboembólica Venosa en los 3 meses  
siguientes al alta hospitalaria por  
COVID-19 no severo en una institución  
de tercer nivel de la ciudad de  
Manizales.

Catalina Trujillo López

Trabajo de investigación para optar al título de especialista en **Medicina de Urgencias**

**Director:**

Santiago Jiménez Benavides<sup>2</sup>

Especialista en Medicina de Urgencias, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud<sup>2</sup>

Universidad de Caldas

Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento Clínico

Programa Medicina de Urgencias

Manizales, Colombia

2024

*A mis padres,  
que son testigos de este arduo camino,  
gracias por su amor incondicional.  
Sin su apoyo durante estos años  
nada de esto sería posible.*

## Resumen

La COVID-19 es una infección respiratoria aguda causada por el coronavirus SARS-CoV2, que se propagó de manera exponencial a nivel mundial, lo que convirtió esta situación en una emergencia sanitaria de preocupación internacional. La coagulopatía inducida por la COVID-19 se presenta secundario a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, que con frecuencia termina en cuadros clínicos de enfermedad tromboembólica (ETE). Actualmente no está claro el uso de tromboprolifaxis extendida después de la infección debido a la escasez de datos que informen sobre la incidencia de tromboembolismo venoso. Por esta razón, el presente estudio pretende evaluar la frecuencia de ETE en los 3 meses siguientes al alta hospitalaria por COVID-19 no severo en un hospital de III nivel de complejidad de la ciudad de Manizales. Se realizó un estudio observacional, descriptivo de una cohorte retrospectiva que incluyó pacientes con diagnóstico de COVID-19 no severo que consultaron al servicio de urgencias dentro de los 3 meses posteriores al alta hospitalaria con síntomas sugestivos de TEV, en los que se confirmó embolismo pulmonar (EP) y/o trombosis venosa profunda (TVP) por imágenes. La frecuencia de ETE venosa fue del 1.8%. Del total de pacientes, 13 (81.25%) tuvieron EP, 2 (12.5%) tuvieron TVP y 1 (6.25%) tuvo ambas. Con este estudio se puede inferir que el riesgo tromboembólico en pacientes dados de alta con COVID-19 no severo es bajo. Se recomiendan ensayos clínicos y/o estudios de naturaleza prospectiva que respalden el uso de esta terapia en este contexto clínico.

**Palabras clave: COVID-19, trombosis, embolismo pulmonar, tromboprolifaxis.**

## Abstract

COVID-19 is an acute respiratory infection caused by the SARS-CoV2 coronavirus, which spread exponentially worldwide, turning this situation into a health emergency of international concern. COVID-19-induced coagulopathy occurs secondary to an exaggerated systemic inflammatory response, which frequently ends in clinical symptoms of thromboembolic disease (VTE). The use of extended thromboprophylaxis after infection is currently 5eep5lo due to the paucity of data reporting the incidence of venous thromboembolism. For this reason, the present study aims to evaluate the frequency of VTE in the 3 months following hospital discharge for non-severe COVID-19 in a III 5eep5lof complexity hospital in the city of Manizales. An observational, descriptive study was carried out on a retrospective cohort that included patients with a diagnosis of non-severe COVID-19 who consulted the emergency department within 3 months after hospital discharge with symptoms suggestive of VTE, in which pulmonary embolism was confirmed. (PE) and/or 5eep vein thrombosis (DVT) by imaging. The frequency of venous VTE was 1.8%. Of the total patients, 13 (81.25%) had PE, 2 (12.5%) had DVT and 1 (6.25%) had both. With this study, it can be inferred that the thromboembolic risk in patients discharged with non-severe COVID-19 is low. Clinical trials and/or studies of a prospective nature are recommended to support the use of this therapy in this clinical context.

Keywords: COVID-19, thrombosis, pulmonary embolism, thromboprophylaxis.

## Tabla de contenido

Planteamiento del problema.....	7
Antecedentes de investigación.....	9
Pregunta de investigación.....	15
Justificación.....	16
Consideraciones éticas.....	17
Marco teórico.....	18
6.1 Infección por el virus SARS-CoV2.....	18
6.2 Enfermedad tromboembólica venosa.....	26
Objetivo general.....	34
Objetivos específicos.....	34
Metodología.....	35
Tipo y diseño del estudio.....	35
Población.....	35
Criterios de inclusión.....	35
Criterios de exclusión.....	36
Operacionalización de variables.....	36
Recolección de la información.....	38
Cronograma.....	40
Presupuesto.....	41
Resultados.....	42
Discusión.....	49
Limitaciones.....	53
Conclusiones.....	54
Anexos.....	55
Referencias bibliográficas.....	56

## Planteamiento del problema

La ETEV es el tercer síndrome cardiovascular agudo más frecuente después del infarto de miocardio (IM) y el accidente cerebrovascular (ACV) (1). La presentación clínica de la ETEV incluye trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP) (1); es más frecuente en la población adulta mayor de 80 años y ocupa un lugar importante entre las causas de mortalidad cardiovascular a nivel mundial (1).

En los países de altos ingresos, las tasas de incidencia anual del TEP varían entre 39 - 115 casos por cada 100.000 habitantes (1); y de la TVP entre 53 - 162 casos por cada 100.000 habitantes (1), con una tendencia al aumento de las tasas de incidencia en los últimos años, lo que genera mayores gastos en el entorno hospitalario y probablemente una mayor carga para los sistemas de salud (1)(2)(3)(4).

El TEP presenta tasas de mortalidad que varían del 2% al 15% y representa hasta 300.000 muertes anuales en países como Estados Unidos y en Europa (1). En países de medianos y bajos ingresos la información es limitada, y en el ámbito nacional, los estudios realizados indican una mortalidad hospitalaria por ETEV que oscila entre el 5,8% y 15% (5)(6)(7).

La trombosis y la embolia pulmonar (EP) parecen ser las principales causas de mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19 (8). Sin embargo, los estudios centrados en evaluar la incidencia de tromboembolismo venoso después de la hospitalización son muy limitados (8).

Los estudios que se han realizado sobre el riesgo de TEV tras la COVID-19 han sido contradictorios: un metaanálisis reportó una incidencia del 13% (9) y otros estudios no reportaron aumento de las complicaciones tromboembólicas (8)(10). Esto es importante, debido a que el uso de tromboprofilaxis en estos pacientes no es del todo inocuo, generando también una preocupación en cuanto a las complicaciones hemorrágicas, las cuales aumentan significativamente hasta los 60 días después de la infección, principalmente en los casos más graves (11).

El riesgo de complicaciones trombóticas en el ámbito post agudo se asocia con la gravedad de la infección por COVID-19 (12). La tromboprofilaxis prolongada reduce el riesgo de

trombosis, pero aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que hasta el momento no hay suficiente evidencia que recomiende dicha intervención.

Actualmente no está claro el uso de trombopprofilaxis extendida en pacientes después de la infección por COVID-19, pero se está investigando si se debe utilizar, evaluando el riesgo individualizado en función de las comorbilidades y el perfil de coagulación (12). Es importante que los paciente post COVID tengan una atención médica especial para poder identificar estos problemas hematológicos de forma temprana evitando mayores secuelas que impacten negativamente en su calidad de vida.

Las secuelas más importantes que se presentan posterior a una infección aguda por SARS-CoV2 incluyen discapacidad física, hipercoagulabilidad, insuficiencia renal, infecciones pulmonares residuales, trastornos psiquiátricos, lesión miocárdica, entre otros. Por esta razón, es importante monitorizar a los pacientes de cerca ya que estas complicaciones pueden causar morbilidad importante en la población y aún no está claro su manejo óptimo (13)(14).

En la ciudad de Manizales, no existe literatura que abarque la incidencia de ETEV en los pacientes con COVID-19. Durante el año 2021 se observó con relativa frecuencia la presencia de pacientes que ingresaron a los servicios de urgencias con signos y síntomas compatibles con ETEV y con antecedentes de infección previa reciente por SARS-CoV2. Teniendo en cuenta que este tipo de pacientes presentan un riesgo trombótico elevado debido a la disfunción endotelial, la agregación plaquetaria y la inflamación difusa, debe considerarse ese hallazgo como uno de los factores etiológicos para la presentación de ETEV, la cual complicaría el pronóstico de estos pacientes (15).

Por esta razón, el presente estudio pretende evaluar la frecuencia de ETEV en los 3 meses siguientes al alta hospitalaria por COVID-19 no severo en un hospital de III nivel de complejidad de la ciudad de Manizales.



## Antecedentes de investigación

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección respiratoria aguda causada por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV2), aislado inicialmente en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia Hubei, en China central, en diciembre de 2019 y que se propagó de manera exponencial a nivel mundial, lo que convirtió esta situación en una emergencia sanitaria de preocupación internacional, debido a su alta tasa de contagiosidad asociada a tasas de morbilidad importantes que ha generado colapso de los servicios de emergencias (20).

Los Coronavirus son un grupo de virus que pueden causar infecciones respiratorias de leve a severas en los humanos (20). Existen dos tipos de coronavirus de origen zoonótico y altamente patógenos, el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y el Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) que causaron infecciones respiratorias graves y se convirtieron en un problema de salud pública en el siglo XXI (21).

El nuevo Coronavirus SARS-CoV2 aparece a finales de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, donde surgió un nuevo brote de neumonía viral de patrón inusual, y ha superado al SARS-CoV y MERS-CoV en términos de personas contagiadas lo que planteó una amenaza para la salud pública a nivel mundial (22). Debido a la alta contagiosidad del virus y la cantidad aumentada de viajes a nivel internacional, a finales de febrero de 2020 se generó una propagación rápida de la enfermedad, y a mediados de marzo del mismo año fue caracterizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una pandemia (22).

Los pacientes con infección por SARS-CoV2 se presentan con una sintomatología variable, desde una infección respiratoria leve hasta una falla respiratoria aguda y muerte. Los síntomas más comunes incluyen: fiebre, tos, odinofagia, anosmia, fatiga, dificultad respiratoria o síntomas gastrointestinales: diarrea, emesis, dolor abdominal, estos síntomas son más frecuentes en pacientes jóvenes sin comorbilidades (20). Los adultos mayores de 60 años con comorbilidades tienen mayor riesgo de presentar cuadros de neumonía, Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SDRA), sepsis, choque séptico y la muerte (20)(22).

Las enfermedades respiratorias crónicas, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la hipertensión y el cáncer se asocian con un mayor riesgo de muerte por COVID-19 (23)(24). Adicionalmente, se ha observado mayor riesgo en hombres, en personas obesas, con tabaquismo activo y en personas de edad avanzada, encontrándose tasas de letalidad menor al 0,2% en adultos menores de 60 años en comparación con el 9,3% de letalidad en mayores de 80 años (23)(25)(26).

La evaluación clínica inicial de un paciente con infección por COVID-19 incluye las características clínicas, hallazgos imagenológicos y pruebas de diagnóstico viral que detectan ácidos nucleicos virales, antígenos virales o pruebas serológicas y que permiten confirmar la infección por SARS-CoV2 (27).

La radiografía de tórax es poco sensible en la infección leve o temprana por COVID-19, sin embargo, la facilidad de realizar imágenes portátiles dentro de la sala de aislamiento en pacientes infectados puede favorecer el uso de ella en esta población, además de ser útil para la evaluación de la progresión de la enfermedad o la búsqueda de diagnósticos alternativos como neumonía lobar, neumotórax y derrame pleural (28).

La tomografía (TC) de tórax sin contraste representa una modalidad de imagen valiosa para el estudio de los pacientes con infección por SARS-CoV2 y es más sensible que la RX tórax para evaluar enfermedad pulmonar parenquimatosa temprana, progresión de la enfermedad y diagnósticos alternativos; además, cuando se usa con material de contraste intravenoso (IV) puede detectar tromboembolismo pulmonar (TEP) (28).

Actualmente no existen terapias efectivas probadas para la COVID-19, el tratamiento incluye medicamentos antivirales (lopinavir/ritonavir), antimaláricos (cloroquina, hidroxiclороquina) y otras terapias (remdisivir, interferón, tocilizumab) en formas severas de la enfermedad; sin embargo, la evidencia sobre el impacto en la mortalidad es muy pobre, por lo que a la fecha se realizan estudios de investigación para definir mejor el papel de estos medicamentos (20).

El tratamiento adicional con corticoides sistémicos, antibioticoterapia y anticoagulantes depende del contexto clínico del paciente y se utilizan en situaciones específicas: saturación de oxígeno menor de 93%, sobreinfección bacteriana y como profilaxis para enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, respectivamente (20)(29)(30)(31).

Aunque la COVID-19 es principalmente una enfermedad que afecta el sistema respiratorio y el parénquima pulmonar, las formas graves de presentación van a estar asociadas con una tormenta de citocinas proinflamatorias a nivel sistémico con la consiguiente aparición de sepsis, disfunción multiorgánica, tromboembolismo y muerte (32).

La enfermedad por COVID-19 está asociada con una diversidad de complicaciones, dentro de las cuales se incluye la coagulopatía, que con frecuencia termina en cuadros clínicos de enfermedad tromboembólica (33).

El estado de hipercoagulabilidad, en forma de tromboembolismo venoso y arterial es una de las secuelas más graves de la COVID-19 y se asocia con peores resultados clínicos (34). La fisiopatología en cuanto a las complicaciones trombóticas relacionadas con la enfermedad no se comprenden bien, pero existen varias hipótesis que incluye una respuesta inflamatoria exagerada que conduce a la activación del complemento, endotelitis y posteriormente a la tromboinflamación; también se ha sugerido que el propio virus puede activar la cascada de la coagulación (34)(35).

Los hallazgos de laboratorio más comunes en pacientes con COVID-19 y coagulopatía son: mayor concentración de dímero D (mayor de 0,5 ug/ml), disminución del recuento plaquetario (menor de 150.000) y prolongación del tiempo de protrombina (mayor de 13.5 segundos) (36). Otras anomalías de laboratorio relevantes en la coagulopatía por COVID-19 son el aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y elevación de la ferritina (37).

La inflamación juega un papel muy importante en el desarrollo y la progresión de COVID-19, generando en este tipo de pacientes una respuesta inmunológica desregulada (67). Es por esta razón, que se han utilizado biomarcadores circulatorios para evaluar la gravedad de la enfermedad y predecir su progresión. Uno de esos biomarcadores es la relación neutrófilos/linfocitos, el cual se ha utilizado clásicamente como predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer, enfermedades cardíacas y sepsis, entre otras (68) (69) (70).

Un metaanálisis publicado en el 2020 (70) evaluó los valores predictivos de la relación neutrófilos/linfocitos sobre la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19. Los valores fueron más altos en los pacientes que murieron que en los sobrevivientes, con un AUC 0.9, lo que sugiere un buen rendimiento de este biomarcador para evaluar la gravedad y mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV2.

El TEP es la manifestación trombótica más frecuente de la infección por SARS-CoV2 (35). El primer caso de embolia pulmonar inducida por COVID-19 complicada con insuficiencia cardiaca derecha se notificó el 16 de marzo de 2020 (38). Estudios clínicos posteriores han reportado complicaciones trombóticas frecuentes en este tipo de pacientes, con tasas del 27% a 69% de tromboembolismo venoso periférico y hasta 23% de embolia pulmonar (35)(39)(40)(41).

Con relación a la ETEV en pacientes hospitalizados, los estudios muestran una incidencia general del 17,3%, de los cuales el 7,1% son pacientes hospitalizados en sala general y aproximadamente dos tercios de los eventos fueron TVP (42). Se han realizado investigaciones con respecto a la presentación de ETEV en pacientes hospitalizados con COVID-19, como un metaanálisis publicado en el 2020 que encontró una tasa global de TEV del 21%; siendo más frecuente en pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos (UCI) (43).

Otro metaanálisis publicado en el 2021 comparó el TEV en pacientes con y sin infección por COVID-19; demostró que la presentación es comparable entre los dos grupos, excepto en los pacientes ingresados en la UCI donde fue más frecuente (10).

Una serie de casos de pacientes en Francia con 107 pacientes con COVID-19 admitidos en la UCI encontró 22 pacientes (20,6%) con TEP, de los cuales menos del 15% del total de los casos estaban asociados a una TVP, lo que podría sugerir que el mecanismo fisiopatológico de presentación de la embolia pulmonar estaría dado principalmente por trombosis en lugar de embolia (44).

Se ha observado que la presencia de hipercoagulabilidad y complicaciones tromboembólicas se correlaciona con un curso más grave de la enfermedad, que implica la necesidad de ingreso en UCI y, potencialmente, la muerte (43). Por lo tanto, el hecho de que la COVID-19 se considere una enfermedad de alto riesgo protrombótico, que se traduce en ETEV y arterial, se recomienda el uso de trombopprofilaxis farmacológica en salas de hospitalización y anticoagulación plena en casos graves (45).

El Colegio Americano de Médicos de Tórax (ACCP) recomienda únicamente trombopprofilaxis para pacientes hospitalizados, porque actualmente se desconocen las tasas de TEV y hemorragias graves posteriores al alta en pacientes con COVID-19 (17). En contraste, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda trombopprofilaxis extendida hasta 30 días después del egreso hospitalario en pacientes que

cumplan criterios de alto riesgo (edad avanzada, estancia en la UCI, antecedente de cáncer, TEV, trombofilia, inmovilidad grave, dímero D elevado (>2 veces del límite superior normal) y una puntuación de 4 o más en el puntaje de riesgo de TEV IMPROVE. (18).

Si bien se ha adquirido un amplio conocimiento sobre la ETEV en pacientes hospitalizados por COVID-19, se ha proporcionado información menos clara sobre la presentación de TEV en pacientes después del alta hospitalaria. Un estudio de una cohorte retrospectiva evaluó la incidencia TEV a 30 días en adultos testeados para SARS-CoV2, se diagnosticó TEV en el 0,8% de pacientes con un resultado positivo en comparación con el 0,5% de los pacientes con un resultado negativo (46).

Lara N. Roberts et al. evaluaron la presentación de ETEV posterior al alta hospitalaria tras el ingreso por COVID-19 y lo compararon con una cohorte de pacientes con TEV asociado al hospital (TEV-AH) durante el 2019. La tasa de incidencia de TEV-AH durante el año 2019 fue de 3,1 casos por 1000 altas hospitalarias; de estos, 2 tenían TVP proximal y 7 embolia pulmonar. Por otra parte, la tasa de incidencia de TEV en la población con COVID-19 durante el año 2020 fue de 4,8 casos por 1000 altas; de los cuales, 18 fueron TVP y 33 presentaron EP. Con dichos resultados, este estudio concluyó que la hospitalización por COVID-19 no aumentó el riesgo de TEV posterior al alta (16).

Richard Salisbury et al. evaluaron la incidencia de TEV confirmada radiológicamente dentro de los 90 días posteriores a la hospitalización por COVID-19, del total de pacientes incluidos en el estudio, la incidencia de TEV fue del 7,3% y todos ocurrieron dentro de los 42 días posteriores al alta; adicionalmente, de los pacientes que estaban recibiendo anticoagulación terapéutica antes de la hospitalización, ninguno desarrolló TEV en comparación con el 9,0% de los pacientes que no recibieron anticoagulación previa. (47)

En general, la presentación de ETEV en pacientes con COVID-19 es ampliamente conocida, presenta un mayor riesgo en pacientes que ingresan a la UCI y en los cuadros severos de la enfermedad <sup>(1)</sup>(10)(44)(43). Sin embargo, cuando se revisa la literatura con respecto a la presentación TEV posterior al alta hospitalaria en pacientes con COVID-19 la información es escasa.

Ahora bien, dejando a un lado el contexto internacional, en Colombia la información que se encuentra al respecto es mínima. Johnattan López et al. evaluaron la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes hospitalizados con COVID-19, se encontró una incidencia de ETEV en el 3% de los pacientes hospitalizados (10 pacientes

con TEP confirmados por Angiotac y 1 caso de TVP confirmado por doppler venoso de miembros inferiores) (19). Sin embargo, a conocimiento del autor, no existe literatura a nivel nacional que evalúe la presencia de TEV posterior al alta hospitalaria en pacientes con COVID-19.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la frecuencia de enfermedad tromboembólica venosa en los 3 meses siguientes al alta hospitalaria por COVID-19 no severo en una institución de tercer nivel de complejidad de referencia del departamento de Caldas entre el 1 de enero de 2021 y el 1 enero de 2022?

## Justificación

La COVID-19 está asociado con una alta incidencia de eventos tromboticos; sin embargo, la necesidad de tromboprofilaxis posterior al alta hospitalaria sigue sin ser clara debido a la escasez de datos que informen sobre la incidencia de TEV; además de tener evidencia limitada del beneficio de la tromboprofilaxis luego de la admisión médica (16), lo que lleva a que las recomendaciones actuales de tromboprofilaxis en COVID-19 sean obtenidas de consenso de expertos y brinden recomendaciones contradictorias en este contexto (17)(18).

La creciente evidencia sobre los eventos tromboembólicos venosos en pacientes con COVID-19 ha permitido comprender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, además de evaluar el riesgo para desarrollar dichas complicaciones, lo que nos permite desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas en estos pacientes (19). Por esta razón, se pretende llevar a cabo un estudio de una cohorte retrospectiva en la ciudad de Manizales en el cual se evalúe la frecuencia de ETEV en los 3 meses siguientes al alta hospitalaria por COVID-19.

La mayoría de los pacientes que cursan con síntomas sugestivos de COVID-19 consultan al servicio de urgencias, y dentro de la atención médica está estandarizado la toma de signos vitales, toma de paraclínicos de extensión en los casos que se requiera y en todos los pacientes, pruebas moleculares o antigénicas para confirmar SARS-CoV2. Esto hace parte del abordaje rutinario, por lo cual todo el personal de salud asistencial está familiarizado con el proceso, lo cual permite la recolección retrospectiva de la información, lo que implica únicamente la extracción de los datos registrados en la historia clínica, sin incurrir en gastos adicionales para la institución de salud participantes.

A conocimiento del autor, este sería el primer estudio a nivel local que incluya datos epidemiológicos con respecto a la presentación de ETEV en pacientes con COVID-19, y podría servir como sustento a futuros estudios que aborden esta problemática y permita recolectar datos adicionales en cuanto al beneficio de la tromboprofilaxis extendida en estos pacientes, con resultados generadores de hipótesis para estudios futuros que puedan establecer relaciones causales entre la infección por COVID-19 y riesgo de ETEV.



## Consideraciones éticas

De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, el presente estudio es clasificado como una investigación sin riesgo, según el artículo 11; las investigaciones sin riesgo hacen referencia a estudios retrospectivos, en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

El proyecto será realizado con previa autorización por parte del comité de ética de la Universidad de Caldas y del respectivo hospital.

No se recolectará consentimiento informado, sin embargo, se garantizará la completa privacidad de las historias clínicas de los pacientes vinculados a la investigación.

## **Marco teórico**

### **6.1 Infección por el virus SARS-CoV2**

#### **Bases teóricas**

A finales de 2019, en varios centros de salud de Wuhan, en la provincia de Hubei en China, informaron sobre un grupo de 27 pacientes que presentaban neumonía de causa desconocida. Los datos epidemiológicos de la mayoría de los pacientes estaban relacionados con el mercado mayorista de mariscos de Huanan, donde además se vendían animales de vida silvestre. Mediante la secuenciación del ARN y el aislamiento del virus a partir de muestras de líquido de lavado broncoalveolar (LBA) de los pacientes con neumonía grave, se logró identificar un betacoronavirus que no había sido reconocido previamente (22)(48).

En los meses siguientes, se identificó un mayor número de pacientes infectados con el nuevo virus, y el 30 de enero de 2020, la OMS declaró el brote del nuevo coronavirus como una emergencia de salud pública de importancia internacional; y posteriormente, el 11 de febrero, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró al nuevo coronavirus “SARS-CoV-2”, y la OMS nombró a la enfermedad “COVID-19” (22).

A finales de febrero de 2020, la propagación internacional se aceleró, debido al abundante número de viajes internacionales y a la alta eficiencia de propagación del virus; razón por la cual, el 11 de marzo la OMS caracterizó oficialmente el brote global de COVID-19 como una pandemia, con una afectación de 118.000 personas para esa fecha y 4.291 fallecidos (22)(49).

Aunque la evidencia genética sugiere que el SARS-CoV2 es un virus natural que probablemente se originó en animales, aún no está claro sobre cuándo y dónde ingresó por primera vez el virus a los humanos; ya que en el momento en que se presentaron los primeros casos de infección documentados en Wuhan, varios pacientes no habían tenido ningún vínculo epidemiológico con el mercado de productos del mar, por lo que se sugiere que no fue la fuente inicial de infección humana por SARS-CoV2 (22).

Los murciélagos son huéspedes naturales importantes, el virus más cercano al SARS-CoV2 es un coronavirus detectado en una especie de murciélago de la familia Rhinolophidae llamado "RaTG13" y cuya secuencia del genoma es 96.2% idéntica (22). Esto respalda la hipótesis de que el SARS-CoV2 probablemente se originó de los murciélagos.

## **Estructura genómica**

Los coronavirus son un grupo diverso de virus que afectan a distintos animales y pueden causar infecciones respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas en una gran variedad de animales (49). Son miembros de la subfamilia Coronavirinae de la familia Coronaviridae, y la subfamilia se subdivide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus (49).

El SARS-CoV2 pertenece al subgénero Sarbecovirus del género Betacoronavirus y comparte un 79% de similitud de secuencia con el SARS-CoV y un 50% con el MERS-CoV, que provocan brotes de neumonías graves en humanos y muestran un claro potencial pandémico (22). Tienen un diámetro aproximado de 120 a 160 nm, y su nombre se debe a las proyecciones características de corona en su superficie, de aproximadamente 20 nm de largo (50).

El SARS-CoV2 es un virus de ARN con envoltura, no segmentado, de polaridad positiva, monocatenario. Tiene una envoltura de doble capa lipídica que incluye glicoproteína de superficie (S), proteína de la envoltura (E), glicoproteína de membrana (M) y proteína de nucleocápside (N) (48).

El principal determinante del tropismo por coronavirus es la glicoproteína S, ésta consta de dos subunidades: la subunidad S1 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la subunidad S2 que media la fusión de la membrana del virus con la célula del huésped y permite la liberación del genoma viral al interior de la célula infectada (49)(51).

## Patogénesis

El SARS-CoV2 se une al receptor ECA2 en la célula diana del hospedador (52).

La función principal del receptor ECA2 es inhibir la función de la angiotensina 2, la cual ejerce funciones endocrinas en diferentes órganos y genera los siguientes cambios (53):

1. Constricción del músculo liso de la pared de los vasos.
2. Inducción de la secreción de vasopresina.
3. Inducción de la secreción de aldosterona y
4. Acción sobre las nefronas para aumentar la reabsorción de agua y sodio.

La infección por SARS-CoV2 compromete su función y altera la fisiología del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (53).

La distribución de los receptores de ECA2 en diferentes tejidos del organismo es un factor importante con la lesión de órgano (54). Inicialmente se describió una enfermedad respiratoria grave producida por la infección por SARS-CoV2, sin embargo, ahora se sabe que las personas pueden progresar a un síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), razón por la cual el enfoque del tratamiento y los objetivos terapéuticos son múltiples (54).

El pulmón es el órgano más vulnerable y afectado por la infección por SARS-CoV2 (54). El receptor ACE2 se expresa a lo largo del tracto respiratorio, por esta razón, la afectación del sistema respiratorio ocurre en tres fases: la primera es a nivel de la cavidad nasofaríngea, en la mayoría de los casos es una inflamación leve y es la característica principal de las personas asintomáticas. La segunda fase implica la infección de bronquios y bronquiolos, la cual se manifiesta con síntomas de inflamación a nivel bronquial y puede cursar con o sin hipoxia. La tercera fase implica el compromiso de los alvéolos, y la posterior alteración en el intercambio gaseoso, generando en última instancia la disfunción respiratoria asociada que da nombre al cuadro clínico "SARS" (síndrome respiratorio agudo grave) (53)(54).

A nivel de sistema circulatorio, los receptores ACE2 se encuentran en gran proporción en el músculo liso, así como en el endotelio arterial y venoso; estos tejidos pueden ser atacados de manera directa por el virus generando disfunción endotelial (54). Se ha encontrado disfunción de la coagulación en una alta proporción de pacientes con COVID-19, dado por manifestaciones trombóticas, niveles elevados de dímero D y tiempo de protrombina prolongado (54).

La hipoxia resultante de la disfunción pulmonar asociada al COVID-19 conlleva a una reducción del flujo sanguíneo y vasoconstricción que también contribuye a la disfunción endotelial (54). Además, existe una producción exagerada de mediadores proinflamatorios que conduce a un desequilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes y la inducción de agregación plaquetaria, todo esto da como resultado un estado de hipercoagulabilidad con un mayor riesgo de macrotrombosis y microtrombosis sistémicas (54).

Los pacientes con COVID-19 grave tienen una mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares, dado la expresión de ACE2 en los cardiomiocitos (54). La infección sistémica genera disminución de su expresión, generando una desregulación del sistema renina-angiotensina (SRA), provocando una hipertensión crónica que, sumado al estado protrombótico del paciente, aumenta de manera significativa el riesgo de tromboembolismo (53).

Las principales complicaciones y causa de muerte en los pacientes con COVID-19 son los eventos trombóticos, tromboembolismo venoso o coagulación intravascular diseminada (CID) (53).

## **Epidemiología**

Hasta el 8 de Julio de 2020, la infección por SARS-CoV2 ha resultado en más de 11 millones de casos de COVID-19 confirmados por laboratorio y 530.000 muertes confirmadas en todo el mundo (55). Desde el 31 de diciembre de 2019 al 10 de marzo de 2020 (semana 1 a 11 del brote) se detectaron casos de COVID-19 en 100 países (55).

En las primeras 3 semanas se informó solamente en dos países fuera de China: Japón y Tailandia. Durante la semana 4 y 5 otros países informaron casos, incluidos países de la región de las Américas (EE.UU), de Europa (Alemania) y del Mediterráneo Oriental (Emiratos Árabes Unidos) (55).

Durante la semana 9 a 11 se notificaron los primeros casos en la región de África (Argelia) y la proporción de países con casos confirmados aumentó considerablemente en la semana 11, en la cual, la mayoría de los países sin casos eran estados insulares remotos con poblaciones relativamente pequeñas (55).

Hasta el 8 de marzo de 2023, Colombia reportó 6.360.780 casos, con un incremento nacional del 0,01% y 142.639 defunciones, con un aumento nacional del 0,007% (56). La región del Eje cafetero y Antioquía tiene confirmados un total de 1.253.977 casos y 25.837 muertes. En caldas, hubo 119.827 casos confirmados, con una tasa de incidencia de 11 por cada 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad de 2,535.2 casos por millón de habitantes (56).

## **Factores de riesgo**

Algunos factores de riesgo para el desarrollo de COVID-19 grave y de mal pronóstico incluyen la edad avanzada y la presencia de comorbilidades, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad coronaria, diabetes mellitus e hipertensión arterial (54).

Una puntuación más alta en la evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica (SOFA) y un dímero D  $>1 \mu\text{g/ml}$  en el ingreso hospitalario, también se han asociado con un mayor riesgo de muerte (54).

Los pacientes con tabaquismo activo o previo, así como las personas con EPOC, presentan una sobreexpresión de ACE2 en las células de las vías respiratorias en comparación con los no fumadores y las personas sanas, lo que puede explicar el mayor riesgo de COVID-19 grave (54).

En la **Tabla 1** se describen los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad grave, ingreso a UCI y mortalidad:

Factores de riesgo	
Condición subyacente	Marcadores de laboratorio
Edad mayor	Neutrofilia/linfopenia
Hipertensión arterial	LDH elevado
Enfermedad cardiovascular	Lactato elevado
EPOC	Ferritina elevada
Diabetes	Dímero D > 1ug/L
Obesidad	
Malignidad	

**Tabla 1.** Factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad grave, ingreso a UCI y mortalidad. Tomado de Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Front Physiol.* 2021;12(January):1–23.

## Manifestaciones clínicas

La infección por SARS-CoV-2 se manifiesta desde síntomas leves hasta insuficiencia respiratoria grave (22). El virus se une a las células epiteliales del tracto respiratorio, comienza a replicarse y migra hacia las vías respiratorias entrando en las células epiteliales alveolares de los pulmones (22). La capacidad de replicación rápida del SARS-CoV-2 en los pulmones puede desencadenar una respuesta inmunitaria exagerada, produciendo una tormenta de citoquinas que causa síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e insuficiencia respiratoria, que se considera la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19(22).

El período de incubación es de aproximadamente 5 días, la enfermedad grave generalmente se desarrolla 8 días después del inicio de los síntomas, y la enfermedad crítica y la muerte ocurren en el día 16 aproximadamente (22).

El espectro clínico de la COVID-19 es muy heterogéneo (54). Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen tos, cefalea, fiebre, mialgias, diarrea, anosmia, disgeusia, entre otros (49). Muchas personas pueden estar asintomáticas, y hasta en el 20% de los casos requieren hospitalización, de los cuales, el 25% de estos, tienen una progresión rápida de la infección con SDRA y requerimiento de manejo en UCI (51)(54).

## **Definiciones de caso**

### **Caso sospechoso:**

**A.** Persona que cumple los criterios clínicos y epidemiológicos (57):

- **Criterios clínicos:**

Aparición súbita de fiebre y tos; o aparición súbita de tres o más signos o síntomas de los siguientes: fiebre, tos, debilidad general/fatiga, cefalea, mialgias, odinofagia, resfriado nasal, disnea, anorexia/náuseas/vómitos, diarrea, estado mental alterado (57).

- **Criterios epidemiológicos:**

Haber residido o trabajado en una zona de alto riesgo de transmisión del virus; haber residido en una zona en la que haya transmisión comunitaria o haber viajado a ella; o haber trabajado en un entorno de atención en salud, incluidos establecimientos de salud o en la comunidad en algún momento del período de 14 días anterior a la aparición de los síntomas (57).

**B.** Paciente con infección respiratoria aguda grave.

(IRAG: Infección respiratoria aguda con antecedentes de fiebre o fiebre medida igual o superior a 38 °C; y tos; con inicio en los últimos 10 días; y que precisa hospitalización) (57).



**Caso probable:**

- A. Paciente que cumple los criterios clínicos y es contacto de un caso probable o confirmado, o está vinculado epidemiológicamente con al menos un caso confirmado (57).
  
- B. Caso sospechoso con signos indicativos de COVID-19 en las imágenes diagnósticas del tórax:

Radiografía de tórax: opacidades difusas redondeadas y situadas en la periferia y la parte inferior de los pulmones.

Tomografía de tórax: múltiples opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, redondeadas y situadas en la periferia y la parte inferior de los pulmones.

Ecografía pulmonar: líneas pleurales engrosadas, líneas B (multifocales, aisladas o confluentes), imágenes de consolidación con o sin broncograma aéreo (57).

- C. Persona con anosmia o ageusia de aparición reciente en ausencia de otra causa identificada (57).
  
- D. Muerte, sin otra causa conocida, en un adulto que haya presentado dificultad respiratoria antes de fallecer y haya estado en contacto con un caso probable o confirmado o vinculado epidemiológicamente con al menos un caso confirmado (57).

**Caso confirmado:** Persona con confirmación de laboratorio para infección por COVID-19, independientemente de los signos y síntomas clínicos (58).

**Caso descartado:** Persona que tenga un resultado negativo para COVID-19 mediante RT-PCR en tiempo real (58).

## **Pruebas de detección del SARS-CoV2**

### **Pruebas de diagnóstico basadas en la detección de ácidos nucleicos**

Los ensayos de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) tienen como diana el genoma del SARS-CoV2 mediante ensayos de RT-PCR (59). Este tipo de pruebas tienen alta sensibilidad y especificidad y son las indicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para realizar la confirmación diagnóstica de COVID-19 (60).

El rendimiento diagnóstico de la RT-PCR es una sensibilidad del 89% (según el tipo de muestra) y especificidad del 99%, con un LR + 89 (60).

### **Pruebas de diagnóstico rápido basadas en la detección de antígenos**

Son inmunoensayos de flujo lateral (LFI) que se realizan aproximadamente en 30 minutos, se toma una muestra de las vías respiratorias y tienen como objetivo detectar la presencia de proteínas virales del SARS-CoV2 (59).

A diferencia de las pruebas moleculares, no se amplifica el material que se pretende detectar, por lo que su sensibilidad es menor (59). El rendimiento de la prueba es mayor si la carga viral es más alta, por lo que es útil en la fase inicial de la infección por el SARS-CoV2, con sensibilidad y especificidad superior al 85% (59)(60).

## **6.2 Enfermedad tromboembólica venosa**

La ETEV es un síndrome cardiovascular, cuya presentación clínica es la trombosis venosa profunda (TVP) o el tromboembolismo pulmonar (TEP) (1).

La incidencia de TEV no ha cambiado en los últimos 25 años; se reporta una incidencia anual que oscila entre los 108 casos por 100.000 personas-año y parece ser mayor entre los afroamericanos y menor en los asiáticos y nativos americanos (61). Las mujeres se ven

afectadas con mayor frecuencia a edades más tempranas y esta proporción se invierte en los ancianos (62).

Los principales factores predisponentes para ETEV se describen en la **tabla 2**.

Factores de riesgo fuerte OR>10.	Factores de riesgo moderado OR 2-9.	Factores de riesgo leve OR<2.
Fractura de extremidad inferior	Cirugía artroscópica de rodilla	Reposo en cama más de 3 días
Hospitalización por insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular en los 3 meses previos	Enfermedades autoinmunes	Diabetes mellitus
Reemplazo de cadera o rodilla	Vías venosas centrales	Hipertensión arterial
Traumatismo importante	Transfusión de sangre	Inmovilidad por estar sentado (viajes prolongados)
Infarto de miocardio en los 3 meses previos	Quimioterapia	Cirugía laparoscópica
Embolia venosa previa	Agentes estimulantes de la eritropoyesis	Embarazo
Lesión de la médula espinal	Insuficiencia cardíaca congestiva o respiratoria	Venas varicosas
	Terapia de reemplazo hormonal	Obesidad
	Infección	Venas varicosas
	Cáncer	
	ACV	
	Trombosis de venas superficiales	
	Trombofilia	

**Tabla 2.** Factores predisponentes de enfermedad tromboembólica venosa.

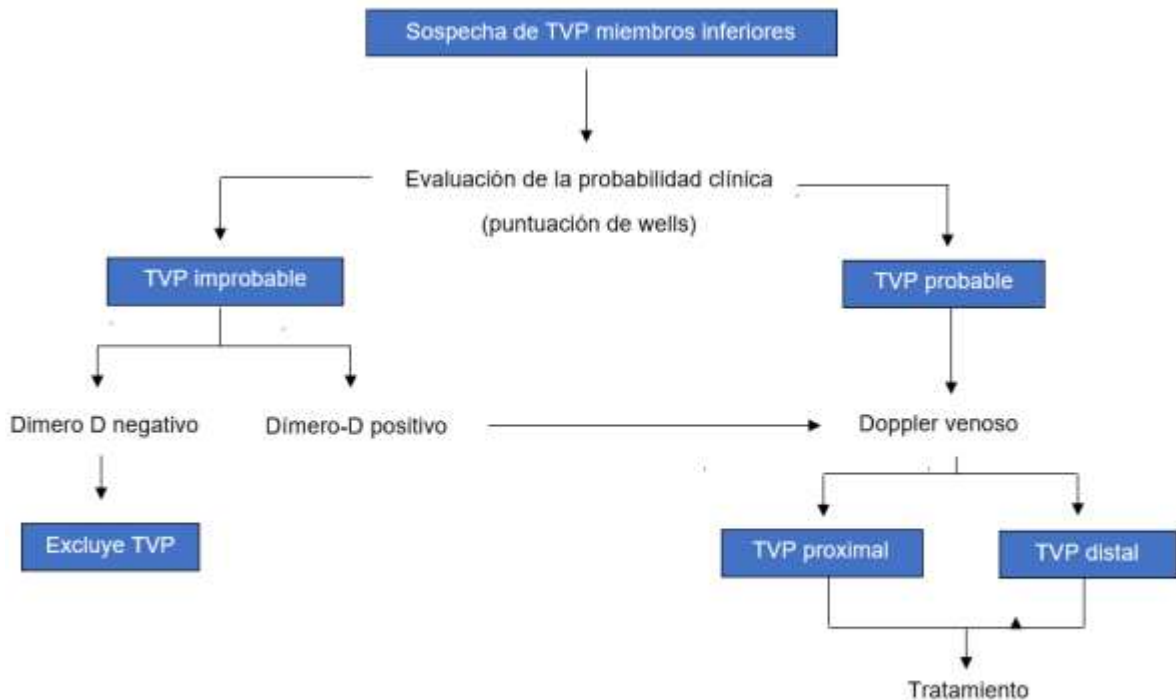
Tomado de guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2020;73(6):1-46.

El TEV es una enfermedad crónica, hasta en el 30% de los pacientes hay recurrencia en los 10 años después del episodio (61). Las principales complicaciones de la ETEV son el síndrome de estasis venosa, la úlcera venosa y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (61).

## Trombosis venosa profunda

La trombosis venosa profunda (TVP) ocurre cuando se forma un coágulo de sangre en las venas profundas del cuerpo, generalmente afecta las venas de las piernas o de la pelvis (64). La TVP es una causa común y prevenible de muerte en todo el mundo y afecta aproximadamente al 0,1% de personas al año (64).

Las manifestaciones clínicas de la TVP son muy variadas e inespecíficas, los síntomas incluyen dolor, edema, visualización de las venas de la piel, eritema y cianosis (62). La sensibilidad y la especificidad de los síntomas son bajas si se consideran de manera individual; sin embargo, la combinación con el uso de reglas de predicción clínica permite la clasificación de probabilidad clínica previa a la prueba en TVP probable o improbable (**figura 1.**) (62).



**Figura 1.** Modificado de *European Heart Journal* (2018) 39, 4208–4218.

El puntaje de Wells es la regla de predicción clínica más ampliamente utilizada y ha sido validada para el uso de pacientes ambulatorios como hospitalizados (**tabla 3.**) (62)

<b>Variable clínica</b>	<b>Puntos</b>
Cáncer activo (tratamiento en curso o en los últimos 6 meses o paliativo)	+1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso de las extremidades inferiores	+1
Encamado recientemente durante 3 días o más, o cirugía mayor en las 12 semanas anteriores que requirió anestesia general o regional	+1
Sensibilidad localizada a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	+1
Hinchazón de toda la pierna	+1
Inflamación de la pantorrilla al menos 3 cm más grande que la de la pierna asintomática (medida 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	+1
Edema con fóvea confinado a la pierna sintomática	+1
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	+1
TVP previamente documentada	+1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como TVP	-2
<b>Puntaje de Wells de dos niveles</b>	
Improbable	≤1
Probable	≥2

**Tabla 3.** Puntaje de Wells. Tomado de *European Heart Journal* (2018) 39, 4208–4218.

El dímero D permite descartar TVP en el 30% de los pacientes con clasificación de TVP improbable según la puntuación de Wells, con un riesgo tromboembólico a los 3 meses <1% sin tratamiento; sin embargo, tiene una baja especificidad (62).

Por otra parte, los pacientes con TVP probable según la puntuación de Wells, no es necesario el dímero D; se requieren imágenes (62).

La ecografía venosa (VUS) es la imagen de primera línea para los pacientes con sospecha de TVP; se basa en el modo B, combinado o no con ecografía Doppler color y técnicas de imagen de potencia (62).

La VUS tiene una sensibilidad del 94,2% para TVP proximal y 63,5% para TVP distal aislada, con una especificidad del 93,8%. Los criterios de diagnóstico de la TVP son la incompresibilidad de la sección transversal de la vena, las imágenes directas del trombo con agrandamiento de la vena y el flujo espectral y Doppler color anormal (62).

La tasa general de incidencia de TEV a los 3 meses después de una VUS completa negativa es del 0,57 %, además puede ser útil para explicar la queja del paciente al proporcionar hasta un 42 % de diagnósticos alternativos (62).

## **Tromboembolismo pulmonar**

El tromboembolismo pulmonar (TEP) se refiere a la oclusión de la vasculatura pulmonar ramificada por un trombo venoso embólico que se desarrolla en otras partes del cuerpo (65). Estos trombos a menudo se desarrollan en las piernas o las venas pélvicas, y aproximadamente la mitad de todos los trombos de las venas profundas se embolizan a los pulmones (65). Las tasas de incidencia anual del TEP son de 39 a 115 casos por cada 100.000 habitantes (63).

Lo signos y síntomas son muy inespecíficos, se sospecha TEP en pacientes con dolor torácico, disnea, presíncope, síncope o hemoptisis; sin embargo, en algunos pacientes puede ser asintomático o diagnosticarse de forma casual durante el estudio de otras enfermedades (63).

La combinación de los síntomas, hallazgos clínicos, factores predisponentes junto con el uso de reglas de predicción clínica, pruebas de dímero D, e imágenes diagnósticas cuando sea necesario, es clave para el algoritmo diagnóstico del TEP (66). Las reglas de predicción clínica más utilizadas son la regla revisada de Ginebra (**Tabla 4**) y la puntuación de Wells (**Tabla 5**).

Ambas escalas han sido simplificadas para lograr una mayor implementación en la práctica clínica, además han sido ampliamente validadas y los resultados demuestran que se puede esperar que la proporción de pacientes con embolia pulmonar confirmada sea de aproximadamente el 10% en la categoría de probabilidad baja, 30% en la categoría de probabilidad intermedia y 65% en la categoría de probabilidad alta (63). Cuando se utiliza la clasificación de 2 niveles, la proporción de pacientes con TEP es de aproximadamente el 12% en la categoría de TEP improbable y del 30% en la categoría de TEP probable (63).

Factor	Puntos de decisión clínica	
	Versión Original.	Versión simplificada.
TEP o TVP previa	3	1
Frecuencia cardíaca		
75 – 94 lpm.	3	1
Mayor o igual de 95 lpm	5	2
Cirugía o fractura menor a un mes	2	1
Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	2	1
Dolor unilateral en miembro inferior	3	1
Dolor en miembro inferior a la palpación de trayecto venoso profundo o edema unilateral	4	1
Edad mayor de 65 años	1	1
<b>Probabilidad clínica</b>		
<b>Puntaje en tres niveles.</b>		
Bajo	0-3	0-1
Intermedio	4-10	2-4
Alto	>=11	>=5
<b>Puntaje en dos niveles.</b>		
Poco probable	0-5	0-2
Probable	>=6	>=3

**Tabla 4.** Regla revisada de Ginebra. Tomado de *Rev Esp Cardiol.* 2020; 73(6):497e1–497.e58

Factor	Puntos de decisión clínica
Signos clínicos y síntomas de TVP.	3
Embolismo pulmonar es el diagnóstico más probable.	3
Frecuencia cardiaca mayor de 100 lpm.	1.5
Inmovilización por al menos 3 días o cirugía en el último mes.	1.5
Diagnóstico previo de EP o TVP.	1.5
Hemoptisis.	1
Cáncer activo.	1
<b>Probabilidad clínica</b>	
<b>Puntaje en tres niveles.</b>	
Bajo	0-1
Intermedio	2-6
Alto	>6
<b>Puntaje en dos niveles.</b>	
Poco probable	<=4
Probable	>=4

**Tabla 5.** Puntuación de Wells. *Tomado de Rev Esp Cardiol. 2020; 73(6):497e1–497.e58*

El uso de la prueba del dímero D tiene un valor limitado en pacientes con alta probabilidad clínica de embolia pulmonar (66). El valor predictivo negativo (VPN) es alto, razón por la cual un valor normal hace improbable que el paciente curse con TEP; sin embargo, su valor predictivo positivo (VPP) es bajo, por lo que no es útil para confirmar el TEP (63).

La especificidad del dímero D disminuye con la edad hasta aproximadamente el 10% en pacientes mayores de 80 años, razón por la cual se ha validado el uso de puntos de corte ajustados por edad para mejorar el rendimiento en este tipo de pacientes (63). Se sugiere el uso de la fórmula (edad x 10 mcg/l) después de los 50 años ya que los estudios demostraron que aumentó el porcentaje para la exclusión de TEP del 6,4% al 30%, sin ningún hallazgo falso negativo adicional (63).



En pacientes con estabilidad hemodinámica y alta probabilidad clínica de embolia pulmonar o con probabilidad intermedia/baja y con dímero D elevado se deben someter a una angiotomografía computarizada de tórax (angio-TC) (66).

La angio-TC permite la adecuada visualización de las arterias pulmonares hasta el nivel subsegmentario y es el método de elección para evaluar la imagen de la vasculatura pulmonar en pacientes con sospecha de TEP (63).

En pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia de TEP, el VPN es alto (96% y 89% respectivamente), pero cuando la probabilidad clínica pretest es alta, el VPN disminuye al 60% (63). En cambio, el VPP fue alto en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta (92% y 96%), pero fue más bajo en pacientes con probabilidad clínica pretest baja para TEP (58%) (63).

## Objetivo general

Determinar la frecuencia de enfermedad tromboembólica venosa en los 3 meses siguientes al alta hospitalaria por COVID-19 no severo en una institución de tercer nivel de complejidad de referencia del departamento de Caldas entre el 1 de enero de 2021 y el 1 enero de 2022.

## Objetivos específicos

Describir las características demográficas (edad, sexo, régimen de salud) de la población en estudio.

Describir las variables clínicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>), relación SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, índice de masa corporal (IMC) y antecedentes patológicos de la población en estudio.

Describir las variables paraclínicas (linfocitos, neutrófilos, relación neutrófilos/linfocitos, plaquetas, ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), dímero D, troponinas, tiempo de protrombina (PT), ratio internacional normalizado (INR) y tiempo de tromboplastina parcial (PTT)) de la población en estudio.

Determinar el tiempo transcurrido desde el alta hospitalaria hasta el momento que motivó la consulta al servicio de urgencias atribuible al diagnóstico potencial de ETEV.

# Metodología

## Tipo y diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo de una cohorte retrospectiva de pacientes que ingresaron a una institución de tercer nivel de complejidad del departamento de Caldas, entre el 1 de enero de 2021 hasta el 1 enero de 2022 con diagnóstico de COVID-19 no severo confirmado por pruebas moleculares o antigénicas que consultan al servicio de urgencias dentro de los 3 meses posteriores al alta hospitalaria con síntomas sugestivos de enfermedad tromboembólica, en los que se confirma TEP por angiotomografía de arterias pulmonar y/o TVP por ecografía doppler de vasos venosos de miembros inferiores.

## Población

Se revisarán las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico CIE-10: COVID-19, virus identificado (U07.1) de una institución de tercer nivel de complejidad de referencia del departamento de Caldas entre el primero de enero de 2021 y el primero de enero de 2022. Se incluirán a los pacientes que fueron dados de alta después del diagnóstico de COVID-19 y quienes durante los tres meses siguientes al alta hospitalaria consultan nuevamente al servicio de urgencias con síntomas sugestivos de ETEV, los cuales son confirmados por imágenes diagnósticas.

## Criterios de inclusión

- Pacientes con 18 años o más.
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por pruebas moleculares o antigénicas.

- Pacientes ingresados a observación u hospitalización durante la infección por COVID-19.
- Pacientes que hayan recibido el alta hospitalaria.
- Pacientes con diagnóstico de EP confirmado por hallazgos tomográficos y/o de TVP confirmada por ecografía doppler de miembros inferiores durante la reconsulta.

## Criterios de exclusión

- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con enfermedad tromboembólica conocida previamente a la infección por SARS-CoV2.
- Pacientes con uso de anticoagulantes previo a la infección por SARS-CoV2.
- Pacientes con contraindicaciones para la administración de anticoagulantes.
- Pacientes con trastorno de coagulación preexistentes.
- Pacientes ingresados a UCI durante la hospitalización índice.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Pacientes que no puedan ser seguidos durante el periodo de estudio.

## Operacionalización de variables

Objetivo	Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
7.5.1	Edad	Años cumplidos	Cuantitativa, de razón, discreta	Años
	Sexo	Tomado de la historia clínica	Cualitativa, nominal, dicotómica	Femenino Masculino
	Régimen de salud	Régimen de salud a la que pertenece el paciente	Cualitativa, nominal, politómica	Subsidiado Contributivo Especial

7.5.2	Frecuencia cardíaca	Número de latidos por minuto tomado de la historia clínica	Cuantitativa, de razón discreta	Latidos por minuto
	Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por minuto tomado de la historia clínica	Cuantitativa, de razón, discreta	Respiraciones por minuto
	Presión arterial	Tomada de la historia clínica	Cuantitativa, de razón, discreta	mmHg
	Saturación de oxígeno	Porcentaje de saturación de hemoglobina por el oxígeno tomada de la historia clínica	Cuantitativa, de razón, discreta	Porcentaje
	Fracción inspirada de oxígeno	Flujo de O <sub>2</sub> por minuto tomado de la historia clínica	Cuantitativa, razón, continua	l/min
	Relación SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Relación entre la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno	Cuantitativa, razón, continua	mmHg
	Hipertensión arterial crónica	Antecedente tomado de la historia clínica	Cualitativa nominal, dicotómica	Ausente Presente
	EPOC	Antecedente tomado de la historia clínica	Cualitativa, nominal, dicotómica	Ausente Presente
	Enfermedad coronaria	Antecedente tomado de la historia clínica	Cualitativa, nominal, dicotómica	Ausente Presente
	Diabetes Mellitus	Antecedente tomado de la historia clínica	Cualitativa, nominal, dicotómica	Ausente Presente
	Enfermedad renal crónica	Antecedente tomado de la historia clínica	Cualitativa, nominal, dicotómica	Ausente Presente
	Cáncer	Antecedente tomado de la historia clínica	Cualitativa, nominal, dicotómica	Ausente Presente
	Insuficiencia cardíaca	Antecedente tomado de la historia clínica	Cualitativa, nominal, dicotómica	Ausente Presente
7.5.3	Linfocitos absolutos	Conteo de linfocitos absolutos anotados en la historia clínica	Cuantitativa, de razón, discreta	Linfocitos x 10 <sup>3</sup> /uL
	Relación Neutrófilos/Linfocitos	La relación entre el conteo absoluto de neutrófilos y linfocitos	Cuantitativa, de razón, continua	valor absoluto

	Plaquetas	Conteo plaquetario anotados en la historia clínica	Cuantitativa, de razón, discreta	Plaquetas x 10 <sup>3</sup> /uL
	Ferritina	Valor de ferritina en sangre periférica anotada en la historia clínica	Cuantitativa, de razón, continua	ng/ml
	Lactato deshidrogenasa	Valor de lactato deshidrogenasa en sangre periférica anotada en la historia clínica	Cuantitativa, de razón, continua	U/l
	Dímero D	Valor de dímero D en sangre periférica anotado en la historia clínica	Cuantitativa, de razón, continua	ug/ml
	Troponina	Valor de troponina en sangre periférica anotada en la historia clínica	Cuantitativa, de razón, continua	ng/ml
	Tiempo de protrombina	Tiempo de protrombina en sangre periférica anotada en la historia clínica	Cuantitativa, de razón, discreta	segundos
	Ratio internacional normalizado	Valor de INR en sangre periférica anotado en la historia clínica	Cuantitativa, de razón, continua	valor absoluto del INR
	Tiempo de tromboplastina parcial	Tiempo de tromboplastina parcial en sangre periférica anotada en la historia clínica	Cuantitativa, de razón, discreta	segundos
7.5.4	Tiempo de reconsulta	tiempo transcurrido desde el alta hospitalaria hasta el momento en que el que se motivó la consulta	Cuantitativa, razón, discreta	días

## Recolección de la información

Se realizará una base de datos en Microsoft Excel con las variables de interés del estudio (**Anexo 1**). Posteriormente se realizará la extracción de las variables a partir del registro de historias clínicas de la institución en mención fechados entre el primero de enero de 2021 y el primero de enero de 2022.

## **Procedimientos**

Desde la base de datos de la institución se tomarán todos los pacientes con prueba molecular o antigénica positiva para COVID-19 durante el 1 de enero de 2021 hasta el 1 de enero de 2022; posteriormente, se revisará de manera individual la historia clínica para determinar a qué pacientes se les dio el alta hospitalaria y evaluar si tuvieron una reconsulta durante los siguientes 90 días al servicio de urgencias con síntomas sugestivos de ETEV, la cual se confirmó por angioTAC de tórax y/o doppler venoso de miembros inferiores. Por último, se les aplicará los criterios de exclusión; y del total de pacientes incluidos en el estudio se caracterizarán por información demográfica, y comorbilidades, se extraerán las variables clínicas y paraclínicas de interés durante la hospitalización índice, además se determinará el tiempo transcurrido desde el alta hospitalaria hasta la reconsulta. Posteriormente, se realizará la digitalización y codificación de los datos por el software estadístico IBM® SPSS versión 25.

Respecto a la anonimización de la base de datos, se eliminará la información directa de los pacientes (nombres, dirección, cédula, números de teléfono). Para la identificación del registro, se utilizará un consecutivo en lugar de la información personal para asociar dichos registros. Además, se recolectará únicamente la información necesaria para realizar el proyecto de investigación. Por último, se limitará el acceso a la base de datos solo al personal autorizado.

## **Plan de análisis de la información**

Los datos obtenidos serán analizados por el software estadístico IBM® SPSS versión 25. Se llevará a cabo un análisis descriptivo para resumir las características de la muestra y un análisis univariado para determinar frecuencias y promedios según el grado de normalidad de los resultados.

Por último, se realizará un análisis bivariado entre las variables cualitativas y la frecuencia de ETEV mediante el estadístico  $X^2$ .

# Cronograma

Objetivo	Actividad	Inicio	Final	Enero	Febrero	Marzo	Abril
Recolección de la información	Extracción de las variables de interés de los registros de historias clínicas	1/01/2024	29/02/2024				
Digitalización y codificación de los datos	Digitalización, registro y elaboración de base de datos de la información recolectada	1/03/2024	30/03/2024				
Análisis de la información	Exportación y análisis estadístico de los datos por el software estadístico IBM® SPSS versión 25.	1/03/2024	30/03/2024				
Redacción e interpretación de los resultados	Redacción de los resultados posterior al análisis de la información e interpretación de dichos resultados obtenidos	1/03/2024	30/03/2024				
Elaboración de conclusiones	Elaboración de conclusiones	1/03/2024	30/03/2024				
Socialización de los resultados con las instituciones	Socialización de los resultados con las instituciones involucradas	1/03/2024	30/03/2024				
Revisión del estudio por el director del proyecto	Entrega del manuscrito al director del proyecto de grado para ser evaluado	1/04/2024	10/04/2024				
Realización de correcciones finales del trabajo	Realizar correcciones del trabajo de grado	10/04/2024	15/04/2024				
Sustentación del trabajo de grado	Sustentación del trabajo de grado	20/04/2024	30/04/2024				

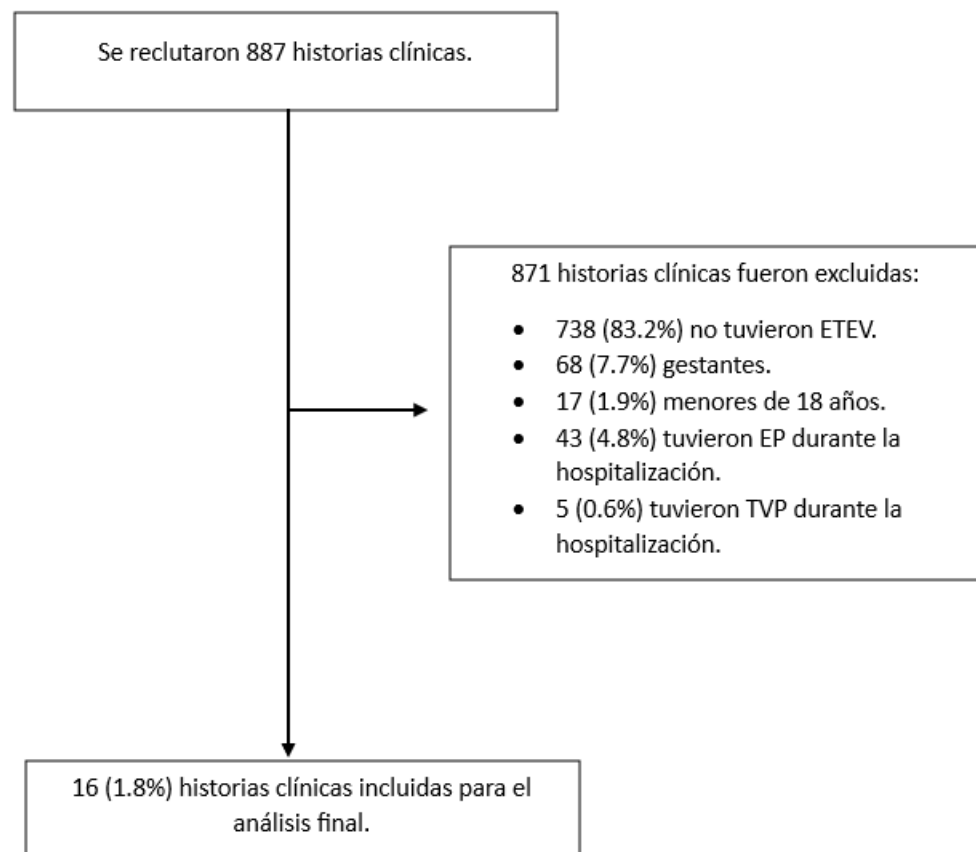


# Presupuesto

<i>Rubro</i>	Valor Unitario (hora)	Cantidad/ 36 meses	Recursos propios	Contrapartida Universidad	Contrapartida S.E.S	Total, para 36 meses
Recurso Humano						
Investigador principal	\$ 23.039	\$ 13.270.464	\$ 13.270.464	\$ -		\$ 13.270.464
Asesor metodológico	\$ 80.000	\$ 1.920.000	\$ -	\$ 1.920.000		\$ 1.920.000
Director	\$ 90.000	\$ 1.080.000	\$ -	\$ 1.080.000		\$ 1.080.000
<b>TOTALES</b>			<b>\$ 13.270.464</b>	<b>\$ 3.000.000</b>	<b>\$ -</b>	<b>\$ 16.270.464</b>
<i>Rubro</i>	Valor Unitario	Cantidad/ 30 pacientes	Recursos propios	Contrapartida Universidad	Contrapartida S.E.S	Total, para 36 meses
Dispositivos o insumos	(und)					
<b>TOTALES</b>			<b>\$ -</b>	<b>\$ -</b>		<b>\$ -</b>
<b>Infraestructura y Bases de datos</b>	Valor Unitario (und)	Cantidad/	Recursos propios	Contrapartida Universidad	Contrapartida S.E.S	Total, para 36 meses
Uso de infraestructura y base de datos SES HUC	1.911.946				1911946	1.911.946
<b>TOTALES</b>			<b>\$ -</b>	<b>\$ -</b>	<b>\$ 1.911.946</b>	<b>1.911.946</b>
<b>Equipos</b>	Valor Unitario (und)	Cantidad/	Recursos propios	Contrapartida Universidad	Contrapartida S.E.S	Total, para 36 meses
Computador	\$ 2.199.000	\$ 2.199.000	\$ 2.199.000		-	\$ 2.199.000
<b>TOTALES</b>			<b>\$ 2.199.000</b>	<b>\$ -</b>	<b>\$ -</b>	<b>\$ 2.199.000</b>
<b>SOFTWARE</b>	Valor Unitario (und)	Cantidad/	Recursos propios	Contrapartida Universidad	Contrapartida S.E.S	Total, para 36 meses
Stata 16	\$ 250.000	\$ 250.000		\$ 250.000		\$ 250.000
<b>TOTALES</b>			<b>\$ -</b>	<b>250000</b>	<b>0</b>	<b>\$ 250.000</b>
<b>Proceso de Investigación y Publicaciones</b>	Valor Unitario (und)	Cantidad/	Recursos propios	Contrapartida Universidad	Contrapartida S.E.S	Total, para 36 meses
Publicaciones						
Movilidad de Investigación	\$ 400.000	\$ 400.000	\$ 400.000			\$ 400.000
<b>TOTALES</b>			<b>\$ 400.000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>\$ 400.000</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>			<b>\$ 15.869.464</b>	<b>\$ 3.250.000</b>	<b>\$ 1.911.946</b>	<b>\$ 21.031.410</b>

## Resultados

Durante el período pandémico del 1 de enero de 2021 hasta el 1 de enero de 2022, fueron ingresados al SES HUC 887 pacientes con diagnóstico de COVID-19, de los cuales se excluyeron 738 pacientes que no tuvieron enfermedad tromboembólica venosa, 17 pacientes menores de 18 años, 68 pacientes embarazadas, 43 pacientes que tuvieron embolismo pulmonar y 5 pacientes que tuvieron trombosis venosa pulmonar durante la hospitalización índice. Finalmente se incluyeron 16 pacientes que cumplían los criterios de inclusión para el estudio. **Ver figura 1.**



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los pacientes inscritos en el estudio

Todos los datos sobre las características de los pacientes se recogen en la **Tabla 1**.

<b>Tabla 1. Características de los pacientes</b>		<b>Total (n = 16)</b>
<b>Edad</b> (años, DE)		59 ± 16
<b>Sexo</b>		
	Hombre	12 (75%)
	Mujer	4 (25%)
<b>IMC</b>		
	Bajo peso	0
	Normal	7 (43.8%)
	Sobrepeso	6 (37.5%)
	Obesidad	3 (18.8%)
<b>Régimen de salud</b>		
	Contributivo	14 (87.5%)
	Subsidiado	1 (6.25%)
	Particular	1 (6.25%)
<b>Antecedentes patológicos</b>		
	Hipertensión arterial	6 (37.5%)
	EPOC	2 (12.5%)
	Enfermedad coronaria	0
	Diabetes mellitus	3 (18.8%)
	Enfermedad renal crónica	1 (6.2%)
	Cáncer	0
	Insuficiencia cardiaca	0
	Otra*	4 (25%)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

\* Epilepsia, hipotiroidismo, asma.

La edad media de los pacientes fue de 59 ± 16 años. Se encontró un predominio de sexo masculino (75%). El régimen contributivo (87.5%) fue más frecuente entre los pacientes que consultaron al servicio de urgencias.

En cuanto al estado nutricional, la mayoría de los pacientes tuvieron sobrepeso (37.5%) y obesidad (18.8%) y con respecto a los antecedentes patológicos, la hipertensión arterial fue la comorbilidad asociada más común (37.5%), seguido de la diabetes mellitus (18.8%), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (12.5%) y la enfermedad renal crónica (ERC) (6.2%).

Con respecto a las variables clínicas descritas durante la hospitalización índice, el promedio de la frecuencia cardíaca fue de 94 lpm (DE=14.9) y el 37.5% de los pacientes tuvieron taquicardia. El promedio de la frecuencia respiratoria fue de 19 rpm (DE= 2) y el 31.2% de los pacientes tuvieron taquipnea. El promedio de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y la presión arterial media (PAM) fue de 131 mmHg (DE 18), 77 mcg (DE 13) y 95 mmHg (DE 14) respectivamente. Además, ningún paciente presentó hipotensión. Por último, el promedio de la SAFI fue de 429 (DE 27), y el 93.8% de los pacientes tuvieron un trastorno leve de la oxigenación (**Tabla 2**).

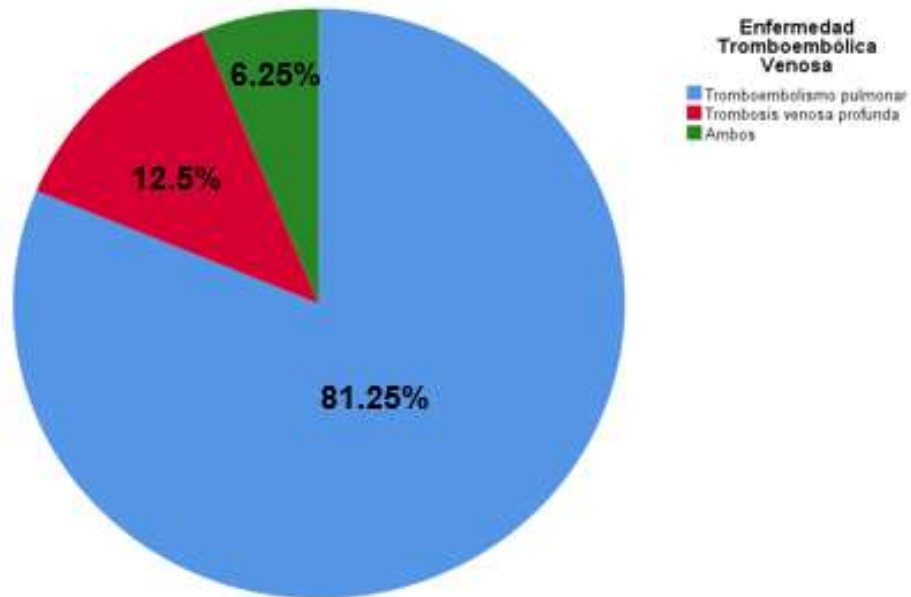
<b>Tabla 2. Variables clínicas de los pacientes</b>	<b>Total (n = 16)</b>
<b>Frecuencia cardíaca</b>  < 60 lpm 60-100 lpm > 100 lpm	0 10 (62.5%) 6 (37.5%)
<b>Frecuencia respiratoria</b>  < 12 rpm 12-20 rpm > 20 rpm	0 11 (68.8%) 5 (31.2%)
<b>Presión arterial sistólica</b>  < 90 mmHg 90-130 mmHg > 130 mmHg	0 6 (37.5%) 10 (62.5%)
<b>Presión arterial diastólica</b>  < 60 mmHg 60-80 mmHg > 80 mmHg	1 (6.2%) 7 (43.8%) 8 (50%)
<b>Presión arterial media</b>  < 65 mmHg > 65 mmHg	0 16 (100%)
<b>SAFI</b>  > 460 310-460 160-309 < 160	1 (6.2%) 15 (93.8%) 0 0

Con base en las variables paraclínicas durante la hospitalización índice, la mediana de linfocitos absolutos fue de 900 mm<sup>3</sup> (RIQ: 525-1250) y el 37.5% tuvieron linfopenia. La mediana de la relación neutrófilos absolutos/linfocitos absolutos (N/L) fue de 4.51 (RIQ: 2.95-13.69), además del total de pacientes, el 43.75% tuvo una relación N/L elevada. El promedio de plaquetas fue de 199687 (DE=81221), y el 18.8% de los pacientes tenían trombocitopenia. La mediana de troponina fue de 0.009 (RIQ: 0.006-0.010), y el 81.25% de los pacientes tuvieron niveles normales.

Por último, en cuanto a los biomarcadores de inflamación, el promedio de los valores de ferritina fue de 818 (DE= 580), con una mediana de la deshidrogenasa láctica (LDH) de 296 (RIQ: 246,5-431,0) y del dímero D de 594 (RIQ: 279.2-903.8). Del total de pacientes evaluados, la ferritina, LDH y el dímero D se encontraba elevado en el 68.75%, 50% y 50% de los pacientes, respectivamente (**Tabla 3**).

Tabla 3. Variables paraclínicas de los pacientes		Total (n = 16)
Linfocitos	< 1000 mm <sup>3</sup>	6 (37.5%)
	> 1000 mm <sup>3</sup>	10 (62.5%)
Relación N/L	1 a 3	5 (31.2%)
	4 a 5	4 (25%)
	6 a 8	2 (12.5%)
	9 a 18	2 (12.5%)
	> 18	3 (18.8%)
Plaquetas	< 150000	3 (18.8%)
	> 150000	13 (81.2%)
Ferritina	< 300 ng/ml	3 (18.75%)
	> 300 ng/ml	11 (68.75%)
	Sin dato	2 (12.5%)
LDH	< 300 UI/L	8 (50%)
	> 300 UI/L	8 (50%)
Dímero D	< 500	8 (50%)
	> 500	8 (50%)
Troponina	< 0.014	13 (81.25%)
	> 0.014	2 (12.5%)
	Sin dato	1 (6.25%)

La frecuencia de enfermedad tromboembólica venosa fue del 1.8%. Adicionalmente, del total de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, 13 pacientes (81.25%) tuvieron embolia pulmonar, 2 pacientes (12.5%) tuvieron trombosis venosa profunda y 1 paciente (6.25%) tuvo ambas condiciones (**Figura 2**).



De los 16 pacientes diagnosticados con COVID-19 no severo que fueron dados de alta, el 56.2% reconsultó dentro de la primera semana con síntomas sugestivos de enfermedad tromboembólica venosa, el 18.8% reconsultó en la segunda semana, y el 25% restante reconsultó después de los 14 días. Además, de los 4 pacientes que reconsultaron después de los 14 días, la reconsulta fue a los 24, 32, 36 y 90 días después del egreso hospitalario (**Tabla 4**).

Tabla 4. Tiempo desde el egreso hospitalario hasta la reconsulta		Total (n = 16)
Tiempo (días)	0 - 7 días	9 (56.2%)
	8 - 14 días	3 (18.8%)
	> 14 días	4 (25%)

En cuanto a las características de los pacientes en relación con la presentación de ETEV, dentro de las variables demográficas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo ( $p= 0.260$ ) o el grupo etario ( $p= 0.571$ ) y la presentación de embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda o ambas. A mayor IMC, se presentó mayor incidencia de TEV ( $p= 0.027$ ).

Del total de pacientes incluidos en el estudio, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia cardíaca ( $p= 0.354$ ), frecuencia respiratoria ( $0.359$ ) y la presentación de TEV. Por el contrario, se encontró relación entre niveles más bajos de SAFI y la presentación de dichas condiciones ( $p=0.012$ ).

Por último, dentro de las variables paraclínicas, los biomarcadores que más se asociaron con la presentación de la ETEV fueron la relación neutrófilos/linfocitos ( $p= 0.017$ ), valores elevados de deshidrogenasa láctica ( $p= 0.028$ ) y de dímero D ( $p=0.028$ ).

Todos los datos se recogen en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Características de los pacientes en relación con la presentación de tromboembolismo venoso					
		Tromboembolismo pulmonar	Trombosis Venosa Profunda	Ambas	Valor p
Sexo	Femenino	4 (100%)	0	0	0.260
	Masculino	9 (56.3%)	4 (25%)	3 (18.8%)	
Grupo etario	Juventud	1 (100%)	0	0	0.571
	Adulthood	3 (60%)	2 (40%)	0	
	Adulto mayor	9 (64.3%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	
Estado nutricional	Normal	6 (30%)	2 (10%)	0	0.027
	Sobrepeso	5 (25%)	2 (10%)	0	
	Obesidad	2 (10%)	0	3 (15%)	
Frecuencia cardiaca	Normal	8 (61.5%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)	0.354
	Taquicardia	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0	
Frecuencia respiratoria	Normal	9 (64.3%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	0.359
	Taquipnea	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0	
SAFI	Normal	0	2 (100%)	0	0.012
	Leve	13 (72.2%)	2 (11.1%)	3 (16.7%)	
Linfocitos	Linfopenia	8 (40%)	2 (10%)	3 (15%)	0.354
	Normal	5 (25%)	2 (10%)	0	
Relación N/L	Normal	4 (20%)	2 (10%)	0	0.017
	Zona gris	4 (20%)	0	0	
	Leve	2 (10%)	0	0	
	Moderado	1 (5%)	0	3 (15%)	
	Severo	2 (10%)	2 (10%)	0	
Ferritina	Normal	2 (10%)	2 (10%)	0	0.376
	Elevado	9 (45%)	2 (10%)	3 (15%)	
	Dato perdido	2 (10%)	0	0	
LDH	Normal	5 (25%)	4 (20%)	3 (15%)	0.028
	Elevada	8 (40%)	0	0	
Dímero D	Normal	8 (40%)	0	0	0.028
	Elevado	5 (25%)	4 (20%)	3 (15%)	



## Discusión

La frecuencia de ETEV ambulatoria entre los pacientes sintomáticos con infección por COVID-19 no severo es baja. Durante el periodo 2021 en este centro médico, el 1,8% de los pacientes con infección por SARS-CoV2 fueron diagnosticados con TEV confirmados por imágenes en los siguientes 90 días del egreso hospitalario.

Los datos reportados en la literatura sobre la incidencia de ETEV posterior al alta hospitalaria en pacientes con diagnóstico de COVID-19 son variables. Roubinian NH et al (46) reportó una incidencia de TEV ambulatorio y hospitalario en el 0,8% de los pacientes con un resultado positivo para SARS-CoV2 dentro de los 30 días posteriores a la prueba. Roberts LN et al (16) encontró una incidencia de TEV del 0,4% durante los 90 días después del alta hospitalaria por COVID-19. Por último, Patell R et al (71) reportó una incidencia de ETEV en el día 30 después del alta hospitalaria en el 0,6% de los pacientes con COVID-19 que no recibían anticoagulación.

Por otro lado, Salisbury R et al (47) reportó una incidencia de TEV sintomático confirmado por imágenes en los 90 días posteriores al ingreso hospitalario en el 7,2% de los pacientes. Y Bourguignon A et al (72) reportó una incidencia de 0.71% en los pacientes con COVID-19 que fueron dados de alta después de la infección por COVID-19.

Las diferencias en cuanto a la incidencia de ETEV en este tipo de pacientes puede ser secundario a la metodología utilizada en cada uno de los estudios, teniendo en cuenta que algunos incluyeron pacientes ambulatorios y hospitalizados (en salas generales y UCI), además se incluyeron pacientes con diagnóstico de ETEV durante la hospitalización índice. Sin embargo, su frecuencia sigue siendo baja, y con base en estos hallazgos se puede sugerir que el riesgo protrombótico elevado en estos pacientes se puede limitar a la gravedad de la enfermedad; es decir, la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes con diagnóstico de ETEV, tuvieron embolismo pulmonar (81.2%), lo cual es comparable con el resto de informes (16)(46)(47)(71)(72).

Se ha demostrado que, en pacientes médicos con enfermedades agudas, el riesgo de TEV se puede extender más allá de la hospitalización, y la mayoría de los eventos ocurren en

el período posterior al alta hospitalaria, con un pico máximo durante las primeras 6 semanas y puede persistir hasta los 3 meses (47)(71).

Con respecto al tiempo de seguimiento, nuestros resultados respaldan a los estudios que se han publicado previamente. Roberts LN et al (16) encontró que la mayoría de los eventos de TEV posteriores al alta hospitalaria ocurren dentro de las primeras 6 semanas. Roubinian NH et al (46) realizó un seguimiento durante 30 días en pacientes sometidos a pruebas de infección por SARS-CoV2; si bien, en este estudio no especifican el intervalo de días donde se llevó a cabo la incidencia más alta de TEV, si resalta la mediana del número de días desde la realización de la prueba viral hasta el inicio de la anticoagulación (11 días). Salisbury R et al (47) reportó todos los eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 42 días después del alta hospitalaria. Patell R et al (71) reportó una mediana de duración hasta el evento trombótico posterior al alta de 23 días.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes tuvieron TEV durante los primeros 14 días después del alta hospitalaria, el 87,5% de los pacientes lo tuvieron dentro de los 42 días, y solo un paciente presentó trombosis venosa a los 90 días. Teniendo en cuenta lo anterior, es muy importante ser cautelosos a la hora de tomar la decisión de iniciar trombotprofilaxis farmacológica de duración prolongada en este tipo de pacientes, ya que la incidencia sigue siendo baja. Actualmente no se recomienda la trombotprofilaxis de manera universal, a no ser que exista una indicación adicional clara para iniciarla, debido al riesgo potencial de sangrado.

Teniendo en cuenta las características demográficas, se encontró un promedio de edad de 59 años, con un predominio del sexo masculino (75%), lo cual es similar a los diferentes estudios reportados, donde el promedio de edad fue de 58 años, con un 54,3% de población masculina (47) y de 63 años, con un 54% (72) de población masculina.

En cuanto a las comorbilidades, en nuestro estudio se encontró un predominio de hipertensión arterial (37.5%), diabetes mellitus (18.8%) y EPOC (12.5%), lo cual es consistente con los diferentes estudios realizados (46)(47)(72). Sin embargo, llama la atención la incidencia relativamente alta de condiciones protrombóticas que se reportan en estos estudios, a diferencia de nuestro estudio que ningún paciente tuvo antecedente de enfermedad neoplásica, fibrilación auricular, tabaquismo activo o dislipidemia, que pudieran considerarse como factores de confusión frente a la frecuencia de TEV, aunque la incidencia de la enfermedad no varió significativamente.

El estudio de Salisbury R et al (47) reportó una mediana de IMC de 29; sin diferencias estadísticamente significativas entre el IMC y la incidencia de TEV ( $p=0.195$ ) en comparación con nuestro estudio que si demostró una diferencia estadísticamente significativa entre estas dos variables. Esto es importante, ya que se ha demostrado que la obesidad es un factor de riesgo para la hospitalización, ingreso a UCI y desarrollo de complicaciones graves que llevan a la muerte, específicamente en la enfermedad por COVID-19 (73).

Simonnet A et al (74) analizó la relación entre las características clínicas en pacientes ingresados a UCI por SARS-CoV2, encontrando una relación entre un mayor IMC y la necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) independientemente de la edad, y la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial. Igualmente, Petrilli CM et al (75) encontró que cualquier aumento del IMC se asoció con un mayor riesgo de enfermedad crítica por COVID-19. Es por esta razón; que lo pacientes con sobrepeso y obesidad que cursen con infección por SARS-CoV2 requieren una mayor atención a la medidas preventivas y vigilancia médica estricta durante el curso agudo y el periodo de convalecencia de la infección, debido al alto riesgo de consecuencias graves asociados al COVID-19, incluyendo mayor riesgo de TEV.

La lesión pulmonar inducida por COVID-19 produce una hipoxia silenciosa, la cual se traduce en una saturación de oxígeno disminuida, en la que el paciente no experimenta dificultad respiratoria, con el riesgo de que, si no se detecta a tiempo, ocasiona mayor daño pulmonar (76). En nuestro estudio se evaluó la relación entre SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> para evaluar el grado de oxigenación, encontrándose que en la mayoría de los pacientes (83.3%) con ETEV tuvieron un trastorno leve de la oxigenación, con una p estadísticamente significativa ( $p= 0.012$ ).

A conocimiento del autor, no hay estudios que evalúen la asociación entre la relación SAFI y la incidencia de TEV en pacientes con COVID-19; sin embargo, se ha demostrado la utilidad de este marcador en paciente con COVID.

Lu X et al (77) evaluó el valor pronóstico de la relación SAFI en pacientes con COVID-19, con resultados que demuestran que una disminución de la SAFI está asociada con una mayor mortalidad. Adicionalmente, Castro-Arellano SB (76) encontró una relación con mortalidad en pacientes con COVID-19 y relación SAFI menor a 310. A la luz de la evidencia, se puede sugerir que la relación SAFI puede servir como un marcador

pronóstico no invasivo para pacientes con COVID-19 en general, y específicamente en pacientes con COVID-19 y con factores de riesgo para ETEV.

Finalmente, dentro de los biomarcadores descritos en el estudio, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre valores elevados de relación neutrófilos/linfocitos ( $p= 0.017$ ), LDH ( $p= 0.028$ ) y dímero D ( $p = 0.028$ ) y la frecuencia de TEV.

Respecto al dímero D, Lehmann A et al (78) evaluó los valores persistentemente elevados de dímero D y su asociación con complicaciones tromboembólicas después de la recuperación por COVID-19; se encontró elevación persistente de dímero D en el 15% de los pacientes, estos pacientes habían presentado un COVID más grave, con valores de PO<sub>2</sub> y diferencia alveolo arterial de oxígeno (AaDO<sub>2</sub>) más bajos. Adicionalmente, de 15 pacientes a los que se les realizó angioTAC de tórax, 2 pacientes (13%) presentaron complicaciones trombóticas.

La relación neutrófilos/linfocitos (70) y los valores elevados de LDH (79) son biomarcadores de pronóstico y se ha demostrado su relación directa con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV2. Sin embargo, su papel en los pacientes con ETEV es menos clara, no se encontró estudios que compararan dichos biomarcadores con la frecuencia de ETEV.

Teniendo en cuenta lo anterior, se pudiera plantear la hipótesis de que estos biomarcadores pueden servir como predictores de ETEV en pacientes con COVID-19. Sin embargo, se necesitan más estudios para llegar a una conclusión más concreta.

## Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Es un estudio unicéntrico, por lo que es difícil la generalización de los datos. A pesar de revisar todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19 durante el año establecido, el tamaño de la muestra sigue siendo muy limitado para llegar a conclusiones sólidas sobre el beneficio del uso de tromboprolifaxis farmacológica de larga duración, tal parece que la frecuencia es baja, y, por lo tanto, no se recomendaría de manera universal en este contexto clínico.

Otra limitación es que no es posible determinar si el total de pacientes que consultaron al hospital con diagnóstico de COVID-19, consultaron nuevamente al mismo lugar durante la presentación de la ETEV, en caso de no ser así, esto implicaría datos perdidos, que pudieran impactar en los resultados encontrados.

Del total de pacientes que ingresaron al estudio con diagnóstico de ETEV, no se obtuvo información de aquellos que ingresaron a salas de hospitalización, UCI o que fallecieron. Tampoco se evaluó el riesgo de sangrado de los pacientes que recibieron anticoagulación. Para esto se podrían realizar más estudios que tengan en consideración estos resultados clínicos y de seguridad.

De los pacientes incluidos en el estudio, se tuvieron 3 datos perdidos en los biomarcadores, lo cual pudiera afectar los resultados, al tratarse de una pequeña muestra.

Por último, si bien se encontraron varias asociaciones estadísticamente significativas en cuanto a las características demográficas, clínicas y paraclínicas, es importante resaltar que estos resultados son generadores de hipótesis, ya que nuestro estudio es de naturaleza descriptiva. En este caso, se recomienda la realización de estudios analíticos que indaguen estas variables de interés.

## Conclusiones

El presente estudio evaluó la frecuencia de ETEV en los 3 meses siguientes al alta hospitalaria por COVID-19 no severo en una institución de tercer nivel de complejidad de la ciudad de Manizales, encontramos una frecuencia del 1.8%. La mayoría de los pacientes consultaron en los primeros 42 días después del alta hospitalaria por síntomas sugestivos de ETEV y diagnosticado mediante imágenes.

Con este estudio se puede inferir que el riesgo tromboembólico en pacientes dados de alta con COVID-19 no severo es bajo. Por esta razón, no sería recomendable el uso de trombopprofilaxis farmacológica prolongada en este tipo de pacientes, a no ser que se cuente con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo venoso.

Persiste la incertidumbre con respecto a la estrategia óptima de trombopprofilaxis después del alta hospitalaria en pacientes con COVID-19. Se recomiendan ensayos clínicos y/o estudios de naturaleza prospectiva que respalden el uso de esta terapia en este contexto clínico.



## Referencias bibliográficas

1. Stavros DT, Konstantinides V, Grecia A, Espan B, Meyer G, Italia CB, et al. Guía de práctica clínica para El Diagnostico Y Tratamiento De La Embolia Pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(6):1–46.
2. De Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014;44(4):942–50.
3. Aylin P, Bottle A, Kirkwood G, Bell D. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in England: 1996/7 to 2005/6. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2008;8(4):388–92.
4. Shiraev TP, Omari A, Rushworth RL. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. *Thromb Res [Internet]*. 2013;132(1):19–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.04.032>
5. Dennis RJ, Rojas MX, Molina Á, Roa J, Granados M, Londoño A, et al. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar. Resultados del registro multicéntrico colombiano (EMEPCO). *Acta Medica Colomb*. 2008;33(3):111–6.
6. David J, Sandoval G, David J, Sandoval G, Cauca U, Karolina D, et al. Comportamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en un centro hospitalario de la ciudad de Popayán, Colombia. 2021;11(digital):1–18.
7. Pachon Grajales I, Agudelo Restrepo CA, Uribe Molano J david, Agudelos Zuluaga MM, Agudelo Zuluaga ID, Carvajal Lopez MA, et al. Pacientes con tromboembolismo pulmonar: caracterización. *Med UPB*. 2006;25(1):83–92.
8. Rashidi F, Barco S, Kamangar F, Heresi GA, Emadi A, Kaymaz C, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: Prospective results from a multi-center study. *Thromb Res [Internet]*. 2021;198(September 2020):135–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.001>
9. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*



- (United Kingdom). 2021;26(4):415–25.
10. Mai V, Kim B, Mainbourg S, Potus F, Cucherat M. Venous thromboembolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohorts: A systematic review with meta-analysis. 2020;(January).
  11. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ*. 2022;377:e069590.
  12. Korompoki E, Gavriatopoulou M, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA, Terpos E. Late-onset hematological complications post COVID-19: An emerging medical problem for the hematologist. *Am J Hematol*. 2022;97(1):119–28.
  13. Fraser E. Long term respiratory complications of covid-19. *BMJ*. 2020;370:m3001.
  14. Rodriguez-guerra M, Jadhav P, Vittorio TJ. Current treatment in COVID-19 disease: a rapid review. *Drugs Context*. 2021;10:1–8.
  15. Gonzalez-fajardo JA, Ansuategui M, Romero C, Comanges A. Mortalidad de los pacientes covid-19 con complicaciones trombóticas. 2020;(January).
  16. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1347–50.
  17. Ron Gilat, M.D., Eric D. Haunschild B.S., Tracy Tauro B.S. B.A., Brian J. Cole M.D. MB. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019 CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Ann Oncol*. 2020;(January):19–21.
  18. 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*. 2020;18(8):1859–65.
  19. Correa-perez LP. Incidencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [Internet]. 2020;22(xx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.11.003>

20. Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24(3):1.
21. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(3):181–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
22. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(3):141–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
23. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ* [Internet]. 2020;368(March):1–2. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1198>
24. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;94(March):91–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173574/>
25. Wang J, Cheng J, Shao H. Clinical Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 in Jiangsu Province, China: A Retrospective, Multi-Center Study. 2019.
26. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *Jama*. 2020;323(14):1335.
27. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater* [Internet]. 2021;20(5):593–605. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41563-020-00906-z>
28. Rubin GD. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiol RSNA*. 2019;1–24.
29. Garcia M, Calvo M. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). 2020;1–36.
30. Fontana P, Casini A, Robert-Ebadi H, Glauser F, Righini M, Blondon M. Venous

- thromboembolism in COVID-19: Systematic review of reported risks and current guidelines. *Swiss Med Wkly*. 2020;150(25–26).
31. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
  32. Pontone G, Scafuri S, Elisabetta M, Agalbato C, Guglielmo M, Baggiano A, et al. Role of computed tomography in COVID-19. 2020;(January).
  33. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(Dd):55–64.
  34. Abou-ismail MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. 2020;(January).
  35. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–4.
  36. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–40.
  37. Zhou F. Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *J Med Study Res*. 2020;3(1):01–2.
  38. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *JACC Case Reports* [Internet]. 2020;2(9):1379–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.008>
  39. Rosen RJ. Thrombotic complications in critically ill patients with COVID 19. *Thromb Res*. 2020;191(January):56.
  40. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743–6.
  41. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echehut P, Fichet J, Maillet JM, et al.

- Venous Thrombosis among Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):2020–3.
42. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1182–96.
  43. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;29–30:100639. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>
  44. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–6.
  45. Rieder M, Goller I, Jeserich M, Baldus N, Pollmeier L, Wirth L, et al. Rate of venous thromboembolism in a prospective all-comers cohort with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;50(3):558–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02202-8>
  46. Roubinian NH, Dusendang JR, Mark DG, Vinson DR, Liu VX, Schmittiel JA, et al. Incidence of 30-Day Venous Thromboembolism in Adults Tested for SARS-CoV-2 Infection in an Integrated Health Care System in Northern California. *JAMA Intern Med*. 2021;181(7):997–1000.
  47. Salisbury R, Iotchkova V, Jaafar S, Morton J, Sangha G, Shah A, et al. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. *Blood Adv*. 2020;4(24):6230–9.
  48. Triggle CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol*. 2021;12(February):1–23.
  49. Sonja A et al. Emergencia de SARS-CoV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. *Ann Oncol*. 2020;(January):19–21.

50. Gutierrez Choque BJ, Aruquipa Quispe CJ. Covid-19: Aspectos virológicos y patogénesis. *Rev Cient Cienc Medica*. 2020;23(1):77–86.
51. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(5):270–84.
52. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:1–6.
53. Covid- F, Manta B, Sarkisian AG. Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. *Odontoestomatología*. 2022;24:1–19.
54. Lopes-Pacheco M, Silva PL, Cruz FF, Battaglini D, Robba C, Pelosi P, et al. Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Front Physiol*. 2021;12(January):1–23.
55. Dawood FS, Ricks P, Njie GJ, Daugherty M, Davis W, Fuller JA, et al. Observations of the global epidemiology of COVID-19 from the prepandemic period using web-based surveillance: a cross-sectional analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(11):1255–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30581-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30581-8)
56. Reporte de situación COVID-19 Colombia No. 293 - 8 de marzo 2023. Paho.org. Recuperado el 1 de abril de 2024, de <https://www.paho.org/es/documentos/reporte-situacion-covid-19-colombia-no-293-8-marzo-2023>.
57. World Health Organization. Definición de casos de COVID-19 utilizada por la OMS. Vigilancia de salud pública en relación con la COVID-19 orientaciones provisionales, 7 agosto 2020 [Internet]. 2020;12. Available from: [WHO/2019-nCoV/Surveillance\\_Case\\_Definition/2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1)
58. Ministerio de Salud y Protección Social Bogotá. Lineamientos base para la formulación de definiciones de caso en vigilancia en Salud Pública. Aplicación en COVID-19. *MinSalud*. 2020;1–39.
59. World Health Organization. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2. *World Health Organization* [Internet]. 2020;26. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335830/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-spa.pdf>

60. Ministerio de Salud. Lineamientos para el uso de pruebas diagnósticas de SARS-Cov-2 (COVID-19) en Colombia. Ministerio. 2022;10:1–21.
61. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: Implications for prevention and management. *Vein B.* 2007;28(3):323–30.
62. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4208–18.
63. Stavros DT, Konstantinides V, Grecia A, Espan B, Meyer G, Italia CB, et al. Guía ESC 2019 Para El Diagnostico Y Tratamiento De La Embolia Pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(6):1–46.
64. Emeka Kesieme, Chinenye Kesieme, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med.* 2011;59.
65. Hobohm L, Lankeit M. Pulmonary Embolism. *Pneumologie.* 2021;75(10):800–18.
66. Howard L. Acute pulmonary embolism. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2019;19(3):243–7.
67. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A, Safdar MF. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. *Pak J Med Sci.* 2021 Sep-Oct;37(5):1435-1439. doi: 10.12669/pjms.37.5.4194. PMID: 34475926; PMCID: PMC8377926.
68. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Oct;88(1):218-30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23602134.
69. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, Gobunsuy R, Jadonath S, Baldari D, McCord D, Lafferty J. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010 Aug 15;106(4):470-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062. PMID: 20691303.

70. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8191254. doi: 10.1155/2016/8191254. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27110067; PMCID: PMC4823514.
71. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, Bauer KA, Zwicker JI. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020 Sep 10;136(11):1342-1346. doi: 10.1182/blood.2020007938. PMID: 32766883; PMCID: PMC7483433.
72. Bourguignon A, Beaulieu C, Belkaid W, Desilets A, Blais N. Incidence of thrombotic outcomes for patients hospitalized and discharged after COVID-19 infection. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:491-493. doi: 10.1016/j.thromres.2020.10.017. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33091702; PMCID: PMC7557256.
73. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones [Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications]. *Aten Primaria.* 2020 Aug-Sep;52(7):496-500. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2020.05.003. Epub 2020 May 25. PMID: 32586628; PMCID: PMC7247450.
74. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jul;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831. Epub 2020 Jun 10. Erratum in: *Obesity (Silver Spring).* 2020 Oct;28(10):1994. PMID: 32271993; PMCID: PMC7262326.
75. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966. PMID: 32444366; PMCID: PMC7243801.
76. Castro-Arellano SB, Sandoval-Mosqueda LE, Flores-Murrieta FJ. Índice de saturación

- y fracción inspirada de oxígeno en COVID-19 [Saturation index and fraction of inspired oxygen as a predictor in COVID-19]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023 Oct 2;61(Suppl 3):S416-S421. Spanish. doi: 10.5281/zenodo.8319752. PMID: 37934832; PMCID: PMC10735272.
77. Lu X, Jiang L, Chen T, Wang Y, Zhang B, Hong Y, Wang J, Yan F. Continuously available ratio of SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19. *Respir Res.* 2020 Jul 22;21(1):194. doi: 10.1186/s12931-020-01455-4. PMID: 32698822; PMCID: PMC7374662.
78. Lehmann A, Prosch H, Zehetmayer S, Gysan MR, Bernitzky D, Vonbank K, Idzko M, Gompelmann D. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19. *PLoS One.* 2021 Oct 28;16(10):e0258351. doi: 10.1371/journal.pone.0258351. PMID: 34710097; PMCID: PMC8553152.
79. Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnama-Hezavah M, Denegri A, Szarpak A, Jaguszewski MJ, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2022;29(5):751-758. doi: 10.5603/CJ.a2022.0056. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35762075; PMCID: PMC9550334.