



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA  
ETA ERIZAINZTA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE MEDICINA  
Y ENFERMERÍA

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina

**VALOR PRONÓSTICO DE PARÁMETROS HEMOSTÁTICOS  
EN PACIENTES INGRESADOS POR CORONAVIRUS  
(COVID-19) Y SU IMPORTANCIA EN LA PRÁCTICA  
ASISTENCIAL. Experiencia de la Organización de Salud  
Integrada de Araba (OSI Araba), de agosto a octubre de  
2020.**

Egilea /Autor:

Tamaya Cadiñanos Fernández de Ocariz

Zuzendaria / Director/a:

José María Guinea de Castro

Título:

**VALOR PRONÓSTICO DE PARÁMETROS HEMOSTÁTICOS EN PACIENTES INGRESADOS POR CORONAVIRUS (COVID-19) Y SU IMPORTANCIA EN LA PRÁCTICA ASISTENCIAL. Experiencia de la Organización de Salud Integrada de Araba (OSI Araba), de agosto a octubre de 2020.**

Investigador Principal: Miren Gabilondo Jalón<sup>1</sup>

Equipo de Investigación: Tamaya Cadiñanos Fernández de Ocariz<sup>2</sup>, Jesús Ángel Loza Aguirre<sup>1</sup>, María Guadalupe Martínez Castaño<sup>1</sup>, Ángel Pereda Vicandi<sup>1</sup>, Carlos Pisón Herrero<sup>1</sup>, Jose María Guinea De Castro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>*Servicio de Hematología y Hemoterapia. OSI Araba.*

<sup>2</sup>*Estudiante de Medicina. UPV/EHU.*

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>IV</b>
<b>DICCIONARIO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>V</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>VIII</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. FISIOPATOLOGÍA .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. EVENTOS TROMBÓTICOS: .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3. ALTERACIONES ANALÍTICAS: .....</b>	<b>5</b>
2.3.1. Parámetros hemostáticos: .....	6
<b>2.4. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO:.....</b>	<b>7</b>
2.4.1. Protocolo de tratamiento de la OSI Araba: .....	8
<b>2.5 MOTIVOS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>9</b>
<b>3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>10</b>
<b>3.1. OBJETIVO PRINCIPAL: .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS: .....</b>	<b>11</b>
<b>4. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO .....</b>	<b>11</b>
<b>4.1. TIPO DE ESTUDIO:.....</b>	<b>11</b>
<b>4.2. ÁMBITO: .....</b>	<b>12</b>
<b>4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO: .....</b>	<b>12</b>
<b>4.4. MUESTRA: .....</b>	<b>12</b>
<b>4.5. RECOGIDA DE DATOS .....</b>	<b>13</b>
<b>4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>13</b>
4.6.1. Variables principales: .....	15
4.6.2. Variables secundarias: .....	15
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>16</b>
<b>5.1. PERFIL CLÍNICO DE LA MUESTRA .....</b>	<b>16</b>
5.1.1. Eventos trombóticos .....	17
5.1.2. Eventos hemorrágicos.....	18
<b>5.2. EVOLUCIÓN DE LOS INGRESOS .....</b>	<b>18</b>
<b>5.3. PARÁMETROS ANALÍTICOS.....</b>	<b>19</b>
<b>5.4. ANÁLISIS POR GRAVEDAD .....</b>	<b>20</b>
5.4.1. Análisis de gravedad según comorbilidades.....	20
5.4.2. Análisis de gravedad según parámetros analíticos .....	21

<b>5.5. ANÁLISIS POR FALLECIMIENTO.....</b>	<b>22</b>
5.5.1. Análisis de fallecimiento según comorbilidades .....	22
5.5.2. Análisis de fallecimiento según parámetros analíticos .....	23
<b>5.6 ANÁLISIS Y VALIDACIÓN DE LA ESCALA .....</b>	<b>25</b>
5.6.1. Análisis del score por comorbilidades .....	25
5.6.2. Análisis del score por parámetros analíticos.....	25
5.6.3. Análisis del score por gravedad y éxitus .....	25
5.6.4. Validación de la escala .....	26
<b>5.7. DD Y FERRITINA: PUNTOS DE CORTE Y VALOR PREDICTIVO. 26</b>	
5.7.1. Puntos de corte para el DD .....	27
5.7.2. Punto de corte para la ferritina.....	28
5.7.3. Combinación de DD y ferritina .....	30
<b>5.8. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.....</b>	<b>30</b>
5.8.1. Modelo 1 .....	30
5.8.2. Modelo 2 .....	31
<b>5.9. NUEVAS ESCALAS PARA PREDICCIÓN DE RIESGO .....</b>	<b>31</b>
5.9.1. Escala 1 .....	31
5.9.2. Escala 2 .....	32
<b>6. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>7. SESGOS Y LIMITACIONES: .....</b>	<b>36</b>
<b>8. CONFLICTO DE INTERESES .....</b>	<b>36</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA: .....</b>	<b>37</b>
<b>ANEXO I: Autorización del Comité Ético</b>	
<b>ANEXO II: Documento de confidencialidad como estudiante</b>	

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer al Dr. José María Guinea de Castro, director del proyecto, su interés y apoyo a lo largo de la realización del trabajo, mostrándose siempre optimista con la evolución y resultados.

Un agradecimiento especial se merece la Dra. Miren Gabilondo Jalón, principal investigadora, por sus indicaciones, apoyo y valoración del esfuerzo. Desde el principio se ha mostrado cercana y ha compartido todos los pasos del proceso conmigo, haciéndome sentir parte importante de las decisiones tomadas. Sin su participación y trato cercano este proyecto no sería el que ha llegado a ser.

Igualmente, la colaboración de Julene Argaluz Escudero, matemática del Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, ha sido imprescindible para dar forma a nuestras ideas y obtener los resultados con la confianza necesaria para su interpretación.

Agradecer a José Luis Hurtado Mendoza, del Sistema de Información Sanitaria, que nos haya proporcionado una base inicial de pacientes, un importante punto de partida.

Quisiera hacer visible el buen acogimiento que he recibido por parte de todo el personal del Servicio de Hematología al completo, desde los médicos especializados a las auxiliares que me han ayudado a conocer el entorno.

Por último, quiero agradecer a mi familia y amigos el apoyo recibido, incluso cuando no creía necesitarlo, y la incondicional confianza depositada en mí a lo largo de todo el proceso

## DICCIONARIO DE ABREVIATURAS

- ACV: Accidente Cerebrovascular
- ADE: Ancho de Distribución Eritrocitaria
- ALT: alanina-aminotransferasa
- AST: aspartato-aminotransferasa
- CI: Consentimiento Informado
- CID: Coagulación Intravascular Diseminada
- CK: Creatina Kinasa
- DD: dímero D
- DE: Desviación Estándar
- DM: Diabetes Mellitus
- ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina
- FA: Fibrilación Auricular
- FT: Factor Tisular
- HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular
- HTA: Hipertensión Arterial
- IAM: Infarto Agudo de Miocardio
- IC: Intervalo de Confianza
- ICU: Intensive Care Unit
- IL: Interleucina
- IFN: Interferón
- LDH: Lactato Deshidrogenasa
- MO: Médula Ósea
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OR: Odds Ratio
- OSI: Organización Sanitaria Integrada
- PCR: Reacción de Cadena Polimerasa
- PCR<sup>2</sup>: Proteína C Reactiva
- Percentil 25 / 75: p25 / p75
- SAHOS: Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño
- SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2
- SEDAR: Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

- SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemorragia
- SIS: Sistema de Información Sanitaria
- SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico
- TEP: Trombo Embolismo Pulmonar
- TEV: Trombo Embolismo Venoso
- TFG: Trabajo de Fin de Grado
- TNF: Factor de Necrosis Tumoral
- TP: Tiempo de Protrombina
- TVP: Trombosis Venosa Profunda
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- UGS: Unidad de Gestión Sanitaria
- VPP: Valor Predictivo Positivo
- VPN: Valor Predictivo Negativo
- vWF: Factor de von Willebrand

## RESUMEN

**Introducción:** Vitoria-Gasteiz ha sido una ciudad enormemente afectada por la pandemia de COVID-19, sobre todo en el primer pico de la misma. Actualmente los conocimientos médicos acerca del virus, su fisiopatología y manejo, son muy superiores a entonces. El estudio de la aparición de complicaciones trombóticas ha sido el eje central de numerosas publicaciones, y los parámetros hemostáticos, en su asociación con gravedad, están siendo cada vez más investigados.

**Objetivo del estudio:** Describir el perfil del paciente ingresado por COVID-19, evaluar la validez de la escala de riesgo propuesta en la OSI Araba, estudiar la evolución de diferentes parámetros analíticos a lo largo del ingreso, determinar puntos de corte, y generar modelos predictivos de gravedad y mortalidad.

**Material y métodos:** Estudio observacional y retrospectivo. Se han recogido datos de variables cualitativas (principalmente antecedentes médicos) y cuantitativas (valores analíticos) de los pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19 durante los meses de agosto a octubre de 2020 para estudiarlos posteriormente.

**Resultados:** Se registraron un total de 310 pacientes. El 12,6% requirió UCI y el 16,1% del total falleció. 80 pacientes se consideraron graves (UCI y/o éxitus). La incidencia de eventos trombóticos fue de 2,6%. La edad avanzada, DM [OR 2,65 (IC 1,27;5,53)], ACV previo [OR 5,65 (IC 1,74;18,39)], y neoplasia activa se asociaron, significativamente, con gravedad. Todos ellos, junto a la HTA ( $p = 0,011$ ) se relacionaron con mayor mortalidad. Un mayor valor de DD pico se relaciona con gravedad de la infección ( $p = 0,048$ ), y niveles altos de ferritina asocian tanto con gravedad ( $p < 0,001$ ) como con mortalidad ( $p = 0,025$ ). La escala incluida en el anterior protocolo de la OSI Araba no tiene validez pronóstica (sensibilidad 6% y AUC 0,557). Se propone otro score que incluye los mejores puntos de corte obtenidos para DD pico (1.465 ng/mL,  $p < 0,001$ ) y ferritina máxima (1.146 ng/mL,  $p < 0,001$ ), así como comorbilidades con poder estadístico suficiente como la DM, y el ACV previo; logrando una AUC de 0,802.

**Conclusiones:** La incidencia de eventos trombóticos en nuestra muestra es baja, y la escala inicialmente propuesta no ha demostrado validez pronóstica. Es necesario combinar comorbilidades y parámetros analíticos para predecir e identificar mejor aquellos pacientes susceptibles de una mala evolución clínica.

**Palabras clave:** COVID-19, DD, TP, Ferritina, Gravedad, Evento trombótico.



**ABSTRACT**

**Introduction:** Vitoria-Gasteiz has been strongly affected by the COVID-19 pandemic, especially in the first peak of it. The scientific knowledge regarding the virus, its physiopathology and its treatment, is way broader than before. Studying the appearance of thrombotic complications has been the main objective of many publications, and the relationship between hemostatic parameters and the severity of the disease, is being exhaustively investigated.

**Material and methods:** Observational and retrospective study. Data regarding qualitative (mainly comorbidities) and quantitative (analytic values) variables of patients hospitalized with COVID-19 diagnosis from August to October 2020, has been collected and studied.

**Results:** 310 patients were registered in total. 12,6% of them required Intensive Care Unit (ICU), and 16,1% of the sample died. 80 patients were considered severe (ICU and/or death). The incidence of thrombotic events was 2.6%. Advanced age, DM [OR 2,65 (IC 1,27;5,53)], a previous stroke [OR 5,65 (IC 1,74;18,39)], and an active cancer, were all significantly associated with disease severity. All of them, including hypertension ( $p = 0,011$ ), were also associated with mortality. A higher DD peak is related to infection severity ( $p = 0,048$ ), and high levels of ferritin are associated to both, severity ( $p < 0,001$ ) and mortality ( $p 0,025$ ). The scale included in the previous protocol of the “OSI Araba” has no prognostic value (sensitivity 6% and AUC 0,557). We suggest another score, including the best cut-points for peak DD (1.465 ng/mL,  $p < 0,001$ ) and maximum ferritin (1.146 ng/ml,  $p < 0,001$ ), as well as the comorbidities with enough statistic power such as DM and having had a previous stroke, obtaining and AUC of 0,802.

**Conclusions:** The incidence of thrombotic events in our sample is low, and the initially suggested scale has proved no prognostic value. It is necessary to combine comorbidities and analytic parameters to predict and identify those patients more likely to experience a worsening during the disease.

**Key words:** COVID-19, DD, PT, Ferritin, Severity, Thrombotic event.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia de infección COVID-19, las autoridades sanitarias competentes de todo el mundo han intentado entender, controlar y tratar esta nueva enfermedad. Para ello, es de vital importancia la labor de investigación de cuantos profesionales puedan aportar a ello, y los primeros estudios han dado sus frutos.

La manifestación clínica más frecuente de esta patología es la neumonía bilateral. También la coagulopatía ha sido demostrada, sobre todo en pacientes críticos, siendo la trombosis sistémica microvascular uno de los hallazgos corroborados por autopsia en la mayoría de los éxitus. La frecuencia de eventos trombóticos descrita en la literatura varía desde el 0% al 45% según las circunstancias de los pacientes y la actitud trombotrófica tomada.

Vitoria-Gasteiz ha sido una de las ciudades más afectadas por COVID-19 en nuestro país. Según datos abiertos del Gobierno Vasco, hubo un primer pico de casos confirmados del 19 de marzo al 15 de abril de 2020, y un segundo pico que empezó el 13 de agosto y se prolongó más allá del mes de octubre (Ver *Figura 1*)<sup>1</sup>.

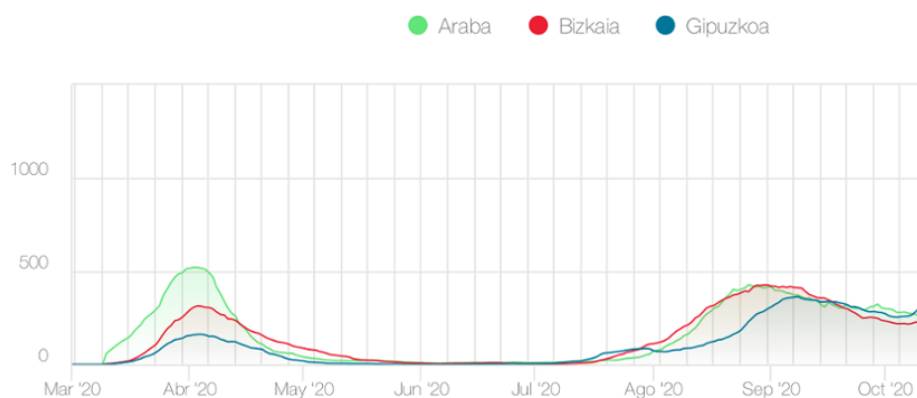


Figura 1: Incidencia acumulada de casos positivos en 14 días en los 3 territorios de la Comunidad Autónoma del País Vasco.

El protocolo de tratamiento de COVID-19 de la OSI Araba, documento en revisión constante, alude a la necesidad de prevenir posibles eventos trombóticos. En este sentido y hasta la instauración del nuevo protocolo actual, se ha recomendado la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis intermedias a todo paciente ingresado con diagnóstico de COVID-19.

Dada la evidencia bibliográfica de tromboembolismo venoso (TEV) pese a profilaxis convencional, desde el Servicio de Hematología se propuso una escala pronóstica basada en el Dímero D (DD) y el Tiempo de Protrombina (TP), con el objetivo de detectar pacientes con alto riesgo de sufrir un TEV en el transcurso de la enfermedad, y poder ofrecerles una profilaxis más agresiva con heparina a dosis terapéuticas. Un score único y novedoso, surgido de la experiencia y la poca evidencia científica al respecto y que, dadas las circunstancias de crisis sanitaria, se ha utilizado en nuestra práctica médica habitual sin haber sido validada.

El objetivo del estudio es estudiar el valor pronóstico de dicha escala, establecer el riesgo según puntos de corte, y optimizar su aplicabilidad a la práctica clínica.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

El año 2020 pasará a la Historia como el año de la Pandemia de la enfermedad hoy mundialmente conocida como COVID-19, tanto por sus consecuencias directas en términos sanitarios, como en sociales y económicos. Desde la identificación de casos de neumonía atípica por un nuevo virus de la familia de los *Coronaviridae* en Wuhan (Provincia de Hubei, China) en diciembre de 2019 <sup>2</sup>, y especialmente desde la declaración de Pandemia Mundial por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de Marzo de 2020 <sup>3</sup>, la comunidad científica se enfrenta a una carrera a contrarreloj por el conocimiento más exhaustivo posible de este microorganismo conocido como 2019-nCoV y su interacción con nuestro organismo. Uno de los aspectos que más interés ha despertado es la alteración de la normal hemostasia asociada a eventos trombóticos.

## 2.1. FISIOPATOLOGÍA

Teniendo en cuenta que la formación de trombos que engloben colonias de microorganismos es una reacción natural esperable, y que algunas enfermedades infecciosas pueden cursar con alteraciones vasculares y de la coagulación como la Coagulación Intravascular Diseminada (CID), se podría pensar que nos encontramos ante el mismo mecanismo de acción ya conocido, pero de una intensidad superior a la vista hasta el momento. Sin embargo, ya sabemos que no comparte fisiopatología con la CID <sup>2</sup>. Este cambio de paradigma pone en valor la necesidad de estudiar la fisiopatología detrás de la COVID-19, de manera que se puedan establecer guías consensuadas de profilaxis y tratamiento de las complicaciones hematológicas mientras se trabaja en la vacunación efectiva a nivel internacional.

Se ha observado que el Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es consecuencia de una reacción inflamatoria notablemente agresiva en muchos pacientes gracias a la afinidad del virus por los receptores de Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), presentes en las células alveolares del pulmón y otros tejidos como el miocardio y el endotelio vascular. La interrupción de la normal unión de los epitelios y endotelios provocada por la interacción virus-receptor, conlleva una respuesta inmune excesiva conocida como “tormenta de citoquinas”, en la que intervienen las Interleucinas 1, 2, 6 (IL-1, IL2, IL6), el Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (G-CSF), el Factor de Necrosis Tumoral alpha (TNF- $\alpha$ ), y el Interferón gamma (IFN $\gamma$ ), entre otros.

Esta respuesta inflamatoria de repercusión local y sistémica da lugar a lo que se está dando a conocer como *inmunotrombosis* <sup>4</sup>, una situación procoagulante desencadenada por la respuesta inflamatoria del sistema inmune y la hipoxia, que cursa con hipercoagulabilidad y endotelio patía. A nivel analítico, esta circunstancia se traduce en un incremento de los valores de Factor de von Willebrand (vWF), Factor Tisular (FT), fibrinógeno, Factor VIII de la coagulación (FVIII), trombina, Dímero D y depósito de fibrina, así como en la activación de células endoteliales, plaquetas, leucocitos y monocitos.

Todo lo anterior favorece eventos macro- y microtrombóticos, de manera que el daño orgánico es sistémico, y el pulmonar en concreto puede deberse no solo a eventos del primer tipo como el TEP, sino también al depósito de microtrombos sobre el endotelio alterado de la microcirculación alveolar <sup>2</sup>.

## **2.2. EVENTOS TROMBÓTICOS:**

Desde la primera ola de la pandemia contamos con publicaciones descriptivas que evidencian un incremento de la prevalencia e incidencia acumulada de eventos trombóticos frente a otras infecciones respiratorias como la gripe, o simplemente frente a la población de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) habitual de años anteriores <sup>5,6</sup>.

En un ensayo de cohortes llevado a cabo en Barcelona durante los meses de marzo y abril de 2020, se objetivó una incidencia de TEP del 2,6% entre los 1.257 pacientes hospitalizados tanto en planta convencional como en UCI, con el diagnóstico de infección por COVID-19, a pesar del tratamiento con dosis profilácticas de HBPM (4.000 UI/24h de enoxaparina) o con dosis altas de profilaxis (100 UI/kg/24h de enoxaparina) si eran considerados de alto riesgo según las guías actualizadas. A modo de referencia, la incidencia de TEP en pacientes críticos por otras patologías ronda el 1,4% <sup>6</sup>.

Una revisión bibliográfica a partir de 16 estudios llevada a cabo en Canadá, incluyendo un total de 1765 pacientes, evidenció una incidencia acumulada de eventos trombóticos venosos de hasta el 49% en personas ingresadas con infección COVID-19 estando, algunos de ellos, debidamente anticoagulados según las guías tromboprofilácticas establecidas en las diferentes localizaciones de Norteamérica y Europa que fueron incluidas. De igual manera que en el caso anterior, los estudios post-mortem han notificado una incidencia de tromboembolismos venosos, entre los que se incluye el TEP, del 58% <sup>5</sup>.

Un estudio observacional más reciente, de noviembre de 2020, llevado a cabo en Massachusetts (Estados Unidos de América) sobre 1.114 pacientes, describió una mayor tasa de trombosis venosa o arterial y eventos cardiovasculares mayores en pacientes ingresados con COVID-19, especialmente en las unidades de UCI, pese a una elevada utilización de trombopprofilaxis (85% de penetrancia aproximadamente). La frecuencia de dichos eventos fue 35.3% y 45.9% respectivamente en pacientes UCI, frente a 2.6% y 6.1% en pacientes ingresados no-UCI. En pacientes ambulatorios la tasa para cualquiera de dichos eventos fue del 0%<sup>7</sup>. Estas observaciones, dejaban la puerta abierta a modificaciones de los protocolos estándar de anticoagulación, pudiendo verse un beneficio de dosis a nivel terapéutico.

### **2.3. ALTERACIONES ANALÍTICAS:**

Como es de esperar en una patología asociada a la activación intensa de la inflamación, marcadores como la Proteína C reactiva (PCR<sup>2</sup>), la procalcitonina, la ferritina sérica o la IL-6 se ven frecuentemente elevados, y han demostrado tener valor pronóstico y de seguimiento del estado proinflamatorio de los pacientes <sup>7</sup>. En concreto, la PCR<sup>2</sup> se ha llegado a observar 3 veces más alta en pacientes fallecidos que en supervivientes (125 mg/L vs. 40 mg/L de media) <sup>8</sup>. La procalcitonina se ha encontrado elevada en pacientes beneficiarios de UCI 3 veces más frecuentemente que en los que han podido ser tratados en planta hospitalaria habitual <sup>9</sup>.

En lo que respecta a la ferritina, niveles por debajo de 30ng/mL se ven en situaciones de déficit carencial de hierro, como la anemia ferropénica. Niveles superiores a 400 ng/mL, pueden tener diferente significado según el resto del perfil férrico y situación clínica del paciente, siendo considerado un importante reactante de fase aguda. Se ha podido establecer una diferencia estadísticamente significativa de valores de ferritina sérica entre casos moderados y severos de 473 ng/mL, y entre supervivientes y fallecidos de 606 ng/mL<sup>10</sup>, lo que sugiere su utilidad pronóstica como factor de riesgo, algo que se ha valorado mediante una análisis de regresión logística multivariable llegándose a observar un área bajo la curva (AUC) de 0,812 para la categorización según severidad de la enfermedad<sup>12</sup>.

Datos del hemograma también han demostrado cierta correlación con la evolución de la infección. Se ha conseguido objetivar que los pacientes con peor evolución y demandantes de servicios de UCI tienen leucocitosis con neutrofilia y se acompaña de trombopenia y linfopenia <sup>7</sup>.

El origen de la trombocitopenia es seguramente multifactorial, consecuencia de alteraciones en la producción a partir de megacariocitos, de la activación mediada por inmunocomplejos, y de su consumo en la formación de trombos. Aunque no se conozca con exactitud el mecanismo detrás de su depleción, su cuantificación es sencilla, y el valor diagnóstico y de monitorización de la misma muy recomendable, dada su utilidad en la identificación de neumonías COVID-19 y en la categorización de la severidad del cuadro <sup>10</sup>. La linfopenia en particular, ha demostrado asociación estadísticamente significativa con severidad de la enfermedad <sup>8</sup>.

### **2.3.1. Parámetros hemostáticos:**

Debido a la fisiopatología trombotica de la infección por COVID-19, los parámetros de coagulación están especialmente alterados en prácticamente la totalidad de los pacientes afectados. El DD, producto de degradación de la fibrina, juega un papel protagonista. Su elevación se ha objetivado en un 46,6% de los pacientes, llegando al 59,6% teniendo en cuenta los casos de enfermedad grave <sup>4</sup>. Y es que este dato ha demostrado ser marcador pronóstico de gravedad en varios estudios, ya que su elevación es mayor, de forma estadísticamente significativa, en pacientes con afectación severa por COVID-19 (0,3 – 0,8 µg/ mL) frente a aquellos pacientes que evolucionan favorablemente (0,2 – 0,4 µg/ mL) <sup>7</sup>.

Datos recogidos al inicio de la pandemia en la región de Wuhan, China, a partir de 191 pacientes, apuntan a que un valor superior a 1 µg/mL de DD en el momento de admisión del paciente, o su aumento progresivo durante el ingreso, también suponen un incremento del riesgo de mortalidad <sup>12</sup>. En un estudio reciente sobre 138 pacientes con diagnóstico de COVID-19, se objetivó una cuantificación de DD 3.5 veces superior en pacientes fallecidos frente a supervivientes <sup>9</sup>.

Otro de los estudios más importantes en este sentido, realizado en China sobre un total de 279 pacientes, demostró que, partiendo del mismo valor de DD al ingreso, aquellos pacientes que en los siguientes días experimentan un incremento de su concentración en sangre, tienen un peor desenlace de la enfermedad que aquellos en los que se consigue normalizar <sup>13</sup>. Una elevación del mismo  $> 1 \mu\text{g/mL}$  ha demostrado ser el mayor predictor independiente de mortalidad <sup>4,8,12</sup>.

Muchos estudios han corroborado posteriormente el valor pronóstico del DD en cuanto a gravedad y mortalidad; pero hasta la fecha pocos han propuesto rangos de gravedad y cifras de corte con valor pronóstico. ¿A partir de qué niveles se considera de alto riesgo? ¿Cuál es el punto de corte del que estamos hablando?

Profundizando en la búsqueda bibliográfica, un estudio observacional retrospectivo muy reciente, llevado a cabo en nuestro país, aporta algo de luz en este aspecto. Estudia una muestra de 52 pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19, estando la gran mayoría de ellos bajo tromboprolifaxis con heparina a dosis estándar o superiores. Se establece que un nivel de  $2000 \mu\text{g/L}$  o superior tiene la máxima sensibilidad en la predicción de eventos de TEP. Del mismo modo, un nivel equivalente o por encima de  $30000 \mu\text{g/L}$ , ha demostrado tener la máxima especificidad para el mismo fin. En cuanto al seguimiento, un incremento igual o superior a  $4000 \mu\text{g/L}$  desde el momento de admisión hasta el valor más alto alcanzado durante el ingreso, también ha demostrado ser un buen predictor para el mismo tipo de evento <sup>14</sup>.

#### **2.4. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO:**

Las diferentes sociedades científicas involucradas en este campo, como la Sociedad Española de Cardiología o la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), han propuesto diversos protocolos de tratamiento en los que se incluye el apartado de profilaxis y terapia antitrombótica <sup>15,16</sup>.



En esa misma línea, la Sociedad Española de Trombosis y Hemorragia (SETH) estableció en el año 2020 las siguientes medidas preventivas: los pacientes ingresados por COVID-19 y sin factores de mayor riesgo de trombosis, recibirían tratamiento profiláctico con HBPM a dosis estándar (40 mg/24h si < 80kg; 60 mg/24h si 80-100 kg; 40 mg/12h si > 100kg en el caso de enoxaparina), ajustada a la función renal.

Aquellos que además tuvieran algún factor de riesgo trombótico, recibirían una dosis de HBPM superior, a dosis intermedias (1 mg/kg/24h enoxaparina), sin alcanzar las dosis terapéuticas si no acontecía un evento trombótico que lo indicase (1mg/kg/12h enoxaparina). En ambos casos, la heparina debería instaurarse de forma precoz y debería mantenerse, por lo menos, hasta el alta. En el segundo grupo, se continuaría con la dosis profiláctica habitual si persistieran los factores de riesgo durante un mínimo de una semana o hasta que se recuperase una movilidad satisfactoria <sup>17</sup>.

#### **2.4.1. Protocolo de tratamiento de la OSI Araba:**

En lo que a nuestro entorno se refiere, Osakidetza y en concreto la OSI Araba, también cuenta con un protocolo de actuación específico y adecuado a nuestra población, disponible en la Intranet <sup>18</sup>, que está en constante revisión.

Deberá realizarse analítica de sangre a todo paciente que ingrese por infección por COVID-19, incluyendo una coagulación completa con DD, fibrinógeno y plaquetas. Estos parámetros, dinámicos, deberán monitorizarse a lo largo del ingreso.

Debido al riesgo trombótico asociado al COVID-19, y a fin de simplificar y dar una respuesta rápida a todas las especialidades, durante el otoño de 2020 nuestro protocolo establecía una tromboprofilaxis a dosis intermedias (1 mg/kg/24h), con Enoxaparina ajustada a peso y función renal, a todos los pacientes ingresados (siempre y cuando no hubiera riesgo) que se debería mantener al alta durante un mes.

Teniendo en cuenta el valor pronóstico ya mencionado del DD, desde el servicio de Hematología y Hemoterapia se propuso una escala (Ver *Tabla 1*), con una puntuación en función de las cifras de DD y TP, con el fin de identificar aquellos pacientes que, por evolución de la infección, tienen un elevado riesgo de sufrir un evento trombótico. En caso de que el recuento sumase más de 5 puntos, se aplicaría una HBPM a dosis anticoagulantes plenas pese a no evidenciarse evento trombótico.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>TP (seg)</b>	14	15	16	≥17
<b>DD (ng/mL)</b>	3500	5000	10000	20000

Tabla 1: escala pronóstica propuesta en la OSI Araba para identificar pacientes COVID-19 positivos con alto riesgo de sufrir un evento trombótico. Se ha sugerido anticoagulación plena, desde un punto de vista biológico, cuando la puntuación sea > 5 puntos.

Si bien todo el estudio gira en torno al riesgo trombótico de la enfermedad por COVID-19 y su tratamiento preventivo, debemos tener en cuenta las complicaciones hemorrágicas que hayan podido ocurrir para poder interpretar y hacer balance, como siempre en el campo de la Hemostasia, del riesgo trombosis/hemorragia. Aunque hasta el momento los casos de hemorragia en los pacientes de COVID-19 son mínimos, se recomienda tener en cuenta estas complicaciones<sup>19</sup>.

## 2.5 MOTIVOS DEL ESTUDIO

Viendo que, a pesar de las medidas tromboprolifácticas y otras terapias intensivas tomadas en hospitales de diferentes regiones, la incidencia de eventos trombóticos y mortalidad general por COVID-19 se mantiene elevada, es innegable la importancia de conocer y cuantificar los mejores marcadores pronósticos con el fin de seleccionar los pacientes de alto riesgo, que se pudieran beneficiar de una terapia anticoagulante más agresiva de la habitual.

La escala de riesgo propuesta por la OSI Araba, es novedosa y pionera, surgida del sentido común y la experiencia del Servicio, con el fin de batallar una crisis sanitaria única donde el papel de la coagulación es determinante, pero sin ninguna evidencia científica, hasta ahora, que la sustente.

Desde el Servicio de Respiratorio de la OSI Araba, y en colaboración con Medicina Interna, UCI y Hematología, se realizó un estudio piloto sobre los pacientes que ingresaron por COVID-19 en la primera ola de la pandemia (marzo – abril de 2020). Se revisó la escala planteada sobre 121 pacientes que contaban con ambas determinaciones analíticas, y se determinó que el punto de corte recomendado de  $>5$  puntos, proporcionaba un valor predictivo positivo (VPP) del 15% para el caso de la combinación  $DD > 5.000$  y  $TP > 16$ ” (Especificidad 0.852, Sensibilidad 0.50), y del 25% (Especificidad 0.722, Sensibilidad 0.40) para la combinación  $DD > 10.000$  con  $TP > 15$ . La conclusión inicial del estudio no logró demostrar una superioridad en capacidad pronóstica frente a la determinación aislada del DD.

Así pues, el objetivo de nuestro estudio es examinar la validez pronóstica de este score para los pacientes diagnosticados de COVID-19 durante la segunda ola de la pandemia, cuando ya se aplicaban medidas tromboprolifácticas según los protocolos establecidos. En caso de validarse, su aplicación afectaría directamente a la práctica asistencial, corroborando la necesidad de una profilaxis antitrombótica más intensiva para aquellos pacientes identificados de “alto riesgo”. Sería una herramienta única hasta el momento y de vital importancia en la crisis sanitaria actual.

### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

#### **3.1. OBJETIVO PRINCIPAL:**

Estudiar el valor pronóstico de la escala propuesta por el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Álava, basada en los valores analíticos de DD y TP, para la aparición de eventos trombóticos en pacientes ingresados con COVID-19.

Se registrará para ello la presencia o no de eventos trombóticos, tanto los venosos (trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP)) como los arteriales (accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM)), que ocurran durante el propio ingreso por COVID-19 o en los tres meses posteriores a la fecha de admisión.

### **3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Describir el perfil del paciente ingresado por COVID-19 (sexo, edad, factores de riesgo cardiovascular, necesidad de UCI) en nuestra Provincia y la tasa de mortalidad en esta segunda ola de la pandemia.
- Estudiar dicha escala, y los parámetros implicados, como marcadores pronósticos de gravedad en pacientes ingresados por COVID-19. Se entenderá por gravedad la necesidad de UCI y/o éxitus por cualquier causa.
- Establecer diferentes puntos de corte para el DD para obtener una máxima sensibilidad como predictor de evento trombótico o pronóstico adverso.
- Estudiar la evolución de otros parámetros hemostáticos y analíticos como la ferritina, el Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE), fibrinógeno y concentración de plaquetas en sangre, durante el ingreso de pacientes con infección por COVID-19, y valorar su correlación con el mal pronóstico de la enfermedad.
- Registraremos la incidencia de sangrado grave durante el ingreso, entendiendo como tal hemorragia que precise soporte transfusional, y analizaremos el motivo de dicha complicación (anemia crónica conocida, hemorragia aguda, cirugía concomitante, etc.).
- Seguimiento durante los 3 meses posteriores al alta para analizar las posibles complicaciones de la infección diferidas en el tiempo (eventos trombóticos, éxitus, empeoramiento de la sintomatología, necesidad de reingreso, etc.)

## **4. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO**

### **4.1. TIPO DE ESTUDIO:**

Se trata de un estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo, a partir de los datos analíticos de pacientes que ingresaron en la OSI Araba con diagnóstico de COVID-19 durante la segunda ola epidémica. Ha sido aprobado por el Comité Ético de la OSI Araba con fecha del 03 de Marzo de 2021 (*Anexo I*).

#### **4.2. ÁMBITO:**

El estudio se realizará en la OSI Araba, perteneciente a Osakidetza, que abarca pacientes tanto de la sede del Hospital Universitario Txagorritxu como del Hospital Santiago; centros de referencia para aproximadamente 260.000 habitantes.

#### **4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO:**

Pacientes con diagnóstico de infección COVID-19 confirmada por PCR que hayan requerido ingreso hospitalario en la OSI Araba, desde el 13 de agosto de 2020 hasta el 20 de Octubre de 2020. Deberán cumplir los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR.
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes menores de edad.
  - Pacientes en los que la infección por SARS-CoV2 no haya podido ser confirmada por técnicas moleculares como la PCR.

Dado el tamaño de la muestra, los plazos de presentación del Trabajo de Fin de Grado (TFG), y la situación de pandemia mundial, se solicitó la exención del Consentimiento Informado, de acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales<sup>21</sup>, que se nos fue concedida con la aprobación por parte del Comité Ético de la OSI Araba.

#### **4.4. MUESTRA:**

Partimos de una base de datos proporcionada por el Sistema de Información Sanitaria (SIS) de la OSI Araba compuesta por los datos de 385 pacientes que, según el algoritmo de búsqueda utilizado, han sido ingresados por COVID-19 en los hospitales de nuestro territorio durante el tiempo establecido para el estudio.

De los 385 pacientes iniciales, 75 fueron descartados. 71 ingresaron por sospecha de infección COVID - 19, pero no tenían diagnóstico confirmado por PCR. 2 fueron excluidos por temporalidad (ingresaron antes del tiempo establecido de estudio) y 2

por localización (eran pacientes de Vizcaya). De manera que finalmente un total de 310 pacientes han sido incluidos en el estudio para su análisis.

#### **4.5. RECOGIDA DE DATOS**

Se han revisado los datos de los pacientes ingresados por COVID-19 en la OSI Araba desde el 13 de agosto hasta el 20 de octubre.

El estudio ha precisado de la realización de las siguientes tareas y obligaciones:

- La investigadora principal, hematóloga especialista, ha solicitado al SIS de la Unidad de Gestión Sanitaria (UGS), la identificación y la extracción de datos de pacientes que ingresaron con diagnóstico codificado de COVID-19 en la franja temporal establecida. El SIS ha provisto de una base de datos pseudoanonimizada al equipo investigador asegurando una separación técnica y funcional entre investigador y quienes la realizan.
- A partir de aquí se han completado los datos clínicos y médicos necesarios según la base de datos, a través de la plataforma Osabide Global.
- La base de datos le ha sido proporcionada a la estudiante, Tamaya Cadiñanos, de forma pseudoanonimizada para el análisis de la información. Se adjunta documento de confidencialidad de la estudiante (*Anexo II*).
- La estudiante ha seleccionado los pacientes a estudio de acuerdo con los criterios de inclusión, analizado los datos, e interpretado los resultados para su redacción final.

#### **4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos registrados en Osabide Global se han volcado a la herramienta de trabajo Excel® para filtrar, completar y organizar la base de datos que se nos ha proporcionado. Para facilitar el trabajo posterior, la mayoría de las variables cualitativas se han codificado de forma numérica. El conjunto de datos se ha trabajado después gracias al equipo de estadística del Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba con el programa SPSS en su versión 23.0 y/o R versión 3.5.

Para perfilar las características generales de la muestra se ha realizado un estudio descriptivo. Las variables categóricas, como el sexo o la existencia de factores de riesgo cardiovascular, se han expresado con el valor absoluto y el porcentaje. Para las variables cuantitativas continuas, como la edad o el valor de DD, se han empleado la media, la mediana, los valores máximos y mínimos, y la desviación estándar.

Se ha empleado el test chi-cuadrado para la comparación de variables categóricas, recurriendo a la corrección de Fisher en caso de que estas no cumplieran criterios, y la t de Student para las variables continuas, empleando su homólogo no paramétrico (test de U de Mann-Whitney) para las variables con distribución no normal.

Para el estudio de la relación de cada una de las variables con la gravedad, entendida como la necesidad de UCI y/o fallecimiento del paciente, se ha establecido un intervalo de confianza (IC) del 95% con un valor  $p < 0,05$  para la significación estadística. Lo mismo se ha comprobado con el desenlace en forma de éxitus, y con la puntuación del score con 5 puntos como límite.

Para el análisis de pruebas diagnósticas, de acuerdo con el objetivo primario del estudio, se ha comprobado la sensibilidad y especificidad de la escala propuesta con una curva ROC, considerando una prueba positiva una puntuación superior a 5 puntos al ingreso. Se ha empleado el índice de Youden para identificar el mejor punto de corte de varios parámetros analíticos, cuyo rendimiento diagnóstico también se ha valorado.

Aquellas variables que hayan demostrado una asociación con la gravedad de la enfermedad, se han empleado para crear un modelo de regresión logística en el que la variable gravedad es dependiente del resto, que son por tanto independientes. Se han generado distintos modelos (en función de las variables continuas y sus categorizaciones) con todas aquellas variables que cumplen criterios de cuasisignificancia ( $p < 0.100$ ). En cada paso del modelo se ha evaluado la

significación de las covariables, eliminando en cada paso la menos significativa, obteniendo un modelo final que cumple con todos los criterios estadísticos, expresando los resultados con los Odds Ratio (OR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%.

#### **4.6.1. Variables principales:**

Son variables tanto cualitativas como cuantitativas. Se evaluará la relación entre las cifras de DD y TP al ingreso (cuantitativa continua) con la aparición de un evento trombótico venoso o arterial (categórica; sí o no).

#### **4.6.2. Variables secundarias:**

Son variables tanto cualitativas como cuantitativas:

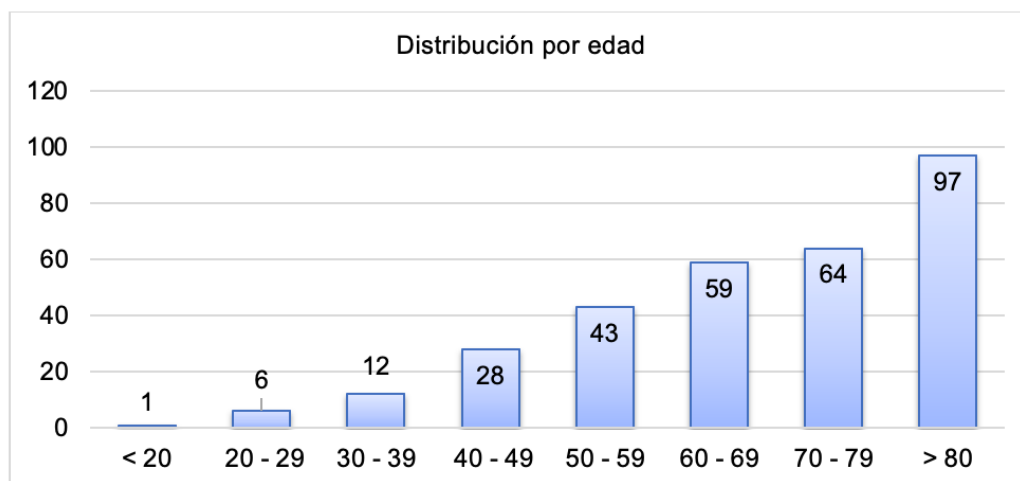
- Para la descripción de la muestra a estudio se ha determinado la existencia o no de factores de riesgo cardiovascular, especificando en los que sí tuvieran riesgo cuál/cuáles poseían: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad, dislipemia, accidente cerebrovascular (ACV) previo, infarto agudo de miocardio (IAM) previo, trombosis venosa previa, neoplasia, cardiopatía y aterosclerosis, tabaquismo y/o síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), otros.
- Los parámetros analíticos adicionales que se recogen son variables cuantitativas continuas: ferritina, ADE, fibrinógeno y plaquetas.
- Relativas al pronóstico adverso de la enfermedad son la necesidad de UCI (sí o no), el desenlace del ingreso (alta o éxito), las incidencias al alta (no; reingreso COVID-19; reingreso no COVID-19; éxito COVID-19; éxito no COVID-19)
- Para la valoración del posible efecto secundario en forma de hemorragia de la tromboprolifaxis, se han empleado las siguientes variables cualitativas: solicitud y realización de la transfusión, motivo de la misma y heparina recibida en estos casos.



## 5. RESULTADOS

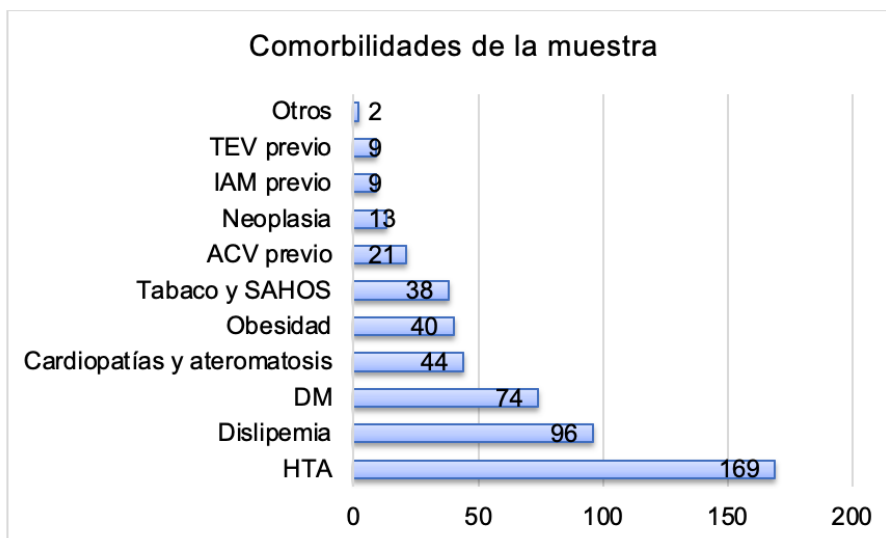
### 5.1. PERFIL CLÍNICO DE LA MUESTRA

De los 310 pacientes finalmente incluidos en el estudio, 137 eran mujeres (44,2%) y 173 eran hombres (55,8%), con una media de edad de 68,33 años y desviación estándar (DE) de 17,30 años. Dividiendo la muestra en rangos de edad, vemos que el más frecuente es el de > 80 años (31,1%) (*Ver Gráfica 1*).



Gráfica 1: Distribución de la muestra por grupos de edad.

En lo que respecta a las comorbilidades, 230 pacientes (74,2%) presentaban alguna de las propuestas. El 54,5% de los 310 pacientes estudiados tenían HTA, lo que hace que sea el factor de riesgo más prevalente, seguido de la dislipemia con un 31% de prevalencia. Un 23,9% de los pacientes tenían DM y el 12,9% obesidad. La existencia de cardiopatía (considerándose como tal la presencia de FA o ser portador de prótesis valvular) o ateromatosis, estaba presente en un 14,2% de las personas. La presencia de factores de riesgo de base neumológica como el tabaquismo o el SAHOS, se ha dado en un 12,3% de los participantes. Y el 4,2% de los pacientes tenían diagnóstico de neoplasia, con el mayor riesgo trombótico que ello implica (*Ver gráfica 2*).



Gráfica 2: Representación de la prevalencia de comorbilidades en la muestra.

El antecedente de evento trombótico previo, tanto arterial como venoso, también ha sido tenido en cuenta. Un 6,8% de las personas sufrieron un ACV previamente, un 2,9% un IAM, y un 2,9% tenían antecedente de tromboembolismo venoso, entendiendo como tal tanto TVP como TEP. Tan solo un 0,6% de los pacientes poseían factor de riesgo distinto a los mencionados, como lo es la toma de anticonceptivos orales combinados o el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

### 5.1.1. Eventos trombóticos

Del total de pacientes estudiados, tratados según el protocolo con heparina en profilaxis a dosis intermedias, tan solo 7 (2,6%) han experimentado un evento trombótico durante el ingreso por infección COVID-19. Esta observación coincide con la de algunos estudios como el de Barcelona de la 1ª ola<sup>6</sup>, pero es considerablemente menor que otras incidencias anteriormente mencionadas que rondan el 50%.

Todos los eventos fueron venosos, no hubo complicaciones arteriales: 4 de ellos en forma de TEP (1,2%), y 3 en forma de TVP en alguna extremidad (0,9%). Todos ocurrieron durante el ingreso, sólo 2 de estos episodios ocurrieron en la UCI, no habiendo constatado complicaciones trombóticas en los tres meses posteriores al alta en ninguno de los casos.

La aparición de un evento trombótico durante el ingreso no se relaciona con un curso grave de la enfermedad, pero sí hay una tendencia a la aparición de trombosis en los casos graves de COVID-19 (3,75% en graves Vs. 2,17% en no graves), incluso a pesar de la baja incidencia de estos eventos ( $p = 0,430$ ). Tampoco ha sido posible establecer asociación con fallecimiento ( $p = 1,0$ ), ni con la obtención de una puntuación alta en la escala propuesta ( $p = 1,0$ ) y es que, ninguno de los 7 pacientes superó los 5 puntos del score.

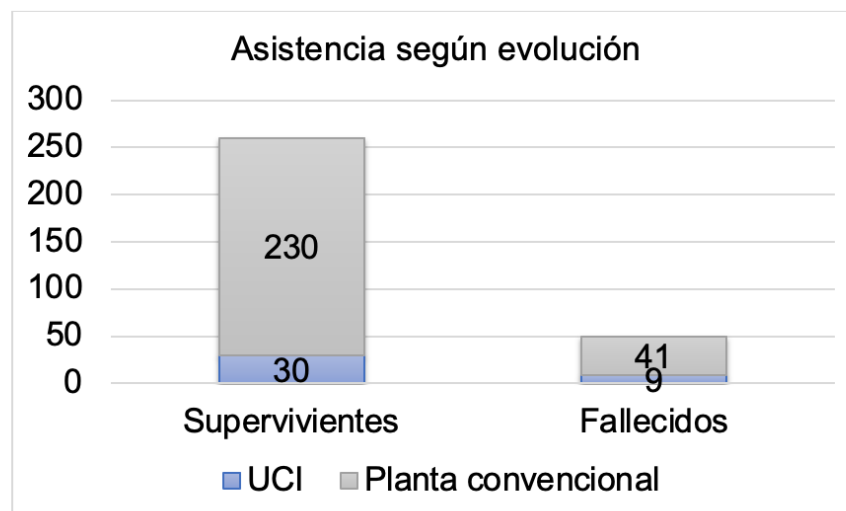
### **5.1.2. Eventos hemorrágicos**

Se hizo solicitud de transfusión para 10 pacientes (3,2%), pero sólo se llegó a transfundir a la mitad (1,6% del total de la muestra). Las peticiones de componentes sanguíneos fueron más frecuentes en los pacientes graves ( $p = 0,021$ ), si bien la transfusión *per se* no llega a establecer dicha asociación.

De las 5 transfusiones, 2 se realizaron en pacientes beneficiarios de UCI y 3 en planta convencional. Sin embargo, sólo una transfusión puede catalogarse como complicación aguda en contexto COVID o profilaxis antitrombótica, ya que los restantes pacientes tenían antecedentes de anemia crónica o tratamiento quimioterápico que la justifique. Si bien los sangrados mayores han sido pocos, sí están descritas complicaciones hemorrágicas menores (hematomas en zona de punción, etc.) que han podido dificultar el manejo diario del paciente, y que seguramente guardan relación directa con la dosis intermedia de heparina.

## **5.2. EVOLUCIÓN DE LOS INGRESOS**

De total de pacientes, 260 (83,9%) fueron dados de alta y los 50 restantes (16,1%) fueron éxitus. De los que fueron dados de alta, la gran mayoría (230 casos), no precisaron ingreso en UCI. Del total de pacientes, 39 (12,6%) precisaron ingreso en UCI en algún momento de la evolución de su infección por COVID-19, y de éstos 30 (76,9%) evolucionaron favorablemente, pero hasta un 23,1% (9 pacientes) fallecieron (*Ver Gráfica 3*).



Gráfica 3: Diferencia del tipo de asistencia recibida en relación a la evolución de los pacientes.

A lo largo del análisis, se considerará “gravedad” o “mal pronóstico” como la necesidad de UCI y/o el éxitus, lo que supone un total de 80 pacientes (25,8%) y como infección “no grave” o con “buena evolución” aquellos casos que han podido ser dados de alta sin haber pasado por la UCI (230 pacientes, 74,2% del total).

Se ha realizado un seguimiento a los pacientes durante los tres meses posteriores a su alta del hospital, pudiendo confirmar que la gran mayoría (92,5%) no tuvieron ninguna incidencia. 14 pacientes reingresaron, pero sólo 4 (1,3% del total de la muestra) lo hicieron por empeoramiento clínico de la propia infección COVID-19; los 10 restantes, reingresaron por motivos ajenos al COVID. Además, hubo un total de 9 pacientes que fallecieron en esos tres meses siguientes al ingreso, pero únicamente 3 pacientes (0,96% del total) murió como consecuencia de la infección; los 6 restantes por causas no atribuibles a la misma.

### 5.3. PARÁMETROS ANALÍTICOS

La activación de la vía extrínseca de la coagulación, expresada en TP, tiene un rango de normalidad entre 11 y 13,5 segundos. La media de nuestros pacientes al ingreso fue de 16,02 ( $\pm$  12,33) segundos, con un valor pico medio de 17,2 segundos.

El rango normal de fibrinógeno en sangre va de 200 mg/dL a 400 mg/dL; la media de nuestros pacientes al ingreso se sitúa en 632,18 ( $\pm$  152,42) mg/dL.

Se considera normal una concentración de plaquetas en sangre entre 150.000 / $\mu$ L y 450.000 / $\mu$ L, por lo que la media de 185.453 ( $\pm$  73.498) / $\mu$ L al ingreso de la muestra no es patológica, si bien hay valores extremos en ambos sentidos.

Para el ADE, medidor de la anisocitosis en sangre, normal entre 10-15%, también se ha registrado el valor más alto del ingreso, obteniéndose una media de 13,11( $\pm$  1,87) %, con un Percentil 75 (p75) de 13,6%, todavía dentro de la normalidad.

La concentración de ferritina en sangre se considera patológica cuando se encuentra fuera de rango (30 - 400 ng/mL). Si bien el 20% de los pacientes carecen de este parámetro, la media del valor máximo alcanzado durante el ingreso (sobre un total de 248 pacientes) es de 1.300,17 ( $\pm$  1.785) ng/mL, con una cifra mínima de 9 ng/mL y máxima de 14.260 ng/mL.

Los valores de DD se han estudiado en dos momentos, al ingreso y a los 7 – 10 días, recopilando también el pico del valor. El valor de normalidad del DD es inferior a los 500 ng/mL. En el total de la muestra, la media en primera instancia se encuentra en los 2.446,89 ( $\pm$  16.897) ng/mL, mientras que al aproximarse a la semana es de 2.894,18 ( $\pm$  10.682) ng/mL, con un incremento poco relevante clínicamente.

## **5.4. ANÁLISIS POR GRAVEDAD**

### **5.4.1. Análisis de gravedad según comorbilidades**

Se ha estudiado la relación de todas las variables recogidas con la gravedad de la enfermedad, entendiéndola como la necesidad de UCI y/o el fallecimiento. A continuación se exponen los resultados de aquellos que han alcanzado la significación estadística empleando los test de Chi cuadrado o T de Student para comparar el grupo grave con el no grave.

La media de edad de los pacientes no graves, aquellos que recibieron el alta sin pasar por la UCI, era de 65,9 ( $\pm$  17,7) años, mientras que la de los graves era de 75,4 ( $\pm$  14) años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

La concomitancia de alguno de los factores de riesgo cardiovascular contemplados con la propia infección, está relacionada con la gravedad ( $p = 0,016$ ). De ellos la DM ( $p = 0,004$ ), el haber sufrido un ACV previo ( $p = 0,009$ ) y el tener una neoplasia activa ( $p = 0,045$ ) demostraron asociación. El haber padecido un IAM previo, se aproxima mucho a la significación ( $p = 0,053$ ). La HTA, siendo el facto más prevalente de todos, no alcanza la significación estadística ( $p = 0,125$ ) (*Ver Tabla 2*).

#### **5.4.2. Análisis de gravedad según parámetros analíticos**

La media de plaquetas al ingreso en el total de la muestra fue 185.453 /dL. La concentración al ingreso en los pacientes graves es de 172.271 ( $\pm$  63.622) /dL Vs. 190.039 ( $\pm$  76.230) /dL en los considerados de bajo riesgo, un descenso significativo ( $p = 0,043$ ) para los más graves. A los 7 – 10 días la diferencia se acentúa, con una media de 249.864 ( $\pm$  102.210) /dL en pacientes de evolución grave Vs. 305.672 ( $\pm$  115.838) /dL en los de menor gravedad ( $p = 0,002$ ). Lo que implica un aumento de la cifra de plaquetas a lo largo del ingreso en todos los pacientes, pero con una media de plaquetas menor en el grupo de gravedad; un descenso al que, aunque estadísticamente resulta significativo, es difícil encontrarle un impacto clínico.

La variación del valor máximo de ADE, con una media en el grupo grave de 13,9 ( $\pm$  1,77) % y en el no grave de 12,8 ( $\pm$  82) %, ha sido de gran significación ( $p < 0,001$ ).

La media global de ferritinemia (N=248) durante el ingreso fue 1.300 ng/mL. La media alcanzada en el grupo grave ha sido de 2.349 ( $\pm$  2.734) ng/mL, mientras que en el no grave ha sido de 943 ( $\pm$  1.120) ng/mL, lo que resulta en una diferencia de 1.406 ng/mL mayor en el grupo de mal pronóstico con una gran significación estadística ( $p < 0,001$ ) (*Ver tabla 3*).

La media del valor de DD al ingreso (N=288), fue 2.446 ng/mL. En los que cursaron con enfermedad grave, la media de DD ha sido de 6.819 ( $\pm$  33.251) ng/mL Vs. 963 ( $\pm$  1.490) ng/mL en los no graves. Esta diferencia de 5.856 ng/mL, mayor en el grupo de mal pronóstico, no ha resultado estadísticamente significativa (p 0,137).

Además del valor de DD en el momento del ingreso, también se calculó la media de DD pico (N = 304), que fue de 3.940 ng/mL. La diferencia media entre los pacientes graves y los que no se consideran como tal es de 7.494 ng/mL, en esta ocasión sí resulta estadísticamente significativo (p = 0,048) (*Ver tabla 3*).

Prácticamente la totalidad de nuestros pacientes, presentaron al ingreso niveles de DD inferiores a los puntos de corte que establece la literatura; de ahí la importancia de conocer en qué momento del ingreso se realizan las diferentes determinaciones analíticas.

Lo mismo se concluye para la media de TP al ingreso, siendo la media en graves de 18,3 ( $\pm$  17,4) seg, y en no graves de 15,2 ( $\pm$  9,96) seg (p = 0,169). (*Ver Tabla 3*).

## **5.5. ANÁLISIS POR FALLECIMIENTO**

### **5.5.1. Análisis de fallecimiento según comorbilidades**

De igual manera, se ha estudiado la relación de todas las variables con el éxito del paciente, dividiéndolos en un grupo de fallecidos y otro de supervivientes.

La edad es estadísticamente superior en el grupo de fallecidos (p < 0,001). La concomitancia de algún factor de riesgo alcanza un valor p de 0,003, siendo en esta ocasión la HTA la que más se asocia con la mortalidad (p = 0,011). También se asocian con una mayor mortalidad, el haber padecido un ACV previamente (p < 0,001), tener una neoplasia activa (p = 0,009) y, rozando el límite de significación, la presencia de cardiopatía o aterosclerosis conocida (p = 0,051) (*Ver Tabla 2*).

### 5.5.2. Análisis de fallecimiento según parámetros analíticos

La media de fibrinógeno al ingreso en el grupo de supervivientes es de 642 ( $\pm$  156) mg/dL, mientras que en el de fallecidos es de 579 ( $\pm$  118) mg/dL ( $p = 0,002$ ).

La media de trombocitemia al ingreso en el grupo de supervivientes es de 189.9194 ( $\pm$  74.823) /dL, en contraposición a la media de 166.004 ( $\pm$  63.357) /dL de los fallecidos, una reducción significativa en éxitus ( $p = 0,024$ ), pero con difícil traducción clínica.

En el caso del ADE, la significación alcanza un valor  $p < 0,001$ , con una media en supervivientes de 12,9% ( $\pm$  1,82%), y de 14,1% ( $\pm$  1,8%) en fallecidos.

La media de ferritina en sangre alcanzada por el grupo de supervivientes ha sido de 1.127 ( $\pm$  1.408) ng/mL, mientras que en el de fallecidos ha sido de 2.390 ( $\pm$  3.105) ng/mL, lo que resulta en un incremento de 1.263 ng/mL en el grupo de éxitus, con significación estadística ( $p = 0,025$ ) (*Ver Tabla 3*).

Ni el TP ni el DD (al ingreso o en el pico) demuestran asociación con mortalidad. (*Ver Tabla 3*).

En las siguientes tablas se resumen las variables significativas y de mayor interés según su asociación con gravedad de la enfermedad y mortalidad:



Condicionantes	No graves (n = 230)	Graves (n = 80)	p valor	Supervivientes (n = 260)	Éxito (n = 50)	p valor
<b>Edad</b>	65.9 (17.7)	75.4 (14.0)	<b>&lt;0.001</b>	65.4 (17.0)	83.3 (9.18)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sexo</b>			0.073			0.419
Mujer	47.4%	35.0%		45.4%	38.0%	
Hombre	52.6%	65.0%		54.6%	62.0%	
<b>Comorbilidades</b>			<b>0.016</b>			0.003
No	29.6%	15.0%		29.2%	8.00%	
Sí	70.4%	85.0%		70.8%	92.0%	
<b>HTA</b>			0.125			<b>0.011</b>
No	48.3%	37.5%		48.8%	28.0%	
Sí	51.7%	62.5%		51.2%	72.0%	
<b>DM</b>			<b>0.004</b>			0.197
No	80.4%	63.7%		77.7%	68.0%	
Sí	19.6%	36.2%		22.3%	32.0%	
<b>ACV previo</b>			<b>0.009</b>			<b>&lt;0.001</b>
No	95.7%	86.2%		95.8%	80.0%	
Sí	4.35%	13.8%		4.23%	20.0%	
<b>IAM previo</b>			0,053			0.163
No	98.3%	93.8%		97.7%	94.0%	
Sí	1.74%	6.25%		2.31%	6.00%	
<b>Neoplasia</b>			<b>0.045</b>			<b>0.009</b>
No	97.4%	91.2%		97.3%	88.0%	
Sí	2.61%	8.75%		2.69%	12.0%	
<b>Cardiopatía y arteriopatía</b>			0.242			0,051
No	87.4%	81.2%		87.7%	76.0%	
Sí	12.6%	18.8%		12.3%	24.0%	

Tabla 2: Asociación de condicionantes con gravedad y mortalidad. Se resaltan aquellos con asociación estadísticamente significativa.

DD, TP y Ferritina	No graves (n = 230)	Graves (n = 80)	p valor	Supervivientes (n = 260)	Éxito (n = 50)	p valor
<b>DD al ingreso (ng/mL)</b>	963 (1490)	6819 (33251)	0.137	994 (1459)	10294 (42144)	0.146
<b>DD pico (ng/mL)</b>	2018 (8041)	9512 (32600)	<b>0.048</b>	2686 (8668)	10634 (40718)	0.184
<b>TP ingreso (seg)</b>	15.2 (9.96)	18.3 (17.4)	0.169	15.0 (9.42)	21.1 (21.4)	0.067
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	943 (1120)	2349 (2734)	<b>&lt;0.001</b>	1127 (1408)	2390 (3105)	<b>0.025</b>

Tabla 3: Asociación de valores de DD, TP y ferritina con gravedad y mortalidad. Se resaltan aquellos estadísticamente significativos.

## **5.6 ANÁLISIS Y VALIDACIÓN DE LA ESCALA**

Se ha evaluado la puntuación obtenida según nuestro score, dependiente de los valores de DD y TP, en el momento del ingreso, al cabo de 7 – 10 días, y con las puntuaciones máximas alcanzadas. La gran pérdida de valores en el 2º tiempo, y la búsqueda de un objetivo pronóstico de la escala, hace que el score calculado en el momento del ingreso sea el más apropiado. Se ha podido aplicar el score al ingreso a un total de 271 pacientes (87,4% de la muestra), y tan sólo el 1,8% ha obtenido una puntuación >5 puntos y, de acuerdo al protocolo de la OSI araba, se considerarían de alto riesgo y por tanto candidatos a recibir una heparina a dosis terapéuticas aun sin evidencia de enfermedad tromboembólica.

### **5.6.1. Análisis del score por comorbilidades**

Se ha estudiado la relación de cada una de las variables con la puntuación obtenida en el score al ingreso, y únicamente la edad y el tener una neoplasia activa se asocian significativamente con una puntuación de “alto riesgo” > 5 ( $p = 0,021$  y  $p = 0,009$  respectivamente). Un dato lógico si tenemos en cuenta que, a partir de los 50 años, el umbral de DD aumenta multiplicando su edad en años por 10; y el estado de hipercoagulabilidad que implica un proceso oncológico, donde el DD se ha planteado incluso como factor pronóstico. El resto de factores (HTA, DM, IAM, etc). no guardaron relación con puntuación alta.

### **5.6.2. Análisis del score por parámetros analíticos**

Respecto a los valores analíticos, como es de esperar, la obtención de un valor elevado de DD al ingreso se asocia a una puntuación > 5 puntos ( $p = 0,043$ ).

### **5.6.3. Análisis del score por gravedad y éxitus**

Un 5,97% de los pacientes con curso grave de la infección obtuvieron puntuación > 5 respecto al 0,49% de los pacientes que evolucionaron favorablemente, una diferencia que resulta estadísticamente significativa ( $p = 0,014$ ). De igual forma, los pacientes que fallecieron también obtuvieron una puntuación alta al ingreso ( $p = 0,002$ ).

#### 5.6.4. Validación de la escala

Cuando se creó el score tenía como objetivo predecir aquellos pacientes con evolución grave de la infección por COVID-19, con riesgo de complicaciones trombóticas, a los que aplicar profilaxis antitrombótica más intensiva de lo habitual. Para validar esta escala se ha considerado que la prueba ha sido negativa cuando se han obtenido  $\leq 5$  puntos y positiva cuando se han alcanzado  $> 5$  puntos (tal y como se consideraron a los pacientes de “alto riesgo” en el Protocolo OSI Araba).

Aunque se ha podido establecer una relación estadísticamente significativa entre el curso grave de la enfermedad y el éxito con una escala  $> 5$ , el valor predictivo de la prueba es muy pobre. Aunque tiene una especificidad, un Valor Predictivo Positivo (VPP) y un Valor Predictivo Negativo (VPN) altos (99.5%, 80% y 76,3% respectivamente), su sensibilidad es tan sólo de un 6%. La curva de ROC refleja una insuficiente AUC de 0,557.

	Graves (éxito y/o UCI)	No graves (alta sin UCI)	Total
$> 5$ pts (alto riesgo)	4	1	5
$\leq 5$ pts (bajo riesgo)	63	203	266
Total	67	204	271

Muchos pacientes que han cursado con enfermedad grave (necesidad de UCI y/o éxito) serían catalogados como “bajo riesgo” por la escala (94% falsos negativos). Se trata de un score que infraestima los pacientes que evolucionan mal y por tanto no tiene validez para predicción del riesgo.

#### 5.7. DD Y FERRITINA: PUNTOS DE CORTE Y VALOR PREDICTIVO

Tras concluir que la escala propuesta para estimar los pacientes de riesgo no es una herramienta útil, se han buscado diferentes alternativas que nos permitan predecir los pacientes que evolucionarán mal durante su ingreso.

El estudio se ha centrado principalmente en el DD y la ferritina, las dos determinaciones que, según datos propios, han mostrado una mayor correlación con gravedad.

### **5.7.1. Puntos de corte para el DD**

El interés pronóstico de la cuantificación de DD predomina en el momento que el paciente ingresa en el hospital, en su primera analítica, con la intención de poder predecir su evolución, actuar con premura, y poder adelantarnos a posibles complicaciones. En ese momento el Percentil<sub>75</sub> de los 288 pacientes para los que tenemos el dato registrado se sitúa en los 1.150 ng/mL.

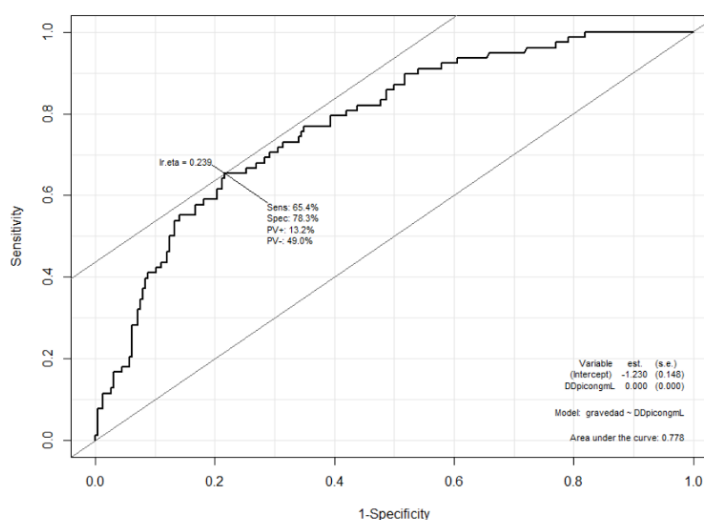
Así pues, con el fin de predecir una mala evolución del paciente, se ha establecido un punto de corte para el DD basado en los valores que tienen los pacientes en el momento que ingresan (N = 288); sin bien hay que recordar que el DD al momento del ingreso no se correlacionó con gravedad. Se registraron los DD obtenidos a la semana del ingreso, pero no se ha podido establecer un punto de corte en dicho periodo, debido a una gran pérdida de datos; sólo 153 pacientes disponían de un DD a los 7-10 días del ingreso, una cifra muy inferior y que impediría su comparación.

El mejor punto de corte de DD al ingreso, según el Índice de Youden, ha sido de 559 ng/mL, prácticamente el umbral de normalidad de DD (500 ng/mL), con una sensibilidad y especificidad del 75% y 47,8% respectivamente. Con un VPP de 33%, y un VPN de 84,6%. Un DD al ingreso  $\geq 559$  ng/mL asociaría un curso grave de la infección por COVID-19 ( $p = 0,001$ ) y una mayor mortalidad ( $p = 0,019$ ), con un AUC de 0,666, superior a lo alcanzado con la escala inicialmente propuesta.

Para establecer el mejor punto de corte de DD que se correlacione con gravedad de la infección o mortalidad por COVID-19, hemos tomado el DD pico alcanzado por el paciente a lo largo del ingreso, independientemente de en qué momento lo alcanzara (N= 304), que es cuando el DD demostró relación con gravedad de la infección.

Hay que tener en cuenta que este punto de corte no tiene una aplicación predictiva en la práctica médica, ya que el clínico no sabe si el valor DD que tiene el paciente en un momento dado es su valor pico.

En este contexto, el índice de Youden calcula un punto de corte de DD pico de 1.465 ng/mL. Considerando gravedad aquellos que alcancen o superen este valor, el umbral tendría una sensibilidad y especificidad del 65,4% y 78,3% respectivamente, asociando un VPP de 51% y VPN de 86,8%. El 32,9% (100) de los pacientes superan el punto de corte. Un DD pico  $\geq 1.465$  ng/mL asociaría un curso grave de la infección por COVID-19 ( $p < 0,001$ ) y una mayor mortalidad ( $p < 0,001$ ). Logramos obtener un AUC de 0,778, considerablemente mejor que la obtenida con el punto de corte de DD al ingreso.

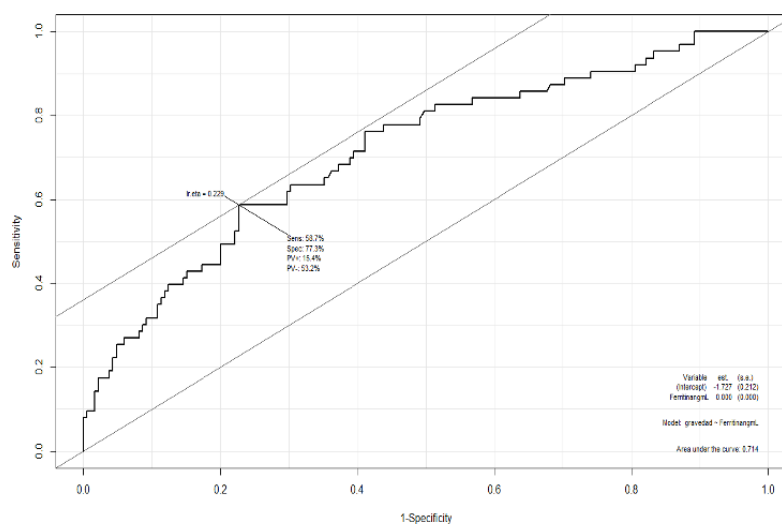


Gráfica 4: Representación de Curva ROC y AUC del mejor punto de corte de DD pico para predicción de gravedad (1.465 ng/mL).

### 5.7.2. Punto de corte para la ferritina

La ferritina es un parámetro que no todos los pacientes tienen medido al ingreso, y mucho menos de forma rutinaria a la semana; de manera que se ha utilizado el máximo valor obtenido durante el ingreso para establecer un punto de corte.

El índice de Youden estima un umbral de ferritina de 1.146 ng/mL. Considerando gravedad aquellos que obtengan valores iguales o superiores a este umbral, contaría con una sensibilidad de 58,7% y una especificidad de 77.3%, con un VPP de 46,8% y un VPN de 84,6%. En esta ocasión, el AUC resulta 0,714 (Ver Gráfica 5).



Gráfica 5: Representación de curva ROC y AUC del mejor punto de corte de ferritina para predicción de gravedad (1.146 ng/mL).

En la siguiente tabla se recoge el grado de asociación de cada uno de estos nuevos puntos de corte con la gravedad de la enfermedad y el fallecimiento:

Mejores puntos de corte	No graves (n = 230)	Graves (n = 80)	p valor	Supervivientes (n = 260)	Éxitus (n = 50)	p valor
<b>DD 559 (ng/mL) ingreso</b>			<b>0.001</b>			<b>0.019</b>
< 559 ng/mL	47.8%	25.0%		45.0%	26.0%	
≥ 559 ng/mL	52.2%	75.0%		55.0%	74.0%	
<b>DD 1465 (ng/mL) pico</b>			<b>&lt;0.001</b>			<b>&lt;0,001</b>
< 1465	86,8%	13,2%		90,2%	9,8%	
≥ 1465	49,0%	51,0%		72,0%	28,0%	
<b>Ferritina 1146 (mg/dL)</b>			<b>&lt;0.001</b>			<b>0.008</b>
< 1146	77.3%	41.3%		71.5%	47.1%	
≥ 1146	22.7%	58.7%		28.5%	52.9%	

Tabla 4: Asociación de los mejores puntos de corte de DD al ingreso, DD pico y ferritina con gravedad y mortalidad. Se resaltan aquellos estadísticamente significativos.

### **5.7.3. Combinación de DD y ferritina**

Se ha estudiado la relación entre los mejores puntos de corte obtenidos para ambos parámetros, combinando por tanto el de DD pico (1.465 ng/mL) y el del valor máximo de ferritina durante el ingreso (1.146 ng/mL). El 10,3% de los pacientes superaron ambos puntos de corte, lo que supone mayor gravedad de la infección de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Por otro lado, en un intento de extrapolación, hemos combinado el valor de la ferritina con el punto de corte de DD de 3.000 ng/mL sugerido por la literatura, y tan solo un 1,7% de nuestros pacientes superan ambos. Esta combinación no se relaciona con mayor gravedad en nuestra muestra ( $p = 0,089$ ).

## **5.8. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA**

Se han empleado modelos de regresión logística para estudiar cómo contribuye cada variable independiente a la gravedad de infección por COVID-19 o al mal desenlace.

### **5.8.1. Modelo 1**

Se han incluido cuatro variables que resultaron estadísticamente significativas. La DM ha obtenido una OR de 3,53 (IC 1,75;7,13) por lo que, a igualdad de condiciones, el paciente con DM tiene un 3,53 veces más de probabilidad de que la enfermedad sea grave. Para el antecedente de ACV previo, la OR es de 4,47 (IC 1,5;3,32). La ferritina ha obtenido una OR de 1,001 (IC 1;1,001), cabe destacar cómo la probabilidad de evolución grave se multiplica por 1,001 por cada unidad de ferritina que aumenta su concentración en sangre. De igual forma se interpreta en el caso del ADE, con una OR de 1,18 (IC 1,02;1,38).

El Modelo1 se ha sometido un estudio de la bondad de ajuste mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow, en la que se ha obtenido un valor  $p = 0,073$  por lo que se considera adecuado ( $p > 0,05$ ). Este modelo explica el 20,5% de la variación de la variable dependiente.

### 5.8.2. Modelo 2

Se ha propuesto un segundo modelo sustituyendo las variables cuantitativas continuas de DD y ferritina, por las categóricas con su mejor punto de corte, con un total de cuatro variables incluidas. La DM ha obtenido una OR de 2,65 (IC 1,27;5,53), el haber tenido un ACV previo una OR de 5,65 (IC 1,74;18,39), el tener un valor de DD pico  $\geq 1.465$  ng/mL una OR de 6,54 (IC 3,22;13,3) y un valor de ferritina  $\geq 1.146$  OR de 6,95 (IC 3,36; 14,37).

En esta ocasión el Modelo 2 ha obtenido un valor  $p = 0,718$  en la prueba de Hosmer y Lemeshow, y explica el 26,2% de la variación de la variable gravedad; por lo que estadísticamente resultaría superior que el Modelo 1.

## 5.9. NUEVAS ESCALAS PARA PREDICCIÓN DE RIESGO

Teniendo en cuenta que el score incluido en el protocolo de tratamiento COVID-19 de la OSI Araba no ha resultado válido, y en vistas a los resultados obtenidos en el estudio (factores clínicos del paciente, puntos de corte de DD y ferritina, y Modelo 2 de regresión logística), se han propuesto 2 escalas diferentes. Estas combinan comorbilidades médicas y parámetros analíticos, con el fin de estratificar y predecir mejor aquellos pacientes que puedan tener una evolución grave de la enfermedad.

### 5.9.1. Escala 1

Edad < 70 años	DM	ACV previo	Neoplasia activa	DD 500 – 1.500	DD $\geq$ 1.500	Ferritina 300 – 1.150	Ferritina $\geq$ 1.150
1 pto	1 pto	1 pto	1 pto	1 pto	2 ptos	1 pto	2 ptos

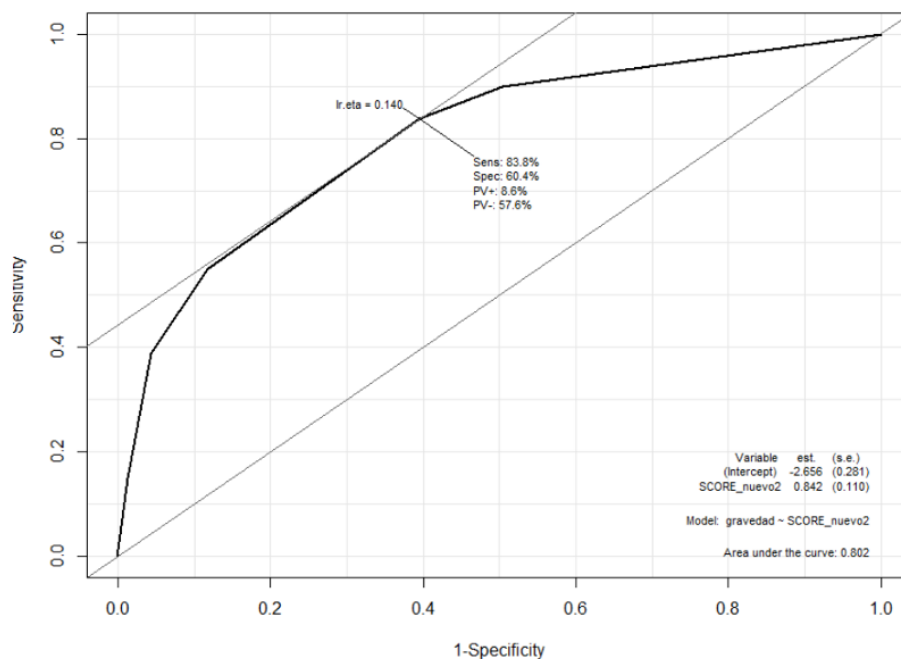
Empleando el índice de Youden, el mejor punto de corte para predecir gravedad es de 2 puntos. 95 de los 310 pacientes (30,7%) obtienen una puntuación inferior, y los 215 restantes (69,3%)  $\geq 2$  puntos. La puntuación más habitual es, precisamente, de 2 puntos (N = 85; 27,4%). Con esta escala se alcanza una sensibilidad y VPN de 95% y 95,8% respectivamente, con una especificidad de 39,6% y un VPP de 35,4%; y permite obtener un AUC de 0,715.



### 5.9.2. Escala 2

DM	ACV previo	Ferritina $\geq 1.146$ ng/mL	DD pico $\geq 1.465$ ng/mL
1 pto	1 pto	2 ptos	2 ptos

Se ha planteado en base a las variables recogidas por el modelo 2 de regresión logística. Empleando de nuevo el índice de Youden, el mejor punto de corte para predecir gravedad es, nuevamente, de 2 puntos. 152 (49%) pacientes de los 310 estudiados obtienen una puntuación  $< 2$  ptos, y los restantes 158 (51%) igualan o superan esta puntuación. Se alcanza una sensibilidad y VPN de 83,8% y 57,6% respectivamente, con una especificidad de 60,4% y un VPP de 8,6%. Finalmente, se llega a obtener una AUC de 0,802 para la predicción de gravedad.



Gráfica 6: Representación de curva ROC y AUC de la escala pronóstica de gravedad con DM, ACV previo, mejor punto de corte de ferritina (1.146 ng/mL) y mejor punto de corte de DD pico (1.465 ng/mL).

Si bien esta escala es la de mayor valor estadístico y la que mejor AUC obtiene de todas las propuestas, su implicación práctica es mejorable. El interés clínico sería identificar pacientes de alto riesgo, lo cual se consigue con una sensibilidad considerablemente alta, a costa de clasificar como graves a muchos pacientes que tendrían una buena evolución, lo que se refleja en el bajo VPP.

## 6. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Se ha estudiado un total de 310 pacientes ingresados en la OSI Araba durante la 2ª ola de la pandemia COVID-19. La mediana de edad de nuestros pacientes es de 70 años, con un mayor porcentaje de población anciana > 80 años, compatible con el envejecimiento de la población vasca de las últimas décadas y acorde con la literatura publicada. La distribución por sexo ha resultado ser muy equitativa (137 mujeres Vs. 157 hombres). El 74,6% de los pacientes tenían alguna comorbilidad asociada.

De total de pacientes, 230 (87,4%) fueron dados de alta sin pasar por la UCI, 39 (12,6% del total) precisaron ingreso en UCI, y 50 (16.1% del total) murieron. La mortalidad de los pacientes que precisaron cuidados intensivos fue del 23,1%.

Los pacientes con evolución grave de la enfermedad eran de mayor edad (media 75,4 años), tenían mayor prevalencia de DM OR de 2,65 (IC 1,27;5,53), más pacientes habían sufrido un ACV previo OR de 5,65 (IC 1,74;18,39), y tenían una neoplasia activa. Se observó una tendencia de los pacientes con HTA y antecedente de IAM a sufrir una mayor gravedad por COVID-19. Prácticamente los mismos parámetros se relacionan también, de forma significativa, con mayores tasas de éxitus. Todas estas comorbilidades son muy similares a las descritas en la literatura, si bien el sexo masculino o el tabaquismo, en nuestro caso, no ha cobrado significancia estadística.

La incidencia de eventos trombóticos en los pacientes ingresados por COVID-19 (2,6%) es muy inferior a lo observado en otros estudios observacionales. Si bien la trombogenicidad del virus está documentada, estos resultados se justifican teniendo en cuenta que la totalidad de los pacientes estaban en tratamiento con heparina a dosis intermedias. Además, es conocido que la propia situación asistencial y fragilidad de los pacientes, hizo que anteriormente se realizaran menos pruebas diagnósticas (AngioTAC, etc.) que actualmente. No hay que olvidar que la N pequeña dificulta la extracción de conclusiones con valor estadístico.

Las complicaciones hemorrágicas graves derivadas de esta profilaxis, establecida por defecto a todos los pacientes al ingreso, fueron prácticamente nulas; aunque sí se notificaron sangrados menores que dificultaron el manejo práctico del paciente.

Varios parámetros analíticos han demostrado asociación con gravedad de la enfermedad. Cabe destacar la ferritina, con un ascenso significativo en graves ( $p < 0,001$ ) y en fallecidos ( $p = 0,025$ ). El DD pico también se correlaciona con gravedad de la enfermedad ( $p = 0,048$ ), sin embargo, valores altos de DD en el momento del ingreso, no han demostrado asociación ni con gravedad ni con mortalidad.

Cuando se estudia el DD y el TP dentro de la escala de riesgo de la OSI Araba, sí que el score se asocia a gravedad y mortalidad de forma significativa, sin embargo, se concluye que no es una herramienta útil para predecir el riesgo de mala evolución o gravedad de un paciente COVID-19. Su baja sensibilidad y AUC sugieren que los puntos de corte empleados para dar puntuación son excesivamente elevados, haciendo que la mayoría de pacientes obtengan puntuaciones bajas, infraestimando los pacientes de alto riesgo. Dada su falta de validez, se han buscado diferentes alternativas (nuevos puntos de corte y escalas personalizadas) que nos permitan predecir los pacientes que evolucionarán mal durante su ingreso.

Es remarcable el valor de la ferritina, donde un nivel  $\geq 1.146$  ng/mL se asocia de forma estadísticamente significativa tanto a gravedad [OR de 6,95 (IC 3,36; 14,37)] como a fallecimiento y que sugiere un importante valor predictor, con un AUC 0,714. Si bien está en consonancia con la bibliografía revisada, en nuestro estudio la ferritina cobra un papel importante. Sería interesante establecer su análisis de forma unánime y secuencial al ingreso y a la semana para un mejor seguimiento de su incremento y valores predictivo.

Cabe destacar que prácticamente la totalidad de nuestros pacientes presentaron niveles de DD inferiores a los puntos de corte que establece la literatura; se ha establecido un punto de corte al ingreso de 559 ng/mL, mientras que el de DD pico ha resultado en 1.465 ng/mL. Este último, tiene una OR de 6,54 (IC 3,22;13,3) y arroja un AUC 0,778. Estos resultados deben entenderse e interpretarse en base a dos aspectos importantes:

Por un lado, la heparina a dosis altas que recibió nuestra población, que inhibe en gran medida la producción de fibrina, podría influir en los niveles de DD que son, precisamente, un producto de degradación de fibrina (disminuyendo el valor DD de forma generalizada).

Por otro lado, es de gran relevancia conocer en qué momento del ingreso se realizan las diferentes determinaciones analíticas con las que se realizan los estudios, cosa que no siempre se especifica. En nuestro caso, el punto de corte de DD que obtenemos al ingreso es prácticamente el umbral de normalidad de este parámetro, mientras que si nos centramos en el punto de corte según el DD máximo, es 3 veces superior. Únicamente el DD pico ha demostrado asociación estadística con evolución desfavorable de la infección, sin embargo, sería el DD obtenido al ingreso el que tendría mayor aplicación pronóstica en la práctica médica.

El estudio combinado de los mejores puntos de corte para los valores máximos de DD y ferritina, se relacionan con un peor y más difícil curso de la enfermedad ( $p < 0,001$ ).

También se han propuesto diferentes escalas que otorgan puntuación en función de comorbilidades y parámetros analíticos, obteniendo una mejoría notable de la sensibilidad (del 6% de la inicialmente propuesta, al 80% de la final) y del AUC hasta 0,802; si bien su aplicación clínica es mejorable, ya que su bajo VPP hace que se sobreestime el número de pacientes graves.

Esto podría ser, por tanto, un punto de partida para futuros estudios, que se centren en crear y validar escalas de utilidad en la práctica diaria, otorgando diferente puntuación a las variables en función de su peso estadístico de asociación.

A fecha 11 de marzo de 2021, se modificaron las indicaciones de profilaxis tanto para pacientes ambulatorios como para ingresados. Para estos últimos, se indica anticoagulación a dosis profilácticas estándar en todos los casos, y a dosis intermedias según determinados supuestos (entre los que se encuentra un valor de  $DD > 3000$  ng/mL). Este protocolo está en constante revisión y estudios como el presente, que incluyen diferentes variables y puntos de corte adecuados a nuestra población, pueden tener un gran valor clínico y pronóstico importante en la lucha contra la pandemia.

## **7. SESGOS Y LIMITACIONES:**

Tratándose de un estudio retrospectivo, la información se obtiene de una fuente de información preexistente que, aunque de entrada está recogida según un mismo formulario, deja lugar a que se disponga de datos incompletos con el potencial sesgo de información o factores de confusión que ello conlleva. Esto es predominante en los datos analíticos menos habituales a lo largo del ingreso.

En el momento de la conclusión de este trabajo, el protocolo de actuación para pacientes enfermos de COVID-19 es diferente al empleado al planteamiento del mismo, haciendo que la repercusión de nuestro estudio se vea modificada a una evaluación retrospectiva de la modificación del protocolo de tratamiento.

## **8. CONFLICTO DE INTERESES**

La estudiante de Medicina y los investigadores participantes declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses, así como apoyo financiero, que pudiera sesgar los resultados obtenidos.

## 9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Covid E. Euskadiko udal mapa interaktiboa. [citado 18 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://www.geo.euskadi.eus/covid-19-euskadi/s69-geodir/es/>
2. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 1 de agosto de 2020;46(8):1603-6.
3. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. [citado 12 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
4. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva.* 17 de junio de 2020.
5. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* agosto de 2020;192:152-60.
6. Benito N, Filella D, Mateo J, Fortuna AM, Gutierrez-Alliende JE, Hernandez N, et al. Pulmonary Thrombosis or Embolism in a Large Cohort of Hospitalized Patients With Covid-19. *Front Med [Internet].* 25 de agosto de 2020 [citado 13 de octubre de 2020];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7477312/>
7. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* noviembre de 2020;76(18):2060-72.
8. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta.* 1 de noviembre de 2020;510:475-82.
9. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* junio de 2020;95:304-7.

10. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 25 de junio de 2020;58(7):1131-4.
11. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 20 de agosto de 2020;1-11.
12. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 19 de octubre de 2020 [citado 24 de marzo de 2021];34(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7595919/>
13. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clínica*. 28 de agosto de 2020;155(4):143-51.
14. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 4 de junio de 2020;135(23):2033-40.
15. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol*. 2020;190(1):e24-7.
16. Rodríguez-Sevilla JJ, Rodó-Pin A, Espallargas I, Villar-García J, Molina L, Pérez Terán P, et al. Pulmonary Embolism in Patients With Covid-19 Pneumonia: The Utility of D-dimer. *Arch Bronconeumol*. noviembre de 2020;56(11):758-9.
17. Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. Recomendaciones de consenso SEDAR-SEMICYUC sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección por COVID-19. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2020;67(7):391-9.
18. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. septiembre de 2020;73(9):749-57.

19. Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19\_2020-04-29.pdf [Internet]. [citado 12 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19\\_2020-04-29.pdf](https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf)
20. Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan M-P, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost.* diciembre de 2020;120(12):1597-628.
21. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. [Internet]. 3/2018. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2018/12/06/pdfs/BOE-A-2018-16673.pdf>