

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**Influencia de la pandemia COVID en la incidencia de
Tromboembolismo Pulmonar atendido en el Departamento de Salud
del Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante.**

Autor/a: Sánchez Álvarez, Judith del Mar

Tutor: Prof. Luis Hernández Blasco

Servicio de Neumología HGUA.

Curso académico: 2021/2022

Convocatoria: 25-05-2022

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract
2. Introducción
 - 2.1 Hipótesis.
 - 2.2 Objetivos del trabajo.
3. Material y métodos.
 - 3.1 Descripción del estudio.
 - 3.2 Método de muestreo.
 - 3.3 Descripción de las variables.
 - 3.4 Criterios de inclusión y exclusión.
 - 3.5 Análisis estadístico de los datos.
4. Resultados.
 - 4.1 Análisis descriptivo.
 - 4.2 Análisis comparativo.
5. Discusión.
 - 5.1 Limitaciones del estudio.
6. Conclusión.
7. Bibliografía.
8. Tablas y figuras.
9. Anexos.

1. RESUMEN

La pandemia mundial declarada en marzo de 2020 por el virus SARS CoV-2 ha supuesto una sobrecarga asistencial para los sistemas sanitarios, colapsando la atención hospitalaria y deteriorando la calidad de ésta. Este patógeno presenta la capacidad de desarrollar un cuadro multisistémico potencialmente mortal en un porcentaje nada desdeñable de los pacientes. En los casos más graves, produce insuficiencia respiratoria aguda severa secundaria a una neumonía bilateral, tormenta de citoquinas y fenómenos tromboembólicos. En una revisión sistemática reciente, la incidencia global de ETEV en pacientes hospitalizados por COVID-19 se ha estimado en torno al 17%.

Durante el año 2020 (pandemia) nos hemos preguntado si se ha producido un aumento en el número de pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) respecto al 2019 (prepandemia) en el Departamento de Salud de Alicante en el contexto de la epidemia. Por ello, la hipótesis es si, en el contexto de la pandemia, ha variado la incidencia y forma de presentación de los pacientes con TEP en nuestro Hospital.

En este estudio se propone, como objetivo principal, comparar si existe un aumento significativo de casos de TEP de forma global, y como objetivo secundario, analizar si éste presenta relación con la infección SARS-COV2.

Como resultados, hallamos un aumento de eventos de TEP de forma global y asociado a enfermedad por COVID-19, ambos estadísticamente significativos. Aunque se ha observado un mayor número de casos de TEP no-COVID en el periodo periconfinamiento, no se han encontrado diferencias significativas.

Palabras clave: Tromboembolismo pulmonar; SARS CoV-2; COVID-19; Enfermedad Tromboembólica Venosa; Pandemia; Estudio de cohortes.

ABSTRACT

Global pandemic declared in March 2020 by the SARS CoV-2 virus has meant an overload of care for health systems, collapsing hospital care and deteriorating its quality. This pathogen has the ability to develop a life-threatening multisystem in a not negligible percentage of patients.

In the most serious cases, it produces severe acute respiratory failure secondary to bilateral pneumonia, cytokine storm and thromboembolic phenomena. In a recent systematic review, the overall incidence of ETEV in hospitalized COVID-19 patients has been estimated at around 17%.

During the year 2020 (pandemic) we have wondered if there has been an increase in the number of patients with pulmonary thromboembolism (PTE) compared to 2019 (pre-pandemic) in the Health Department of Alicante in the context of the epidemic. Therefore, the hypothesis is whether, in the context of

the pandemic, the incidence and form of presentation of patients with PTE in our Hospital has varied.

In this study we propose, as a main objective, if there is a significant increase in PTE's cases in a global way, and as a secondary objective, to analyze if it is related to the SARS-Cov2 infection.

As a result, we found an increase in PTE's events globally and associated with COVID-19 disease, both statistically significant. Although a higher number of cases of periconfine non-COVID PTE cases have been observed, no significant differences have been found.

Keywords: Pulmonary Embolism; SARS CoV-2; COVID-19; Venous Thromboembolic Disease; Cohort Study.

2. INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, las Autoridades Chinas comunicaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) varios casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan (provincia Hubei); confirmando, una semana más tarde, la existencia de un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

El 11 de marzo de 2020, la OMS reconoció oficialmente la enfermedad COVID-19 (CoronaVirus Dis 2019), declarando como pandemia el brote del

nuevo coronavirus, (Figura 1) que abarca un heterogéneo abanico de cuadros clínicos, desde los casos asintomáticos hasta procesos respiratorios agudos y neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio, shock séptico, inmunotrombosis y fallo multiorgánico, pudiendo desencadenar la muerte. (Figura 2)

Como ocurre en otros brotes de la familia de los coronavirus, este virus causa diversas manifestaciones, cuyas características clínicas más frecuentes son fiebre, tos seca y astenia que puede progresar en ocasiones a un estado inflamatorio sistémico, con disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y fallo multiorgánico (1); pero además están presentes otros síntomas menos frecuentes pero más específicos como anosmia, ageusia, odinofagia y síntomas gastrointestinales. Como datos de laboratorio frecuentes, destacan la linfopenia y el aumento del dímero D, presentes en la mayoría de pacientes graves con neumonía. (2)

En esta enfermedad se han propuesto dos procesos patológicos superpuestos; uno provocado por el propio virus y el otro relacionado con la respuesta del huésped. En primer lugar, se produce una fase replicativa, que duraría 7-10 días; seguida de una fase inflamatoria en la que puede ocurrir el daño pulmonar (Figura 3).

Tras seis olas de esta pandemia, se conoce que las complicaciones más graves, como la sepsis, la insuficiencia respiratoria hipoxémica o el distrés,

sucedan entre los días 8 y 12 tras el inicio de los síntomas, dato que nos aporta información pronóstica de la COVID-19.

Los datos epidemiológicos a 5 de mayo de 2022, encontrándonos en la sexta ola de esta pandemia, son: 513.384.685 casos confirmados de COVID-19, incluyendo 6.246.828 muertes, a nivel mundial, según la OMS. Con un total de 11.562.157.794 vacunados. De los cuales, 216.092.321 casos corresponden a Europa, con 1.993.019 muertes. En España se han detectado, desde el 3 de enero de 2020 hasta el momento, 11.953.481 casos confirmados con 104.668 fallecidos. (3)

Estudios previos han demostrado un incremento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), debido a la coagulopatía que parece provocar la COVID-19 que condiciona un estado de hipercoagulabilidad e hipoxemia; y a los propios factores de riesgo del paciente (edad, obesidad, historia previa de trombosis...)(4); a lo que se suma la inmovilización derivada de la enfermedad.

Asimismo, la pandemia puede haber tenido consecuencias no deseadas asociadas con cambios en el comportamiento de búsqueda de atención médica, la paralización de los procesos quirúrgicos programados, o en el cese de actividad física debida al confinamiento, lo que podría afectar en la prevención y tratamiento de la ETV en pacientes sin infección por COVID19.

La asistencia clínica diaria en el Servicio de Neumología de nuestro Departamento de Salud 19 nos daba la impresión de que en el último año de pandemia, se había atendido un mayor número de pacientes con TEP que en años previos, y que dicho aumento no parecía atribuirse exclusivamente a los pacientes atendidos con infección COVID19, a pesar de que la suspensión de otros factores de riesgo clásicos de ETV durante el período pandémico (cirugías programadas, accidentes de tráfico,...) debería condicionar un menor número de casos de ETV.

2.1. Hipótesis:

¿Es verdad que la pandemia COVID19 ha variado la incidencia y las características clínicas de los pacientes con TEP atendidos en nuestro Departamento de Salud?

2.2. Objetivos:

- Nuestro objetivo principal es comparar la incidencia de casos diagnosticados de TEP en el departamento de Salud 19 durante la pandemia (de 15-Febrero-20 al 15-Febrero-21) con respecto al año previo a ésta (del 15-Febrero-2019 al 14-Febrero-2020) y analizar si existe un aumento significativo del número de casos atendidos en estos dos periodos.

- Si durante el periodo pandémico existe un aumento significativo del número de casos, analizar si existe una relación directa con la infección por COVID19 que justifique dicho incremento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Descripción del estudio

Se ha realizado un estudio de cohortes observacional y retrospectivo en el Hospital General Universitario de Alicante, revisando todos los pacientes ingresados entre el 14 de febrero de 2019 y el 31 de diciembre de 2021 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante (HGUA), con diagnóstico al alta de embolia pulmonar y se han establecido dos grupos iniciales de pacientes: Periodo pandémico (de 15 de febrero-20 al 15-Febrero-21) con respecto al año previo a este o periodo pre pandémico (del 15-Febrero-2019 al 14-Febrero-2020). Durante el periodo pandémico se ha efectuado una sub-clasificación en pacientes con infección COVID19 y no infectados.

Aunque inicialmente se planteó realizar el estudio comparando 2 años consecutivos iguales, dado que se han sucedido las olas pandémicas durante el año 2021, se decidió finalmente incluir los pacientes diagnosticados de TEP entre el 16-febrero-2021 y el 31-diciembre-2021.

3.2. Método de muestreo

Los criterios de selección han sido los siguientes:

- Pacientes ingresados en el HGUA entre el 14/Feb/19 y el 31/diciembre/21 con diagnóstico al alta de embolia pulmonar comprobada mediante prueba de imagen.
- PCR COVID19 positiva en exudado nasofaríngeo o en otra muestra válida (para el grupo de los COVID+).

A partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) se ha solicitado al Servicio de Admisión y Documentación Clínica del HGUA el listado de pacientes dados de alta con el código GRD (Grupos Relacionados de Diagnóstico) 78 (Embolismo pulmonar), así como el de infección por SARS-CoV 2.

Se han revisado las historias clínicas de dichos pacientes ingresados en el HGUA durante el período comprendido entre el 15/02/2019 y el 31/12/21 con diagnóstico de embolia pulmonar, mediante los programas Orion Clínic y Abucasis (programas informáticos para la asistencia sanitaria hospitalaria y en asistencia primaria). A priori se han realizado dos grupos según presentaban PCR de COVID19 en exudado nasofaríngeo positiva o negativa. Las variables se han recogido a través de la historia clínica electrónica, habiéndose registrado en un cuaderno de recogida de datos para su análisis posterior.

3.3 Descripción de las variables.

Variables principales:

- Fecha de diagnóstico del TEP
- Infección por SARS-CoV 2 (variable dicotómica sí/no).
- Estado del paciente al diagnóstico del TEP: ambulante; hospitalizado (planta convencional/Intensivos)

Variables secundarias:

- **Datos antropométricos:** se han recogido la edad en años, el peso en kilos y la talla en metros, así como el sexo (hombre 1/ mujer 2).
- **Factores de riesgo:** cáncer (localización, estadio, tiempo desde el diagnóstico, tratamiento actual); cirugía (tipo, fecha, tipo de profilaxis); inmovilización previa (motivo, fecha de inicio, fecha de finalización, tipo de profilaxis), antecedente de ETV previa (fecha de la última); Viajes recientes; ingesta de estrógenos; embarazo o trombofilia previamente conocida. Tabaquismo, alcoholismo. Antecedentes médicos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma, EPOC, dislipemia, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca.

Variables biológicas

Séricas (en el momento del diagnóstico): hemoglobina plasmática, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, Creatinina, Filtrado

Glomerular CKD, proteína C reactiva, lactato dehidrogenasa, Ferritina, Troponina, proBNP, tiempo de protrombina, fibrinógeno, d-dímero, estudio de trombofilia. Detección de antígeno/PCR para SARS-CoV2 en aspirado nasofaríngeo o en otras muestras respiratorias o corporales para el diagnóstico de infección COVID19.

- **Síntomas clínicos:** dolor y/o tumefacción en la pierna, disnea, dolor torácico, hemoptisis, síncope, fiebre. Estado mental alterado.
- **Constantes:** Frecuencia Respiratoria, Frecuencia Cardíaca, Temperatura, Tensión Arterial Sistólica, SaO₂, SaFi; crepitantes, varices en MMII; signos de TVP.
- **Características del TEP:** método diagnóstico: gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, TAC helicoidal (Central/periférico, Unilateral/bilateral,...); ecocardiograma, arteriografía. Gasometría arterial: PO₂, PCO₂; pH; Bicarbonato; FiO₂; ECG: frecuencia cardíaca, ritmo cardíaco, S1Q3T3, T negativa en precordiales, bloqueo de rama derecha; y Rx de tórax: atelectasia, derrame pleural, infarto pulmonar, aumento de densidad, imagen de redistribución vascular.
- **Características de la TVP:** método diagnóstico, lado y extremidad (superiores/inferiores) afectos, proximidad del trombo por encima o no del hueso poplíteo (proximal/distal).

- **En pacientes COVID19:** Tratamiento durante el ingreso con HBPM profiláctica, HBPM terapéutica, tocilizumab, hidroxicloroquina, remdesivir, dexametasona u otro corticoide, antibioterapia, antiagregantes. Oxigenoterapia requerida al diagnóstico y al alta. Ingreso en planta de hospitalización convencional; Ingreso en unidad de cuidados respiratorios intermedios/Intensivos.
- **Tratamiento:** tipo de fármaco, dosis utilizada, tiempo de administración. Fecha de inicio y de finalización. Inserción de filtro de cava, fecha y motivo. Reposo en cama, vendas elásticas. Tratamiento previo con antiagregantes, anticoagulantes de acción directa, antiVitamina K, quimioterapia, EPO, tratamiento hormonal, profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular, AINEs, tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas, inmunoterapia.
- **Eventos:** muerte, recidiva tromboembólica, hemorragia, otras. Fecha e intensidad de la complicación. Evolución al alta, a los 3, 6 y 12 meses del diagnóstico del TEP.
- **Datos burocráticos:** fecha de ingreso, fecha de alta; Servicio ingreso/alta; Fecha de diagnóstico del TEP, fecha del diagnóstico de infección por COVID; fecha de la última visita; exitus (si/no) y fecha.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión.

Se recogieron finalmente todos los casos de TEP en pacientes adultos (mayores de 15 años), asociados o no a infección COVID19, en el departamento de Salud 19 de la Comunidad Valenciana (Hospital General Universitario Dr. Balmis). Dado que existe un registro informatizado de la historia clínica, no hubo pérdidas de casos por falta de registro de los pacientes.

Tras la revisión de la historia clínica, se excluyeron aquellos casos con fallo de codificación del diagnóstico (< 1%, habitualmente embolismos sépticos o por otros materiales) o reingresos de pacientes con diagnóstico previo de TEP y que reingresaban por otros motivos (sangrado, intervenciones, infecciones,...).

3.5 Análisis estadístico de los datos.

Las variables analizadas finalmente fueron la edad en el momento del evento TEP, fecha de diagnóstico y el sexo. Las variables cualitativas se describen con el recuento de casos y su porcentaje. Las variables cuantitativas se describen con su media, desviación estándar y rango. El análisis de la tendencia en el número de casos de TEP se llevó a cabo mediante regresión segmentada. El análisis estadístico se llevó a cabo con SPSS v.22.0.0.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Se consideró como significación estadística un nivel de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS.

4.1 Análisis descriptivo.

Se registraron un total de 752 pacientes con TEP, 656 casos no asociados a COVID19 (87%) (319 varones, 48,6%) y 96 casos asociados a COVID19 (13%) (56 varones, 58,3%). Ver Figura 4 para la distribución por años. El número de TEP no asociados a COVID19 aumentó significativamente ($p < 0,05$) de 2019 (170) a 2020 (234) y fue casi similar entre 2020 y 2021(252).

La tabla 1 muestra la distribución de frecuencias de pacientes con TEP asociados o no a COVID19, para la serie global y por sexo, para cada año.

En los varones no COVID19, el número de casos aumentó de 2019 a 2020, pero disminuyó en 2021; en cambio, en las mujeres no COVID19 el número de casos de TEP aumentó progresivamente. No hubo asociación entre el número total de casos de TEP asociados o no a COVID19 y el sexo ($p=0,101$), pero sí hubo asociación cuando se desglosó por años. El número de casos de TEP asociados a COVID19 fue similar entre varones y mujeres en 2020, pero aumentó significativamente en los varones en 2021.

La edad media de los sujetos para la serie global fue de 67,8 años (SD, 16,7, rango 6-97 años), varones, 64,5 (15,7) y mujeres, 71,0 (17,2); con diferencia estadísticamente significativa entre sexos ($p < 0,001$), con una

diferencia de 6,5 (1,3) años (IC95% para la diferencia de medias: 4,0 a 9,0 años) (Ver Figura 5). La diferencia entre sexos se mantuvo para cada año de seguimiento para la serie global; pero por sexos, esta diferencia sólo se mantuvo en 2019 y 2020 para los sujetos no COVID19; y sólo para 2021 en los sujetos COVID19,

4.2 Análisis comparativo.

La figura 6 muestra el número mensual de casos de TEP asociados o no a COVID19.

Si analizamos exclusivamente 2 periodos de tiempo similares: PREPANDEMIA (del 15/Febrero/2019 al 14/Febrero/2020) y lo comparamos con el periodo PANDEMIA (del 15/Febrero/2020 al 14/Febrero/2021) podemos observar un incremento significativo de un 20% de casos de TEP, que se mantiene tras eliminar los casos de TEP en pacientes con infección COVID19 (10%). Además, si analizamos la tendencia mensual en ambos periodos podemos observar 2 picos de aumentos de casos de TEP en el año 2020, correspondiendo el primero al periodo de confinamiento (Figura 7).

Para confirmar este aumento de la incidencia en el periodo de pandemia COVID19, solicitamos de nuevo a Admisión el listado de los pacientes con TEP ingresados en nuestro Hospital durante los últimos 10 años (Figura 8).

Como puede observarse, entre el 2011 y el 2016 no se muestra un cambio significativo en el número anual de casos de TEP diagnosticados en nuestro Hospital. Entre el 2017 al 2019 hay un ligero aumento del número de TEP, y durante el periodo de pandemia hay un aumento significativo del número de casos, llamando la atención que en el 2021 se ha doblado el número de casos diagnosticados de TEP.

5. DISCUSIÓN

Los diferentes trabajos publicados sugieren que en la enfermedad grave por COVID19 se desencadena un estado de hipercoagulabilidad de origen multifactorial (hipoxia, inmovilización, encamamiento, tormenta de citocinas, elevación del fibrinógeno...) que podría llevar al desarrollo de enfermedad trombótica.(5) Entre estos factores, la disfunción endotelial se considera crucial en la patogenia de este estado de hipercoagulabilidad principalmente a nivel local pulmonar (trombosis pulmonar in situ) .

Esta coagulopatía se caracteriza por una trombocitopenia leve, elevación de los niveles de fibrinógeno y dímero D, con una ligera prolongación del tiempo de protrombina y un consumo escaso de los factores de coagulación, a diferencia de lo que ocurre en la coagulación intravascular diseminada (CID) clásica producida en la sepsis (5).

Además, los pacientes con infección grave presentan linfopenia, niveles altos de ferritina y de los receptores IL-2, IL-6 y TNF α . Otro factor podría ser la hipoxia y la endotelitis en el lecho vascular pulmonar.(6)

La revisión de los estudios recientes realizada por López-Reyes et al. (7) indica que hay un riesgo incrementado de ETV en pacientes ingresados en UCI con COVID19, siendo la incidencia similar a los ingresados en planta convencional por otra patología médica. En una revisión sistemática-metanálisis reciente, la incidencia global de ETV en pacientes hospitalizados con COVID19 se ha estimado en un 17% y de sangrado grave en un 3,9% (8).

Los primeros estudios documentaron altas tasas de ETV (sobre todo de TEP) en pacientes hospitalizados con COVID19, tanto en enfermos agudos como críticos,(9-10) a pesar de tromboprofilaxis farmacológica, originándose una controversia sobre la intensidad y duración de la tromboprofilaxis.(11-12) Los resultados recientemente publicados de 3 ensayos clínicos sobre este tema no han aclarado esta controversia (13-15).

El análisis de nuestra serie muestra que el número de TEP ha aumentado progresivamente entre el 2019 y el 2021, pero el número no asociado a COVID19 aumentó significativamente de 2019 (170) a 2020 (234) y fue casi similar entre 2020 y 2021(252), por lo que la mayoría del incremento entre 2020 y 2021 puede atribuirse a los casos de TEP en pacientes con infección COVID19. Dado que el tromboembolismo pulmonar puede ser una enfermedad prevenible, si se realiza una tromboprofilaxis adecuada a los factores de riesgo de cada paciente,

obliga a una investigación más profunda de las posibles causas de este aumento del número de casos.(16)

Al analizar la posible influencia del género, no encontramos diferencias entre hombres y mujeres en los casos de TEP no asociados a infección COVID19. El incremento del número de TEP visto en varones con infección COVID19 en 2021 parece relacionarse con el mayor número de casos y gravedad de la infección COVID19 en varones, que se ha observado en nuestro Hospital y se ha descrito en todas las series mundiales.

La edad media de nuestros pacientes se encuentra dentro de las series publicadas en la literatura (entre la 6ª y 7ª década de la vida), con una mayor edad media de las mujeres que puede atribuirse a su mayor longevidad. Es conocido que hay un incremento en la población general de la prevalencia de TEP por cada década de aumento de la edad.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con COVID19 está relacionada con los factores de riesgo consustanciales al paciente (edad, obesidad, historia previa de trombosis...) y la propia infección por COVID19 (estado de hipercoagulabilidad, hipoxemia y la inmovilización). Asimismo, la pandemia puede haber tenido consecuencias no deseadas asociadas con cambios en el comportamiento de búsqueda de atención médica o en la inmovilización domiciliar secundaria al Decreto de Confinamiento Domiciliario del

gobierno español por el estado de Alarma, lo que podría afectar en la prevención y tratamiento de la ETV en pacientes sin infección por COVID19(17). Con el auge del uso recreativo o laboral del ordenador, han surgido investigaciones centradas en estudiar la asociación entre inmovilidad en casa o en el trabajo y el riesgo de sufrir ETV. Para describir este fenómeno se ha acuñado el término “e-Thrombosis” que define de forma arbitraria la inmovilidad como estar sentado al menos ocho horas al día, de las cuales al menos tres horas seguidas sin levantarse de la silla en las últimas cuatro semanas (18,19).

Un artículo reciente (19) publicado en un Hospital de Tenerife ha analizado la incidencia de casos de TEP en su hospital durante el periodo de confinamiento por COVID19. Dichos autores exponen que si bien el número de pacientes hospitalarios con COVID-19 fue aumentando exponencialmente, hubo una reducción drástica de pacientes de urgencias no infectados por COVID-19, que fue de casi el 40% de los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST en todo el mundo (20).

Aunque el número de pacientes de urgencias no infectados por COVID-19 disminuyó, los autores observaron durante un corto periodo de tiempo (del 14 de marzo al 18 de abril-2020) un aumento del número de TEP en pacientes no infectados por COVID-19 (17 pacientes frente a 9 pacientes en el mismo periodo de tiempo del 2019). Al analizarlos, observan que sus pacientes con TEP durante el periodo de

confinamiento son significativamente más jóvenes (mediana de edad de 68 años frente a 89 años en el periodo del 2019) y presentan un menor número de factores de riesgo de TEP. Cabe destacar que estos autores exponen que en sus pacientes con TEP durante el periodo de confinamiento “Cuando se les preguntó sobre la actividad diaria anterior, la mayoría de los pacientes confirmaron que antes tenían un estilo de vida activo que se siguió de un estilo de vida sedentario durante la cuarentena con inmovilidad prolongada”. Dado el escaso número de pacientes incluidos, estos resultados deben confirmarse en series con un mayor número de casos.

5.1 Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio tiene limitaciones que debo señalar. En primer lugar, todas las derivadas del diseño retrospectivo (sesgo de selección, falta de recogida de variables clínicas,...). No obstante, nuestra serie es homogénea en la selección de todos los casos diagnosticados en un hospital de tercer nivel (el más grande de la provincia de Alicante) y con los mismos criterios de codificación (CIE-10) durante estos años.

Asimismo, se han seleccionado para análisis en este TFG sólo 2 variables sencillas (edad y género) que están disponibles en todos los pacientes.

En segundo lugar, no se ha realizado una evaluación de otras variables relacionadas con factores de riesgo asociados a mal pronóstico tanto de

la TEP como de la COVID-19, que están incluidas en el material y métodos de este TFG, ya que hasta el momento actual sólo se han revisado las historias clínicas electrónicas y se han introducido de forma completa en la base de datos un tercio de los pacientes con TEP de estos 3 años (el proceso conlleva entre 40 y 60 minutos por paciente).

Dada la extensión limitada por la normativa del TFG, se ha realizado un análisis de un número limitado de pacientes y de variables de las que había disponibles en la base de datos. El planteamiento del estudio aspira a formar parte de un trabajo más completo, que permita una “n” mayor necesaria para alcanzar conclusiones y evidencias en la hipótesis que se ha planteado en el proyecto.

Otra limitación viene derivada de la inclusión de pacientes de un único centro hospitalario, lo que puede limitar la generalización de nuestros hallazgos. Para corregir esta limitación, se ha solicitado y concedido una beca de la Fundación de Neumología de la Comunidad Valenciana en la que van a participar 16/24 departamentos Sanitarios de nuestra Comunidad, que abarcan una población de referencia cercana a los 4 millones de habitantes, para analizar y comparar estos resultados en un estudio multicéntrico.

Como reflexión final, pensamos que, si por desgracia, se vuelven a padecer nuevas olas de la pandemia COVID19 (o por cualquier otra causa) que obliguen a imponer un periodo de confinamiento domiciliario

estricto a la población general, todos los pacientes con factores de riesgo de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) deberían recibir asesoramiento sobre profilaxis mecánica y consejos para mantenerse activos en el hogar. Podría recomendarse profilaxis farmacológica según las Guías aprobadas de tromboprofilaxis a los pacientes con alto riesgo (como aquellos con antecedentes de ETV o pacientes oncológicos en tratamiento activo), que se debe sopesar frente al riesgo individual de hemorragia.

6. CONCLUSIONES

Durante los 2 años de pandemia se ha observado un aumento progresivo del número de casos, que se mantiene tras eliminar los casos de TEP asociados a COVID.

Se ha observado un aumento del número de TEP no COVID en el periodo periconfinamiento, sin demostrar una diferencia estadísticamente significativa (n insuficiente). Considerados globalmente, la edad media de los casos de TEP es mayor en mujeres en todo el periodo estudiado.

7. BIBLIOGRAFÍA

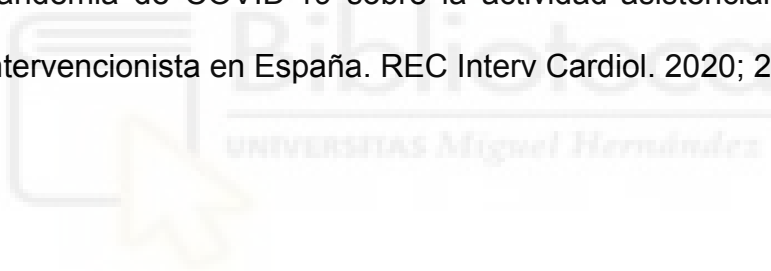
1. Gustafson D, Raju S, Wu R, Ching C, Veitch S, Rathnakumar K, et al. Overcoming Barriers: The Endothelium As a Linchpin of Coronavirus Disease 2019 Pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40(8):1818-29.
2. Tang N, Li D, Wang X, and Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844-847.
3. (WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard Data last updated: 2021/1/17, 4:35pm CET).
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.

5. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Bredereke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18; 173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003.
6. A.C. Borczuk, S.P. Salvatore, S.V. Seshan, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol* (2020), 10.1038/s41379-020-00661-1.
7. 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* 2020; doi:10.1016/j.arbres.2020.07.03.
8. Jimenez D, Garcia-Sanchez 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: 1182-1196.

9. 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: 1743-1746.
10. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1995-2002.
11. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14.
12. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-147.
13. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790-802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34351721>.

14. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with COVID-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021;375:n2400.
15. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1612-1620. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34617959>.
16. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089-1098.
17. Franch-Llasat D, Mayor-Vázquez E, Pedregosa-Díaz J, Herrero-Redondo M, Ortin-Font X, Roche-Campo F. e-Thrombosis in the COVID-19 era: collateral effects of confinement. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021 Mar;45(2): 122-124.doi: 10.1016/j.medin.2020.08.003.

- 18.**Lippi G, Mattiuzzi C, Favaloro EJ. e-thrombosis: epidemiology, physiopathology and rationale for preventing computer-related thrombosis. *Ann Transl Med.* 2018; 6:344, doi:10.21037/atm.2018.09.03.
- 19.**Vannini L., Llanos Gomez JM; Quijada-Fumero A.; Fernández Pérez ABm, Hernández Alfonso JS. Embolia pulmonar aguda durante la cuarentena por COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(8):665–687.
- 20.**Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Ojeda S, et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. *REC Interv Cardiol.* 2020; 2:82–89.

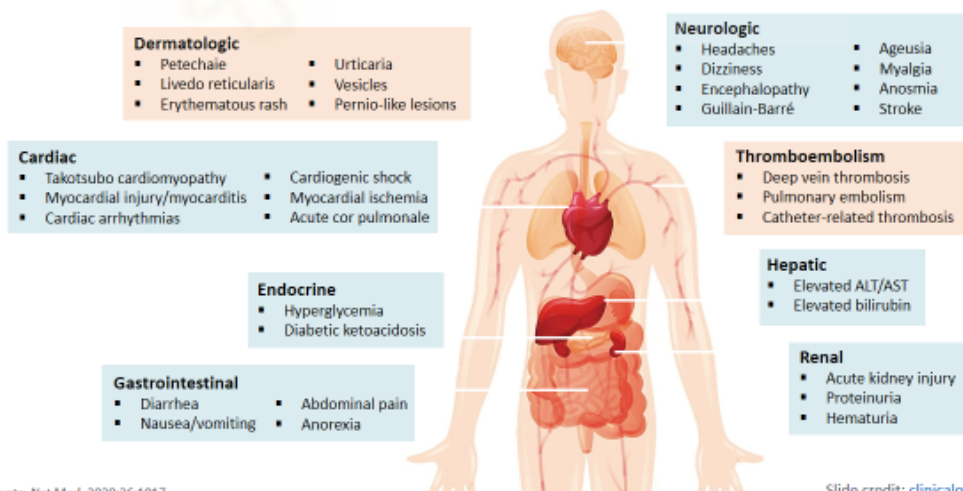


8. TABLAS Y FIGURAS

FIGURA 1.



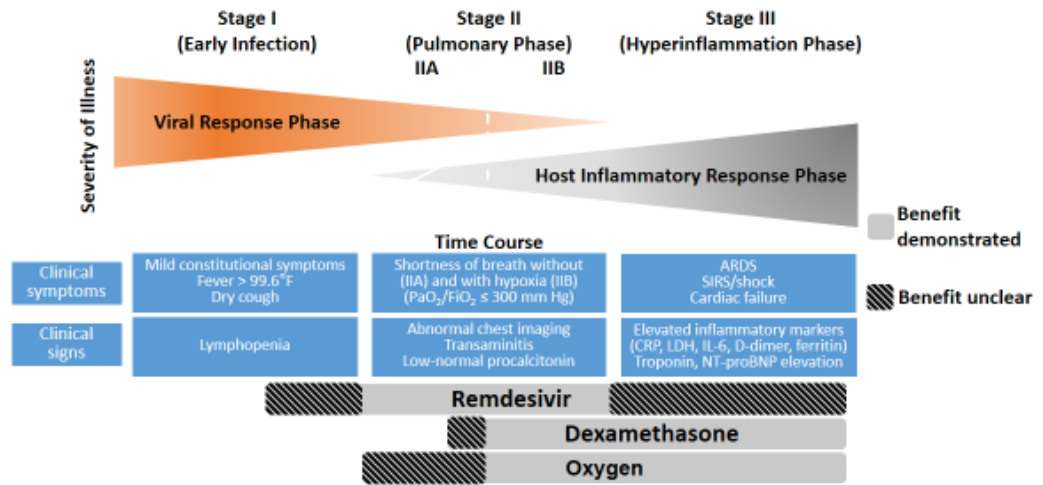
FIGURA 2. Manifestaciones Extrapulmonares del COVID-19



Gupta. Nat Med. 2020;26:1017.

Slide credit: clinicaloptions.com

FIGURA 3.
Estadios propuestos de la infección COVID19. Tratamientos recomendados



Siddiqi. J Heart Lung Transplant. 2020;39:405.

Figura 4. Número de casos de TEP asociados o no a COVID19

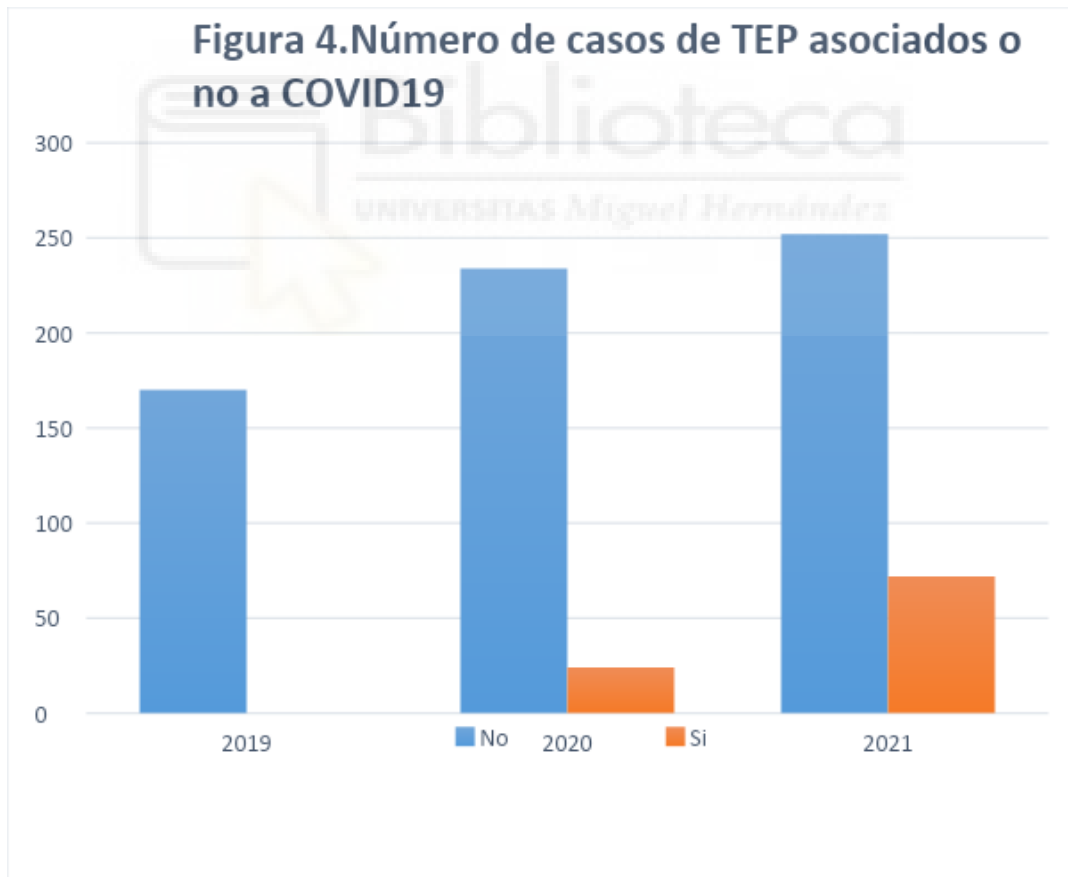


Figura 5. Edad media según género y COVID

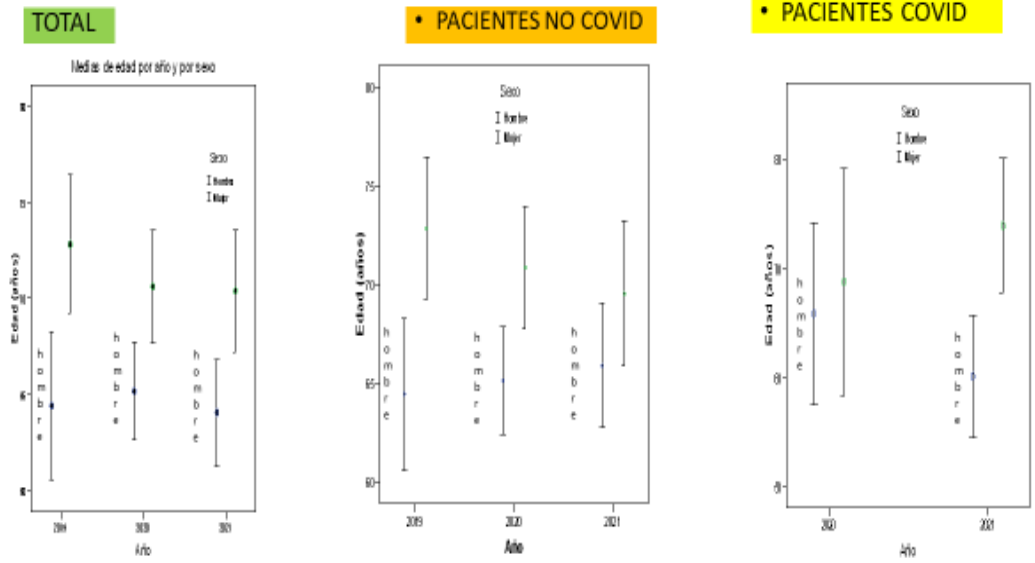


Figura 6. Nº mensual casos TEP: prepandemia (15/feb/2019 a 14/feb/20) y pandemia (15/feb/20 a 14/feb/21)

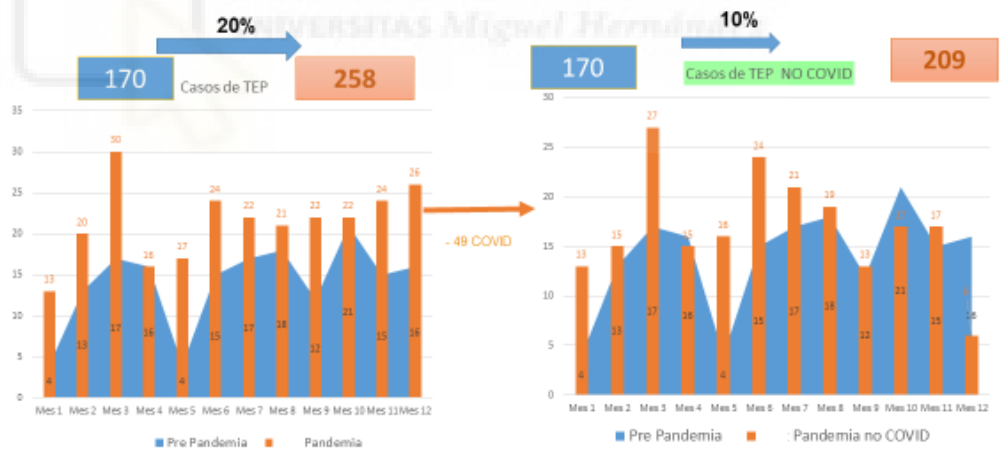


Figura 7. Tendencia del nº de casos de TEP no asociados a COVID (2019-2021) en el HGUA

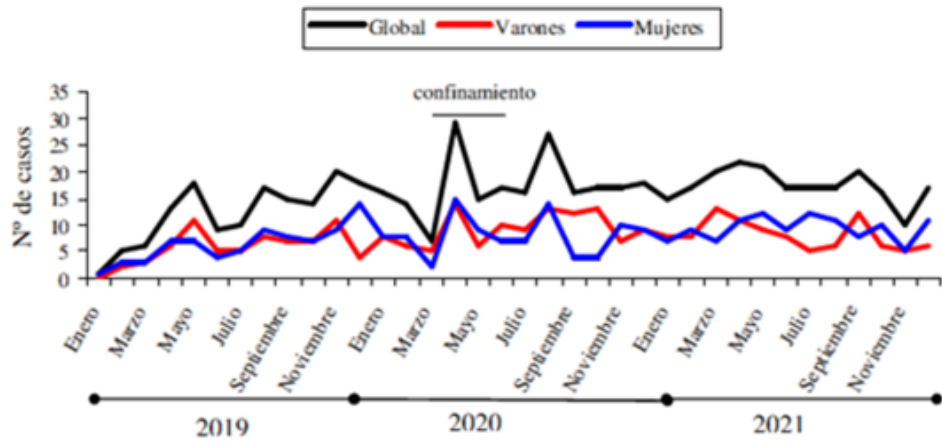


Figura 8. EVOLUCION ANUAL TEP INGRESADOS HGUA S. XXI



Tabla 1. Distribución de frecuencias de casos de TEP no asociados y asociados a COVID19 para la serie global y por sexos, para cada año.

COVID19						
Año	NO			SI		
	Global	Varones	Mujeres	Global	Varones	Mujeres
2019	170 (26%)	79 (24,3)	91 (25,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2020	234 (35,7%)	126 (39,6)	108 (33,6)	24 (25%)	12 (21,4)	12 (30,0)
2021	252 (38,3%)	114 (36,1)	138 (40,1)	72 (75%)	44 (78,6)	28 (70,0)
Total	656 (87,2%)	319 (83,3)	337 (86,9)	96 (12,8%)	56 (58,3)	40 (41,7)

Entre () se indica el %.

9. ANEXOS



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

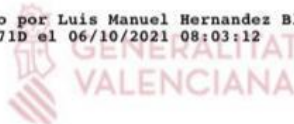
Ref. CEIm: PI2021-093 - Ref. ISABIAL: 2021-0195

INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 26 de Mayo de 2021 (Acta 2021-05), y una vez estudiada la documentación presentada por la **Dra. Helena López Burrull** del Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“Análisis de los casos de Tromboembolismo Pulmonar atendidos durante 2 años en nuestro Departamento de Salud. ¿Es verdad que la pandemia COVID19 ha aumentado el número de casos?”**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 05 de Octubre de 2021.

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D el 06/10/2021 08:03:12



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 18 de octubre del 2021

Nombre del tutor/a	Luis M. Hernández Blasco
Nombre del alumno/a	Judith del Mar Sánchez Álvarez
Tipo de actividad	Adherido a proyecto
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Análisis de los casos de Tromboembolismo Pulmonar atendidos durante 2 años en nuestro Departamento de Salud. ¿Es verdad que la pandemia COVID19 ha aumentado el número de casos?
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	211018175832
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.LMHB.JDMSÁ.211018
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Análisis de los casos de Tromboembolismo Pulmonar atendidos durante 2 años en nuestro Departamento de Salud. ¿Es verdad que la pandemia COVID19 ha aumentado el número de casos?** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

