



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

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?

Alumno: López Brull, Helena

Tutor: Hernández Blasco, Luis



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



ÍNDICE:

1. Aspectos preliminares:

- Resumen/Palabras clave
- Abstract/ Keywords

2. Cuerpo del TFM:

- Introducción. Estado actual de la cuestión
- Bibliografía
- Hipótesis
- Objetivos
- Metodología
 - Diseño
 - Sujetos
 - Tamaño muestral
 - Variables a estudio
 - Análisis de datos
 - Dificultades y limitaciones
- Plan de trabajo
- Aspectos éticos .
- Aplicabilidad y utilidad de los resultados
- Presupuesto
- Resultados preliminares



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



- Anexo

1. Aspectos preliminares:

Resumen:

La pandemia COVID19 ha puesto a todos los sistemas sanitarios mundiales al borde del colapso, provocando en un porcentaje de pacientes un cuadro multisistémico que en los casos más graves conduce a una insuficiencia respiratoria aguda severa, secundaria a una neumonía bilateral, tormenta de citoquinas y fenómenos tromboembólicos. En una revisión sistemática-metátesis reciente, la incidencia global de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes hospitalizados con COVID19 se ha estimado en un 17%. Nuestra impresión de la asistencia clínica diaria es que en el último año hemos atendido un mayor número de pacientes con TromboEmbolismo Pulmonar (TEP) que en años previos, y que dicho aumento no parece atribuirse exclusivamente a los pacientes atendidos con infección COVID19.

Por ello, nuestro objetivo principal es comparar la incidencia de casos diagnosticados de TEP en el departamento de Salud 19 durante la pandemia COVID19 (de 15-febrero-20 al 14-Febrero-21) con respecto al año previo a esta (del 15-Febrero-2019 al 14-Febrero-2020), y analizar si existe una diferencia significativa del número de casos atendidos entre estos dos periodos. Si durante el periodo pandémico existe un aumento significativo del número de casos, confirmar si existe una relación directa con la infección por COVID19 que justifique dicho incremento. Otro objetivo secundario será estudiar la relación entre TEP e infección por COVID19 en nuestro Departamento de Salud 19 y describir las características clínicas de estos pacientes (morbimortalidad, estancia hospitalaria, duración del tratamiento anticoagulante,...).



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



Palabras clave: Tromboembolismo pulmonar, infección por COVID19, pandemia, incidencia

Abstract:

The COVID19 pandemic has almost collapsed our health system, causing in a high percentage of patients a multisystemic disease, which in the most severe cases lead to a bilateral pneumonia, cytokine storm and thrombotic phenomenon. In a recent systematic review-meta analysis the global incidence of venous thromboembolic disease in patients with COVID19 that received hospitalization was 17%. Our impression in our daily assistance is that in the last year we have attended a larger number of patients with pulmonary embolism (PE) compared with the years before the pandemic, and that this increase is not due exclusively to the COVID19 infection.

This is why our main goal is to compare the incidence of pulmonary embolism (PE) patients diagnosed in our health department (19) during the COVID19 pandemic (from 15th February 2020 to the 14th February 2021) compared to the previous year (from 15th February 2019 to the 14th February 2020), and analyze if there is a significant difference in the number of cases between both periods. If there is a significant increase in the number of patients during the pandemic period, our goal is to confirm if there is a direct relation with the COVID19 infection. A secondary goal would be to study the relationship between PE and COVID19 in our health department and to describe the clinical characteristics (morbimortality, inpatient stay, duration of antithrombotic therapy).

Key words: pulmonary embolism, COVID19 infection, pandemics, incidence



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



2. Cuerpo del TFM:

Introducción:

El 31 de diciembre de 2019 las Autoridades de la República Popular China, comunicaron a la OMS varios casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan (provincia Hubei). Una semana más tarde confirmaron que se trataba de un nuevo coronavirus que ha sido denominado SARS-CoV-2. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró como pandemia el brote del nuevo coronavirus. Al igual que otros de la familia de los coronavirus, este virus causa diversas manifestaciones clínicas englobadas bajo el término COVID19 (COronaVirus Disease 2019), que incluyen cuadros respiratorios que varían desde el resfriado común hasta cuadros de neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio, shock séptico, inmutrombosis y fallo multiorgánico.

Los datos epidemiológicos a fecha 25 de febrero del 2021 eran: Recuento global de casos 112,668,925 casos confirmados; 2.499.668 muertes (2,2%).

Se han propuesto dos procesos patológicos superpuestos, uno provocado por el propio virus y el otro se relaciona con la respuesta del huésped. Primero hay una fase viral replicativa, que duraría 7-10 días seguida de una fase inflamatoria en la que puede ocurrir el daño pulmonar [1]

En la mayoría de los pacientes la enfermedad se manifiesta inicialmente con fiebre, mialgias, clínica respiratoria (tos seca, disnea...), que puede progresar en ocasiones con características clínicas derivadas de un estado inflamatorio sistémico, con disfunción endotelial, un estado de hipercoagulabilidad y fallo multiorgánico.

El conocimiento de la evolución de la enfermedad está proporcionando una interesante información pronóstica, ya que las complicaciones más graves, como la sepsis,



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



insuficiencia respiratoria hipoxémica o el distrés, suceden entre los días 8 y 12 tras el inicio de los síntomas.

El diagnóstico es microbiológico mediante identificación del SARS-CoV2 con PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en muestras de exudado nasofaríngeo o secreciones respiratorias. Las pruebas de imagen como la radiografía de tórax y la tomografía computarizada (TC) torácica ayudan en el diagnóstico y manejo de la enfermedad y permiten valorar la afectación pulmonar, sus complicaciones y diagnósticos alternativos [2].

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. 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 [3]).

Esta coagulopatía se caracteriza por una trombocitopenia leve, elevación de los niveles de fibrinógeno y dímero D y ligera prolongación del tiempo de protrombina con 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 [4].

En la infección por SARSCoV2, parece que la respuesta inflamatoria activa de forma excesiva el sistema inmune y causa una tormenta de citocinas que daña el sistema microvascular y pone en marcha la cascada de la coagulación. Además estos pacientes con infección grave presentan linfopenia, niveles altos de ferritina, de dímero D 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.



MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN Y MEDICINA CLÍNICA



La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con COVID19 está relacionada con los propios factores de riesgo del paciente (edad, obesidad, historia previa de trombosis...) y la propia infección por COVID19 que condiciona un estado de hipercoagulabilidad, la 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 domiciliaria por el confinamiento, lo que podría afectar en la prevención y tratamiento de la ETV en pacientes sin infección por COVID19.

La revisión realizada por López-Reyes et al. [5] indica que los estudios publicados hasta la actualidad apuntan a que hay un riesgo incrementado de ETV en pacientes ingresados en UCI con COVID19 siendo la incidencia similar en los ingresados en planta convencional por otra patología médica. En una revisión sistemática-metáanálisis 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% [6].

Los primeros estudios documentaron altas tasas de ETV (sobre todo de Tromboembolismo Pulmonar =TEP) en pacientes hospitalizados con COVID19, tanto en enfermos agudos como críticos, a pesar de tromboprolifaxis farmacológica, originándose una controversia sobre la intensidad y duración de la tromboprolifaxis.

Los estudios radiológicos de la TEP de los pacientes con COVID19 difieren de los no COVID en la localización periférica de los trombos y por la menor carga de coágulos. Estas observaciones pueden apoyar la hipótesis de la inmutrombosis in situ como causa de la presencia de TEP en pacientes COVID19, en lugar de una embolización de una Trombosis Venosa Profunda (TVP) desde extremidades inferiores. Además, en estudios de autopsias de enfermos COVID-19 se constató que la trombosis microvascular puede afectar a vasos pulmonares y de otros órganos, aunque su impacto no está claramente asociado al desarrollo de insuficiencia respiratoria y fallo multiorgánico [7-13].



MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN Y MEDICINA CLÍNICA



La presencia de trombosis afecta la severidad de la COVID19 determinando unos cambios clínicos que es muy probable que influyan en su estancia hospitalaria, pronóstico y mortalidad, marcando diferencias con el paciente con TEP sin COVID19.

Nuestra impresión de la asistencia clínica diaria es que en el último año hemos atendido un mayor número de pacientes con TEP que en años previos, y que dicho aumento no parece atribuirse exclusivamente a los pacientes atendidos con infección COVID19.

Los datos publicados en diferentes países del mundo afectados por la pandemia son series que incluyen un pequeño número relativo de casos con ETV incidente en pacientes COVID19. Por ello, se han realizado revisiones sistemáticas/metanálisis publicadas recientemente, que muestran que la incidencia global de ETV en pacientes hospitalizados con COVID19 es relevante clínicamente (se ha estimado en un 17%), pero también la de sangrado grave en un 3,9% (Jimenez D. et al. Chest 2021; ref.6).

En la actualidad hay diversos ensayos clínicos que están analizando el balance riesgo/beneficio de un grupo de tratamientos antitrombóticos, tanto en pacientes hospitalizados con COVID19 como en ambulantes o tras el alta hospitalaria [14]. Uno de los ensayos clínicos que había despertado mayor interés se han publicado los resultados recientemente del estudio multicéntrico INSPIRATION [15] que desvela que no existen diferencias significativas entre la eficacia de la profilaxis antitrombótica a dosis intermedias en comparación con la profilaxis a dosis estándar en los pacientes con COVID-19 ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Estos resultados no apoyan el uso rutinario de anticoagulación profiláctica a dosis intermedias en pacientes no seleccionados ingresados en la UCI con COVID-19.

Bibliografía

1. 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



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



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.

2. Zu, Z. Y., Jiang, M. D., Xu, P. P., Chen, W., Ni, Q. Q., Lu, G. M., & Zhang, L. J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology* 2020; 200490. doi:10.1148/radiol.2020200490

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Talasz A. et al. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19 JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:1903–21
15. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour, P., Talasz, A. H., Rashidi, F., Sharif-Kashani, B., Beigmohammadi, M. T., Farrokhpour, M., Sezavar, S. H., Payandemehr, P., Dabbagh, A., Moghadam, K. G., Jamalkhani, S., Khalili, H., Yadollahzadeh, M., Riahi, T., Rezaeifar, P., Tahamtan, O., Matin, S., Abedini, A., Lookzadeh, S., ... Biki deli, B.



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



(2021). Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(16), 1620–1630. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152>

Hipótesis:

La impresión clínica de la asistencia habitual a los pacientes con patología neumológica en nuestro Departamento de Salud es que durante la pandemia COVID19 ha aumentado el número de pacientes atendidos con TEP, pero que este aumento no parece depender exclusivamente de los pacientes con infección por COVID19.

Aunque hay evidencia suficiente de que la infección por COVID19 predispone a inmunotrombosis pulmonar y ETV, lo que justificaría un aumento del número de casos de TEP durante el periodo pandémico, la suspensión de otros factores de riesgo clásico de ETV (cirugías programadas, accidentes de tráfico,...) debería condicionar un menor número de casos de ETV.

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 esta (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.



MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN Y MEDICINA CLÍNICA



- Analizar los factores de riesgo de los pacientes con TEP con/sin infección COVID19 durante los 2 periodos de tiempo a comparar.
- Otro objetivo secundario será estudiar la relación entre TEP e infección por COVID19 en nuestro Departamento de Salud 19 y describir las características clínicas de estos pacientes (morbimortalidad, estancia hospitalaria, duración del tratamiento anticoagulante,...).

Metodología:

- **Diseño:**

Estudio de cohortes observacional y retrospectivo, realizado en un hospital Universitario, que atiende a los pacientes del Departamento de Salud 19 de la Comunidad Valenciana.

- **Sujetos:**

Se revisarán todos los pacientes ingresados entre el 14 de febrero-2019 y el 15 de febrero de 2021 en el HGUA, con diagnóstico al alta de embolia pulmonar y se establecerán dos grupos iniciales de pacientes: Periodo pandémico (de 15 de febrero-20 al 14-Febrero-21) con respecto al año previo a esta o periodo pre pandémico (del 15-Febrero-2019 al 14-Febrero-2020). Durante el periodo pandémico se subclasificarán en pacientes con COVID19 y no infectados.

- **Tamaño muestral y criterios de selección:**

Al ser un estudio observacional retrospectivo de todos los casos diagnosticados durante un periodo de 2 años consecutivos, no requiere cálculo previo del tamaño muestral. En el momento actual tenemos la base de datos Excel inicial remitida por nuestro Servicio de Admisión y Documentación, en la que constan un total de 502



MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN Y MEDICINA CLÍNICA



ingresos por TEP en estos 2 años, que tras depurarla, eliminando los casos que no estaban demostrados por prueba de imagen o que no eran verdaderos TEP, quedaron un total de 444 pacientes. Este elevado número de casos garantiza un adecuado poder estadístico.

Los criterios de selección que se siguieron fueron todos los pacientes ingresados en el HGUA entre el 14/02/19 y el 15/02/21 con diagnóstico al alta de embolia pulmonar comprobada mediante prueba de imagen. Era obligatorio que tuvieran una determinación por PCR del COVID19 en exudado nasofaríngeo positiva (para el grupo de los COVID+).

• **Variables a estudio:**

VARIABLES PRINCIPALES

- Fecha de diagnóstico del TEP
- Infección por SARSCoV2 (variable dicotómica sí/no).
- Estado del paciente al diagnóstico del TEP: ambulante; hospitalizado (planta convencional/Intensivos)

VARIABLES SECUNDARIAS AL DIAGNOSTICO TEP

- **Datos antropométricos:** se recogerán 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.



MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN Y MEDICINA CLÍNICA



- **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 SARSCOV2 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
- **Características de la TVP:** método diagnóstico, lado y extremidad (superiores/inferiores) afectos, proximidad del trombo por encima o no del hueco poplíteo (proximal/distal).
- **En pacientes COVID19:** Tratamiento durante el ingreso con HBPM profiláctica, HBPM terapéutica, tozilizumab, hidroxiclороquina, remdesivir, dexametasona u otro corticoide, antibioterapia, antiagregantes. Oxigenoterapia requerida al diagnóstico y al alta. Ingreso en planta Hospitalización convencional; Ingreso en UCRI/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, antiVitK, quimioterapia, EPO, tratamiento hormonal, profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular, AINEs, tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas, inmunoterapia.



MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN Y MEDICINA CLÍNICA



- **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.

- **Análisis de datos:**

Todos los datos recogidos se introducirán en una base de datos y se analizarán mediante el programa estadístico, SPSS versión 22. Los estadísticos descriptivos se expresarán como frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y como medias, mediana, desviación típica, mínimo y máximo las variables continuas. Se comprobará la asunción de distribución normal para las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Cuando se asuma normalidad se utilizará el t-test para comparar las medias de las variables cuantitativas. En caso de no aceptarse la hipótesis de normalidad de la variable cuantitativa se utilizará la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para las diferencias inter e intragrupos se utilizará el método ANOVA. Las correlaciones serán analizadas mediante el Test de Spearman. Se utilizará un comparador de frecuencias utilizando el MedCalc que utiliza la fórmula del Chi-cuadrado N-1, para analizar la diferencia de casos entre los 2 periodos. Se realizará un análisis de tendencias para comparar la frecuencia de TEP por meses y semanas epidemiológicas de la pandemia COVID19 en nuestra área de salud. El nivel de significación asumido será de $p < 0.05$ para todas las comparaciones.



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



- **Dificultades y limitaciones:**

Al tratarse de un estudio retrospectivo nos podemos encontrar con las limitaciones inherentes a este tipo de estudios, como un menor control de los pacientes y la falta de determinación en la recogida de variables. No obstante, el Servicio de Neumología cuenta con una dilatada experiencia en el manejo de los pacientes con TEP, con protocolos aprobados en la Comisión de Trombosis del Hospital para el diagnóstico y manejo de los pacientes con TEP, así como un protocolo aprobado en el Hospital para el diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes con COVID19.

Plan de trabajo

El estudio se prevé con una duración de 2 años, en la que intervendrán todos los investigadores en todas las tareas.

- Depuración de los pacientes incluidos en la base de datos Excel facilitada por el Servicio de Admisión y Documentación: 2 meses
- Elaboración de la hoja de recogida de datos en soporte informático: 1 mes.
- Fase de revisión de las Historias Clínicas para la recogida de las variables de estudio de cada paciente: 4 meses.
- Fase de creación, depuración y cierre de base de datos. Se estima un tiempo de 4 meses.
- Fase de análisis de los resultados iniciales y publicación de los mismos. Se estima un tiempo de 6 meses.
- Fase de recogida e introducción de las variables de seguimiento (3,6 y 12 meses): 12 meses.
- Fase de análisis de los resultados evolutivos y publicación de los mismos. Se estima un tiempo de 6 meses

En total 24 meses (2 años) desde el inicio del estudio hasta la publicación de la totalidad de los resultados, ya que algunas de las fases se pueden solapar en su desarrollo.



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



Aspectos éticos

El estudio ha sido valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del Departamento de Salud 19 de la Comunidad Valenciana. Se ha solicitado al CEIm la exención del Consentimiento Informado, dado el carácter retrospectivo del estudio, el elevado número de pacientes, la posibilidad de un número significativo de fallecimientos/perdidas,... Además, los pacientes con infección por COVID19 de nuestro Departamento cuentan con un consentimiento informado oral/escrito para la realización de investigaciones. Se adjunta el dictamen del comité de ética para la investigación con medicamentos del departamento de salud de Alicante (Anexo 1).

Aplicabilidad y utilidad de los resultados

De confirmarse nuestra hipótesis de un mayor número de casos de TEP durante la pandemia, la aplicabilidad clínica puede ser inmediata: si es debida al COVID19, habrá que insistir en la tromboprofilaxis al diagnóstico o tras el alta hospitalaria. Si es debida a otros factores predisponentes (¿inmovilización prolongada domiciliaria durante el confinamiento?) habrá que ver las medidas de profilaxis en la población general más predispuesta a esta complicación. Los resultados del presente estudio (recalcando que hay resultados iniciales y de 3 momentos de seguimiento) podrán ser comunicados en los congresos nacionales o internacionales de Neumología, Medicina Interna u otras especialidades, así como ser publicados en revistas nacionales o internacionales de elevado factor de impacto.



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



Presupuesto

MATERIAL INVENTARIABLE

Adquisición programa estadístico MedCalc	500 euros
Ordenador portátil	2000 euros

ASISTENCIA A CONGRESOS

Nacionales	2000 euros
Internacionales	3000 euros

PUBLICACIONES

Publicación de un artículo en revista Openaccess	1500 euros
--------------------------------------------------	------------

TOTAL 9000 euros



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



Resultados preliminares

Se recogieron un total de 444 casos de TEP ingresados en el hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis entre el 14 de febrero de 2019 al 15 febrero de 2021 (25 meses). En la figura 1 podemos ver la distribución de frecuencias de los casos de TEP por mes.

Desde 15-Febrero-2020 hasta 14-Febrero-2021 (periodo pandémico) ingresaron en el HGUA 277 pacientes con TEP, con una media de edad de 67 ± 15 años, siendo el 46% mujeres. El año anterior (15-Febrero-2019 a 14-Febrero-2020, periodo prepandémico), habían ingresado en nuestro hospital 167 pacientes, con una media de edad de 68 ± 16 años, siendo 52% mujeres. No hubo diferencias significativas en la edad y el sexo entre los 2 periodos. En el periodo pandémico, de los 277 casos, 63 (14,2%) fueron COVID positivo y 380 (85,8%) fueron COVID negativo. Detectamos un aumento significativo (24,8%, 95%IC 15,25% a 33,69%, $p < 0,0001$) de los casos totales de TEP en el segundo periodo de tiempo, que se mantiene tras eliminar los 63 pacientes con infección por COVID (12%, 95%IC 2,28% a 22,16%, $p < 0,01$). En la figura 2 y 3, podemos ver una representación gráfica de esa diferencia significativa en el número de casos de TEP totales y mostrando los casos de infección por COVID.

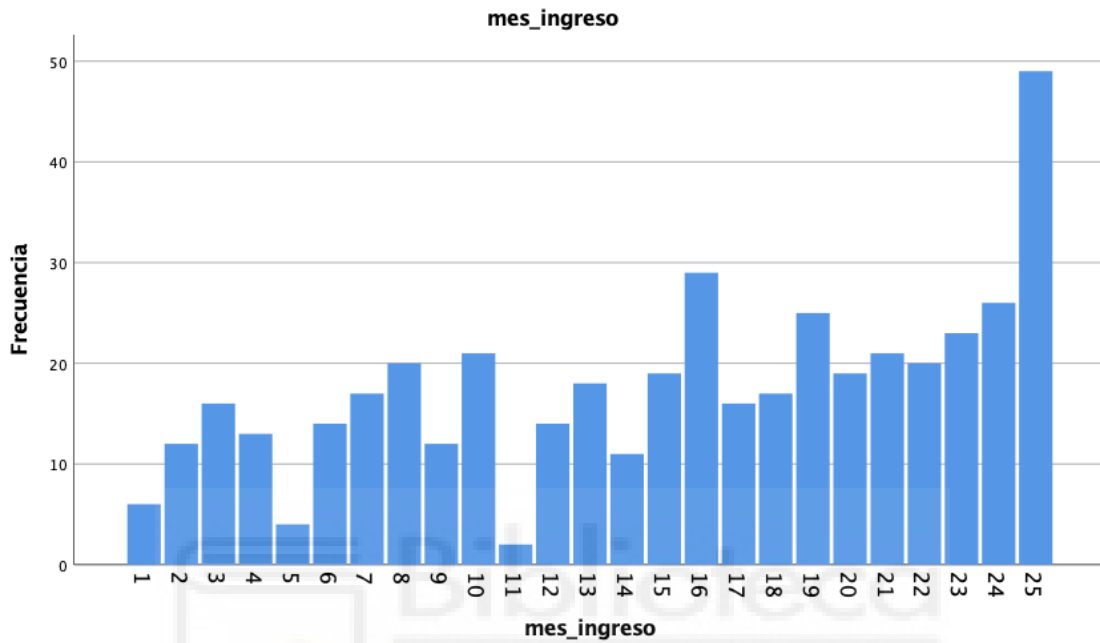


Figura 1. Distribución de frecuencias del nº de casos de TEP cada mes.

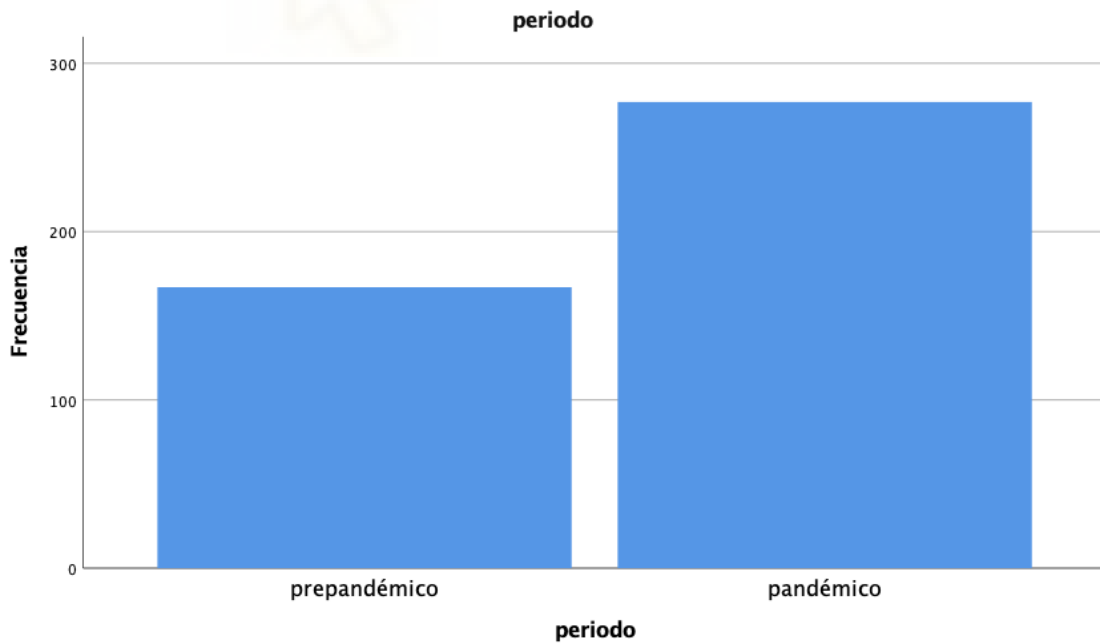


Figura 2. Número de casos totales de TEP en el periodo prepandémico y pandémico.

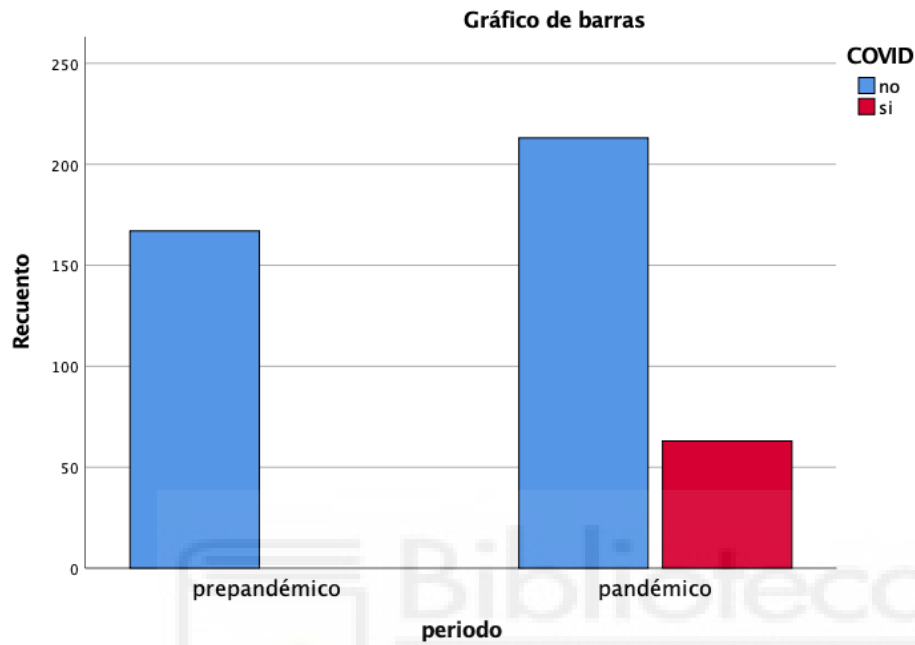


Figura 3. Número de casos de TEP en cada periodo en función de la infección (en rojo) o no (azul) por COVID19.

Conclusiones: El aumento de casos de TEP durante la pandemia en nuestro hospital es estadísticamente significativo y no se puede atribuir exclusivamente a la infección por COVID19. Por lo que convendría analizar los factores de riesgo de ambos periodos para encontrar diferencias que pudieran explicar este aumento de casos.



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



Anexo 1



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

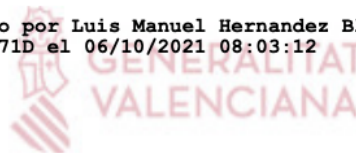
Ref. CEIm: PI2021-093 - Ref. ISABIAL: 2021-0195

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