



“Estudio observacional de la influencia de la infección por COVID-19 en los eventos tromboembólicos en miembros inferiores y superiores: Estudio nacional de cohortes (TVP Covid RIV)”

Versión 1.0, de fecha 24 de abril de 2020.

INDICE

EQUIPO INVESTIGADOR	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
Referencias	7
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	9
Objetivo principal	9
Objetivos secundarios	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
Periodo del estudio	10
Inscripción de pacientes	11
Recopilación de los datos	11
Aspectos éticos: Aprobaciones por Comités Éticos locales	11
Análisis de los datos	12
Variables analizadas	12
Demográficas y de comorbilidad	12
Estado preoperatorio	14
Cirugía	15
Tratamiento COVID19	15
Resultados	16
Contagio de cirujanos expuestos en quirófano	17
ANEXO 1:	
ANEXO 2:	
ANEXO 3	
EQUIPO INVESTIGADOR	

Investigadores principales. Coordinadores del estudio:

- Antonio Romera Villegas. Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Bellvitge. Barcelona.
- Enrique M. San Norberto. Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Valladolid.
- Ignacio Sánchez Nevárez. Angiología y Cirugía Vascular. Hospital La Fe. Valencia

Investigadores:

- Noelia Alonso (Hospital Gómez Ulla, Madrid)
- Sergi Bellmunt (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona)
- Ignacio Blanes Mompó (Hospital General de Valencia)
- Joaquín de Haro (Hospital Universitario Getafe, Madrid)
- José Román Escudero (Hospital Sant Pau, Barcelona)
- Francisco Gómez Palonés (Hospital Dr. Peset, Valencia)
- Antonio Martín Conejero (Hospital Clínico San Carlos, Madrid)
- Salvador Martínez Meléndez (Hospital General de Castellón)
- Lucas Mengibar (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla)
- Francisco Morant (Hospital General de Alicante)
- Andrés Reyes Valdivia (Hospital Ramón y Cajal, Madrid)
- Teresa Solanich (Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell)
- Marta Zaplana Córdoba (Hospital Clínico de Valencia)

El presente estudio se encuentra auspiciado por la SEACV y el CEFyL a través de la RIV (Red de Investigación Vascular), haciendo partícipes a todos los servicios de Angiología y Cirugía Vascular de España, pudiendo incluir pacientes en dicha base de datos tras recibir un código de centro solicitado al administrador del sistema y al investigador principal.

RESUMEN

El COVID-19 supone un importante problema de salud pública a nivel mundial. Los datos recogidos actualmente sugieren que el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) es altamente contagioso (tasa de reproducción estimada, 2-3) y con una tasa estimada de mortalidad de entre el 0.5-5%, afectando esta mortalidad fundamentalmente a personas de ≥ 65 años. Son necesarias intervenciones que disminuyan tanto la incidencia como la severidad del COVID-19. Aunque comparte características con otros virus similares que también surgieron en brotes epidémicos, aún no se conocen por completo los mecanismos fisiopatológicos del virus ni qué respuesta provoca sobre el huésped. Existen indicios que el cuadro clínico de esta enfermedad cursa con un estado procoagulante, con posible aumento de los episodios de enfermedad tromboembólica (ETV). El presente estudio pretende analizar la influencia de COVID-19 sobre la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en miembros inferiores y superiores, y la variación de la presentación clínica de esta, así como aportar nuevas evidencias aplicables al manejo clínico de estos pacientes y al establecimiento de factores pronósticos que ayuden a la toma precoz de decisiones terapéuticas.

Para ello, se llevará a cabo un estudio observacional de cohortes ambispectivo, multicéntrico, nacional, auspiciado por la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar (SEACV) y el Capítulo Español de Flebología y Linfología (CEFyL), a través de su Red de Investigación Vascul ar (RIV), en el que se recogerán variables demográficas, de comorbilidad, de tratamiento concomitantes, estado analítico y de pruebas complementarias y ecográficas diagnósticas, parámetros de evolución clínica, terapéuticos y de complicaciones y mortalidad a 30 días. Podrán participar todos los centros nacionales que deseen a través de un servidor seguro al que se accederá a través de la página web de la SEACV y del CEFyL.

INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus (COVID-19 o SARS-CoV-2) ^[1] supone un importante problema de salud pública. Tras diagnosticarse los primeros casos en diciembre de 2019 en Wuhan, el número de casos ha ido creciendo exponencialmente, estando hasta la fecha registrados más de un millón de casos a nivel mundial con algo más de 100.000 decesos ^[2]. La tasa de mortalidad del SARS-CoV-2 (3,8%) ^[3] es inferior a la del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) (10%) ^[4] o a la del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (37,1%), pero presenta una capacidad de contagio 10 veces mayor que los anteriores. Esta alta capacidad de contagio unida a que el 20% de los infectados van a desarrollar un cuadro severo de la enfermedad explica el alto número de muertos que se están registrando. Son por tanto necesarias intervenciones que disminuyan tanto la incidencia como la severidad del COVID-19.

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Coronavirinae*, la cual consta de cuatro géneros: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los Alfa y Betacoronavirus infectan únicamente mamíferos y causan enfermedades intestinales y respiratorias en animales y humanos.⁵ No se consideraban altamente patogénicos hasta el brote de 2002 del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (SARS-CoV), dado que los que circulaban anteriormente en humanos causaban infecciones leves y afectaban principalmente a personas inmunocomprometidas. Al igual que el virus SARS-CoV y el coronavirus que causa el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), surgido 10 años después que el SARS, el SARS-CoV-2 es un virus con envuelta, cuyo material genético es ARN monocatenario de polaridad positiva y pertenece a la familia de los Betacoronavirus. El genoma del SARS-CoV-2 codifica proteínas no estructurales, proteínas estructurales (como la glicoproteína de las espículas) y proteínas accesorias. Las proteínas no estructurales son enzimas clave en el ciclo de vida del virus. Las espículas glicoproteicas, por su parte, son indispensables en la interacción virus-huésped durante la fase de entrada del virus al interior celular.⁶

En comparación con el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 tiene una capacidad de transmisión mucho mayor y un periodo de incubación más prolongado, con una media de 5,2 días de incubación y 20 días para la liberación de los viriones en pacientes que superan la infección,^{4,9}, aunque su tasa de mortalidad parece ser inferior.¹⁰ Entre las manifestaciones clínicas más comunes producidas por el SARS-CoV-2 se encuentran: fiebre (98% de los pacientes afectados), tos (76%), disnea (55%), astenia y mialgias (44%), siendo menos comunes la expectoración (28%), cefalea (8%), hemoptisis (5%) y los síntomas gastrointestinales (3%).¹¹ Aunque la mayor parte de los síntomas de la infección por SARS-CoV-2 se asemejan a los que producen SARS-CoV, MERS-CoV e influenza estacional, existen diferencias debidas al tropismo preferente del SARS-CoV-2 por las células del tracto respiratorio inferior, lo que hace menos frecuente la aparición de rinorrea, estornudos o faringitis.^{10,11} A pesar de la posible aparición de complicaciones que pueden comprometer la vida del afectado (síndrome de distrés respiratorio agudo, lesión cardíaca o shock), se ha descrito también el curso asintomático de la infección,^{12,13} lo que supone un factor de riesgo para el contagio, puesto que individuos asintomáticos y portadores podrían diseminar la enfermedad de manera indetectable.

- **Incidencia de eventos tromboembólicos en COVID-19**

Existe una falta de datos fiables sobre la incidencia de ETV en pacientes con COVID-19. Solo se han encontrado datos de dos descripciones de casos y una cohorte retrospectiva pequeña en proceso editorial, sobre todo de episodios de embolia pulmonar (EP). Una de las publicaciones describe un caso de una mujer de 75 con COVID-19 y neumonía bilateral a la que se le encontró una EP bilateral en una exploración con TC ^[14]. La paciente fue hospitalizada después de haber manifestado sintomatología durante 10 días y tener un inicio de disnea reciente. El hallazgo se realizó a pesar de que la paciente no tenía factores de riesgo remarcables y estaba hemodinámicamente estable (no obstante, el estudio describe una leve leucocitosis (11.360/mm²) y valores elevados de proteína C reactiva (180 mg/L), troponinas I 3240,4 ng/mL), y D-dímero (21 microg/mL). En otro estudio de caso único ^[15], se recogen los casos de dos hombres (57 y 70 años) en los que se diagnosticó una EP bilateral en una exploración con angiografía pulmonar por TC sin que se dieran más detalles clínicos sobre los pacientes.

En un manuscrito en prepublicación en *The Lancet Infectious Diseases* se describe una serie de 1008 pacientes de hospitales de Wuhan con una neumonía por COVID-19

de los que se hizo una revisión de sus historias clínicas y entre los que se identificó a 25 pacientes a los que se realizó una evaluación con angiografía pulmonar por TC por sospecha de EP aguda (media de edad de 65 años [rango 36 a 78 años])^[16]. Este estudio describe los principales hallazgos analíticos anormales en estos pacientes con sospecha de ETV. En todos los pacientes con sospecha se detectó una elevación del D-dímero (mediana de 6,06 microgr/L, rango IQ 1,90 a 14,31 microgr/L), niveles que fueron significativamente más grandes que en los 10 pacientes con confirmación de ETV (mediana de 11,07 microgr/L, rango IQ 7,12 a 21,66 microgr/L) que en los 15 que no tuvieron un hallazgo en la evaluación con TC (mediana de 2,44 microgr/L, rango IQ 1,68 a 8,34 microgr/L; $P < 0,05$). El estudio no describe ninguna otra característica analítica que mostrara diferencias significativas entre los pacientes con o sin confirmación de ETV.

Para la resolución de cualquier infección, la respuesta inmune es esencial. No obstante, la propia respuesta inmune podría exacerbar la inmunopatogénesis del virus. Así pues, la progresión hacia síndrome de distrés respiratorio en infecciones por SARS-CoV parece estar asociada a un aumento en los niveles plasmáticos de ciertas citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias, particularmente PCR, IL-1 β , IL-8, IL-6, CXCL10 y CCL2, así como el Dímero-D. Algunos estudios realizados de forma retrospectiva han demostrado que pacientes con SARS-CoV que sucumben a la infección, mantienen niveles elevados de estas citoquinas.⁸ Es más, recientemente, estudios¹⁷ han puesto de manifiesto la importancia de la monitorización de la tormenta de citoquinas secundaria a la infección por SARS-CoV-2, dado que, en ocasiones, puede ser la causa subyacente del empeoramiento y fracaso de estos pacientes. Huang et al.¹³ estudiando 41 pacientes con SARS-CoV-2 también identificaron que, aquellos que necesitaron ser ingresados en las unidades de cuidados intensivos, tenían niveles plasmáticos más elevados de citoquinas pro-inflamatorias y Dímero-D. De hecho, citoquinas pro-inflamatorias, como la IL-6, o supresoras, como la IL-38, podrían ser potenciales dianas terapéuticas para paliar los efectos patológicos derivados de la respuesta inflamatoria.

La irrupción de este virus especialmente contagioso y patogénico está promoviendo el desarrollo de múltiples investigaciones a nivel mundial dirigidas a comprender sus mecanismos fisiopatológicos y buscar posibles tratamientos. No obstante, se desconoce las implicaciones fisiopatológicas que pueda tener en el desarrollo de eventos tromboembólicos en los miembros inferiores y superiores.

Referencias

1. Wu, Y., et al., *SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus*. Lancet, 2020.
2. Du Toit, A., *Outbreak of a novel coronavirus*. Nat Rev Microbiol, 2020. **18**(3): p. 123.
3. Li, G. and E. De Clercq, *Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)*. Nat Rev Drug Discov, 2020. **19**(3): p. 149-150.
4. Zheng, Y.Y., et al., *COVID-19 and the cardiovascular system*. Nat Rev Cardiol, 2020.
5. Cui, J., F. Li, and Z.L. Shi, *Origin and evolution of pathogenic coronaviruses*. Nat Rev Microbiol, 2019. **17**(3): p. 181-192.
6. Zumla, A., et al., *Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options*. Nat Rev Drug Discov, 2016. **15**(5): p. 327-47.
7. Turner, A.J., J.A. Hiscox, and N.M. Hooper, *ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor*. Trends Pharmacol Sci, 2004. **25**(6): p. 291-4.
8. de Wit, E., et al., *SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses*. Nat Rev Microbiol, 2016. **14**(8): p. 523-34.
9. Walls, A.C., et al., *Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein*. Cell, 2020.
10. Li, Q., et al., *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*. N Engl J Med, 2020.
11. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet, 2020.
12. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020.
13. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
14. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? Eur Heart J. 2020 Mar 30. pii: ehaa254. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
15. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020 2:2 <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067>
16. Chen J, Wang X, Zhang S, Liu B, Xiaoqing W, Wang Y, Wang X, Yang M, Jianqing S, Yuanliang X. Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients (3/1/2020). Available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3548771>
17. Chen, L., et al., *[Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]*. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2020. **43**(3): p. 203-208.

HIPÓTESIS

Existe una necesidad urgente de compilar datos clínicos y analíticos de los pacientes infectados con COVID-19 con sospecha de evento tromboembólico en los miembros inferiores y superiores para mejor comprender los mecanismos fisiopatológicos del virus con respecto a esta enfermedad. Obtener datos del mundo real y compartir experiencias nacionales e internacionales ayudará a tomar mejores decisiones sobre el manejo de este complejo grupo de pacientes, tanto en su profilaxis como en su tratamiento, mejorando su atención clínica.

El estudio, de carácter no comercial, no intervencionista es un estudio observacional de bajo nivel de intervención, con un riesgo extremadamente bajo. Este estudio no recopila ninguna información identificable del paciente (sin incluir fechas) y los datos no se analizarán a nivel hospitalario. Se encuentra auspiciado por la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV) y el Capítulo Español de Flebología y Linfología (CEFyL), englobado dentro de la Red de Investigación Vascular (RIV).

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar la incidencia de TVP en miembros superiores e inferiores, factores predictores y sus manifestaciones clínicas y pronósticas propias en pacientes con infección por COVID-19.

Objetivos secundarios

- Mortalidad a los 7 y 30 días.
- Ingreso en la UCI a los 7 y 30 días.
- Régimen de Tratamiento anticoagulante previo al episodio
- Embolia Pulmonar concomitante
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda postoperatoria (SDRA).

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión

- Adultos (edad ≥ 18 años) considerados como caso de enfermedad COVID-19 con sospecha de TVP en miembros inferiores y/o superiores
 - Se considera caso: (i) una prueba de laboratorio que confirme la infección por COVID-19 o (ii) un diagnóstico clínico de infección por COVID-19 (sin realizar ninguna prueba).
- Se considera sospecha de TVP:
 - Pacientes con datos clínicos de sospecha de TVP
 - y/o pacientes con datos analíticos de sospecha de TVP
 - y/ o pacientes con datos ecográficos de sospecha de TVP

Los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión deben ser reclutados independientemente del desenlace clínico. En algunos centros es probable que el número de pacientes elegibles sea bajo. Si es posible, todos los pacientes consecutivos que cumplan los criterios de inclusión se reclutarán.

Periodo de estudio

En general, se planea cerrar la entrada de datos en septiembre de 2020, cuando es probable que la pandemia global haya terminado; sin embargo, los centros individuales pueden seleccionar sus propias ventanas de estudio, dependiendo del momento de la epidemia de COVID-19 en su comunidad. El presente estudio ha sido registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04361981).

Inscripción de pacientes

Idealmente, los pacientes deben identificarse prospectivamente:

- En el momento del diagnóstico o sospecha de TVP (pacientes que tenían una prueba de infección por COVID-19 probado o clínicamente diagnosticado).

- En el momento del diagnóstico de infección por COVID-19 (pacientes en quienes se sospecha por primera vez la infección por COVID-19 después de la sospecha o diagnóstico de TVP).

Sin embargo, dada la rápida progresión de la pandemia global, puede que a la incorporación de algunos centros al estudio, no haya nuevos casos de infección por COVID-19 con sospecha/diagnóstico de TVP concomitante, por lo tanto, se permite la identificación retrospectiva del paciente y la entrada de datos.

Recopilación de datos

Los datos se recopilarán y almacenarán en línea a través de un servidor seguro en una aplicación web facilitada por la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV) y el Capítulo Español de Flebología y Linfología (CEFyL). Dicha aplicación permite a los colaboradores ingresar y almacenar datos en un sistema seguro. Los colaboradores designados en cada hospital participante recibirán la contraseña de inicio de sesión del servidor del proyecto TVP COVID RIV, lo que les permitirá enviar datos de forma segura en el sistema.

Aspectos éticos: Aprobaciones por Comités Éticos locales

El investigador principal en cada hospital participante es responsable de obtener la aprobación local (p. ej., comité de ética de investigación o CEIm).

Este estudio está aprobado por el CEIm del Área de Salud Valladolid Este (Hospital Clínico Universitario de Valladolid, código PI 20-1792 de 7 de Mayo). Para agilizar el proceso de tramitación por los CEIm locales se aconseja, junto con la documentación del estudio, remitir este primer dictamen que se adjunta como anexo a este proyecto.

Los colaboradores deberán confirmar que existe una aprobación local en el momento de introducir cada registro de paciente en la base de datos del estudio.

Antes de la aprobación formal del estudio local, los colaboradores pueden recopilar datos prospectivamente en una ficha de papel, pero esta no debe cargarse en la base de datos TVP-COVID RIV hasta que se confirme la aprobación por el Comité Ético de Investigación.

Análisis

Se redactará un plan de análisis estadístico detallado. Los informes incluirán una descripción de los resultados primarios y secundarios en la cohorte. Se realizarán modelos multivariantes para identificar los factores de riesgo, predictivos, pronósticos y mortalidad a los 7 y 30 días. Los análisis se estratificarán según si el paciente con COVID-19 presentaba antecedentes previos de alteración de la coagulación o antecedentes protrombóticos.

El primer análisis se realizará una vez que 30 pacientes se hayan recogido en la base de datos. La decisión de enviar datos para su publicación será acordada por el equipo investigador. En las posibles publicaciones derivadas de la presente investigación el orden de autores, además del coordinador de la investigación y el/los autor/es del manuscrito, vendrá definido por el número de pacientes incluidos en el estudio.

VARIABLES ANALIZADAS

Demográficas y de comorbilidad

- 1.- Número de identificación
- 2.- Momento del diagnóstico:
 - Diagnóstico laboratorio COVID 19+
 - Diagnóstico clínico COVID 19+
- 3.- Fecha del diagnóstico o sospecha de TVP
- 4.- Edad
- 5.- Sexo
- 6.- Peso
- 7.- Altura
- 8.- Comorbilidad:
 - HTA
 - DM
 - DL
 - Fumador
 - EPOC
 - Cardiopatía

- Insuficiencia renal crónica
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Cardiopatía isquémica
- Enfermedad vascular periférica
- Ictus / AIT
- Otras (texto libre)

9. Tratamiento previo:

- IECAs
- ARA-II
- Diuréticos
- Betabloqueantes
- Antagonistas del Ca
- Anticoagulantes
- Antiagregantes
- Estatinas
- Corticoides
- Inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, azatioprina, mercaptopurina)
- Otros inmunosupresores

10. – Antecedentes procoagulantes:

- Cáncer
- Alteración genética coagulación
- Terapia hormonal
- Encamamiento

Diagnóstico TVP

11.- Clínico

- Diámetro >3cm respecto contralateral
- Aumento trama venosa superficial
- Dolor a la palpación territorio venoso profundo
- Empastamiento gemelar
- Edema con fóvea
- Parálisis, paresia extremidad
- TVP previa

- Diagnostico alternativo
- Total Wells (n°)
- TVP (0=no 1=si)

12.- Analítico: D-Dimero

13.- Ecográfico:

- Afecta Cava
- Afecta iliaca
- Afecta femoral
- Afecta poplítea
- Afecta gemelar
- Afecta TP, TA o peronea

Situación COVID-19

14.- Confusión (estado mental alterado o empeorado): Si/No.

15.- Ventilación (0= no / 1=O2 / 2=VMK 26% /3=VMK 35%/4=VMK 50% /5=AltoFlujo / 6=VMNI/ 7=IOT)

16.- HBPM

17.- Neumonía

18.- TEP

19.- PAFi

20.-Días clínica (0 no clínica / resto ->n°)

21.- Tratamiento COVID-19

- Antibiótico (nombre)
- Antiviral (nombre)
- Quinina o derivados (nombre)
- Corticoesteroides: (nombre y dosis máxima)
- Inmunoglobulinas intravenosas (nombre)
- Interferon (nombre)
- Bloqueantes IL-6 (nombre)
- Soporte respiratorio:
 - Ninguno
 - Oxígeno a bajo flujo
 - Oxígeno a alto flujo
 - Ventilación no invasiva

- Ventilación invasiva
- Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)
- Duración de la ventilación mecánica invasiva:
 - 1-23 horas
 - 24-47 horas
 - 48-71 horas
 - 72-167 horas
 - >167 horas

- Prono

22.- Marcadores inflamatorios:

- IL-6
- D-dimer HS (ng/mL)
- LDH FG
- Ferritina
- CK
- Linfos $\times 10^9$
- Linfos $\rightarrow 0 \rightarrow \times 2$ (aumento) // 1 $\rightarrow -2$ (descenso)
- Neutros $\times 10^9$
- Índice Neutrófilo/Linfocito (INL)
- Leucos $\times 10^9$
- PCR (mg/L)
- Negativiza PCR en 7 días
- Fibrinógeno (g/L)

23.- Marcadores de coagulación

- Plaquetas $\times 10^9/L$
- Fibrinógeno (g/L)
- Tp
- TTPA

24.- TAC torácico previo a la cirugía:

- No
- Normal
- Consolidación focal
- Infiltrado pulmonar unilateral

- Infiltrado pulmonar bilateral
- Otros hallazgos (texto libre)

25.- qSOFA Score (confusión+Frec respiratoria \geq 22/min+TAsis \leq 100mmHg): 0-3.

26.- CURB-65: Confusión / Urea (mg/dL) / Frec. respiratoria / PA / Edad. Calculadora gratuita en: <http://www.semergencantabria.org/calc/cpcalc2.htm>

Tratamiento TVP

27.- HBPM

- dosis profilácticas
- dosis terapéuticas

28.- Tipo HBPM

29.- NACO:

- Rivaroxaban
- Apixaban
- Dabigatran
- Edoxaban

Resultados

30.- Mortalidad a 7 días

31.- Mortalidad a 30 días

32.- Días ingreso en unidad de cuidados críticos (UCI/REA).

33.- Días de ingreso hospitalario

34.- TEP

35.- Complicaciones hemorrágicas

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 7 de mayo de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 7 de mayo de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1792 CEIm COVID	ESTUDIO OBSERVACIONAL DE LA INFLUENCIA DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 EN LOS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS EN MIEMBROS INFERIORES Y SUPERIORES: ESTUDIO NACIONAL DE COHORTES (TVP COVID RIV)".	I.P.: ENRIQUE M. SAN NORBERTO EQUIPO: ANTONIO ROMERA VILLEGAS, IGNACIO SÁNCHEZ NEVÁREZ, JOAQUIN DE HARO ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR
-----------------------------	--	---

Protocolo Versión 1.0, de fecha 24 de abril de 2020.

Hoja de Información al Paciente/ Consentimiento Informado Versión 1.0, de fecha 27 de abril de 2020.

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados el procedimiento para obtener el consentimiento informado, y el modo de reclutamiento previsto, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 07-05-2020 (acta nº12 del 2020) para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077

En el caso de que algún miembro del CEIm Área de Salud Valladolid Este participe en alguno de los estudios evaluados (ensayos clínicos, estudios con productos sanitarios, EPAs, PI, etc), o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen del citado estudio.

Este CEIm Área de Salud Valladolid Este a fecha 3 de diciembre de 2019 (Resolución del 3 de Diciembre de 2019 de la Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León, por la que se modifica la composición del CEIm Área de Salud Valladolid Este), está compuesto por:

<i>Presidente:</i>	
D. Alberto Pérez Rubio	Sub-director médico Dirección. HCUV
<i>Vicepresidente:</i>	
Dr. Manuel Castanedo Allende	Médico C. de Ética Asistencial - HCUV
<i>Secretario técnico:</i>	
Dr. Francisco Javier Álvarez González	Médico Farmacología, Facultad de Medicina, Valladolid
<i>Vocales:</i>	
Dr. José Luis González Mtnez. Zárata	Farmacólogo Clínico S. Farmacología Clínica-HCUV
D Vicente Molina Rodríguez	Médico S. Psiquiatría
D. Jose María Revuelta Bueno	Licenciado en Derecho Independiente de los Centros
D ^a Julia García Miguel	Licenciada en Derecho Técnico Superior en Administración Sanitaria en HCUV. Delegado de protección de datos.
D ^a Mercedes Hernando Verdugo	Farmacéutica de Hospital S. de Farmacia - HCUV
D ^a Mercedes Fernández de Castro	Grado en Enfermería. Unidad de Apoyo a la Investigación HCUV
Dra. Hortensia Marcos Sánchez	Médico S. de Laboratorio - HCUV
Dr. Angel Luis Guerrero Peral	Médico S. de Neurología - HCUV
Dr. Enrique San Norberto Garcia	Médico S. de Cirugía Vasculat - HCUV
D ^a Ana M ^a Ruiz San Pedro	Farmacéutica At. Primaria - S. de Farmacia
D ^a M ^o Carmen Viña García	Médico S. Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital "Medina del Campo"
D. Rafael López de Castro	Médico S. de Oncología - HCUV
D ^a Cristina Hernán García	Médico S. Medicina Preventiva y Salud Pública - HCUV



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE: ESTUDIO TVP-COVID RIV

Proyecto de investigación: “Estudio observacional de la influencia de la infección por COVID-19 en los eventos tromboembólicos en miembros inferiores y superiores: Estudio nacional de cohortes (TVP Covid RIV)”

SERVICIO: Angiología y Cirugía Vasculat

INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL CENTRO:

TELÉFONO DE CONTACTO:

EMAIL:

NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO: “Estudio observacional de la influencia de la infección por COVID-19 en los eventos tromboembólicos en miembros inferiores y superiores: Estudio nacional de cohortes (TVP Covid RIV)”

VERSIÓN DE DOCUMENTO: (Número de versión, fecha): 1.0, 28/04/2020

I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

Objetivo principal

Determinar la incidencia de TVP en miembros superiores e inferiores, factores predictores y sus manifestaciones clínicas y pronósticas propias en pacientes con infección por COVID-19.

Objetivos secundarios

- Mortalidad a los 7 y 30 días
- Ingreso en la UCI a los 7 y 30 días
- Régimen de Tratamiento anticoagulante previo al episodio
- Embolia Pulmonar concomitante
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda postoperatoria (SDRA)

Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y/o tratar de manera más precisa a los enfermos con una enfermedad como la suya.

II) Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

A) Su participación es totalmente voluntaria. Dentro del proceso de asistencia hospitalaria por su enfermedad, se realizará una encuesta clínica. Esta encuesta no interferirá con los procesos diagnósticos o terapéuticos que usted ha de recibir por causa de su enfermedad.

B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.



C) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.

D) Los datos personales serán tratados según lo dispuesto en la normativa que resulte de aplicación, como es el Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril, General de Protección de Datos Personales, y su normativa de desarrollo tanto a nivel nacional como europeo.

E) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según la legislación vigente.

F) Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, modificación, oposición, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, **Dr. Enrique M. San Norberto (investigador principal, coordinador de la Red de Investigación Nacional, Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, esannorberto@saludcastillayleon.es)**. Así mismo, tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no queda satisfecho.

G) Los datos serán guardados de forma indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIm (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) Área de Salud Valladolid Éste.

H) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

I) Es posible que los estudios realizados aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

J) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.



CONSENTIMIENTO INFORMADO: ESTUDIO TVP COVID RIV

“Estudio observacional de la influencia de la infección por COVID-19 en los eventos tromboembólicos en miembros inferiores y superiores: Estudio nacional de cohortes (TVP Covid RIV)”

Yo, _____

(nombre y apellidos de paciente o representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con _____

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para participar en esta investigación.

Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

EN CALIDAD DE (Parentesco, tutor legal, etc.)

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

FIRMA DEL INVESTIGADOR NOMBRE Y APELLIDOS FECHA

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)

Yo _____ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha _____

Firma: