

MATERIAL SUPLEMENTARIO-1: Metodología.

De todas las **variables** registradas seleccionamos: sexo, edad, índice de masa corporal, antecedentes de trombosis o trastorno hemorrágico, tratamiento antiagregante o anticoagulante crónico, día de inicio de los síntomas, días de hospitalización hasta ingreso en UCI, APACHE II, escalas SOFA y CURB, relación PaO₂/FiO₂, datos de laboratorio (ferritina, proteína C reactiva, recuento linfocitario, relación proteína C reactiva/recuento linfocitario, lactato deshidrogenasa, plaquetas, aclaramiento de creatinina según ecuación de Cockcroft-Gault, dímero D), días de ventilación mecánica invasiva, maniobras de reclutamiento, sesiones de decúbito prono, tratamiento con relajantes neuromusculares, extracción extracorpórea de CO₂, técnicas de depuración extrarrenal, tratamientos (ritonavir-lopinavir, hidroxicloroquina, remdesivir, interferón, tocilizumab, azitromicina y corticoides), mortalidad y complicaciones hemorrágicas y trombóticas.

Como parte de las complicaciones registradas se consideraron como **complicaciones trombóticas**:

- Trombosis venosa sin tromboembolismo pulmonar.
- Embolismo arterial.
- Sospecha de tromboembolismo pulmonar basada en hipoxemia creciente y deterioro hemodinámico.
- Tromboembolismo pulmonar confirmado por técnica de imagen o por necropsia.
- Accidente isquémico transitorio.
- Ictus isquémico.
- Síndrome coronario agudo.

Como parte de las complicaciones registradas se consideraron como **complicaciones hemorrágicas mayores**:

- Hemorragia fatal.
- Hemorragia asociada con disminución de hemoglobina mayor de 2 g/dL.
- Hemorragia que requiere intervención quirúrgica.

Como parte de las complicaciones registradas se consideraron como **complicaciones hemorrágicas menores** todas las hemorragias que no cumplieron ningún criterio de hemorragia mayor.

MATERIAL SUPLEMENTARIO -2: Complicaciones trombóticas y hemorrágicas.

Los pacientes que presentaron **complicaciones trombóticas** reunían las siguientes características:

	PROFILAXIS (N = 20)	TRATAMIENTO (N = 49)	p
Estancia en UCI (días)	16,5 (8-31,25)	21 (14-34)	0,292
Días de síntomas hasta ingreso en UCI	10 (6-13)	9 (6-13)	0,547
Días de síntomas hasta hospitalización	8 (5-12)	6 (4-8)	0,658
Edad	62 (56-71)	64 (55-70,5)	0,196
Sexo: Hombres	90%	86%	1
Índice de masa corporal	28 (24,5-32,5)	28 (26-31)	0,803
Escala APACHE	9 (6,25-14,25)	11 (8-14)	0,775
Escala SOFA	9 (6,25-14,25)	8 (5,75-10)	0,228
Relación PaO2/FiO2	100-200 (100-486)	100-200 (100-486)	0,112
Ferritina	1174 (794-2232)	1453 (823-3285)	0,38
Dímero D	5700 (2450-10610)	7275 (1100-33517)	0,177
PCR	18,7 (9,2-29,74)	38,5 (19,59-162,08)	<0,001
Recuento linfocitario	0,75 (0,57-1,19)	0,7 (0,51-1,105)	0,388
Relación PCR/recuento linfocitario	26,43 (7,02-38,31)	66,67 (20,97-303)	<0,001
Plaquetas	267,5 (198,25-388,25)	260 (204-328,5)	0,768
LDH	541 (482-954)	688 (573-1039)	0,552
Procalcitonina	0,5 (0,13-2,74)	1,01 (0,4-5,86)	0,067
Aclaramiento de creatinina	77,64 (29,46-100,25)	78,50 (48,61-111,54)	0,443
Oxígeno alto flujo al ingreso	5%	8%	0,321
Ventilación mecánica	60%	90%	
<3 días de ingreso	92%	91%	<0,001
>2 días de ingreso	8%	9%	
Maniobras de reclutamiento	40%	65%	
<3 días de ingreso	62%	66%	<0,001
>2 días de ingreso	38%	34%	
Sesiones de decúbito prono	40%	84%	
<3 días de ingreso	62%	80%	<0,001
>2 días de ingreso	38%	20%	
ECMO	0%	6%	0,569
Extracción extracorpórea de CO2	5%	0%	0,742
Técnicas de depuración extrarrenal	10%	16%	0,559
Relajantes neuromusculares	50%	84%	<0,001
Tratamiento antiviral	65%	59%	0,967
Hidroxicloroquina	95%	90%	0,109
Remdesivir	5%	2%	0,179
Interferón	30%	34%	0,301
Tocilizumab	50%	57%	0,006
Inmunomoduladores	70%	57%	0,122
Azitromicina	80%	76%	0,63
Corticoides	75%	78%	0,053

Soporte hemodinámico	100%	100%	0,192
Dosis de noradrenalina	0,25 (0,11-0,63)	0,21 (0,14-0,43)	0,432
Tratamiento antiagregante	20%	8%	0,207
Tratamiento anticoagulante	10%	6%	0,976
Tratamiento antiagregante y anticoagulante combinado	25%	14%	0,272
Tipo de complicación trombótica:			
Tromboembolismo venoso	5%	35%	
Embolismo pulmonar	85%	57%	
Ictus isquémico	--	2%	
Oclusión arterial aguda	10%	2%	
Síndrome coronario agudo	--	4%	
Mortalidad	20%	31%	0,008

Los datos se presentan como la mediana [RIQ] para variables continuas o como n (%) para variables dicotómicas.

PCR: Proteína C Reactiva; UCI: Unidad de cuidados intensivos

Los pacientes que presentaron **complicaciones hemorrágicas** tenían las siguientes características:

	PROFILAXIS (N = 25)	TRATAMIENTO (N = 41)	p
Estancia en UCI (días)	28,6 (19,5-39)	26 (13-39,5)	0,292
Días de síntomas hasta ingreso en UCI	10 (7-13)	10 (7-14,75)	0,547
Días de síntomas hasta hospitalización	6 (4-10,5)	6 (4-9)	0,658
Edad	67 (61-71)	68 (60-73)	0,196
Sexo: Hombres (%)	80%	75%	1
Índice de masa corporal	29 (26-33)	29 (25-32)	0,803
Escala APACHE II	14 (9-17)	12 (8-19)	0,775
Escala SOFA	7 (6-10)	7 (5-9)	0,228
Relación PaO ₂ /FiO ₂	100-200 (100-486)	100-200 (100-486)	0,112
Ferritina	1436 (596-17538)	1650 (819-5532)	0,38
Dímero D	3301 (1045-5650)	2850 (1283-10968)	0,177
PCR	14 (7,83-79,62)	149 (22,13-295,65)	<0,001
Recuento linfocitario	0,69 (0,4-0,9)	0,58 (0,4-1,07)	0,388
Relación PCR/recuento linfocitario	28,86 (7,90-82,42)	115,61 (30,71-417)	<0,001
Plaquetas	280 (218-425)	319 (213-1920)	0,768
LDH	590 (475-954)	985 (573-3420)	0,552
Procalcitonina	1,17 (0,26-6,83)	1,95 (0,55-6,64)	0,067
Aclaramiento de creatinina	56 (26-75)	37 (20-62)	0,443
Oxigenoterapia alto flujo al ingreso	4%	2%	0,321
Ventilación mecánica	No 16%	No 7%	
<3 días de ingreso	76%	83%	
>2 días de ingreso	8%	10%	<0,001
Maniobras de reclutamiento	No 36%	No 24%	
<3 días de ingreso	36%	66%	
>2 días de ingreso	28%	10%	<0,001

Sesiones de decúbito prono	No 36%	No 12%	
<3 días de ingreso	36%	81%	
>2 días de ingreso	28%	7%	<0,001
Extracción extracorpórea de CO ₂	12%	0%	0,742
Técnicas de depuración extrarrenal	20%	27%	0,559
Relajantes neuromusculares	76%	85%	<0,001
Tratamiento antiviral	52%	54%	0,967
Hidroxicloroquina	84%	85%	0,109
Remdesivir	0%	2%	0,179
Interferón	12%	29%	0,301
Tocilizumab	40%	56%	0,006
Inmunomoduladores	48%	68%	0,122
Azitromicina	72%	73%	0,63
Corticoides	No 20%	No 5%	
<3 días de ingreso	60%	66%	
>2 días de ingreso	20%	29%;	0,053
Soporte hemodinámico	100%	100%	0,192
Dosis de noradrenalina	0,3 (0,2-0,8)	0,42 (0,1-0,7)	0,432
Tratamiento antiagregante	20%	7%	0,207
Tratamiento anticoagulante	28%	7%	0,976
Tratamiento antiagregante y anticoagulante combinado	28%	12%	0,272
Tipo de complicación hemorrágica	Mayor 36% Menor 64%	Mayor 48% Menor 51%	0,265
Mortalidad	36%	46%	0,008

Los datos se presentan como la mediana [RIQ] para variables continuas o como n (%) para variables dicotómicas.

PCR: Proteína C Reactiva; UCI: Unidad de cuidados intensivos

MATERIAL SUPLEMENTARIO -3: CAUSAS DE MORTALIDAD

Se estudian las causas de mortalidad según los datos recogidos en el registro RegCovid19 de la red UCI española que formó parte del estudio.

Del total de pacientes analizado (n=720 pacientes), 258 pacientes (35,83%) estaban en el grupo de HBPM a dosis profiláctica y 462 pacientes (64,16%) en el grupo de HBPM a dosis terapéutica ($p=0,06$) en relación con el estado clínico más severo en el grupo de HBPM a dosis terapéutica, sin relación entre la mortalidad y las dosis de anticoagulación como se describe en el artículo.

De los pacientes tratados con dosis profilácticas de HBPM, 193 (74,8%) sobrevivieron, mientras que 299 (64,7%) lo hicieron en el grupo tratado con dosis terapéuticas de HBPM.

En este registro se incluyeron 6 categorías de causas de mortalidad. La comparación entre causas de fallecimiento y grupos de tratamiento según dosis de anticoagulación no encontró diferencias significativas ($p=0,097$).

En 114 pacientes de 227 (50%) no se identificó la causa del fallecimiento. Esto supone una limitación para el análisis estadístico de las causas de mortalidad.

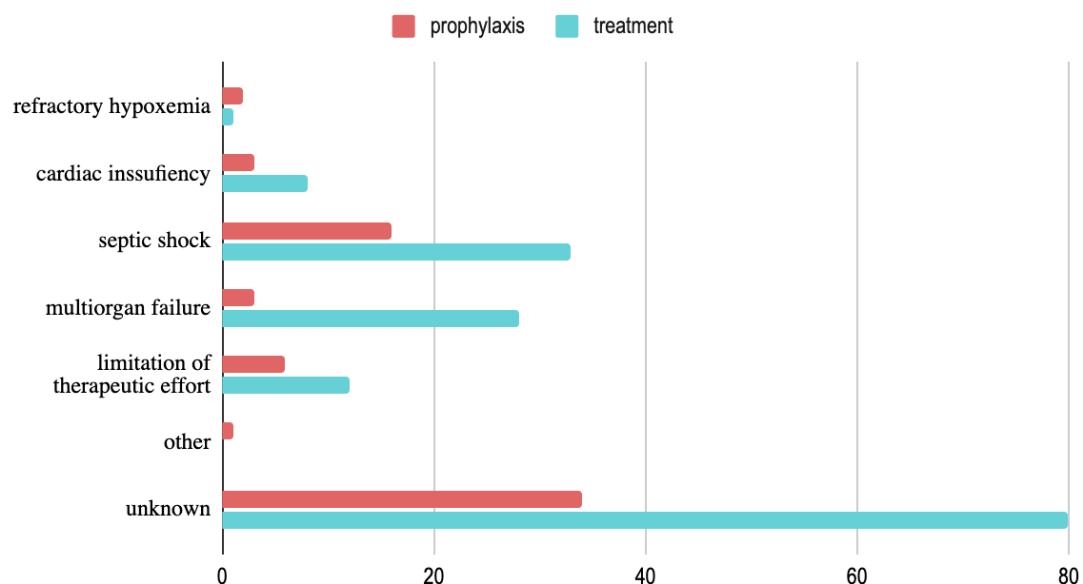
El registro recoge las respuestas a la causa de fallecimiento como una pregunta con múltiples opciones de respuesta, que incluyen las siguientes (los porcentajes se refieren al total de las respuestas recogidas como causa de fallecimiento):

1. Hipoxemia refractaria (2,63%): se considera como causa de fallecimiento la hipoxemia progresiva y refractaria al tratamiento medida con pulsioximetría y como descenso progresivo de pO_2 no explicado por otra condición. Incluye 2 pacientes (1,75%) en el grupo de tratamiento con dosis profilácticas de HBPM y 1 paciente (0,87%) en el grupo de tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM.
2. Insuficiencia cardiaca (9,69%): 3 pacientes (2,63%) en el grupo de tratamiento con dosis profilácticas de HBPM y 8 pacientes (7,01%) en el grupo de tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM.
3. Shock séptico (42,98%): 16 pacientes (14,03%) en el grupo de tratamiento con dosis profilácticas de HBPM y 33 pacientes (28,9%) en el grupo de tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM.
4. Fracaso multiorgánico (27,19%): 3 pacientes (2,63%) en el grupo de tratamiento con dosis profilácticas de HBPM y 28 pacientes (24,56%) en el grupo de tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM.
5. Limitación del esfuerzo terapéutico (15,79%): 6 pacientes (5,26%) en el grupo de tratamiento con dosis profilácticas de HBPM y 12 pacientes (10,52%) en el grupo de tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM.
6. Parada cardiaca: ningún paciente incluido en esta categoría.

7. Otros: un único paciente se incluye en este grupo (0,88%). Su muerte se relaciona con una hemorragia fatal y pertenece al grupo de tratamiento con dosis profilácticas de HBPM.

Puede observarse que la causa de fallecimiento más frecuente tanto en el grupo de tratamiento con dosis profilácticas de HBPM como en el grupo con dosis terapéuticas es el shock séptico.

MORTALITY CAUSE (N: 227)



Mean Hospital Stay (days) over Date of Admission. No Survivors

