

EDITORIAL

Coagulopatía y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con COVID-19

Coagulopathy and risk of venous thromboembolic disease in patients with COVID-19

Dr. Juan Maradei^{1, 2} 

Recibido: 2020 noviembre 27/ Aceptado: 2020 noviembre 27/ Publicado online: 2020 noviembre 28
©El autor(es) 2020 por Revista del Hospital "Dr. Emilio Ferreyra". Este artículo es de acceso abierto.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) se asocia a un aumento significativo en la incidencia de enfermedad tromboembólica [1]. El riesgo se incrementa particularmente en los pacientes graves admitidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) [2]. Aunque predomina la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), los eventos arteriales no son infrecuentes.

El proceso inflamatorio y trombótico en la circulación pulmonar es determinante en la patogénesis de la enfermedad y ha sido objetivado en la mayoría de las necropsias realizadas en los pacientes fallecidos por COVID-19 [3]. Estos microtrombos son producto de la injuria epitelial provocada por el virus y el resultante proceso inflamatorio perivascular lo que, sumado al daño alveolar difuso, genera una disrupción en el balance fibrinólisis – coagulación a favor de una mayor actividad trombótica [4]. Por el contrario, las manifestaciones hemorrágicas son infrecuentes [4].

Estos hallazgos enfatizan la importancia de la coagulopatía en COVID-19 y su vinculación con el aumento de la mortalidad, y con esto, la necesidad de intervenir farmacológicamente sobre dicho fenómeno [5].

COAGULOPATÍA EN COVID-19

Estado inflamatorio sistémico y procoagulante

La ETV es multifactorial y los pacientes con COVID-19 comparten varios de los factores de riesgo para la misma, como la inmovilidad, los catéteres venosos centrales y la inflamación sistémica.

El sello distintivo en COVID-19 es un profundo estado inflamatorio, descrito por algunos autores como "tormenta de citocinas", caracterizado por niveles elevados de IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral y otras citocinas proinflamatorias [6]. La inflamación promueve la trombosis a través de diversos mecanismos incluyendo la activación de las células endoteliales, plaquetas, monocitos y factores tisulares, la vía del factor VIIa y la alteración de la fibrinólisis y de las vías anticoagulantes naturales (p.ej., a través de cambios en los niveles de trombomodulina, proteínas C y S e inhibidor de la vía del factor tisular) [5].

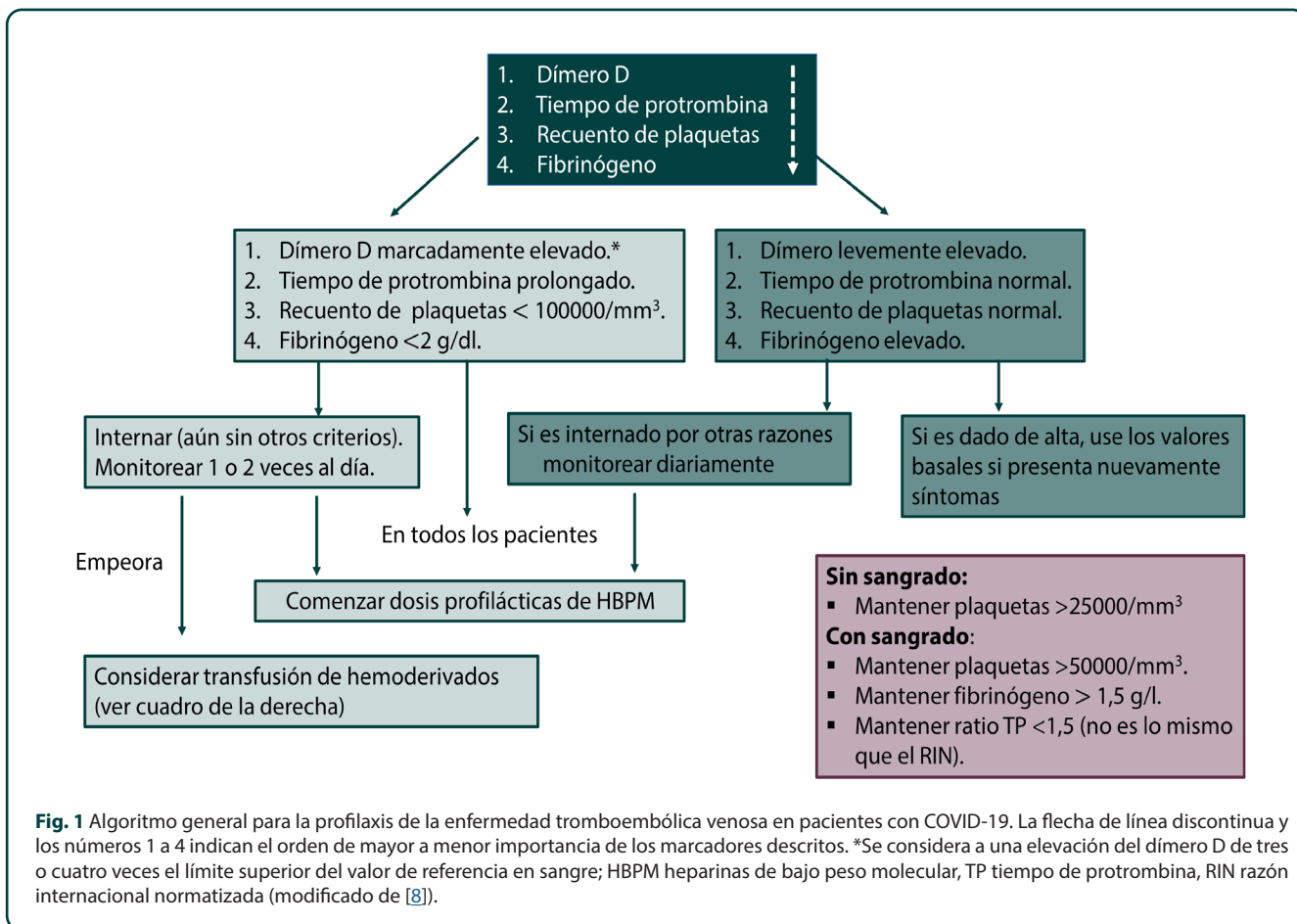
Coagulopatía específica en COVID-19

Se ha descrito una entidad específica denominada coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC), caracterizada por la activación de la coagulación. El patrón comúnmente observado en la CAC incluye elevaciones en los niveles de fibrinógeno y dímero D, y prolongación leve del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) (Fig. 1) [7]. Esto se correlaciona paralelamente con un aumento de los marcadores sistémicos de inflamación (p. ej., proteína C reactiva). En la CAC, en contraste con el patrón hematológico que se observa en la coagulación intravascular diseminada (CID) clásica por sepsis bacteriana o asociada a trauma, la prolongación del TTPa y/o del PT es mínima, la trombocitopenia es leve (recuento de plaquetas $\sim 100000/\text{mm}^3$) y los resultados de laboratorio no son consistentes con microangiopatía [5]. Rara vez, los pacientes graves con COVID-19 y fallo multiorgánico progresan a una coagulopatía que cumple los criterios de CID

✉ Juan Maradei • maradeijuan@hotmail.com

¹Servicio de Hematología, Hospital "Dr. Emilio Ferreyra", Avenida 59 nro. 4801, B7630HAH Necochea, Argentina.

²Departamento de Docencia e Investigación, Hospital "Dr. Emilio Ferreyra", Avenida 59 nro. 4801, B7630HAH Necochea, Argentina.



manifiesta, caracterizada por trombocitopenia de moderada a grave (recuento de plaquetas < 50000/mm³), prolongación del TP y del TTPa, elevación extrema del dímero D y disminución del fibrinógeno (< 1,0 g/l). También se ha informado la presencia de anticoagulantes lúpicos en algunos pacientes con COVID-19, motivo por el cual el TTPa puede prolongarse [8].

Es clínicamente importante poder reconocer que tipo de coagulopatía está cursando el paciente (Tabla 1) dado que de esto depende el enfoque terapéutico (p. ej., en la CAC, las alteraciones en el coagulograma son leves y no contraindican el uso de tromboprofilaxis, mientras que esta se contraindica en la CID cursando con parámetros hemostáticos francamente alterados y con aumento del riesgo de sangrado).

Niveles elevados de dímero D

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina que históricamente se ha relacionado a la ETV y forma parte de la mayoría de los algoritmos de diagnóstico y también de seguimiento en los pacientes con sospecha o confirmación de ETV.

Respecto a la fisiopatología de la infección por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), se postula que el dímero D aumenta por la fibrinólisis de los trombos formados en la microvasculatura pulmonar y sistémica (fuente intravascular) como también a partir de la digestión de la fibrina que se deposita en los alvéolos pulmonares de los pacientes graves con COVID-19 (fuente extravascular). También debiera considerarse que estos pacientes pueden presentar al ingreso algunas de las comorbilidades o entidades que producen una elevación per se del dímero D [9].

En los pacientes con COVID-19, la elevación del dímero D pareciera guardar una estrecha relación con la gravedad clínica. En el 59,6 % de los pacientes con enfermedad grave, se hallaron niveles $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$, en contraste con los pacientes con enfermedad leve, en quienes se observaron concentraciones elevadas en el 43,2% [10]. La elevación del dímero D también se correlacionó con el ingreso en la UCI y con mayor mortalidad (“correlación con la gravedad clínica”) [10].

Tabla 1 Diagnósticos diferenciales de las coagulopatías en pacientes con COVID-19 (modificado de [8])

Marcador	CID	CIS	CAC
Recuento plaquetario	↓↓	↓	↔↔
TTPa	↑↑	↑	↔↔
TP/ RIN	↑↑	↑	↔↔
Concentración de fibrinógeno	↓↓	↓	↑↑↑
Concentración de dímero D	↑↑	↑↑	↑↑↑

CID coagulación intravascular diseminada, CIS coagulopatía inducida por sepsis, CAC coagulopatía asociada a COVID-19, TTPa tiempo parcial de tromboplastina activado, TP tiempo de protrombina, RIN razón internacional normalizada.

En un estudio incluyendo 191 pacientes con COVID-19, Zhou et al determinaron que el riesgo de muerte fue 18 veces mayor en los pacientes internados con un nivel de dímero D >1 µg/ml (“correlación con la mortalidad”)[11].

Cui et al informaron que los niveles elevados del dímero D también se correlacionaron proporcionalmente con el riesgo de ETV, con una sensibilidad del 70%, especificidad del 96,7% y valor predictivo positivo del 87,5% para concentraciones >3 µg/ml (“correlación con el riesgo trombótico”)[12].

Maatman et al informaron que la profilaxis estándar para la ETV fue inefectiva en 29 de 109 pacientes en la UCI. Niveles de dímero D >3,0 µg/ml se correlacionaron con fracaso de la tromboprofilaxis estándar (“correlación con la dosis de heparina”)[13].

INCIDENCIA DE ETV EN PACIENTES CON COVID-19

Se ha reportado una fuerte asociación entre ETV y COVID-19[14]. Un metaanálisis incluyendo 86 estudios (n= 28000 pacientes) reveló un riesgo global del 14%, pese a la utilización rigurosa de tromboprofilaxis. La tasa de ETV en pacientes críticos fue de 23%, mientras que fue de 8% para los no críticos [15].

Klok et al, en pacientes críticos con COVID-19, hallaron una incidencia combinada de 31% de trombosis venosa profunda y trombosis arterial. De estos eventos, el 81% se correspondieron a tromboembolias pulmonares [16].

El riesgo de ETV podría continuar en los pacientes una vez dados de alta, si bien la mayoría de los estudios contaron con seguimientos cortos de 30 días posexternación. Aunque la incidencia de ETV pareciera ser baja, esta podría subestimarse debido a la pérdida en el seguimiento de los pacientes en los diversos estudios al respecto [17]. Algunos grupos recomiendan la tromboprofilaxis luego del alta en los pacientes con múltiples factores de riesgo para ETV que tuvieron COVID-19 [18].

EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES PARA EL USO DE TROMBOPROFILAXIS EN LOS PACIENTES CON COVID 19

Durante los ya casi once meses de pandemia, se ha enfatizado el uso de la tromboprofilaxis en COVID-19, habiéndose publicado diferentes recomendaciones por sociedades científicas internacionales [19, 20].

La Sociedad Internacional de trombosis y hemostasia y la Sociedad Americana de Hematología recomiendan que todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 deben recibir tromboprofilaxis y/o anticoagulación de intensidad terapéutica completa si existe tal indicación (p. ej., documentación de un evento trombótico) [19, 20]. No obstante, se plantean algunos interrogantes respecto a las dosis y el ajuste de las mismas según diversos parámetros como p. ej., gravedad clínica o los niveles de dímero D. La mayoría de estos ítems no tienen una respuesta uniforme dada la escasa evidencia de calidad disponible a la fecha.

En lo que respecta a las dosis de las heparinas, no existe una clara evidencia al momento de la redacción de este artículo, que la utilización de dosis plenas o intermedias se asocie a una mejor evolución en los pacientes con COVID-19 y dímero D elevado. Algunas sociedades científicas proponen la anticoagulación terapéutica para el tratamiento de los pacientes críticos con COVID-19 y niveles elevados de dímero D o parámetros de coagulación anormales [21]. La Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias recomienda valorar la anticoagulación a dosis terapéuticas en pacientes con dímero D >2000 ng/ml [22]. El Imperial College de Londres propone una estratificación de acuerdo al nivel de dímero D y el peso del paciente ajustando la dosis del anticoagulante en base a estas dos variables (Tabla 2) [20].

Tabla 2 Recomendaciones de la Universidad de Medicina y Tecnología de Londres para la profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con COVID-19 (modificado de [22])

Dímero D (ng/ml)	Peso corporal total	Heparina de bajo peso molecular
<1000	<100 kg	Enoxaparina 40 mg cada 24 h
	100-150 kg	Enoxaparina 40 mg cada 12 h
	>150 kg	Enoxaparina 60 mg cada 12 h
100-3000	<100 kg	Enoxaparina 40 mg cada 12 h
	100-150 kg	Enoxaparina 80 mg cada 12 h
	>150 kg	Enoxaparin 120 mg cada 12 h
>3000	<100 kg	Tinzaparina 175 UI/kg cada 24 h

Tang et al, incluyendo 449 pacientes con COVID-19, compararon aquellos que recibieron heparina (7 días de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada) respecto de los que no la recibieron. La mortalidad global fue del 29,8%, sin observarse diferencias a los 28 días entre el grupo de pacientes que recibieron heparina frente a los que no la recibieron (30,2 vs. 29,7%) [23]. No obstante, en los pacientes con niveles de dímero D $>3 \mu\text{g/ml}$ (6 veces el límite superior de la normalidad), la administración tanto de heparina de bajo peso molecular como no fraccionada se asoció con una disminución significativa (20%) de la mortalidad. Por lo tanto, en base a este estudio, puede considerarse que en los pacientes más graves y niveles más elevados de dímero D, el uso de la tromboprofilaxis estándar podría disminuir la mortalidad. Sin embargo, en este trabajo no se analizó el uso de dosis intermedias ni plenas de anticoagulantes, sino que solo comparó el uso de las heparinas como profilaxis.

En concreto, lo que está claro es que la tromboprofilaxis farmacológica debe administrarse a todos los pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital tanto en la sala general como en la UCI. En los enfermos más graves y por ende con mayor riesgo teórico de trombosis, podría considerarse el uso de heparina a dosis mayores a las convencionales (dosis intermedia y/o plena), según el perfil clínico de los pacientes, los valores de dímero D y el riesgo de sangrado (Fig. 2). El uso diario de la ecografía por compresión (o eco-Doppler, eventualmente) de vigilancia de las venas profundas de las cuatro extremidades podría considerarse como una opción para mantener las dosis estándar y escalar eventualmente ante la detección de una trombosis venosa, que puede cursar incluso asintomática. Además de la ecografía venosa, el uso rutinario del ecocardiograma transtorácico y de la ecografía pulmonar en el punto de cuidado puede ser de utilidad para la detección temprana de signos de sobrecarga de presión del ventrículo derecho, como de embolias pulmonares, respectivamente, que pueden vincularse a ETV, incluso en ausencia de trombosis venosa profunda [24].

Respecto a las heparinas, se recomienda el uso de las heparinas de bajo peso molecular por sobre la heparina no fraccionada, esto debido a su mejor perfil de seguridad, menos aplicaciones diarias y mayor eficacia. El fondaparinux es otra alternativa válida, aunque de mayor costo.

En ausencia de hemorragia activa y pese a la alteración en las pruebas de la coagulación, la tromboprofilaxis debe mantenerse y solo debiera suspenderse cuando el recuento de plaquetas en sangre es $<25000\text{-}30000/\text{mm}^3$ [25]. La tromboprofilaxis mecánica debiera indicarse cuando la profilaxis farmacológica esté contraindicada.

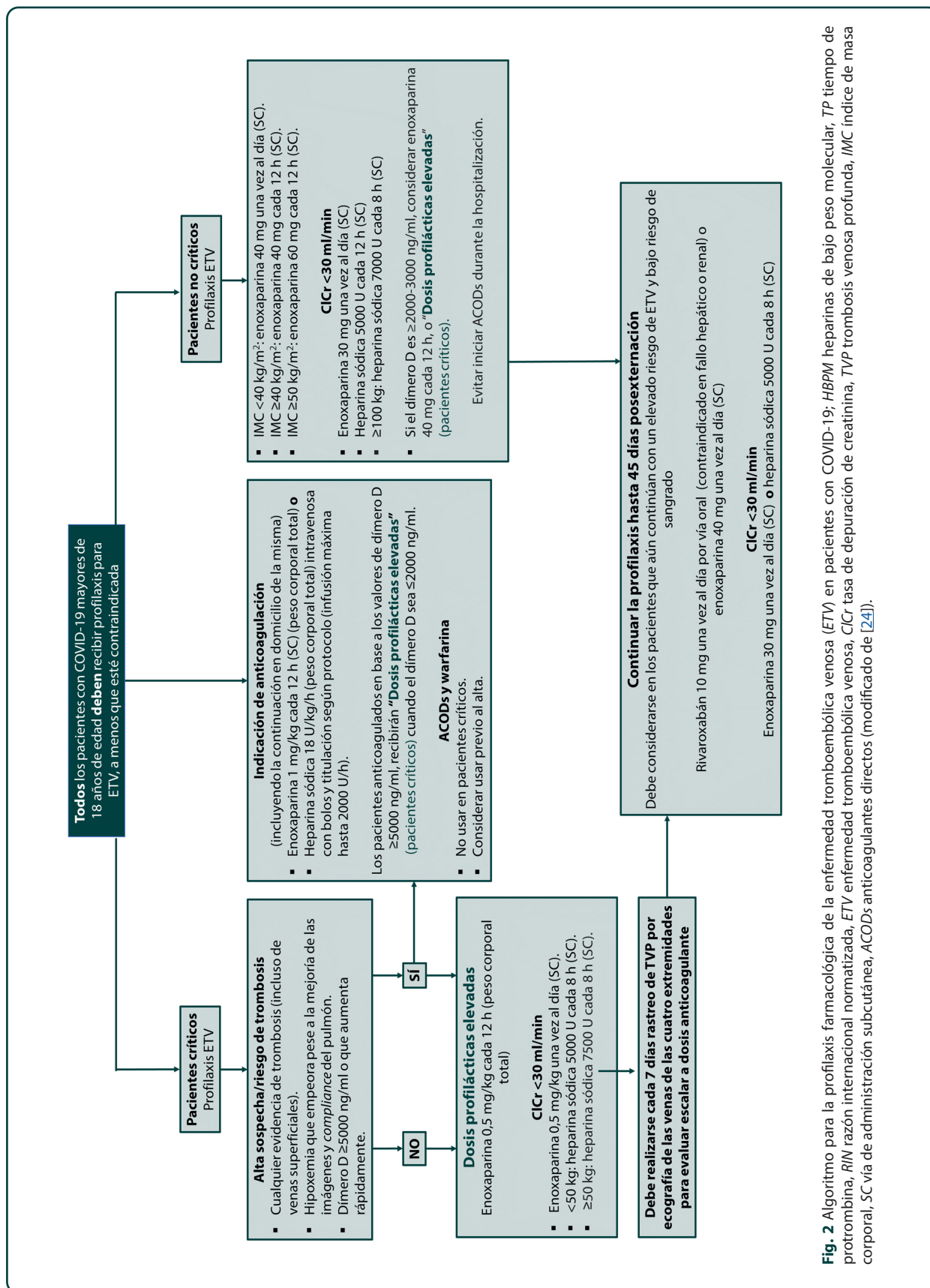


Fig. 2 Algoritmo para la profilaxis farmacológica de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con COVID-19; HBPm heparinas de bajo peso molecular, TP tiempo de protrombina, RIN razón internacional normalizada, ETV enfermedad tromboembólica venosa, ClCr tasa de depuración de creatinina, TVP trombosis venosa profunda, IMC índice de masa corporal, SC vía de administración subcutánea, ACODs anticoagulantes directos (modificado de [24]).

Acceso abierto

© Esta revista se distribuye bajo una Licencia *Creative Commons* Atribución 4.0 Internacional (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), la cual permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se otorgue el crédito apropiado al autor o autores originales y a la fuente, se proporcione un enlace a la licencia *Creative Commons* y se indique si se realizaron cambios.

Abreviaturas

COVID-19: enfermedad por el nuevo coronavirus; UCI: unidad de cuidados intensivos; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; CAC: coagulopatía asociada a COVID-19; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; CID: coagulación intravascular diseminada.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias bibliográficas

1. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020; 158(3):1143-1163.
2. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020; 192:152-160.
3. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020; 173(4):268-277.
4. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(2):120-128.
5. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020 1;173(5):350-361.
6. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020; 130(5):2620-2629.
7. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(11):1989-1994.
8. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, Militello M. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med*. 2020; 87(8):461-468.
9. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. [publicado *online ahead of print* en junio 17, 2020]. *Med Intensiva*. doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
11. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-1062.
12. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-1424.
13. Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020; 48(9):e783-e790.
14. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4(7):1178-91.
15. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020; 142(2):184-186.
16. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191:145-147.
17. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020; 136(11):1342-1346.
18. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020; 136(11):1347-1350.
19. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026.
20. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>. Acceso: 2020 noviembre 10.
21. Ballesteros Sanz MÁ, Hernández-Tejedor A, Estella Á, et al; Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC); Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Grupo de Trabajo de Bioética; Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Cardiológicos y RCP; Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Nefrológicos; Grupo de Trabajo de Donación y Trasplantes; Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis; Grupo de Trabajo de Evaluación de Tecnologías y Metodología de la Investigación; Grupo de Trabajo de Insuficiencia Respiratoria Aguda; Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición; Grupo de Trabajo de Neurointensivismo y Trauma; Grupo de Trabajo de Planificación, Organización y Gestión; Grupo de Trabajo de Sedación, Analgesia y Delirio; Grupo de Trabajo de Simulación; Grupo de Trabajo de Toxicología; Grupo de Trabajo de Transfusiones y Hemoderivados; Grupo de Trabajo de Transporte Crítico; Junta Directiva. Recommendations of the Working Groups from the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) for the management of adult critically ill patients in the coronavirus disease (COVID-19). *Med Intensiva*. 2020; 44(6):371-388.
22. West Suffolk NHS Foundation Trust. Clinical guideline: Thromboprophylaxis, coagulopathy management and thrombosis in COVID-19 infection. Disponible en: <https://www.wsh.nhs.uk/covid-staff-zone/Guidelines-SOPs-clinical-info/Docs/Clinical-guideline/CG10393-COVID-Thromboprophylaxis-and-Anticoagulation-in-COVID-19-infections.pdf>. Acceso: 2020 noviembre 14.
23. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5):1094-1099.
24. University Health System. Guidelines for Anticoagulation in Hospitalized COVID-19 Patients ≥ 18 Years of Age. Disponible en: <https://www.universityhealthsystem.com/~media/files/pdf/covid-19/guidelines-for-anticoagulation-in-hospitalized-covid-19-patients.pdf>. Acceso: 2020 noviembre 10.
25. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, et al; Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost*. 2020; 120(6):937-948.

Citar este artículo

Maradei J. Coagulopatía y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con COVID-19. *Rev Hosp Emilio Ferreyra*. 2020; 1(3):e52-e57. doi: 10.5281/zenodo.4294938