



Artículo Especial

Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV

Management of venous thromboembolic disease in the era COVID-19. Recommendations of the Spanish phlebology and lymphology chapter of the SEACV

Enrique María San Norberto¹, Noelia Alonso², Agustín Arroyo³, Joaquín de Haro⁴, Manuel Frías⁵, Antonio Romera⁶, Teresa Solanich⁷, Xavier Martí⁶, Rodrigo Rial⁸

¹Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. ²Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. ³Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Vithas. Clínica Medivás. Madrid. ⁴Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid. ⁵Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Comillas. Madrid. ⁶Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. ⁷Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell. Sabadell, Barcelona. ⁸Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario HM Torrelodones. Torrelodones, Madrid

Resumen

Los pacientes infectados por el nuevo coronavirus COVID-19 presentan un riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). La presente guía de práctica clínica del Capítulo Español de Flebología y Linfología y la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular pretende dar una serie de recomendaciones sobre profilaxis y tratamiento de la ETEV en los pacientes infectados por COVID-19, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, y consejos sobre su seguimiento clínico y ecográfico.

Se recomienda que todos los pacientes con infección por COVID-19 hospitalizados, tengan o no factores de riesgo protrombótico asociados, reciban profilaxis antitrombótica, si no existe contraindicación. En caso de pacientes ambulatorios, según perfil clínico e historial médico, se recomienda valorar tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM), en ausencia de contraindicación. Ante el diagnóstico de TVP en paciente con COVID-19, tanto hospitalizado o ambulatorio, debe iniciarse el tratamiento anticoagulante con HBPM a dosis terapéuticas. No existen interacciones farmacológicas descritas de las HBPM con los fármacos empleados contra el COVID-19. Los niveles elevados de dímero-D son un hallazgo común en pacientes con COVID-19, por lo que este parámetro, de forma aislada, no es indicativo para realizar una ecografía Doppler de rutina. Se aconseja la realización de ecografía Doppler a un paciente COVID-19 positivo (con las medidas de protección necesarias) para descartar TVP solo en pacientes con alta sospecha clínica de TVP y cuando se dé una de las dos situaciones clínicas: alto riesgo de sangrado, o que exista un incremento brusco e inesperado de los niveles de dímero-D.

Palabras clave:

Trombosis venosa. COVID-19. Ultrasonografía Doppler. Heparina de bajo peso molecular.

Recibido: 07/05/2020 • Aceptado: 07/05/2020

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

San Norberto EM, Alonso N, Arroyo A, de Haro J, Frías M, Romera A, Solanich T, Martí X, Rial R. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV. *Angiología* 2020;72(4):186-197

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00152>

Correspondencia:

Enrique María San Norberto García. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. C/ Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid
e-mail: esanorberto@hotmail.com

Abstract

Patients infected with the new coronavirus COVID-19 have an increased risk of venous thromboembolic disease (VTEV). The present clinical practice guide of the Spanish Chapter of Phlebology and Lymphology and the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery, aims to give a series of recommendations on prophylaxis and treatment of VTE in patients infected with COVID-19, both at the hospital and outpatient, and advice on their clinical and ultrasound monitoring.

It is recommended that all hospitalized patients with COVID-19 infection, whether or not they have associated prothrombotic risk factors, should receive antithrombotic prophylaxis, if there is no contraindication. In the case of outpatients, according to clinical profile and medical history, it is recommended to evaluate thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH), in the absence of contraindication. Given the diagnosis of DVT in a patient with COVID-19, both hospitalized and outpatient, anticoagulant treatment with LMWH should be started at therapeutic doses. There are no described pharmacological interactions of HPBMs with the drugs used against COVID-19. High levels of D-dimer are a common finding in patients with COVID-19, so this parameter, in isolation, is not indicative for routine Doppler ultrasound. Doppler ultrasound is recommended for a COVID-19 positive patient (with the necessary protective measures), to rule out DVT, only in patients with high clinical suspicion of DVT, and when one of the two clinical situations occurs: high risk of bleeding, or a sudden and unexpected increase in D-dimer levels.

Keywords:

Venous thrombosis.
COVID-19.
Doppler ultrasonography,
Low-molecular weight heparin.

FISIOPATOLOGÍA COVID-19 Y ETEV

Los pacientes infectados por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), COVID-19 (*Coronavirus Infectious Disease-19*), presentan un riesgo incrementado de ETEV (enfermedad tromboembólica venosa) en el contexto de la triada de Virchow (1):

1. Estasis venoso por disminución de la movilidad secundaria a la astenia intensa que produce la infección y por la inmovilización durante el ingreso hospitalario o el confinamiento y, especialmente, los ingresados en una unidad de cuidados intensivos.
2. Sufren un proceso de tromboinflamación e hipercoagulabilidad que condiciona un alto riesgo trombótico como consecuencia de la tormenta de citoquinas que precipita el inicio del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (2).
3. Daño endotelial provocado por la unión del virus a su receptor ACE2 (receptor de la enzima de conversión de la angiotensina II). Las últimas publicaciones reflejan un incremento en las cifras del FVIII y del factor de von Willebrand en pacientes de unidades de cuidados intensivos (3).

Según la serie china reportada (la de mayor número de pacientes hasta el momento), los casos de COVID-19 que presentan determinadas alteraciones de la hemostasia (tiempo de protrombina [TP], plaquetas, fibrinógeno y dímero-D) tienen mayor

riesgo de desarrollar una coagulopatía intravascular diseminada (CID) con un aumento de la mortalidad (4), si bien las anomalías hemostáticas más consistentes incluyen una trombocitopenia moderada y un aumento de los niveles de dímero-D (5).

Aunque estudios recientes han reportado niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos que juegan un papel importante en la fisiopatología de la trombosis asociada a COVID-19, se requieren mayores estudios en esta línea de investigación (6).

No debemos olvidar que los embolismos a nivel pulmonar son predominantemente de carácter segmentario y periférico (7), a diferencia de lo que es habitual en la ETEV, y las series de TVP (trombosis venosa profunda) publicadas hasta el momento son pequeñas (8), por lo que quizás nos estemos enfrentando a una realidad fisiopatológica muy distinta en este nuevo contexto epidemiológico. El aumento de citoquinas se postula como la principal causa de la inflamación pulmonar y el deterioro del intercambio gaseoso, que, a su vez, estimularía la fibrinólisis pulmonar, lo que produce el incremento del dímero-D (9).

PROFILAXIS EN PACIENTES INGRESADOS POR COVID-19 SIN FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS

Dentro de la escasa evidencia específica de la que disponemos en la incipiente enfermedad de COVID-19, pero aplicando principios generalizables

Tabla I. Dosis de las HBPM ordenadas por orden alfabético y el fondaparinux en profilaxis antitrombótica en pacientes COVID-19 sin factores de riesgo protrombótico (14)

	Dosis estándar	Ajuste función renal (ClCr < 30 ml/min)
Bemiparina	3500 UI / 24 h	2500 UI / 24 h
Dalteparina	5000 UI / 24h	No recomendada (control anti-Xa)
Enoxaparina	< 80 kg: 40 mg / 24 h 80-100 kg: 60 mg / 24 h > 100 kg: 40 mg / 12 h	< 80 kg: 20 mg / 24 h > 80 kg: 40 mg / 24 h
Nadroparina	2850 UI / 24 h	ClCr > 50 y > 30 ml/min: reducir entre 25 y 33% ClCr < 30 ml/min: no recomendada
Tinzaparina	< 60 kg: 3500 UI / 24 h > 60 kg: 4500 UI / 24 h	No recomendada (control de anti-Xa)
Fondaparinux	2,5 mg	ClCr < 50y > 20 ml/min: 1,5 mg / 24 h ClCr < 20 ml/min: contraindicado

de contextos clínicos similares, existe un consenso ampliamente recogido en las recomendaciones publicadas por sociedades científicas y protocolos aplicados localmente a nivel hospitalario de que todos los pacientes con enfermedad por COVID-19 hospitalizados, tengan o no factores de riesgo protrombótico asociados, deben recibir profilaxis antitrombótica si no existe contraindicación (5,9,10).

Los pacientes hospitalizados con enfermedades médicas agudas, incluyendo infecciones como la neumonía, tienen un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (11). La anticoagulación profiláctica reduce el riesgo de ETVE en pacientes hospitalizados por enfermedad médica aguda (12) y el uso adecuado de la profilaxis contra la ETVE se preceptúa en las guías de práctica clínica (12,13).

Las propias características de la hospitalización, con un inevitable encamamiento, y las características propias de la COVID-19 desarrollada por infección del virus SARS-CoV2 (producción de citoquinas que conlleva un estado proinflamatorio y procoagulante, aumento de la formación de trombina y disminución de la fibrinólisis y de los mecanismos anticoagulantes), justifican la profilaxis, siguiendo las pautas generales de profilaxis antitrombótica (Tabla I).

Los fármacos de elección para la profilaxis son las HBPM o el fondaparinux (este último de elección en la trombocitopenia inducida por heparina o situaciones de alergia). Los ACOD no parecen ofrecer ninguna ventaja en la profilaxis.

El tratamiento profiláctico con HBPM se mantendrá hasta el alta del paciente e, incluso, se valorará la extensión de la profilaxis un mínimo de 15 días y, según el estado de alta, se valorará el tratamiento en domicilio, la negativización de los test, los parámetros analíticos... Se prolongará según criterio médico.

Se considerará como contraindicación para la profilaxis con HBPM o fondaparinux la presencia de sangrado activo o trombocitopenia < 30 000/ μ l. En estos casos debe considerarse la utilización de métodos mecánicos con sistemas de compresión de los miembros inferiores (como el sistema de compresión neumática intermitente) y la terapia compresiva con medias elásticas.

Igualmente, deben observarse unas medidas generales con objeto de disminuir el riesgo protrombótico de estos pacientes, como evitar en la medida de lo posible la estancia prolongada en la cama, fomentar la deambulaci3n durante el ingreso y tras el alta hospitalaria y, en caso de que esto no sea posible, incitar a que el paciente realice movimientos de flexoextensi3n y circulares de las piernas.

PROFILAXIS EN PACIENTES INGRESADOS POR COVID-19 CON FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS

Existe un consenso de que todos los pacientes hospitalizados por la COVID-19 deben recibir

profilaxis antitrombótica si no existe contraindicación (1-3). Son pacientes de, al menos, riesgo moderado para el desarrollo de ETEV, según las escalas de PADUA, PRETEMED... Adicionalmente, todos los consensos publicados hasta la fecha sobre ETEV en pacientes con COVID-19 diferencian entre los pacientes con riesgo moderado o alto de desarrollar ETEV con el fin de ajustar las dosis al peso e implementar otras actuaciones (5,9,10,16).

Los factores que determinan si un paciente con COVID-19 tiene un riesgo adicional para desarrollar una ETEV se basan en sus antecedentes médico-quirúrgicos (factores de riesgo bien conocidos para desarrollar una ETEV en paciente sin COVID-19) (17) y en las formas clínicas y parámetros analíticos de los pacientes con enfermedad por COVID-19 (18). Con la presencia de cualquiera de ellos ya se considera que el paciente tiene un riesgo incrementado sobre el basal para desarrollar una ETEV (Tabla II).

Los fármacos de elección para la profilaxis son las HBPM o el fondaparinux (este último de elección en la trombocitopenia inducida por heparina o situaciones de alergia). Los anticoagulantes orales de acción directa no ofrecen ninguna ventaja en la profilaxis. La heparina no fraccionada está más presente en el tratamiento de la TVP o EP diagnosticada que en la profilaxis, aunque algunos consensos la sugieren en infusión continua en casos de alto riesgo de sangrado. Las dosis utilizadas de HBPM o fondaparinux son intermedias entre la estándar y las terapéuticas (Tabla III).

No existen consensos publicados sobre la profilaxis de ETEV en pacientes quirúrgicos con COVID-19. Por una parte, el riesgo de ETEV está incrementado y, por otra, el riesgo de sangrado. Extrapolando otras situaciones, la recomendación de esta Sociedad Científica es realizar la profilaxis prequirúrgica con las dosis habituales si el paciente necesita cirugía y se sospecha, o se diagnostica, COVID-19, para, posteriormente,

Tabla II. Principales factores de riesgo que convierten al paciente COVID-19 de riesgo moderado a alto riesgo

Antecedentes del paciente	Formas clínicas COVID-19
Antecedentes de ETEV	Paciente crítico con soporte ventilatorio. Dímero-D > 1500-3000 ng/ml
Trombofilia	(Según diferentes consensos)
Anovulatorios o THS	Linfopenia < 1000 × 10 ⁶ /l
Embarazo	Ferritina > 1000 ng/ml
Cáncer activo	Proteína C reactiva (PCR) > 150 mg/l
Cirugía	IL-6 > 40 pg/ml

Tabla III. Dosis de las HBPM ordenadas por orden alfabético y el fondaparinux en profilaxis antitrombótica en pacientes COVID-19 asociado a alto riesgo de trombosis (14)

	Dosis estándar	Posología	Ajuste función renal (CICr < 30 ml/min)
Bemiparina	5000 UI	/24 h	3500 UI
Dalteparina	5000 UI	/24 h	No recomendada (control anti-Xa)
Enoxaparina	1 mg/kg	/24 h	40 mg/24 h CICr < 15 ml/min: contraindicado
Nadroparina	< 70 kg: 0,4 ml > 70 kg: 0,6 ml	/24 h	CICr > 50 y > 30 ml/min: reducir entre 25 y 33% CICr < 30 ml/min: no recomendada
Tinzaparina	75 UI/kg	/24 h	Misma pauta (control de anti-Xa)
Fondaparinux	5 mg	/24 h	CICr < 50 y > 20 ml/min: 2,5 mg / 24 h CICr < 20 ml/min: contraindicado

pasado el tiempo que se considere clínicamente seguro, pasar a las dosis de profilaxis de alto riesgo. Cada especialidad quirúrgica deberá extraer sus propias recomendaciones en base a cada tipo de cirugía

En casos de sangrado activo u otra contraindicación para la anticoagulación (por ejemplo, plaquetas < 30 000, aunque esta cifra varía según autores), la compresión neumática intermitente y la terapia compresiva con medias elásticas se han mostrado útiles en pacientes sin COVID-19. Aunque en los estudios de profilaxis antitrombótica en pacientes sin COVID-19 la asociación de terapia compresiva a HBPM no mejoró la incidencia de TVP (siendo ya de por sí muy baja), algunos expertos recomiendan su asociación, si está disponible, en casos de pacientes con COVID-19 por la inocuidad y el posible beneficio en la prevención (5,10).

En los pacientes con un alto riesgo de ETEV y también alto riesgo de sangrado, se recomienda individualizar las decisiones. Cada factor que aumenta el riesgo de sangrado tiene un “peso” diferente en la toma de decisiones y algunos de ellos pueden ser modificables, como la HTA (Tabla IV).

TRATAMIENTO HOSPITALARIO DE PACIENTES CON TVP Y COVID-19

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan un riesgo elevado de enfermedad tromboembólica venosa (ETE). Se recomienda valorar el riesgo de ETEV, realizar una correcta prevención primaria y detectar los casos de TVP sintomáticos y asintomáticos asociados o no a TEP (10).

Ante el diagnóstico de TVP en paciente hospitalizado con COVID-19 debe iniciarse el tratamiento anticoagulante con HBPM a dosis terapéuticas (Tabla V) (5,16,19).

En caso de previsión de procedimientos invasivos inmediatos, se empleará heparina no fraccionada (heparina sódica) i.v. en perfusión continua ajustando la dosis con el TTPA (5).

En pacientes con alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, emplear fondaparinux a dosis de:

5 mg/24 h s.c. si peso menor a 50 kg y aclaramiento de creatinina mayor a 50 ml/min. 7,5 mg/24 h s.c. si 50-100 kg y aclaramiento de creatinina mayor

Tabla IV. Principales factores y circunstancias clínicas que aumentan el riesgo de sangrado (15)

Antecedentes del paciente	Situaciones patológicas
Edad > 85 años	HTA no controlada (sistólica > 180 mm Hg y/o diastólica > 110 mm Hg)
Episodios previos de sangrado	Ictus reciente. Traumatismo SNC reciente
Alteraciones en la coagulación predisponentes al sangrado (plaquetas < 50 000)	Insuficiencia hepática
	Insuficiencia renal (ajuste de dosis)

Tabla V. Dosis terapéuticas en tratamientos hospitalarios según función renal de las HBPM de mayor uso ordenadas por orden alfabético

Dosis según función renal	ClCr > 30 ml/min	ClCr < 30 ml/min
Bemiparina	115 UI / kg / 24 h s.c.	85 UI / kg / 24 h s.c.
Dalteparina	200 UI / kg / 24 h s.c.	Ajuste dosis control anti-Xa. No recomendado
Enoxaparina	1 mg / kg / 12 h s.c.	1 mg / kg / 24 h s.c.
Nadroparina	171 UI / kg / 24 h s.c. Reducción 25-30% si aclaramiento 50-30 ml / min	Ajuste dosis control anti-Xa. No recomendado
Tinzaparina	175 UI / kg / 24 h s.c.	Ajuste dosis control anti-Xa. No recomendado

a 50 ml/min. 10 mg/24 h s.c. si peso mayor a 100 kg y aclaramiento de creatinina mayor a 50 ml/min. 5 mg/24 h s.c. si el aclaramiento de creatinina está entre 50 y 20 ml/min.

Contraindicado si el aclaramiento de creatinina es menor a 20 ml/min.

No se aconseja el uso de anticoagulantes orales como el Sintrom y los anticoagulantes orales de acción directa en paciente con COVID-19 y TVP hospitalizados debido a que son pacientes que precisan de tratamientos que presentan interacciones farmacológicas, así como por las posibles comorbilidades de insuficiencia renal o afectación hepática (10).

Los antagonistas de la vitamina K, apixabán y betrixabán precisan de ajuste de dosis con la administración de lopinavir, ritonavir y azitromicina. Rivaroxabán y edoxabán están contraindicados con lopinavir y ritonavir. Los antagonistas de la vitamina K precisan de ajuste de dosis con la administración de azitromicina, metilprednisolona, ribarivina e interferón (20,21).

PROFILAXIS DOMICILIARIA EN PACIENTES CON COVID-19

Con la evidencia científica actual no está claramente establecido el riesgo de ETEV en el domicilio en pacientes con la COVID-19. El tratamiento farmacológico y su duración en este contexto están sujetos a las limitaciones de los estudios publicados.

Con este escenario cambiante podrían recomendarse las siguientes valoraciones:

- Realizar una evaluación individualizada del riesgo de la ETEV a través de las escalas de Padua (22) para pacientes con patología médica y de Caprini (2) en caso de antecedentes traumatológicos y/o quirúrgicos de acuerdo a las características del confinamiento y a la inmovilización que pudieran conllevar.
- Realizar una evaluación individualizada del riesgo hemorrágico en base a la escala IMPROVE (13).
- Realizar una evaluación de la función renal para ajuste de dosis de HBPM en función del filtrado glomerular (13).
- Para pacientes con COVID-19, según perfil clínico e historial médico, valorar tromboprofilaxis con HBPM en ausencia de contraindicación.

- Se recomienda el uso de fondaparinux en caso de alergia a HBPM o trombocitopenia inducida por heparina (10,13).
- Todos los pacientes completamente inmovilizados se beneficiarían de la terapia compresiva y de las medias elásticas, además de la tromboprofilaxis farmacológica (10-13).
- En pacientes con seguimiento ambulatorio o tras la estancia hospitalaria debe valorarse e individualizarse la indicación según la persistencia de alto riesgo trombótico/riesgo hemorrágico. Se pautaría HBPM a las mismas dosis profilácticas que durante el ingreso y se continuaría al alta un mínimo de 15 días o hasta la normalización de los parámetros analíticos o negativización de los test de COVID-19 (10).

En pacientes con tratamiento anticoagulante previo con infección por COVID-19 se recomienda suspender y pautar a HBPM a dosis terapéuticas (5,9):

- Sin alteración de la coagulación ni riesgo trombótico añadido: los pacientes recibirían tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas.
- Con alteración de la coagulación o riesgo trombótico: se continuaría el tratamiento con HBPM tras el alta hospitalaria. Deben valorarse las interacciones farmacológicas antes de volver a instaurar el tratamiento anticoagulante que tomaba previamente. Reintroducir la anticoagulación oral cuando se negativice la PCR y/o el riesgo trombótico o el curso clínico lo permita. Para disminuir el riesgo ocupacional y para el paciente, los anticoagulados con antivitamina K, si se han mantenido estables, pueden considerarse periodos más amplios de control de la coagulación o cambiar a ACOD.

En los pacientes con tratamiento antiagregante previo y con infección por COVID-19 no se contraindica el uso profiláctico HBPM. En caso del uso de terapia de clopidogrel o ticagrelor en pacientes que requieren tratamiento antiviral se recomienda su sustitución por las interacciones medicamentosas.

Situaciones especiales son las mujeres embarazadas con test por COVID-19 positivo, en las que se recomienda la profilaxis mientras dure la enfermedad o negativización de los test. La extensión de la profilaxis

una vez superada la enfermedad será individualizada (19).

En los pacientes con antecedentes de cáncer, en seguimiento o en tratamiento activo, debemos tener en cuenta el aumento de riesgo de ETEV y COVID-19 conjuntamente con los servicios de oncología y/o especialidades correspondientes para decidir las dosis profilácticas según el riesgo individualizado de sangrado (24).

Es conveniente promover una serie de medidas generales, como: fomentar la deambulación dentro del domicilio, evitar la estancia prolongada de pie o sentado y evitar cruzar las piernas, cambiar de posición y realizar ejercicios de flexoextensión y movimientos circulares de los pies frecuentemente. Es importante evitar la deshidratación bebiendo un volumen apropiado de agua durante su aislamiento en el hogar.

TRATAMIENTO DOMICILIARIO DE PACIENTES CON TVP Y COVID-19

La anticoagulación terapéutica es la base del manejo de la TVP. La selección del agente farmacológico a emplear requiere la consideración de comorbilidades como la función renal, la presencia o no de trombocitopenia y la posible alergia a la heparina. Dado el estado de hipercoagulabilidad de los pacientes con infección por COVID-19, como se ha comentado previamente, se consideran pacientes con alto riesgo de recurrencia de ETEV (10).

En pacientes domiciliarios con TVP diagnosticada e infección por COVID-19, se recomienda tratamiento con dosis completas de anticoagulación con HBPM en una sola dosis como mínimo de 3 a 6 meses (Tabla VI). Se recomienda mantener el tratamiento con HBPM y no con anticoagulantes orales para limitar la necesidad de seguimiento por los servicios de salud (5,16).

Podría valorarse el empleo de anticoagulantes orales directos, no financiados actualmente para esta indicación por el Sistema Nacional de Salud. En los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) no se recomiendan aquellas HBPM que precisen la monitorización de nivel anti-Xa. En los pacientes con alergia a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina se recomienda el empleo de fondaparinux.

No existen interacciones farmacológicas de las HBPM con los fármacos empleados contra el COVID-19 (hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, lopinavir, ritonavir, darunavir, cobicistat, remdesivir, favipiravir, metilprednisolona, interferón o tocilizumab).

Las contraindicaciones para el tratamiento domiciliario de la TVP en pacientes con COVID-19 serían las detalladas en la tabla VII (25,26).

En el momento del diagnóstico deberá realizarse una analítica con hemograma, estudio de coagulación y bioquímica (especialmente creatinina y transaminasas). Además, se recomienda un control analítico en su centro de atención primaria a los 5-7 días de comenzar el tratamiento con las mismas determinaciones.

Tabla VI. Dosis terapéuticas de las HBPM de mayor uso y del fondaparinux para el tratamiento domiciliario de la TVP en pacientes con infección por COVID-19

	Dosis estándar	Posología	Ajuste función renal (ClCr < 30 ml/min)
Bemiparina	115 UI/kg	/24 h	85 UI/Kg
Dalteparina	200 UI/kg	/24 h	Ajuste control anti-Xa (no recomendada)
Enoxaparina	1 mg/kg	/12 h	1 mg / kg / 24 h ClCr < 15 ml/min: contraindicado
Nadroparina	171 UI/kg ml	/24 h	ClCr > 50 y > 30 ml/min: reducir entre 25 y 33% ClCr < 30 ml/min: no recomendada
Tinzaparina	175 UI/kg	/24 h	Ajuste control de anti-Xa (no recomendada)
Fondaparinux	50-100 kg 7,5 mg > 100 kg 10 mg	/24 h	ClCr < 50y > 20 ml/min: 2,5 mg / 24 h ClCr < 20 ml/min: contraindicado

Tabla VII. Contraindicaciones para el tratamiento domiciliario de la TVP

Contraindicaciones relacionadas con la ETEV o coagulación	Otras contraindicaciones clínicas
Tromboembolismo pulmonar sintomático	Dolor intenso del miembro
Alto riesgo de sangrado: Insuficiencia hepática grave episodios previos de sangrados	Insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) Obesidad (peso > 120 kg)
Alteraciones de los factores de la coagulación trombocitopenia < 50 000 ml	Embarazo
TVP recurrente o proximal extensa	Hospitalización por otro motivo
Flegmasia	Dudas sobre el cumplimiento ambulatorio Alergia o contraindicación al uso de HBPM

Para la prevención del síndrome posttrombótico, se recomienda el empleo de medias de compresión y la deambulación precoz en domicilio (27).

INDICACIÓN DE ECOGRAFÍA DOPPLER EN PACIENTES CON COVID-19

En caso de sospecha clínica de TVP o de EP en pacientes afectados por COVID-19, el diagnóstico de las distintas manifestaciones de la enfermedad tromboembólica venosa se basará en el mismo algoritmo diagnóstico que en pacientes no COVID-19; es decir, en la historia clínica, exploración física, determinación de niveles de dímero-D y en la aplicación de escalas o modelos de predicción de riesgo (10). Cuando se considere necesario, se realizará una prueba objetiva de confirmación, una eco-Doppler frente a la sospecha de TVP y un angio TAC de las arterias pulmonares en caso de sospecha de EP.

Pero la infección por COVID-19 tiene algunas particularidades a destacar. Es altamente contagiosa, es potencialmente mortal, es protrombótica y, en muchos pacientes, los niveles de dímero-D están elevados sin enfermedad tromboembólica venosa asociada, por lo que los puntos de corte habituales no son útiles. En estos pacientes las escalas de predicción de riesgo tipo RAM o WELLS score no son tan útiles, dado que la mayoría de los pacientes hospitalizados tiene un riesgo moderado o alto de tener una TVP y niveles elevados de dímero-D (28). Además, por idiosincrasia propia de la enfermedad, en casos severos y graves, una parte del tratamiento es la anticoagulación, independientemente de que

el paciente tenga o no alguna manifestación de ETEV (9).

¿Cuándo estaría indicado hacer una ecografía Doppler para descartar o confirmar una TVP en pacientes positivos en COVID-19?

Valoración clínica

Paciente encamado durante más de 3 días y que presente edema asimétrico, dolor o incomodidad, ya sea unilateral o bilateral de MMII o aquel que presente una hipoxemia desproporcionada a la patología respiratoria ya conocida o disfunción ventricular derecha de causa inexplicable (5).

Valoración de la probabilidad pretest (Wells score)

En pacientes con probabilidad pretest baja (< 2): no está indicada la realización de una eco Doppler. El balance riesgo (infección del explorador)/beneficio (probabilidad de diagnosticar TVP 3 %) no es razonable (5).

En pacientes con probabilidad pretest moderada o alta (> 2), la probabilidad de tener una TVP está entre 16,6% y el 74,6%. En estos casos, debe iniciarse tratamiento anticoagulante sin realizar eco Doppler. Solo realizaremos una eco Doppler en aquellos pacientes con puntuación > 2 y un riesgo elevado de sangrado, constatado mediante escala VTE-BLEED score de valoración de riesgo de sangrado antes de iniciar tratamiento anticoagulante (29).

Valoración dímero-D

En estos pacientes es obligatorio realizar una monitorización diaria de los niveles de dímero-D. Niveles elevados de dímero-D son un hallazgo común en pacientes con COVID-19, por lo que este parámetro, de forma aislada, no es indicativo para realizar una eco Doppler de rutina (5).

En los casos en los que la infección por COVID-19 está controlada y el paciente estable y en las analíticas de control se detecte un incremento brusco de los niveles de dímero-D o un incremento significativo de estos con empeoramiento clínico del paciente, pero sin evidencia de empeoramiento de la infección, sería necesario realizar una eco Doppler bilateral para descartar o confirmar la presencia de una TVP (4).

En pacientes con niveles dímero-D $< 1000 \mu\text{g/l}$ al ingreso y que se mantienen estables no es necesario realizar eco Doppler (16).

En pacientes con niveles dímero-D $< 1000 \mu\text{g/l}$ al ingreso, pero con un incremento significativo durante el mismo, llegando a niveles de entre 2000-4000 $\mu\text{g/l}$, acompañado de deterioro clínico (hipoxemia refractaria o de causa desconocida, aparición de taquicardia o hipotensión), sería necesario realizar eco Doppler para descartar TVP (16).

Paciente con diagnóstico de TEP

En los pacientes con COVID-19 y diagnóstico confirmado de TEP con tratamiento anticoagulante, la realización de eco Doppler de miembros inferiores no aporta ningún valor añadido en la actitud terapéutica, por lo que no está indicada. En caso de sospecha diagnóstica de combinación de TVP y TEP, se indican las mismas recomendaciones expuestas previamente (probabilidad pretest para TVP según escala de Wells > 2 y riesgo elevado de sangrado, según escala VTE-BLEED score).

TVP de miembro superior

Dada la baja morbilidad de la TVP en MMSS no está recomendado realizar una eco Doppler rutinaria

si el paciente tiene síntomas unilaterales. Si el riesgo de sangrado es bajo y la sospecha clínica de TVP alta, el paciente debe ser empíricamente tratado sin eco Doppler (29).

Conclusión

Realizaremos una eco Doppler a un paciente COVID-19 positivo (con las medidas de protección necesarias) para descartar TVP solo en pacientes con alta sospecha clínica de TVP y cuando se dé una de las dos situaciones clínicas: alto riesgo de sangrado o que exista un incremento brusco e inesperado de los niveles de dímero-D.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON TVP Y COVID-19

Empieza a existir cierta divulgación científica respecto a las complicaciones tromboembólicas y de coagulopatía en pacientes infectados por COVID-19, incluso van apareciendo documentos de sociedades científicas sobre el manejo en fase aguda de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) (5,9), pero la realidad es que no podemos hablar de que existan recomendaciones nítidas sobre el seguimiento de estos pacientes.

Si hacemos caso al documento de consenso de radiología publicado en *Circulation* para la población en general, no está estandarizado cuándo debe hacerse la eco Doppler de seguimiento, pero consideran que, salvo que los hallazgos de exámenes repetidos puedan afectar al tratamiento, no es necesario hacer estudios mientras se está en periodo de anticoagulación (30). Otra cosa es al acabar el periodo de anticoagulación. En este momento, sí es útil disponer de una exploración final, ya sea para prolongar anticoagulación, si existe, por ejemplo, trombo residual, o, sobre todo, para disponer de un estudio base donde comparar posibles episodios de retrombosis en un futuro (31,32).

Un paciente que ha superado una infección por COVID-19, ya sea de forma domiciliaria u hospitalaria (con o sin ingreso en UCI), y que se complicó durante el proceso con una TVP, es muy probable incluso que

se manejara con una alta sospecha diagnóstica, pero sin una prueba confirmatoria.

¿Cuándo debemos hacer la eco Doppler de seguimiento o incluso la primera eco Doppler diagnóstica?: no hacer el eco Doppler rutinario de seguimiento

Mientras el paciente sea considerado COVID-19 positivo y no estén negativizados los test, no debería hacerse ningún estudio de imagen ecográfica (29), y tampoco si es simplemente de seguimiento (salvo ensayos o investigaciones clínicas).

¿Podemos considerar esta TVP como un evento de ETEV acaecido en un paciente con un factor de riesgo conocido y limitado en el tiempo?

Si fuese así, podríamos aplicar un tiempo de anticoagulación de 3 meses, pero en realidad se aconsejan periodos de anticoagulación más prolongados (2). No sabemos si la TVP en paciente COVID es más grave. Dada la implicación respiratoria de la enfermedad de base, ¿deberíamos tratar la ETEV en paciente COVID-19 con un tratamiento extendido? La evolución de los pacientes determinará la duración de la anticoagulación.

Manejo de la TVP en la era COVID-19 en un paciente serológicamente negativo o no infectado

Muchos pacientes, cuando sufren un evento trombótico, ya sea TVP o una trombosis venosa superficial, incluso sin haber pasado la infección vírica, malinterpretan su pronóstico por informaciones inadecuadas al creer que también han contraído COVID-19. Otros pacientes mal informados suspenden la terapia antitrombótica creyendo que esta les confiere más riesgo de contagiarse por COVID-19. Es cierto que ha habido algún documento confuso en este sentido (33), pero la realidad es que no existe ninguna evidencia al respecto, así que la información debe ser clara en estos casos.

¿Cómo debemos hacer el seguimiento en estos pacientes?

La telemedicina debe ser el método de elección para el seguimiento de estos pacientes, reservando para casos concretos las revisiones presenciales. Los enfermos deben estar mejor informados para que sean capaces de autocontrolar leves complicaciones hemorrágicas de la terapia antitrombótica o de la propia secuela posttrombótica, evitando así que acudan a centros hospitalarios de manera innecesaria.

Por implicaciones de seguridad hacia el personal médico y sanitario debería considerarse, mientras dura la oleada de COVID-19, un periodo sin realizarse pruebas de imagen confirmatorias o de seguimiento (29), con más motivo para TVP en pacientes no infectados por la propia seguridad del paciente.

¿CUÁL ES EL ANTICOAGULANTE IDEAL? HBPM, MEJOR ANTICOAGULANTE

Para reducir el número de contactos con instalaciones y trabajadores sanitarios, deben evitarse los anti vitamina K. Son de elección las HBPM o anticoagulantes de acción directa (actualmente no financiados por el Sistema Nacional de Salud) (5). En pacientes que ya estaban anticoagulados con anti-vitamina K, si se han mantenido estables, pueden considerarse periodos más amplios de control de la coagulación (34).

BIBLIOGRAFÍA

1. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009;23:225-9.
2. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020. On line ahead of print
3. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020. Online ahead of print.
4. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Thromb Haemost* 2020.18:844-7.

5. Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;15. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
6. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
7. Zotzmann V, Lang CN, Bamberg F, et al. Are subpleural consolidations indicators for segmental pulmonary embolism in COVID-19? *Intensive Care Medicine* 2020;1-2.
8. Marone EM, Rinaldi LF. Upsurge of deep venous thrombosis in patient affected by COVID-19: Preliminary data and posible explanations. *J Vasc Surg Venous Lymphat disord* 2020;S2213-333X(20):30214-6.
9. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol* 2020;22. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.04.006.
10. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group, Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Diseases Group of the Chinese Thoracic Society, Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Disease Working Committee of Chinese Association of Chest Physicians, National Cooperation Group on Prevention Treatment of Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Disease, National Program Office for Prevention Treatment of Pulmonary Embolism Deep Vein Thrombosis, China Grade Center, Evidence-based Medicine Center of School of Basic Medical Sciences of Lanzhou University. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost* 2020;21. DOI: 10.1055/s-0040-1710019.
11. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092-9.
12. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018;2:3198-225.
13. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in non-surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-e226S.
14. Fichas técnicas de bemiparina, enoxaparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina y fondaparinux. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Consultadas el 28 de abril de 2020.
15. Kim K, Yamashita Y, Morimoto T, et al. COMMAND VTE Registry Investigators. Risk Factors for Major Bleeding during Prolonged Anticoagulation Therapy in Patients with Venous Thromboembolism: From the COMMAND VTE Registry. *Thromb Haemost* 2019;119:1498-507.
16. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, et al. Diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology* 2020;23:201629.
17. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:808-20.
18. 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;10. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
19. Sociedad Española de trombosis y hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con Covid19. Disponible en: <https://www.sehh.es/covid-19/recomendaciones/123885-recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19>
20. Escolar G, García J, Lopez MF, et al. Guía sobre anticoagulantes orales de acción directa. Sociedad Española de Hematología hemoterapia/ Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.
21. Liverpool Drug Interactioun Group. Disponible en: www.covid19.druginteractions.org
22. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8(11):2450-7.
23. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, et al. Completion of the updated Caprini risk assessment model (2013 version). *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619838052
24. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377-82.
25. Montes J, Álvarez J, Amador L. Tratamiento domiciliario de la enfermedad tromboembólica venosa. En: Barba R (editor). *Protocolos enfermedad tromboembólica venosa*. Sociedad Española de Medicina Interna. 2009.
26. Zaplana M, Cambroner M, Cosín O, et al. Tratamiento extrahospitalario de TVP. Evolución y estado actual. En: Ibáñez V. *Libro blanco sobre patología venosa y linfática*. Capítulo Español de Flebología y Linfología; 2014. pp. 194-6.
27. Miquel C, Rial R, Ballesteros MD, et al. Guía de práctica clínica en enfermedad venosa crónica del Capítulo de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. *Angiología* 2015;68(1):55-62.
28. BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19. V1.1 24 April 2020.
29. Obi A, Barnes G, Wakefield TW, et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 Pandemic JVSV 994 april 2020. In press.
30. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, et al. Ultrasound for lower extremity Deep venous thrombosis. Multidiscipli-

- nary recommendations from the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation* 2018;137:1505-15. DOI: 0.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687
31. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, et al; AESOPUS Investigators. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:577-85.
 32. Hamadah A, Alwasaidi T, LE Gal G, et al. Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: a randomized controlled comparison of baseline imaging for diagnosis of suspected recurrence. *J Thromb Haemost* 2011;9:2406-10. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04533.x
 33. Centers for Disease Control and Prevention. Implementation of Mitigation Strategies for Communities with Local COVID-19 Transmission. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/community-mitigation-strategy.pdf>. Date last accessed: March 23, 2020.
 34. Schulman S, Parpia S, Stewart C, et al. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;155:653-9, W201-3