



Revisión

SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. No todo es nuevo

SARS-CoV-2 and venous thromboembolic disease. Not everything is new

Juan Francisco Benalcázar Freire¹, Sabina Salomé Tipantaxi Flores², Mishell Alexandra Benítez Guerrero¹

¹Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N.º 1. Quito, Ecuador. ²Instituto de Úlceras y Trombosis Benalcázar. Quito, Ecuador

Resumen

El SARS-CoV-2, responsable de la pandemia, ha demostrado un alto potencial trombogénico y, a pesar de ser un virus de reciente aparición, evidencia una relación estrecha con mecanismos fisiopatológicos previamente descritos. La enfermedad tromboembólica venosa es una de sus complicaciones más frecuentes, cuya presencia es directamente proporcional al incremento en la mortalidad de estos pacientes. En el contexto del SARS-CoV-2, si bien las heparinas han mostrado superioridad frente a otros fármacos por su efecto antiinflamatorio añadido, no se logra un consenso sobre su dosificación en los diferentes escenarios y, en condiciones de alta hospitalaria, la elección de la droga más idónea y la duración de la profilaxis farmacológica también han generado controversias y discrepancias. Tras una revisión exhaustiva y basada en la literatura publicada tanto en la era COVID-19 como en años pasados, presentamos para su discusión la escala de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) y el valor del dímero D como parámetros objetivos frente a las incertidumbres planteadas. Además, se sugiere el uso de escalas previamente validadas y manejadas para evaluar el riesgo tromboembólico venoso, el sangrado y las probabilidades de sospecha diagnóstica de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, las mismas que podrían ayudar a reducir sesgos subjetivos.

Palabras clave:

COVID-19.
SARS-CoV-2.
Coronavirus.
Trombosis.
Trombosis de la vena. Embolia pulmonar.
Anticoagulantes.

Abstract

SARS-CoV-2, responsible for the pandemic; has shown a high thrombogenic potential, but; despite being a newly emerging virus, it shows a close relationship with previously described pathophysiological mechanisms. Venous thromboembolic disease is the most frequent complication and it is directly proportional to the increase in mortality in these patients. In SARS-CoV-2 context, heparins have shown superiority over other drugs for their anti-inflammatory effect but there is not an established consensus about their dosage in different stages of the disease; moreover, at hospital discharge, the most suitable drug choice and pharmacological prophylaxis duration is controversial. After an exhaustive review and based in both, current COVID-19 era literature and the past years related scientific information, we propose sepsis-induced coagulopathy (SIC) score and D-dimer quantification as objective parameters; in addition, we suggest the use of previously validated scores to assess venous thromboembolic risk, bleeding and diagnostic suspicion of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; these could help to reduce subjective bias and try to clear uncertainties about this topic.

Keywords:

COVID-19.
SARS-CoV-2.
Coronavirus.
Thrombosis.
Venous thrombosis.
Pulmonary embolism.
Anticoagulants.

Recibido: 15/06/2020 • Aceptado: 08/07/2020

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

Benalcázar Freire JF, Tipantaxi Flores SS, Benítez Guerrero MA. SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. No todo es nuevo. *Angiología* 2020;72(6):286-297

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00173>

Correspondencia:

Juan Francisco Benalcázar Freire.
Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular.
Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N.º 1.
Avda. Queseras del Medio, 52. Quito, Ecuador

INTRODUCCIÓN

Seis meses después del nacimiento de la COVID-19, vamos entendiendo su comportamiento y deja de ser tan impredecible como al inicio. El microorganismo responsable de una pandemia, así como de decesos incontables, no parecería tener una conducta del todo original, pues varias de las intervenciones efectivas han partido de la literatura previamente publicada.

La historia natural de la enfermedad ha mostrado una duración aproximada de cuatro semanas \pm una semana, la primera correspondiente al periodo de incubación y, de acuerdo a la evolución, la estancia hospitalaria es de promedio de dos a tres semanas (1-3).

Según la clasificación clínica descrita para el SARS-CoV-2, existen cuatro estadios a conocer: el leve corresponde a pacientes asintomáticos o con síntomas clínicos poco relevantes, sin signos de neumonía en imágenes; el estadio moderado se presenta con fiebre, síntomas respiratorios y signos de neumonía en las imágenes; el estadio grave, pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: dificultad respiratoria con frecuencia > 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno $< 93\%$ en reposo y relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg, y el enfermo crítico, paciente con una de las siguientes condiciones: fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica, *shock* y fallo de otro órgano que requiera ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (4). Estos criterios definen el destino del paciente (confinamiento domiciliario, hospitalización general o unidad de cuidados intensivos).

En Ecuador, aunque no se cuenta con el dato estadístico oficial, se han reportado muertes súbitas aparentemente secundarias a eventos tromboembólicos venosos en pacientes con COVID-19 en confinamiento domiciliario. De manera inicial se recurre a la tromboprolifaxis farmacológica en casos necesarios.

Las heparinas muestran superioridad por su efecto antiinflamatorio en pacientes hospitalizados, pero no hay unanimidad en cuanto a la dosificación profiláctica, al momento de cambio oportuno y a la especificación para anticoagulación. Las discrepancias en torno a la terapia extendida al alta también generan controversia, pues la incidencia de sangrado reportada, aunque baja, existe.

OBJETIVO

El presente estudio tiene por objeto la revisión de las publicaciones sobre el SARS-CoV-2 y la enfermedad tromboembólica venosa e intenta sugerir parámetros objetivos para la toma de decisiones en cuanto a dosis y duración del tratamiento, integrando criterios y experiencia hasta ahora utilizados en escenarios similares.

HEMOSTASIOPATÍA Y COAGULOPATÍA

En revisiones retrospectivas, las autopsias reportan coagulación intravascular diseminada (CID) hasta en el 71 % de los casos (5), lo que sugiere que la trombosis es un blanco necesario a evitar e identificar oportunamente. La fisiopatología del SARS-CoV-2 se inicia con la infección, favorecida por la presencia de receptores ACEII en las superficies celulares, principalmente de los neumocitos de tipo 2, miocitos cardíacos, células endoteliales, células del sistema nervioso central, células renales o células intestinales, entre otras, que causa una respuesta inflamatoria importante, con el correspondiente síndrome de activación macrofágica, la proliferación descontrolada de células T e hipersecreción de citocinas proinflamatorias, interleucinas: IL-1 β , IL-6, interferón, factor de necrosis tumoral α (TNF α) y activación del complemento; componentes que también van a generar daño endotelial, el cual, como forma fisiológica, responderá con adhesión y posteriormente con activación plaquetaria, generando cambios morfológicos (pseudópodos) y modificando su superficie (GP IIb-IIIa), lo que beneficia la interacción con el fibrinógeno para formar los primeros agregados plaquetarios. Además, el aumento de calcio en el citosol de la plaqueta ocasiona activación enzimática, lo que libera el contenido de sus gránulos, con mayor activación-agregación. Uno de los agonistas liberados por las plaquetas es la trombina en pequeñas cantidades, potente agregante, capaz de hacerlo incluso en ausencia del tromboxano A2 o del ADP (6,7).

Por otro lado, la sobreactivación macrofágica no solo expone a la fosfatidilserina en la superficie de células endoteliales mononucleares, lo que genera un lecho trombogénico, sino que también provoca expresión del factor tisular en la superficie celular, que, una vez expuesto, se unirá al factor VII y lo activará.

El complejo factor tisular-factor VIIa activará de manera directa al factor X, transformándolo en Xa, el mismo que, junto a su cofactor Va, el calcio y los fosfolípidos de membrana, conforman el complejo protrombinasa, encargado de transformar a la protrombina en trombina. Esta, por retroalimentación, amplificará el proceso y la agregación plaquetaria. El estado de hiperinflamación descontrolado, el daño endotelial, el consumo de plaquetas y el detrimento en los factores de la coagulación y anticoagulación, además de la hiperfibrinólisis, establecen el concepto de hemostasiopatía (6,8).

Desde su primera descripción en 1856, la triada de Virchow se asocia a los componentes presentes en un evento trombotico. En estos pacientes la astenia marcada secundaria al proceso catabólico de la inflamación exagerada genera un estado de deshidratación, fomenta la inmovilización (confinamiento domiciliario u hospitalización) y, por tanto, favorece la estasis venosa. A ello se suma el daño endotelial por la unión del virus a su receptor ACEII y por la hiperrespuesta inflamatoria, que se potencia en estados de hipoxemia refractaria o hiperoxemia iatrogénica. Finalmente, el escenario de hipercoagulabilidad mediana por la tormenta de citoquinas, reflejada en el incremento en las cifras: factor VIII, factor de Von Willebrand y niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos, todos factores procoagulantes, de ahí la frecuencia de eventos tromboticos venosos, arteriales y microtrombosis descritos en el SARS-CoV-2 (9,10).

TROMBOPROFILAXIS AMBULATORIA EN LA COVID-19

Con la intención de simplificar y estandarizar el manejo de estos pacientes, se propone, antes del alta y del confinamiento domiciliario, la aplicación de escalas de riesgo, aunque existen varios modelos con validación multicéntrica. PADUA contempla la edad, el proceso infeccioso y la presencia de estados protromboticos añadidos (Tabla I). Aunque fue elaborada para pacientes hospitalizados, representa una herramienta útil y factible en pacientes ambulatorios con COVID-19 para orientar la medida trombotoproláctica que reduce el sesgo subjetivo de selección (11,12). Se estima una incidencia de ETEV del 0,3 % cuando la puntuación va de 0 a 3 puntos

y del 11 % cuando es igual o sobrepasa los 4 puntos (14). En este último caso está indicada la trombotoprolaxis farmacológica (11). Antes del inicio debe aplicarse la escala de IMPROVE (Tabla II). Cuando la puntuación es ≥ 7 puntos, significa alto riesgo de sangrado y veta el uso de profilaxis farmacológica. Las indicaciones serán medidas mecánicas y complementarias (13,14).

Tabla I. Escala de PADUA para calcular el riesgo de evento trombotico venoso en pacientes clínicos

Neoplasia activa (tratamiento activo en los últimos seis meses)	3
Antecedentes de trombotosis venosa profunda	3
Movilidad reducida (> 3 días)	3
Trombotofilia conocida	3
Trauma o cirugía reciente (< 1 mes)	2
Edad (> 70 años)	1
Fallo cardíaca o respiratorio	1
IAM O ECV	1
Infección aguda o enfermedad reumatológica	1
Obesidad (IMC > 30)	1
Tratamiento hormonal en curso	1
> 4 puntos = alto riesgo	

Tabla II. Escala de IMPROVE para calcular el riesgo de sangrado durante la trombotoprolaxis farmacológica

Fallo renal (TFG: 30-59)	1
Fallo renal (TFG < 30)	2,5
Género masculino	1
Edad > 85 años	3,5
Edad 40-84 años	1
Presencia de cáncer activo	2
Presencia de enfermedad reumática	2
Catéter venoso central	2,5
Estar en unidad de cuidados intensivos	2,5
Fallo hepática (INR > 1,5)	2,5
Valor de plaquetas < 50 000/mm ³	4
Episodio de sangrado tres meses antes de la admisión	4
Úlcera gastroduodenal activa	4,5
≥ 7 puntos = alto riesgo	

En cuanto a las alternativas farmacológicas, deberán tomarse en cuenta:

1. Las características específicas del paciente (función renal, autonomía, requerimiento asistencial, disponibilidad de la vía oral, preferencias, etc.).
2. Medicación habitual previa del paciente (anti-coagulación y antiagregación).
3. Medicación con la cual se tratará la COVID-19 en el domicilio (interacciones medicamentosas).

Las heparinas son la primera línea en la infección por COVID-19 debido a su efecto antiinflamatorio y porque no muestran interacciones

farmacológicas (9,12,15-17). Sin embargo, en el paciente ambulatorio la administración parenteral podría limitar su adherencia; si no existe contraindicación, en estas circunstancias estaría justificado el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) (Tabla III).

Es importante fomentar en el paciente la deambulacion en el domicilio, o al menos ejercicios de activación de la bomba muscular de la pantorrilla y la adecuada hidratación (16).

Asimismo, es recomendable el control por telemedicina a las 72 horas y a los 7 días para identi-

Tabla III. Dosis e interacciones de los anticoagulantes directos. Tromboprofilaxis/anticoagulación

Fármaco	Dosis profiláctica	Esquema anticoagulante	Interacciones farmacológicas				
			Lopinavir/Ritonavir	Tocilizumab	Ribavirín	Metilprednisolona	Azitromicina
Rivaroxabán*	10 mg QD	15 mg BID durante 3 semanas y luego 20 mg QD [†]	Inhibición de CYP3A4 y P-gp. No administrar conjuntamente	Aumento en la expresión de 3A4: no se recomienda ajuste de dosis	No hay interacciones	No hay interacciones	No hay interacciones
		< 30 de <i>clearance</i> > 80 años / < 60 kg; 15 mg QD					
Apixabán*	2,5 mg BID	10 mg BID durante 7 días y luego 5 mg BID	Inhibición de CYP3A4 y P-gp: administrar al 50 % de la dosis (no administrar en dosis de tromboprofilaxis)	Aumento en la expresión de 3A4: no se recomienda ajuste de dosis	No hay interacciones	No hay interacciones	No hay interacciones
		< 30 de <i>clearance</i> > 80 años / < 60 kg; 2,5 mg BID					
Dabigatrán	110 mg VO BID	HBPM sc BID durante 5-7 días y luego dabigatrán 150 mg vo BID	Inhibición de la P-gp: puede aumentar la concentración plasmática. No se recomienda ajuste de dosis	No hay interacciones	No hay interacciones	No hay interacciones	Inhibición de la P-gp: puede aumentar la concentración plasmática. No se recomienda ajuste de dosis
	75 mg VO BID [‡]	Por su depuración renal: < 30 <i>clearance</i> No se recomienda					

*Apixabán y rivaroxabán: si los pacientes recibieron anticoagulación parenteral entre 1 y 3 semanas (rivaroxabán) y una semana (apixabán), puede considerarse el inicio directamente con las dosis de mantenimiento[†] Administrar con alimentos.[‡] Mayores de 75 años, uso concomitante de verapamilo, quinidina o amiodarona.

ficar oportunamente cambios sutiles o factores de riesgo añadidos, así como el control presencial a los 15 días, lo que definiría la necesidad de mantener el esquema o modificarlo.

TROMBOPROFILAXIS HOSPITALARIA EN PACIENTES CON COVID-19 SIN SOSPECHA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

En pacientes cuyo estadio clínico por la COVID-19 indique requerimiento de hospitalización en sala general, pero sin sospecha de enfermedad tromboembólica venosa, es decir, sin clínica de trombosis venosa profunda (TVP) ni embolia pulmonar (EP), coincidimos con las recomendaciones más relevantes a nivel mundial: todo paciente hospitalizado se considerará de alto riesgo tromboembólico venoso y deberá recibir profilaxis farmacológica desde su ingreso, a menos que esté contraindicada (9,18-21).

Aunque se ha reportado sangrado menor en el 2,4 % de pacientes con profilaxis farmacológica (22), se recomienda antes de su inicio aplicar la escala de IMPROVE y determinar el riesgo de sangrado mayor que puede tener compromiso vital: el punto de corte es ≥ 7 puntos (riesgo de sangrado mayor 4,7 %; OR 2,3), en cuyo caso se optará por medidas mecánicas (13,14), como la bomba de compresión neumática intermitente (BCNI) y las medias antitrombóticas de 8 a 15 mmHg (23-26). No obstante, por sí solas, desempeñan un papel útil pero insuficiente en el SARS-CoV-2. Su uso temporal estaría recomendado hasta poder reiniciar las medidas farmacológicas.

De manera unánime se ha dispuesto que el fármaco de primera elección en pacientes hospitalizados con COVID-19 es la heparina. Su efecto consiste en la inhibición de la producción y la actividad de la trombina, pero, además, descrito previamente a través de interacciones de alta afinidad con una variedad de proteasas, inhibidores, quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento, también tiene efecto antiinflamatorio, antiviral, antiangiogénico, antineoplásico y antimetastásico (27-29). La recomendación es profilaxis

con heparina de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) a bajas dosis o fondaparinux (grado de recomendación 1b) (30), sin olvidar la necesidad de ajustar la dosis de acuerdo al aclaramiento renal para las HBPM y para el fondaparinux, este último como alternativa cuando hay antecedentes de alergia o en algunos casos de trombocitopenia inducida por heparinas (9,31,32) (Tabla IV).

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) propuso en el 2017 la coagulopatía inducida por sepsis (SIC) como un estado previo a la coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes sépticos. Esta escala determina el riesgo de mortalidad asociando el valor de plaquetas, la prolongación del INR y el fallo multiorgánico (33,34) (Tabla V). En series de casos de pacientes con COVID-19, se constata esta correlación cuando la SIC iguala o sobrepasa los 4 puntos (15), valor también asociado al uso de HBPM, elevando la supervivencia a los 28 días (40,0 % frente a 64,2 %, $p = 0,029$) (15). Su aplicación en el paciente hospitalizado ayuda como punto de corte para la modificación de las dosis en la trombopprofilaxis farmacológica parenteral que esté usándose (Tabla IV).

Otro parámetro importante es el valor del dímero D, que, en condiciones habituales, además de requerir ajuste etario, es altamente sensible y poco específico. En lo que respecta al SARS-CoV-2, puede ser predictor de eventos tromboembólicos venosos cuando el corte es igual o sobrepasa los 1500 $\mu\text{g/ml}$, con una sensibilidad del 85,0 %, una especificidad del 88,5 %, un valor predictivo positivo del 70,8 % y un valor predictivo negativo del 94,7 % (3,35). Por tal razón, un paciente con dímero D $\geq 1500 \mu\text{g/ml}$ debe recibir dosis superiores de trombopprofilaxis (Tabla IV) y es obligatorio investigar clínicamente la posibilidad de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar según las escalas de riesgo (Tabla VI) para, posteriormente, confirmar o descartar ETEV y, ante su presencia, el inicio de anticoagulación (16,36).

Es recomendable que tanto la escala de SIC como el dímero D se realicen al ingreso de todo paciente y se controlen al menos cada 72 horas en pacientes estables.

Tabla IV. Anticoagulantes parenterales. Dosis: trombopprofilaxis/anticoagulación en SARS-CoV-2

Fármaco	Trombopprofilaxis	SIC \geq 4p / DD \geq 1,5 μ g/ml	Anticoagulación UCI/EDEV
Enoxaparina	< 80 kg: 40 mg sc / 24 horas 80-100 kg: 60 mg sc / 24 horas > 100 kg: 80 mg sc / 24 horas Embarazo: 40 mg sc/24 horas	1 mg/kg cada 24 horas	1,5 mg/kg cada 24 horas
	<i>Ajuste renal:</i> ClCr < 30 mL/min: < 80 kg: 20 mg sc /24 horas > 80 kg: 40 mg sc / 24 horas	<i>Ajuste renal:</i> ClCr < 30 mL/min: 50 % de la dosis	<i>Ajuste renal:</i> ClCr < 30 mL/min: 50 % de la dosis
Nadroparina	2850 UI sc/24horas	< 70 kg: 0,4 ml/horas > 70 kg: 0,6 m/horas	171UI/kg/24 h
	<i>Ajuste renal:</i> ClCr 30-50 ml/min: reducir el 25-33 % de la dosis < 30 ml/min: no se recomienda	<i>Ajuste renal:</i> ClCr 30-50 ml/min: reducir el 25-33 % de la dosis < 30 ml/min: no se recomienda	<i>Ajuste renal:</i> ClCr 30-50 ml/min: reducir el 25-33 % de la dosis < 30 ml/min: no se recomienda
Heparina no fraccionada*	5000 U.I sc / 12 horas	5000 U.I sc / 8 horas	80 UI/kg bolo y continuar 18 UI/kg/h IV infusión continua
	<i>Ajuste renal:</i> No requiere	<i>Ajuste renal:</i> No requiere	<i>Ajuste renal:</i> No requiere
Fondaparinux	2,5 mg sc / 24 horas	5 mg sc / 24 horas	< 50 kg: 5 mg sc / 24 horas 50-100 kg: 7,5 mg sc / 24 horas > 100 kg: 10 mg sc / 24 horas
	<i>Ajuste renal:</i> ClCr 20-50 ml/min: 1,5 mg / 24 horas < 20 ml/min: no se recomienda	<i>Ajuste renal:</i> ClCr 20-50 ml/min: 2,5 mg / 24 horas < 20 ml/min: no se recomienda	<i>Ajuste renal:</i> ClCr 20-50 ml/min: 2,5 mg / 24 h < 20 ml/min: no se recomienda
<i>*De elección en fallo renal y pacientes inestables.</i>			

Tabla V. Sistema de puntuación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia e (ISTH) para la coagulopatía inducida por sepsis (SIC)

Parámetro	Puntuación	Rango
Recuento de plaquetas ($\times 10^9$ / L)	1	100-150
	2	< 100
TP-INR	1	1,2-1,4
	2	> 1,4
Puntuación SOFA	1	1
	2	\geq 2
Puntaje total para SIC	\geq 4	
<i>INR: International Normalized Ratio; SOFA: evaluación secuencial del fallo orgánico.</i>		

Tabla VI. Escalas de probabilidad de trombosis venosa profunda / embolia pulmonar y predicción de sangrado mayor en pacientes que van a recibir anticoagulación

Wells TVP		Wells modificada EP		Riesgo de sangrado RIETE	
Factores de riesgo	Puntaje	Factores de riesgo	Puntaje	Factores de riesgo	Puntaje
TVP previa (documentada)	1	Signos y síntomas clínicos de TVP (edema de la pantorrilla objetivamente medido y dolor a la palpación en recorrido venoso profundo)	3	Hemorragia intensa reciente	2
Cáncer activo	1				
Encamamiento > 3 días o cirugía mayor	1	Un diagnóstico alternativo es menos probable que EP	3	Creatinina > 1,2 mg/dl (110 micromol/l)	1,5
Parálisis o inmovilización reciente de MIs	1	Frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto	1,5	Anemia (Hb < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres)	1,5
Edema de todo el miembro inferior	1	Inmovilización o cirugía previa a cuatro semanas	1,5		
Edema con fovea unilateral	1	TVP o EP anterior	1,5	Cáncer	1
Dilatación venosa superficial (no várices)	1	Hemoptisis	1	TEP en curso:	1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como TVP	< 2	Malignidad (en tratamiento, tratada en los últimos seis meses o en cuidados paliativos)	1	Edad > 75 años	1
Puntuación total: ≥ 2 = TVP probable; ≤ 1 = TVP improbable		Puntuación total: > 4 = EP probable; ≤ 4 = EP improbable		Puntuación total: 0, bajo riesgo; 1-4, riesgo intermedio, y > 4 , alto riesgo de sangrado mayor	

SOSPECHA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (TVP/EP) EN SARS-CoV-2

Cuando la enfermedad tromboembólica venosa se asocia a SARS-CoV-2 aumenta la mortalidad 2,4 veces más que en aquellos en los que no está presente (37). Si se sospecha, resulta útil la identificación de factores de riesgo y la estimación de probabilidades con las escalas de Wells para TVP o EP (Tabla VI), que fueron elaboradas para evaluar pacientes en emergencia. Su sensibilidad y especificidad disminuyen en el entorno hospitalario y no se han validado en el contexto de la neumonía pandémica. Sin embargo, pueden orientar el diagnós-

tico. Para TVP la presencia de 2 o más puntos y en EP la presencia de más de 4 puntos determinan una probabilidad de $\geq 50\%$ y $\geq 30\%$, respectivamente, considerando a estos pacientes como de alto riesgo para ETEV (36,38).

En un paciente estable, con signos o síntomas clínicos de TVP, debe aplicarse la escala de Wells. Puntuaciones de alto riesgo indican que hay que realizar una ecografía dúplex del miembro inferior sospechoso, con la protección adecuada del personal de salud y del equipo. Durante el estudio, se analizará en visión trasversal la compresión venosa segmentaria cada 2 cm (39). No se recomienda el uso rutinario del ultrasonido en pacientes sin clínica de TVP (19). Ante la sospecha de EP en pacientes

estables, debe considerarse la ecocardiografía o angio-TAC de emergencia, dependiendo de la factibilidad. Con una probabilidad alta en la escala de Wells, se recomienda iniciar sin demora la anticoagulación hasta confirmar el diagnóstico.

En el entorno hospitalario, con pacientes estables en quienes se presume que no necesitarán procedimientos intervencionistas urgentes ni emergentes, se recomienda la enoxaparina a dosis de 1,5 mg/kg al día al ser eficaz en el paciente y asegurar una menor exposición del personal de salud (38,40,41).

En pacientes con SARS-CoV-2 en la unidad de cuidados intensivos resulta difícil de dilucidar si la inestabilidad hemodinámica es por la infección o por un proceso isquémico pulmonar. Se puede sospechar en EP aguda ante un deterioro respiratorio inesperado, taquicardia inexplicable, descenso en la tensión arterial (no atribuida a taquiarritmia, hipovolemia o sepsis) o cambios nuevos en el ECG sugestivos (38,41). La angiotomografía está limitada para el diagnóstico confirmatorio y se recomienda el ecocardiograma (en busca de agrandamiento de la aurícula derecha, hipocinesia ventricular derecha o trombos visibles en el corazón derecho) cuando es posible realizarlo (se recomienda IC). Sin embargo, su uso, al igual que el del ultrasonido dúplex de miembros inferiores, es difícil debido a la inestabilidad hemodinámica (38,42), a la posición prono de estos pacientes (43) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19 y al riesgo de transmisión de la infección (44). En sospecha de EP e inestabilidad hemodinámica, se recomienda el inicio oportuno de la anticoagulación intravenosa (32,38).

Si se confirma que la inestabilidad hemodinámica es por la EP (masiva) y el paciente se encuentra intubado, tiene alta tasa de mortalidad. En estos casos, es probable la necesidad de trombolisis o trombectomía quirúrgica, razón por la que la heparina no fraccionada debe utilizarse (Tabla IV), por su vida media corta y por contar con un reversor específico (sulfato de protamina). Muchos de los pacientes con SARS-CoV-2 tienen contraindicación relativa o absoluta para la trombolisis, como la coagulopatía, la trombocitopenia, un procedimiento invasivo reciente, pericarditis o edad (> 75 años). Hasta el momento son pequeñas las series de casos de uso de rTPA en COVID-19, pero podría ser una opción (45).

La recomendación de la Sociedad Americana de Hematología ante la anticoagulación empírica sigue siendo controvertida debido a la débil evidencia disponible hasta el momento. Algunos de los parámetros medidos en Wells también son factores de riesgo para sangrado, como la edad > 75 años, cáncer y la EP, reportados en la escala de RIETE (Tabla VI), la misma que debe aplicarse antes de la anticoagulación para conocer porcentualmente el riesgo de sangrado mayor (bajo: 0,3 %; intermedio: 2,8 %; alto: 7,3 %) y planificar la mejor estrategia de prevención (38,46).

ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON SARS-CoV-2 EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

Los pacientes con SARS-CoV-2 con requerimiento de manejo en la unidad de cuidados intensivos presentan una incidencia acumulada de complicaciones trombóticas del 25 % a los 7 días y del 48 % a los 14 días. De manera general, en comparación con otros síndromes de *distress* respiratorio del adulto, estos pacientes evidencian una mayor frecuencia (12 % frente al 2 %) de eventos tromboembólicos venosos (principalmente, EP) (47). Asimismo, del 25 al 43 % de los pacientes en UCI pueden presentar algún evento tromboembólico venoso, incluso a pesar de haber recibido tromboprolifaxis farmacológica (36).

Las presentaciones más agresivas del SARS-CoV-2 tienen evidencia irrefutable de coagulación intravascular diseminada con un fenotipo predominantemente trombótico, niveles altos de fibrinógeno (> 900 mg/dL) con un aumento en tres veces de la viscosidad sanguínea, de la hipercoagulabilidad y de la alteración de la fibrinólisis en estadios clínicos graves y disminuyen la eficacia de las dosis tromboprolifácticas de las HBPM o de la HNF (48). La anticoagulación es la decisión idónea (Tabla IV), a menos que exista contraindicación absoluta para ello, como, por ejemplo, sangrado activo o hemorragia grave en las últimas 24-48 horas, cirugía mayor reciente con complicaciones, como empaquetamiento (24 últimas horas), hematoma expansivo o sangrado intracraneal. En pacientes ingresados

en la unidad de cuidados intensivos anticoagulados, el sangrado mayor puede llegar hasta el 21 % (49). Las consideraciones individuales de riesgo son imprescindible con la aplicación previa de la escala de RIETE; además, se sugiere el uso concomitante de bomba de compresión neumática intermitente o la terapia compresiva con medias antitrombóticas (16,30,50,51).

Respecto al uso de filtro de vena cava, su inserción se justifica solo en EP recurrente, a pesar de la anticoagulación óptima o contraindicaciones absolutas para la misma, siempre en pro de reanudar la anticoagulación lo antes posible (38,41,52). No obstante, la embolia pulmonar asociada al SARS-CoV-2 es de predominio segmentario y periférico, donde la microtrombosis podría ser la base etiopatogénica y no la embolización desde los miembros inferiores, como es habitual en ETEV (36,47).

TROMBOPROFILAXIS EN SARS-CoV-2. POSHOSPITALIZACIÓN SIN ETEV CONFIRMADA

Se recomienda cuantificar el dímero D en el paciente que durante su hospitalización no evidencia clínica de trombosis venosa profunda ni de embolia pulmonar y presenta criterios de alta hospitalaria (temperatura corporal normal durante más de tres días consecutivos, reducción significativa de síntomas respiratorios y rangos normales para marcadores inflamatorios IL-6 y PCR, índice de oxigenación ≥ 350 , mejora sustancial en la radiografía convencional de tórax y, al menos, dos resultados consecutivos negativos de las pruebas de RT-PCR separadas como mínimo por un intervalo de 24 horas) (53).

Un valor de dímero D dos veces más alto de lo normal puede apoyar la necesidad de tromboprolifaxis farmacológica (61).

La inflamación es directamente proporcional a la elevación del dímero D, pero en el SARS-CoV-2 no es la única causa. Su descenso, a diferencia del PCR, es paulatino y sincronizado (55). En el seguimiento de un pequeño grupo de pacientes con COVID-19, tras el uso consecutivo de heparinas parenterales los valores de dímero D descienden casi un 30 %

a los 7 días, y la hemostasia (test viscoelásticos) logra la normalidad a los 14 días (56).

Se han publicado estudios pre-COVID-19 a favor de la profilaxis extendida en pacientes con alto riesgo tromboembólico venoso, tanto con HBPM como con algunos ACOD, que han demostrado eficacia y seguridad (57-61). En pacientes con COVID-19 podría estar justificada por: estancia hospitalaria que haya incluido manejo en UCI con posibilidad de secuelas a largo plazo y factores de riesgo trombótico permanentes como: trombofilia conocida, cáncer activo, antecedente de ETEV, más de 60 años y movilidad reducida irremediable (9), además de la persistencia de dímero D elevado (2 veces el valor normal) a los 15 días posteriores al alta hospitalaria siempre y cuando su riesgo de sangrado lo permita.

En cuanto al fármaco de elección, tomando en cuenta los pilares mencionados en pacientes confinados en domicilio (antecedentes y características del paciente, así como posibles interacciones medicamentosas), de no existir contraindicación, los ACOD serían una opción acertada. En caso contrario, la alternativa son las HBPM.

ANTICOAGULACIÓN AL ALTA DE PACIENTES CON SARS-CoV-2 CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA CONFIRMADA

La enfermedad tromboembólica venosa es secundaria o de causa conocida (infección por SARS-CoV-2). La duración del tratamiento será de tres meses (recomendación Ib). Se sugiere considerar los anticoagulantes orales directos (tabla III, apartado "Dosis de anticoagulación") sobre la warfarina, exceptuando casos de fibrilación auricular valvular y estenosis mitral o síndrome antifosfolípido (38,41,62).

Si el paciente recibía anticoagulación antes de la infección por COVID-19 y durante la hospitalización estuvo recibiendo heparinas, al alta podrá retornar al anticoagulante habitual tomando en cuenta las condiciones clínicas. Si necesitaba controles sanguíneos periódicos, con el fin de disminuir la exposición durante la pandemia, debe cambiarse a ACOD (32,63).

Mientras el paciente sea positivo en COVID-19 y los test no den negativo, no debería hacerse ningún estudio de imagen ecográfico o tomográfico sin justificación o de seguimiento. Se recomienda control por telemedicina (64).

CONCLUSIÓN

El SARS-CoV-2, debido a su agresiva presentación clínica, determina un riesgo sobreañadido para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa. La aplicación de escalas conocidas y validadas previamente en escenarios similares es de gran utilidad a la hora de seleccionar objetivamente la intervención tromboprolifáctica o, de ser el caso, la anticoagulación.

LIMITACIONES

A pesar del colosal número de publicaciones sobre el tema, la calidad de la evidencia científica es heterogénea y no es aplicable completamente a nuestra realidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med* 2020;9(2):538.
2. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020;87(4):281-6.
3. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *Br J Haematol* 2020;0-2.
4. Version T. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. *Natl Heal Comm State Adm Tradit Chinese Med* 2020;1-17.
5. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844-7.
6. Brandon MH, Vikse J, Benoit S, et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta* 2020;507(167-73) DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027
7. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 2020;220:1-13.
8. Gauna ME, Bernava JL. Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). *Corsalud* 2020;12(1):60-3.
9. Alonso Gómez N, Arroyo Bielsa A, De Haro Miralles J, et al. Manejo de la ETEV en la era COVID. Capítulo Español Flebol y Linfología la SEACV; 2020.
10. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, et al. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg* 2012;114(2):275-85.
11. Gerotziafas GT, Papageorgiou L, Salta S, et al. Updated clinical models for VTE prediction in hospitalized medical patients. *Thromb Res* 2018;164(December 2017):S62-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.004
12. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 Pandemic. *J Vasc Surg* 2020;8(4):526-34. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.04.009
13. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: Findings from the improve investigators. *Chest* 2011;139(1):69-79.
14. Rosenberg DJ, Press A, Fishbein J, et al. External validation of the IMPROVE bleeding Risk Assessment Model in medical patients. *Thromb Haemost* 2016;116(3):530-6.
15. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;(March):1094-9.
16. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost* 2020.
17. 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. *Photogrammetric Engineering & Remote Sensing*; 2020.
18. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus* 2020;19-21.
19. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;0-2.
20. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135(23):2033-40.

21. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;0-2.
22. Joob B, Wiwanitkit V. Hemorrhagic Problem Among the Patients With COVID-19: Clinical Summary of 41 Thai Infected Patients. *Clin Appl Thromb* 2020;26:41.
23. NICE guideline. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE guideline 21 March 2018. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng89
24. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, et al. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(12).
25. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty* 2016;31(2):524-32.
26. Schwahn-Schreiber C, Breu FX, Rabe E, et al. S1 guideline on intermittent pneumatic compression (IPC). *Hautarzt* 2018;69(8):662-73.
27. Hao C, Xu H, Yu L, et al. Heparin: An essential drug for modern medicine. *Prog Mol Biol Trans Sci* 2019;163:1-19. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.002
28. Mastrolia SA, Mazor M, Holcberg G, et al. The physiologic anticoagulant and anti-inflammatory role of heparins and their utility in the prevention of pregnancy complications. *Thromb Haemost* 2015;113(6):1236-46.
29. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost* 2017;117(3):437-44.
30. 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(Suppl.2):e195S-e226S.
31. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020.
32. Bickdeli 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.
33. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019;17(11):1989-94.
34. Iba T, Di Nisio M, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: A retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017;7(9):1-8.
35. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.
36. Anesi AGL. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): problemas de cuidados críticos. *UptoDate* 2020;2019:1-43.
37. Middeldorp S, Coppens M, Van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;0-2.
38. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543-603.
39. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: Multidisciplinary recommendations from the society of radiologists in ultrasound consensus conference. *Circulation* 2018;137(14):1505-15.
40. Xie Y, Wang X, Yang P, et al. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(2):e200067.
41. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315-52.
42. Accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2018;13(4):567-74.
43. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854-87. DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5
44. Bickdeli B, Lobo JL, Jiménez D, et al. Early use of echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *J Am Heart Assoc* 2018;7(17):1-7.
45. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J Thromb Haemost* 2020.
46. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100(1):26-31.
47. Zotzmann V, Lang CN, Bamberg F, et al. Are subpleural consolidations indicators for segmental pulmonary embolism in COVID-19? *Intensive Care Med* 2020;19-20. DOI: 10.1007/s00134-020-06044-z
48. Harr J, Moore E, Chin T, et al. Post-injury Hyperfibrinogenemia Compromises Efficacy of Heparin-Based VTE Prophylaxis. *Bone* 2008;23(1):1-7.
49. Fraissé M, Logre E, Pajot O, et al. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care* 2020;24(1):275.
50. Yoon DY, Riaz A, Teter K, et al. Surveillance, anticoagulation, or filter in calf vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5(1):25-32. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.08.007

51. Holly BP, Funaki B, Lessne ML. Inferior Vena Cava Filters: Why, Who, and for How Long? *Clin Chest Med* 2018;39(3):645-50. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.04.015
52. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020.
53. Yuan J, Kou S, Liang Y, et al. PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients 2020;(February 2019):1-13.
54. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020;04(01):e59-65.
55. Yu B, Chen J, Xu M. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2020;2(December 2019). DOI: 10.1007/s11239-020-02171-y
56. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020;0-2.
57. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med* 2018;379(12):1118-27.
58. Chi G, Gibson CM, Kalayci A, et al. Extended-duration betrixaban versus shorter-duration enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in critically ill medical patients: an APEX trial substudy. *Intensive Care Med* 2019;45(4):477-87. DOI: 10.1007/s00134-019-05565-6
59. Hamoudi A. Efficacy and Safety of Extended Duration Use of Anticoagulants in Acutely Ill Medical Patients. *Jcvm* 2019;1(1):1-3.
60. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(4):407-16.
61. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: Methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22(1):31-8.
62. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018;39(47):4208-18.
63. Escolar Albadalejo G, García Frade J, López Fernández MF, et al. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). 316AD:400.
64. The COVID-19 Sub-Committee of the American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients. April 17, 2020. Available from: <https://www.veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-White-Paper-04-17-2020-FINAL-1.pdf>