ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2021;118(1):73-77

Mesa redonda de actualización: tromboembolismo y COVID-19

Urrutia-Landa Isabel[a], Atucha-Fernández Jon-Ander[b], Grau-Crespo Mikel[c], Martínez-Ruiz Alberto[d], Neyro-Bilbao José-Luis[e]

(a) Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Sección de Neumología. Presidenta. Bilbao, España
(b) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Hospital Universitario Basurto. Unidad de Hemostasia. Responsable. Bilbao, España
(c) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Hospital Universitario Basurto. Sección de Radiología de Urgencias. Bilbao, España
(d) Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Sección de Anestesia. Presidente. Bilbao, España
(e) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Hospital Universitario Cruces. Servicio de Ginecología y Obstetricia I. Universidad del País Vasco. Bilbao, España. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Sección de Relaciones con Hispanoamérica. Presidente. Bilbao, España

Recibido el 10 de marzo de 2021; aceptado el 11 de marzo de 2021.

Este artículo especial recoge las intervenciones que se realizaron el 16 de diciembre de 2020 durante la jornada monográfica "*Tromboembolismo y COVID-19*", organizada por la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao (Figura 1).

La pandemia de COVID-19 es un ejemplo de infección vírica asociada una respuesta inflamatoria sistémica que provoca alteraciones en la coagulación y, como consecuencia, problemas trombóticos en diversos territorios. En pacientes con COVID-19, este trastorno es tan complejo, único, y especifico que se ha dado en llamar coagulopatía COVID.

Con el objetivo de presentar la actualidad sobre el tromboembolismo en los pacientes con COVID-19, el día 16 de diciembre de 2020 se desarrolló una mesa redonda organizada por la Prof. Elena Suárez, secretaria de redacción de Gaceta Médica de Bilbao, en la que participaron la Dra. Isabel Urrutia, presidenta de sección de Neumología de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao como moderadora y los ponentes Dr. Jon Ander Atucha Fernández, responsable de la Unidad de Hemostasia del Hospital Universitario Basurto y profesor asociado del departamento de Medicina de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU); el Dr. Mikel Grau, médico de Radiología de Urgencias del Hospital U. Basurto y presidente de la Sociedad Española de Radiología de Urgencias; el Dr. Alberto Martínez, jefe de servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital U. Cruces, profesor asociado de la Facultad de Medicina y Enfermería de la UPV-EHU y presidente de sección de Anestesia de la ACMB; y el Dr. José Luis Neyro, servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Cruces y presidente de sección de Relaciones con Hispanoamérica de la ACMB.

Coagulopatía por COVID-19

Para comenzar, el Dr. Jon Ander Atucha Fernández presentó una aproximación al problema de tromboembo-

Autor para correspondencia: gacetamedicabilbao@acmbilbao.org
© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Figura 1. Jon Ander Atucha, Alberto Martínez, Isabel urrutia, Mikel Grau y José Luis Neyro.

lismo en los pacientes con COVID-19, señalando que, desde el inicio de la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 se observó que los pacientes infectados presentaban mayor riesgo trombótico. El estado inflamatorio sistémico que acompaña a la enfermedad COVID-19 desencadena una activación de la coagulación con la consecuente formación de fibrina, provocando la coagulopatía por COVID-19.

En cuanto a la patogenia, es un proceso complejo desencadenado por la respuesta inflamatoria sistémica, especialmente intensa a nivel pulmonar. El aumento de citocinas proinflamatorias "cytokine storm" produce la formación de fibrina que, unida al daño endotelial directo por el virus y a la activación plaquetaria y de las células que participan en la respuesta inmunológica, provoca el fenómeno de microtrombosis vascular a nivel pulmonar. Además, es razonable considerar que los pacientes que precisan hospitalización por COVID-19 presentan mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa debido al periodo de inmovilización prolongada a la que se someten durante los periodos de ingreso y convalecencia.

Clínicamente, los pacientes que presentan coagulopatía por COVID-19, presentan una alta incidencia de trombosis venosa, siendo especialmente elevada en los pacientes graves con neumonía asociada (50%). En estos pacientes graves, también se han descrito casos de trombosis arterial en diferentes territorios. Sin embargo, la tendencia hemorrágica es infrecuente.

Analíticamente, el dato más frecuente es el aumento de dímero D, que indica que se ha producido una activación de la coagulación con formación de fibrina y una posterior fibrinólisis que la ha degradado. También es frecuente encontrar un aumento del fibrinógeno junto al aumento de otros reactantes de fase aguda, así como el alargamiento del tiempo de protrombina (TP). En estudios retrospectivos de series largas de pacientes el aumento del dímero D y el alargamiento del TP se asocian a peor pronóstico y aumento de la mortalidad.

Por todo ello, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda realizar tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en todos los pacientes que requieren ingreso hospitalario salvo contraindicación para anticoagulación (sangrado activo, trombopenia severa) y mantenerla al menos 10-14 días durante el periodo de convalecencia al alta hospitalaria. En los pacientes que presentan alguna contraindicación para la anticoagulación se recomiendan medidas de tromboprofilaxis mecánica, preferiblemente la compresión neumática intermitente.

Radiología de los fenómenos trombóticos asociados a la infección COVID-19

En su intervención, el Dr. Mikel Grau explicó que la infección por COVID-19 se asocia a hipercoagulabilidad, vasculitis e inmovilización prolongada; ello causa un aumento de la enfermedad tromboembólica venosa y la enfermedad trombótica arterial que puede afectar a cualquier órgano.

1. Enfermedad trombótica pulmonar

Hay dos tipos de trombosis arterial pulmonar en enfermos COVID: a) trombos segmentarios asociados a daño endotelial formados "in situ" (TP) b) tromboembolismo pulmonar clásico que proviene del sistema venoso profundo (TEP).

a) La TP in situ se debe a daño endotelial arterial. Afecta a vasos con material trombótico en vecindad a áreas de inflamación pulmonar.

b) El TEP originado en sistema venoso profundo tiene mayor incidencia que en otros pacientes graves. La incidencia de TEP (+) es del 30% frente a 20% en otros de pacientes.

El 80-90% de los pacientes con TEP y COVID-19 presentan enfermedad grave o moderada generalmente en la fase pico de la enfermedad. En nuestro centro, se solicita angio-TC en casos de empeoramiento clínico mal explicado, crecimiento paulatino de DD o niveles de dímeros D superiores a 5.000 ng / ml.

2. Trombosis aguda arterial asociada a COVID

Afecta en un 5% de los pacientes graves/críticos y resulta secundaria a hipercoagulabilidad y endotelitis unido a inmovilización prolongada. Aparece sin necesidad de arterioesclerosis previa y se asocia con una mortalidad del 20%.

La trombosis arterial afecta a extremidades 40%, ictus cerebrales 24%, grandes vasos 20% (aorta, ilíacas, troncos supraaórticos) origen múltiple en el 18% y coronarias 8%.

En el SNC, lo más frecuente son pequeños ictus subagudos aunque también existen ictus de grandes vasos. Se describen microhemorragias y grandes sangrados secundarios a coagulopatía, vasculitis e hipoxia combinadas.

En conclusión, el Dr. Mikel Grau estableció que en pacientes con infección COVID-19 moderada/grave aumenta la incidencia de TEP. Asimismo, el aumento de dímeros D no implica necesariamente TVP o TEP. Hay doble mecanismo de trombosis pulmonar: clásico y formación de trombos in situ. En pacientes graves/críticos se puede producir trombosis arterial aguda en cualquier localización. La trombosis arterial no se asocia necesariamente a enfermedad cardiovascular previa. El ictus puede ser tanto isquémico como hemorrágico en pacientes graves/críticos.

Prevención del tromboembolismo en las Unidades de Cuidados Intensivos

El Dr. Martínez empezó explicando que la fisiopatología del tromboembolismo es multifactorial. Así, los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentan alteraciones de la coagulación caracterizadas por un incremento del potencial protrombótico que depende en gran medida de la reacción inflamatoria y el daño endotelial. Es posible que también exista una inhibición del sistema fibrinolítico. Se producen alteraciones de la microcirculación a nivel sistémico y especialmente pulmonar que se relacionan con el curso de la insuficiencia respiratoria: microangiopatía trombótica, hiperinflamación sistémica con endotelitis, síndrome hemofagocítico like y fibrinólisis, respuesta vascular a la hipoxia, lesión directa por SARS-CoV-2 (ECA) y anticuerpos antifosfolípido.

Esta coagulopatía genera un cuadro caracterizado por un patrón de hipercoagulabilidad con importantes complicaciones tromboembólicas. Sin embargo, en la infección por SARS-CoV-2 no se ha descrito una incidencia significativa de complicaciones hemorrágicas.

Como consecuencia, se desarrollan problemas en diversos territorios tanto venosos como arteriales, en un número muy importante y en unos territorios muy sensibles que son responsables de importantes secuelas en estos pacientes y una de las principales causas de fallecimiento.

A nivel de territorio venoso se han encontrado en hallazgos de autopsias (en los países donde se han realizado) en el 58% de los pacientes, de los cuales el 33% eran cuadros de tromboembolismo pulmonar masivo y en un 25% eran cuadros de trombosis venosa profunda sin TEP (origen en EE. II.). En estudios clínicos aparecen entre 21-81% TEP y TVO entre el 47-54%.

A nivel del territorio arterial, se han diagnosticado, en estudios de autopsias, cuadros de trombosis microvascular pulmonar (100%) y trombosis coronaria (58%), y en estudios clínicos hallazgos de trombosis cerebral (10%).

Los pacientes con COVID-19 grave presentan un riesgo elevado de enfermedad tromboembólica (ETE) arterial y venosa, que se suma al riesgo de ETE asociado a la enfermedad crítica.

Desde el punto de vista analítico, lo más significativo es un incremento del dímero, que por valores por encima de 3.000 ng/ml tiene un valor con alta especificidad (96.7%) y alto valor predictivo positivo (87.5%) de alto riesgo e independiente. El resto de los parámetros de la coagulación estática o clásica, IP, INR, aAPTT, plaquetas, son inespecíficas y no permiten tomar ninguna decisión clínica. El fibrinógeno incrementa frecuente y persistentemente, pero es bastante inespecífico y variable. Este valor inicialmente suele estar muy elevado con importantes oscilaciones, y en las fases finales de la evolución puede descender. El resto de parámetros de inflamación están elevados (ferritina, LDH, PCR, IL6). La situación en la que se produce un incremento del dímero D y un descenso del fibrinógeno anticipa el fallecimiento en 10 a 14 días.

A pesar de ser el dímero D un factor de riesgo de sangrado alto e independiente, no justifica por sí solo el inicio una terapia anticoagulante solo con este dato analítico, debido a que el fenotipo habitual hipercoagulación puede virar y convertirse en un fenotipo hipocoagulación por descenso de fibrinógeno y favorecer

un sangrado iatrogénico.

Esta variabilidad en la evolución, obliga a controles analíticos cada 48 horas, las dos primeras semanas; sin embargo, a partir de la tercera semana, se pueden reducir estos controles a una vez por semana. Los estudios analíticos deben incluir DD, Fibrinógeno, Recuento plaquetario, Ferritina, TP, INR. También resulta conveniente realizar controles diarios con el tromboelatograma (Control A: TEG (MA, R y K en CK, CKH, CRT y CFF) o Control B: ROTEM (CT, MCF, CFT, A5 y A10 en extrem., INTEM, FIBTEM y APTEM)).

Las indicaciones a seguir en pacientes con anticoagulación crónica previa y COVID, serían: mantener la coagulación con una pauta de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a las dosis terapéuticas de 10.000 UI/24 h; 150 UI/kg/24 h o 100 UI/kg/12 h. Para el mantenimiento de la anticoagulación en el enfermo crítico no se recomienda el empleo de fármacos con acción antivitamina K o de anticoagulantes orales directos, por la alta frecuencia de interacciones y por la dificultad de manejo y monitorización de la actividad anticoagulante.

Por otro lado, los test viscoelásticos permiten también estratificar el riesgo y con ello estratificar los cuidados:

Fibrinolisis shutdown: Ly30↓ (0%) se asocia a eventos tromboembólicos venosos (40%). Es el mejor identificador de potencial riesgo TEV (macrotrombótico) y el dímero D elevado>2.600 ng/mL se asocia a la necesidad de diálisis (73%) (microtrombótico). Cuando asociamos ambos parámetros, su capacidad de predicción aumenta: Ly30 0% y dímero D>2.600 ng/mL aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso y necesidad de diálisis. Esto es especialmente importante porque estos factores pronósticos se manifiestan mientras el resto de los parámetros clásicos de la coagulación son anodinos, como plaquetas, IP y a Ptt (relativamente normales).

Los tests viscoelásticos además anticipan el diagnóstico de hipercoagulabilidad incluso antes que el dímero D. Sus resultados del diagnóstico de identificación del riesgo de hipercoagulabilidad son de inicio precoz y de larga duración. Asimismo, anticipan el diagnóstico de alteraciones coagulopáticas y la evolución del paciente antes que el dímero D, y además, identifican las situaciones donde se mantienen con hipercoagulabilidad aun cuando el paciente con buena evolución pase a planta y se vayan normalizando el resto de parámetros. Por último, identifican la persistencia del riesgo y, por tanto, la necesidad de prolongar la terapia de profilaxis.

La profilaxis tromboembólica en paciente COVID-19, por tanto, se debe garantizar con profilaxis farmacológica con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y con profilaxis mecánica. La primera estará condicionada por la continua evolución de la coagulopatía y de sus manifestaciones clínicas. Y en la segunda se debe garantizar que antes de su colocación, el paciente no presente un riesgo de trombo ya existente; para ello bien un dóppler de extremidades nos permitiría descartar un trombo que el sistema mecánico favorezca su desprendimiento y migración, o bien comenzar en el mismo momento en el que el paciente es encamado y está inmóvil en la cama ya en la habitación del hospital. La terapia combinada farmacológica y mecánica es más efectiva que las modalidades individuales.

Los sistemas de profilaxis mecánicos tradicionalmente han sido:

1. Movilización temprana del paciente (deambular).
2. Sistemas de compresión:

- A)Estáticos (medias de compresión gradual): para pacientes que se levantan y movilizan de forma autónoma. Son eficaces, pero en ocasiones generan disconfort en los pacientes (pliegues, calor, desazón).
- B) Dinámicos (compresión neumática intermitente): para pacientes inmóviles. Más eficaces que los estáticos y muy bien tolerados por ser agradables.

Su eficacia radica en que aumentan flujo sanguíneo venas profundas de la pierna, reducen el inhibidor del activador del plasminógeno e incrementan la actividad fibrinolítica endógena.

El riesgo trombótico es multifactorial (estasis venosa, coagulopatía, lesión endotelial). Estos factores son factores independientes y aditivos. Siempre que la situación lo permita se tratan las diferentes causas.

- *Fármacos*: inhiben el factor X.
- *Sistemas Neumáticos intermitentes*: disminuyen la estasis venosa y aumentan el inhibidor de la vía del factor tisular.

En conclusión, se deberá establecer una tromboprofilaxis farmacológica a todo paciente crítico con COVID-19 salvo que esta se encuentre contraindicada, asociada a profilaxis mecánica. Los pacientes completamente inmovilizados se pueden beneficiar de los sistemas de compresión neumática intermitente, como tratamiento coadyuvante a la tromboprofilaxis farmacológica. La tromboprofilaxis mecánica está indicada como profilaxis exclusiva en pacientes con plaquetas <30.000 o sangrado activo. Los sistemas de neumáticos de compresión vascular intermitente (CNI) se muestran superiores a la terapia de compresión uniforme.

Influencia de los tratamientos hormonales anticonceptivos y de menopausia en casos COVID-19 graves

Por último, también se abordó en la mesa desde un punto de vista ginecológico, la influencia de los tratamientos hormonales anticonceptivos y de menopausia en casos COVID-19 graves. El Dr. Neyro explicó que los estrógenos han demostrado desde hace décadas su capacidad trombogénica y embolígena cuando actúan sobre vasos sanguíneos en los que previamente existen alteraciones consecutivas a las acciones inflamatorias propias de la evolución de la arteriosclerosis. Sin embargo, existen muchas pruebas epidemiológicas y experimentales sobre su acción protectora de la enfermedad

cardiovascular, en general cuando actúan previamente a ese momento, a través de muy diferentes mecanismos fisiopatológicos y etiopatogénicos, que explicó con detalles y múltiples datos bibliográficos. De ahí que sea muy distinta la evolución seguida por mujeres que inicien terapia hormonal de la menopausia cerca de ocurrida esta (antes de seis años), que cuando se inicia más allá de diez años de ocurrida esa última regla.

En lo que a la enfermedad trombótica venosa respecta, por otro lado, en general sus acciones están relacionadas con factores de compresión mecánica o con situaciones de alteraciones genéticas en las pacientes o en diversas situaciones de alto riesgo, como el encamamiento e inmovilidad prolongada, la cirugía pelviana, la obesidad, el embarazo en general o las gestaciones múltiples en particular, entre otros.

En el análisis de los datos epidemiológicos de COVID-19, la casuística internacional ha mostrado que, en general, la enfermedad es más prevalente en hombres que en mujeres. Además, las tasas de mortalidad se han mostrado significativamente menores en las mujeres que en los hombres. De igual manera, entre mujeres de más de 50 años que empleaban terapia hormonal de la menopausia y padecían la enfermedad, la mortalidad por COVID-19 se ha mostrado significativamente menor que en las no usuarias, ya desde las primeras semanas de evolución de la misma.

En este sentido y habida cuenta de la diferente influencia que los esteroides ováricos tiene sobre estos pormenores de la enfermedad trombótica que describimos, se ha argumentado sobre el nuevamente demostrado efecto protector de los estrógenos en lo que respecta a la infección por SARS-CoV-2, así como a su influencia en la reducción de mortalidad por COVID-19 entre las mujeres usuarias de terapia hormonal de la menopausia.

El Dr. Neyro finalizó dejando encima de la mesa la pregunta "¿Serán realmente los estrógenos (endógenos o exógenos) los determinantes fundamentales de las diferencias de género que se han observado en la evolución de COVID-19, en muy diferentes poblaciones analizadas? La respuesta en otra publicación próxima a aparecer al respecto.".