

Diagnóstico, manejo y fisiopatología de la trombosis arterial y venosa en COVID-19

La infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo se asocia con complicaciones trombóticas arteriales y venosas. En un registro estadounidense de pacientes con enfermedad por COVID-19, se produjeron complicaciones trombóticas en el 2,6% de 229 pacientes hospitalizados que no estaban críticamente enfermos y en el 35,3% de 170 pacientes en estado crítico hospitalizados.

El riesgo de tromboembolismo en el SRAS-CoV -2 se desconoce para la infección en pacientes no hospitalizados.

Las complicaciones trombóticas incluyen infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico y tromboembolismo venoso (TEV). Los hallazgos en autopsia de microtrombos en múltiples sistemas orgánicos, incluidos los pulmones, el corazón y los riñones, sugieren que la trombosis puede contribuir a la disfunción orgánica multisistémica en el COVID-19 grave.

Aunque la fisiopatología no está completamente definida, se han identificado anomalías protrombóticas en pacientes con COVID-19. En un estudio de 19 pacientes críticamente enfermos con COVID-19, se identificaron niveles elevados de los siguientes marcadores de hipercoagulabilidad: dímero D en el 100% de los participantes, fibrinógeno en el 74% de los participantes y factor VIII en el 100% de los participantes.

Se detectaron anticuerpos antifosfolípidos en el 53% de los participantes, y se detectaron niveles reducidos de proteína C, proteína S y antitrombina en todos los participantes. Las anomalías de la coagulación se asociaron con accidente cerebrovascular, isquemia arterial periférica y TEV.

Un estudio de 115 pacientes con COVID -19 (71 con enfermedad no grave y 44 con enfermedad grave) documentó la presencia de ARN del SARS-CoV-2 en las plaquetas y niveles elevados de citocinas asociadas a las plaquetas.

En este estudio, la agregación plaquetaria se produjo a concentraciones de trombina inferiores a las esperadas.

La histopatología de 38 autopsias de pacientes con COVID-19 demostró trombos microvasculares, trampas extracelulares de neutrófilos (redes de ADN extracelular derivado de neutrófilos) y agregados de plaquetas y neutrófilos. Los ensayos in vitro realizados en muestras de sangre periférica en 3 pacientes con COVID-19 documentaron una activación excesiva de plaquetas y neutrófilos, evaluada mediante desgranulación y activación e inmunofluorescencia de la integrina IIb-IIIa, en comparación con muestras de 5 pacientes control sanos.⁵

La infección viral directa de las células endoteliales con infiltración densa de células T perivasculares junto con la activación aberrante de macrófagos, la muerte celular endotelial e inflamatoria, la microangiopatía trombótica y la angiogénesis distinguen aún más al COVID-19 histopatológicamente de otros virus respiratorios. La fisiopatología del tromboembolismo en el COVID-19 en comparación con los trastornos no relacionados con COVID-19, pueden ser más

dependientes de plaquetas y estar relacionados con la inflamación endotelial mediada por virus, además de la hipercoagulabilidad asociada con concentraciones aumentadas de factores de coagulación, anticuerpos antifosfolípidos adquiridos y concentraciones disminuidas de proteínas anticoagulantes endógenas.

La inflamación sistémica más grave y el compromiso respiratorio en COVID-19 se asocian con una mayor prevalencia de complicaciones tromboticas. Entre 388 pacientes hospitalizados con COVID-19 (16% estaban críticamente enfermos), a pesar de la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en todos los pacientes en la unidad de cuidados intensivos y en el 75% de los que no estaban en cuidados intensivos, el TEV sintomático ocurrió en 4,4% de los pacientes, ictus isquémico en el 2,5% e infarto de miocardio en el 1,1% 7.

No está claro hasta qué punto el SARS-CoV-2 aumenta el riesgo de tromboembolismo. Un estudio realizado en el Reino Unido de 1877 altas hospitalarias relacionadas con COVID-19 y 18159 relacionadas con enfermedades médicas distintas de COVID-19 no difirió en las tasas de TEV asociada al hospital (4,8 / 1000 frente a 3,1 / 1000; razón de posibilidades, 1,6 [IC del 95%, 0,77-3,1]; $p = 0,20$). La alta tasa de TEV en COVID-19 puede ser menos específica del virus y deberse principalmente a la gravedad general de la enfermedad y las complicaciones.

Aunque se están realizando múltiples ensayos que prueban intervenciones para prevenir complicaciones tromboticas en COVID-19, las guías clínicas actuales se han basado en estudios previos de profilaxis de TEV en enfermedades médicas agudas no relacionadas con COVID-19. A la espera de que se completen los ensayos en curso, las pautas para COVID-19 se derivan de las recomendaciones en poblaciones con enfermedades médicas. Aún no está claro si estas pautas son óptimas para la trombosis relacionada con COVID-19. Las pautas del American College of Chest Physicians (ACCP) sugieren la profilaxis con HBPM o fondaparinux en lugar de heparina no fraccionada o anticoagulantes orales directos (ACOD) para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 en ausencia de contraindicaciones, como hemorragia activa.

LMWH inyectable diario, 40 mg, y fondaparinux, 2,5 mg, se prefieren a la heparina no fraccionada (2-3 veces al día), porque las primeras opciones limitan la exposición del médico a los pacientes infectados. Estos fármacos se prefieren a los ACOD debido a las interacciones fármaco-fármaco con agentes antivirales. Aunque se han propuesto HBPM en dosis dobles o en dosis terapéuticas, dada la alta incidencia de TEV a pesar de la tromboprofilaxis estándar en pacientes críticamente enfermos con COVID-19, la ACCP sugiere dosis estándar de HBPM en función de la ausencia de datos de ensayos clínicos.

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) sugiere que se puede considerar la mitad de la dosis terapéutica de HBPM (1 mg / kg al día) para la profilaxis en pacientes de alto riesgo con COVID-19, y que se considere una dosis 50% más alta en los pacientes con obesidad; sin embargo, la terapia profiláctica óptima sigue sin estar clara. La terapia antitrombótica de dosis completa como profilaxis para pacientes de alto riesgo con COVID-19 se está evaluando en ensayos

clínicos. Aunque la fisiopatología del tromboembolismo en COVID-19 implica hiperreactividad plaquetaria, la evaluación de la terapia antiplaquetaria para la profilaxis está en curso. El riesgo de TEV persiste después del alta en pacientes de alto riesgo hospitalizados por COVID-19.¹⁰ Sin embargo, la ACCP no recomienda la tromboprofilaxis posterior al alta.

Por el contrario, la ISTH recomienda la tromboprofilaxis posterior al alta con HBPM o un ACOD para todos los pacientes hospitalizados de alto riesgo con COVID-19 que tienen un riesgo bajo de hemorragia.

Las características de alto riesgo en COVID-19 incluyen: mayores de 65 años, enfermedad crítica, cáncer, TEV previa, trombofilia, inmovilidad severa y dímero D elevado (> 2 veces el límite superior normal).¹⁰ La ISTH sugiere una duración de 14 a 30 días para la tromboprofilaxis posterior al alta, aunque la duración óptima sigue sin estar clara. Actualmente **no se recomienda la tromboprofilaxis para pacientes que no requieren hospitalización.**

El diagnóstico de complicaciones tromboembólicas, como embolia pulmonar e infarto de miocardio, debe utilizar métodos validados para pacientes sin COVID-19. Dado que no hay evidencia de beneficio, no se recomienda la ecografía de vigilancia para TEV.

Los pacientes con COVID-19 diagnosticados con trombosis arterial o venosa deben ser tratados de acuerdo con las guías, reconociendo las ventajas prácticas de la HBPM en el ámbito hospitalario y de los ACOD en el ámbito ambulatorio. En este momento, ni la ISTH ni la ACCP recomiendan medir el dímero D para detectar TEV o para determinar la intensidad de la profilaxis o el tratamiento.

Conclusiones

La trombosis arterial y venosa es común en COVID-19, especialmente en pacientes críticamente enfermos. Se debe considerar la tromboprofilaxis para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 en ausencia de contraindicaciones. La investigación en curso determinará los regímenes preventivos óptimos en COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos, al alta del hospital y en pacientes no hospitalizados con alto riesgo de trombosis.

Ver publicación completa en inglés en :

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2773516>