

## INFORME DEL GRUPO DE ANÁLISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCIII (GACC-ISCIII)

### PROBLEMAS DE COAGULACIÓN Y TROMBOS EN PACIENTES CON COVID-19

*\* Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en la fecha de su elaboración y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias*

#### RESUMEN DIVULGATIVO

La infección por coronavirus SARS-CoV-2 puede causar diversas manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran trastornos en la coagulación de la sangre, denominados Coagulopatía asociada a COVID-19. Este cuadro genera un [estado protrombótico](#) debido a la lesión de las células endoteliales de los vasos sanguíneos, bien por efecto directo del propio virus o bien a través de una reacción inflamatoria en respuesta a proteínas del complemento o mediadores de la respuesta inmune.

Entre las posibles consecuencias clínicas de este proceso destaca la potencial aparición de trombosis, entre las que se incluyen principalmente la embolia pulmonar o la trombosis venosa profunda.

Debido a esto es importante realizar una valoración integral de los pacientes considerando sus antecedentes personales y familiares, e identificando patologías de base tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes u obesidad, que favorecen la aparición de eventos trombóticos. Esta información debe correlacionarse con los parámetros clínicos, analíticos y radiológicos para optimizar en la medida de lo posible [el tratamiento](#) y el seguimiento en estos pacientes.

El empleo de la [profilaxis antitrombótica](#) debe ser valorado considerando el riesgo trombótico y hemorrágico en cada paciente, así como los factores de riesgo asociados; es importante además realizar una adecuada monitorización en estos casos.

#### INFORME COMPLETO

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2, agente causante de COVID-19, produce una gran variedad de cuadros clínicos; entre ellos se incluyen lo que se ha denominado como coagulopatías asociadas a COVID-19 (1). Estas coagulopatías conducen, en muchos casos, al desarrollo de estados protrombóticos que son consecuencia de la desregulación de distintos factores y mecanismos biológicos que intervienen en la coagulación. Estos procesos son similares a los que ocurren en la coagulopatía intravascular diseminada, una enfermedad producida por la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) que se produce debido a la liberación de endotoxinas durante infecciones sistémicas bacterianas.

#### Fisiopatología del estado protrombótico por COVID-19

En condiciones normales, cuando se produce daño vascular se forma un tapón plaquetario mediante la adhesión y agregación de las plaquetas. Esto ocasiona la activación del proceso de coagulación y la generación de trombina, una enzima de la sangre que transforma el fibrinógeno en fibrina. Como consecuencia, se forma una malla que se incorpora al tapón

plaquetario previamente formado, que da lugar a la generación de un coágulo, que se elimina a continuación gracias a la acción del sistema fibrinolítico. Todo este proceso está firmemente regulado por múltiples mecanismos que previenen la activación inespecífica de la coagulación en ausencia del daño de las células endoteliales de los vasos sanguíneos.

En los pacientes con COVID-19, la lesión de las células endoteliales de los vasos sanguíneos puede producirse por el efecto directo del virus, por una reacción inflamatoria en respuesta a proteínas del complemento (2) o por la presencia de mediadores de la respuesta inmune como son las citoquinas y las interleuquinas (3). Por tanto, se pueden destacar dos mecanismos fundamentales que explicarían la formación de trombos en pacientes con COVID-19:

- 1) El efecto directo de SARS-CoV-2 sobre las células endoteliales parece deberse a su capacidad de unirse al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2R), que se localiza en alta densidad en las células endoteliales de las venas y arterias de todos los tejidos (4).
- 2) La respuesta exacerbada del sistema inmunitario ante la presencia del virus durante el síndrome de distrés respiratorio agudo, característico de la infección por SARS-CoV-2, puede inducir un proceso de inmunotrombosis caracterizado por un desequilibrio entre la coagulación y la inflamación que genera depósitos de fibrina en los alvéolos y en los capilares pulmonales (5).

Cuando se produce el daño endotelial en presencia de SARS-CoV-2 se generan cantidades masivas de trombina, con pérdida de la capacidad reguladora de la coagulación. Además, se induce una activación concomitante de un proceso inflamatorio mediado por mecanismos de inmunidad innata y otros factores como eritrocitos, leucocitos y diferentes proteínas plasmáticas. Esta descompensación en los mecanismos reguladores de la coagulación se traduce en el aumento en la generación de fibrina y en la alteración de la fibrinólisis, que son finalmente responsables del incremento del riesgo trombótico en pacientes con COVID-19.

La fase inicial de las coagulopatías asociadas a COVID-19 se caracteriza fundamentalmente por el aumento en los niveles plasmáticos de dímero D y productos de degradación del fibrinógeno (6,7). Las alteraciones en el tiempo de la proteína protrombina, en el tiempo parcial activado de la enzima tromboplastina y en el recuento de plaquetas son menos frecuentes en estas presentaciones iniciales. Otros hallazgos descritos, aunque inespecíficos, son el incremento en los niveles del factor VIII de coagulación y del factor von Willebrand (8).

### **Desarrollo de eventos trombóticos durante la infección por SARS-CoV-2**

Entre las consecuencias clínicas más frecuentes de la activación de la coagulación en los pacientes con COVID-19 destaca la potencial aparición de enfermedad tromboembólica venosa, que incluye principalmente la embolia pulmonar y, en menor grado, la trombosis venosa profunda (9,10). Los pacientes con mayor riesgo de padecer estas complicaciones son aquellos que presentan algunas patologías de base como obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión o diabetes.

Se han observado también algunos casos de trombosis arterial con afectación del sistema nervioso central, como es el accidente cerebrovascular isquémico agudo (11), así como un aumento en eventos isquémicos de los miembros inferiores en pacientes mayores de 75 años infectados con SARS-CoV-2 que tuvieron que someterse a procedimientos quirúrgicos de revascularización (12).

El desarrollo de eventos trombóticos durante el curso de la enfermedad COVID-19 puede afectar negativamente a la evolución de la enfermedad. Por ello, tanto en el paciente ambulatorio como en el paciente con criterios de ingreso debe realizarse una valoración integral e individualizada que considere los siguientes parámetros:

- Antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica venosa.
- Antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial.
- Existencia de trombofilia biológica conocida.
- Intervención quirúrgica reciente.
- Gestación.
- Terapia hormonal sustitutiva, toma de anticonceptivos hormonales combinados.
- Nivel de gravedad de infección COVID-19, en base a parámetros clínicos y analíticos.

### **Manejo del estado protrombótico en pacientes con COVID-19**

Los pacientes hospitalizados por COVID-19, y en especial los que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos, presentan un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica venosa, por lo que precisan recibir profilaxis anticoagulante y, en determinadas ocasiones, tratamiento antitrombótico a dosis terapéuticas.

La instauración del tratamiento anticoagulante, en ausencia de contraindicaciones, debe realizarse de forma precoz y valorando el potencial riesgo trombótico y hemorrágico. El paciente debe ser monitorizado a lo largo de todo el periodo de hospitalización, por si fuera necesario realizar un ajuste del tratamiento de manera individualizada. Esto sucede con pacientes que presenten alteraciones en la función renal, pacientes que tengan complicaciones hemorrágicas o trombóticas, o pacientes con un diagnóstico de trombopenia inducida por el tratamiento con anticoagulantes como la heparina.

### **Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes con COVID-19**

En la actualidad no existe un esquema validado específico para la profilaxis antitrombótica en estos pacientes, y se opta por el seguimiento de las guías clínicas desarrolladas para la profilaxis convencional de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente hospitalizado. Para ello se tiende a individualizar un tratamiento preventivo en aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo trombótico, de acuerdo con las pautas indicadas por algunas sociedades científicas y centros de referencia en trombosis y hemostasia (13).

Uno de los principales fármacos que se utilizan para el tratamiento preventivo de la enfermedad tromboembólica en pacientes con COVID-19 es la heparina de bajo peso molecular que, además de reducir el riesgo de tromboembolia venosa (14), parece tener propiedades antiinflamatorias que podrían ser beneficiosas en el contexto de la inmunotrombosis desarrollada.

Las recomendaciones sobre la continuación de la profilaxis tras el alta hospitalaria serán variables según la necesidad del paciente de permanecer inmovilizado, presentar restricciones en la deambulación o persistencia de los factores de riesgo trombótico.

## Tratamiento de la enfermedad tromboembólica

Ante sospecha clínica de enfermedad tromboembólica durante el ingreso, se recomienda confirmación mediante distintas pruebas de imagen y posterior inicio de anticoagulación a dosis terapéuticas.

*Madrid, 16 de junio de 2020*

*Informe realizado por Mayte Coiras (CNM, ISCIII), María del Mar Meijón Ortigueira (Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal) y Víctor Jiménez Yuste (Grupo de Coagulopatías y Alteraciones de la Hemostasia, Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz).*

*Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III.*

*Integran este grupo los Drs Mayte Coiras, Francisco Díez, Elena Primo, Cristina Bojo, Beatriz Pérez-Gómez, Francisco David Rodríguez, Esther García-Carpintero, Luis María Sánchez, José A. Plaza y Débora Álvarez. Está coordinado por el Dr José Alcamí.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Blood*. 2020; blood.2020006000. doi:10.1182/blood.2020006000
2. 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.
3. Begbie M, Notley C, Tinlin S, et al. The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP. *Thromb Haemost* 2000; 84:216.
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637.
5. Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration*. 2017;93(3):212-225.
6. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020.
7. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020.7
8. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* 2020.12

9. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020.
10. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.24
11. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60.
12. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg* 2020.
13. <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>
14. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 5]. *J Am Coll Cardiol*. 2020;S0735-1097(20)35218-9.

#### Otras referencias

- La ‘misteriosa’ proliferación de trombos en los pacientes con COVID-19. En *The Conversation*: <https://theconversation.com/la-misteriosa-proliferacion-de-trombos-en-los-enfermos-de-covid-19-137515>
- Los anticoagulantes pueden mejorar la supervivencia en las hospitalizaciones por COVID-19. En *Agencia SINC*: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Los-anticoagulantes-pueden-mejorar-la-supervivencia-en-las-hospitalizaciones-por-COVID-19>