

Journal Pre-proof

Tromboembolismo pulmonar y COVID-19: un cambio de paradigma

A. Franco-Moreno N. Muñoz-Rivas B. Mestre-Gómez J.
Torres-Macho



PII: S0014-2565(20)30140-5

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.rce.2020.05.006>

Reference: RCE 1861

To appear in: *Revista clinica espanola*

Received Date: 9 May 2020

Please cite this article as: Franco-Moreno A, Muñoz-Rivas N, Mestre-Gómez B, Torres-Macho J, Tromboembolismo pulmonar y COVID-19: un cambio de paradigma, *Revista clinica espanola* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.006>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Correspondencia**Tromboembolismo pulmonar y COVID-19: un cambio de paradigma****Pulmonary embolism and COVID-19: A paradigm change**

Autores: A. Franco-Moreno, N. Muñoz-Rivas, B. Mestre-Gómez, J. Torres-Macho.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España.

Autor para correspondencia: Ana Isabel Franco Moreno.

E-mail: anaisabel.franco@salud.madrid.org

Sr. Director:

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía por un nuevo coronavirus, designado como SARS-CoV-2. Desde el punto de vista clínico, los pacientes infectados pueden presentar desde un cuadro leve de vías respiratorias altas hasta una neumonía grave asociada a un síndrome de distrés respiratorio que podría progresar hacia una insuficiencia respiratoria grave y el fallecimiento del paciente.

Aunque esta nueva enfermedad afecta fundamentalmente al tracto respiratorio, varios estudios observacionales sugieren que la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) predispone a fenómenos trombóticos de localización venosa, siendo el tromboembolismo pulmonar (TEP) el más frecuente¹⁻⁷. Este aumento de manifestaciones trombóticas pulmonares se ha descrito en autopsias de pacientes infectados en las epidemias por los coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV en 2003 y 2012, respectivamente⁸.

La fisiopatología que relaciona el TEP con la infección por SARS-CoV-2 no se conoce bien y parece estar relacionada con un estado de hipercoagulabilidad. Estudios recientes han demostrado que niveles de dímero D superiores a 1.000 ng/mL en pacientes con COVID-19 constituyen un índice pronóstico relevante de mortalidad⁹. La respuesta inflamatoria sistémica y el daño endotelial asociados a la infección vírica activarían la coagulación, con aumento de la generación de trombina y disminución de los anticoagulantes naturales del organismo. Hace años, se acuñó esta interrelación entre el sistema inmune y el sistema de coagulación como respuesta a una infección para evitar su propagación con el término «inmunotrombosis».

El SARS-CoV-2 penetra en las células epiteliales alveolares a través del receptor de superficie de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)¹⁰. La replicación viral desencadena la activación del

complemento, con formación de C3a y C5a, capaces de reclutar neutrófilos, macrófagos, linfocitos y monocitos, responsables a su vez de la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 e interferón- γ) que favorecen la expresión del factor tisular (FT), de trombosmodulina y de moléculas de adhesión endotelial, y activan la fibrinólisis, entre otros¹¹.

Además, el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales que expresan ACE2. Este daño endotelial activa el FT, que genera trombina a partir de la protrombina por acción del factor X activado; las plaquetas circulantes activadas se agregan y proporcionan la superficie fosfolipídica adecuada para la adhesión de los diferentes compuestos de la cascada de la coagulación con la generación de gran cantidad de trombina.

Recientemente, Ciceri et al. han propuesto el acrónimo MicroCLOTS (*microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome*) para designar esta microangiopatía trombótica pulmonar o trombosis *in situ*¹². Concordante con esta hipótesis fisiopatológica, se han hallado en las autopsias de pacientes fallecidos por COVID-19 trombos de fibrina en vasos arteriales pulmonares de pequeño tamaño¹³.

Por ello parece interesante conocer la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con COVID-19 y TEP. Según las series, en pacientes con TEP la presencia de TVP concomitante varía entre un 35-45%¹⁴. Aunque el 20% de pacientes con TEP pueden presentar TVP no diagnosticada, los estudios de Poissy⁵ y Lodigiana⁶ observaron una incidencia de TVP del 13,6 y 10%, respectivamente, en pacientes con COVID-19 y TEP. Las series de casos de pacientes con COVID-19 y TEV publicadas se muestran en la **tabla 1**.

En conclusión, la insuficiencia respiratoria grave que desarrollan los pacientes con COVID-19 podría explicarse en parte por una microangiopatía trombótica pulmonar consecuencia de una respuesta inmune exagerada del huésped. La coagulopatía presente en estos pacientes ha promovido que se planteen diferentes estrategias antitrombóticas, especialmente en pacientes graves ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Aunque no conocemos la mejor estrategia antitrombótica, las heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas o dosis intermedias deberían indicarse en estos pacientes (salvo contraindicación), reservándose la anticoagulación terapéutica para los casos en los que se objetive o se sospeche una trombosis¹⁵.

Se necesitan ensayos controlados aleatorios para determinar la idoneidad de la tromboprofilaxis primaria más allá del alta hospitalaria y el tiempo óptimo de tratamiento anticoagulante en pacientes con TEP.

A. Franco-Moreno, N. Muñoz-Rivas, B. Mestre-Gómez, J. Torres-Macho

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid (España)

Autor para correspondencia

Ana Isabel Franco Moreno: anaisabel.franco@salud.madrid.org

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Avda. Gran Vía del Este, 80

28031, Madrid (España)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Tabla 1. Series de casos de pacientes con COVID-19 y TEV

Estudio	Número de pacientes	Ámbito del estudio	Incidencia de TEV (n; %)	Régimen de terapia antitrombótica	Tipo de evento
Klok et al. ¹	184	UCI	26 (14,13)	Heparina profiláctica	-25 pacientes con TEP -1 paciente con TVP Otros: 1 TVP de extremidad superior asociada a catéter y 3 ictus
Llitjos et al. ²	26	UCI	18 (69) para trombosis venosa de EEII y 6 (23) para TEP	-8 pacientes heparina profiláctica -18 pacientes heparina terapéutica	-6 pacientes con TEP -14 pacientes con TVP -4 pacientes con TVS
Cui et al. ³	81	UCI	20 (25)	No administrado	20 pacientes con TVP
Poissy et al. ⁴	107	UCI	22 (20,6) para TEP y 5 (4,7) para TVP	-20 pacientes heparina profiláctica -1 paciente AVK -1 paciente heparina terapéutica	-22 pacientes con TEP; 3 pacientes con TVP concomitante (13,6%) -5 pacientes con TVP
Lodigiana et al. ⁵	388	UCI y UH	16 (4,4)	-100% de pacientes de UCI heparina profiláctica -75% de pacientes de	-10 pacientes con TEP; 1 paciente con TVP concomitante (10%) -4 pacientes con TVP proximal -1 paciente con TVP distal

				UH heparina profiláctica	Otros: 1 TVP de extremidad superior asociada a catéter, 9 ictus y 4 SCA
Helms et al. ⁶	150	UCI	25 (16,7) para TEP y 3 (2) para TVP	Heparina profiláctica	-25 pacientes con TEP -3 pacientes con TVP Otros: 2 ictus, 1 isquemia mesentérica y 1 isquemia arterial periférica
Middeldorp et al. ⁷	198	UCI y UH	39 (20)	Heparina profiláctica	-13 pacientes con TEP -14 pacientes con TVP proximal -11 pacientes con TVP distal -1 paciente con TVP de extremidad superior

TEV: tromboembolismo venoso; UCI: unidad de cuidados intensivos; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; TVS: trombosis venosa superficial; EEII: extremidades inferiores; UH: unidad de hospitalización; AVK: antagonista de la vitamina K; SCA: síndrome coronario agudo.

Bibliografia

1. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19.
2. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 22. doi: 10.1111/jth.14869. [Epub ahead of print].
3. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 9. doi: 10.1111/jth.14830. [Epub ahead of print].
4. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020 Apr 24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430. [Epub ahead of print].
5. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Apr 23;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. [Epub ahead of print].
6. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 May 4. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x. [Epub ahead of print].
7. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May 5. doi: 10.1111/jth.14888. [Epub ahead of print].
8. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020 Apr 9;127:104362.
9. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1094-1099.
10. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020 Apr;46(4):586-590.
11. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020 Apr 20;215:108427.
12. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020 Apr 15. [Epub ahead of print].
13. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>.
14. van Rossum AB, van Houwelingen HC, Kieft GJ, Pattynama PM. Prevalence of deep vein thrombosis in suspected and proven pulmonary embolism: a meta-analysis. *Br J Radiol.* 1998;71:1260-1265.
15. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. [Epub ahead of print].