

Artículo de revisión

Revisión sistemática sobre los eventos trombóticos en pacientes con COVID-19
Systematic review on thrombotic events in patients with COVID-19.

Ávila Flores Daniela Estefanía *, Sigüenza Orellana Juan Patricio **, Hugo Merino Gabriel Aníbal***

*Universidad Católica de Cuenca, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8182-413X>

**Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3170-4874>

***Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2817-5473>

jsiguenza@ucacue.edu.ec

Recibido: 15 de marzo del 2023

Revisado: 18 de mayo del 2023

Aprobado: 23 de junio del 2023

Resumen.

Introducción: El nuevo coronavirus Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causa inflamaciones sistémicas, que rayan en el orden de aumentar las citosinas proinflamatorias. Objetivo: Determinar los eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID-19. Materiales y métodos: Este estudio observacional, descriptivo utilizó una revisión bibliográfica de estudios científicos; con los siguientes criterios de inclusión; idioma inglés o español, con divulgación en los años 2020 y 2021, referentes a eventos trombóticos. Resultados: Como principal resultado se determinó con el 86,21% de resultados concluyentes una relación positiva entre el desarrollo de eventos trombóticos y mayor índice de gravedad, siendo estos: la embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, coagulación intravascular diseminada y las trombosis arteriales. Para reconocer el impacto clínico causado por estos eventos en los pacientes, el principal biomarcador que establece relevancia clínica con el estado protrombótico es el dímero D, sugiriendo su monitorización secuencial. Conclusión: Existe una asociación positiva entre los eventos trombóticos y el curso clínico agravado de la enfermedad por COVID-19, con una progresión hacia severidad en hasta el 93,10 % de los pacientes que desarrollan eventos trombóticos.

Palabras clave: COVID-19, trombosis, coronavirus, coágulo, eventos trombóticos.

Abstract

Introduction: The novel coronavirus Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes systemic inflammations, bordering on the order of increasing proinflammatory cytokines. Objective: To determine thrombotic events and their impact on the clinical course of patients with COVID-19. Materials and methods: This observational, descriptive study used a bibliographic review of scientific studies; with the following inclusion criteria; English or Spanish language, with dissemination in the years 2020 and 2021, referring to thrombotic events. Results: As main result, 86.21% of conclusive results showed a positive relationship between the development of thrombotic events and higher severity index, being these: pulmonary embolism, venous thromboembolism, disseminated intravascular coagulation and arterial thrombosis. To recognize the clinical impact caused by these events in patients, the main biomarker that establishes clinical relevance with the prothrombotic state is D-dimer, suggesting its sequential monitoring. Conclusion: There is a positive association between thrombotic events and the aggravated clinical course of COVID-19 disease, with progression to severity in up to 93.10% of patients who develop thrombotic events.

Keywords: COVID-19, thrombosis, coronavirus, clot, thrombotic events.

Introducción

El nuevo coronavirus síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causa inflamaciones sistémicas, que rayan en el orden de aumentar las citosinas proinflamatorias tales como: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que desencadenan una serie de mecanismos subyacentes que producen estados protrombóticos como consecuencia de una desregulación de diversos factores (1).

El SARS-CoV-2 determinó una nueva enfermedad denominada COVID-19, así mismo se desarrollaron algunos marcadores específicos en esta patología que es preciso considerar como predictores de gravedad, entre los cuales destacan el dímero D, alteraciones en el tiempo de la proteína protrombina, alteraciones en el tiempo parcial de la tromboplastina, recuento plaquetario, entre otros (2).

Precisando el valor predictivo de las alteraciones de coagulación se podría modificar el curso clínico de la enfermedad, lo que a su vez permitirá al personal médico tomar decisiones más acertadas con respecto al método terapéutico a usar en estos pacientes, identificar el momento indicado para iniciar anticoagulación, el uso o no de terapias profilácticas; son una serie de preguntas que hasta la actualidad no se encuentran totalmente respondidas (3).

Con base en lo anteriormente descrito se formula como objetivo general de esta revisión sistemática el determinar los eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID-19.

Material y métodos

Fuentes de información

En este estudio observacional y de alcance descriptivo, se utilizó como recurso las bases de datos de bibliotecas digitales como Scopus y la Biblioteca Nacional de Medicina en EE. UU (PubMed), así como también la base de datos regional Scielo, para la búsqueda de la información respectiva. Además, en la plataforma de búsqueda ResearchGate y Google Scholar. Con el apoyo en las siguientes palabras claves: COVID-19, trombosis, coronavirus, coágulo, eventos trombóticos.

Estrategia de búsqueda

Para el marco teórico se incluyó literatura gris es decir guías de práctica clínica, publicaciones, informes científicos; por su parte para el análisis

comparativo y obtención de resultados se tomó en consideración artículos científicos, presentación de casos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, con referencia significativa al tema, con fecha de divulgación 2020 y 2021. Se verificó previamente que los estudios se encuentren publicados en revistas académicas con calificación de cuartil 1-2, medidas a través del portal Scimago Journal & Country Rank (SJR). Se tomó como criterios de exclusión estudios, artículos científicos, revisiones bibliográficas referentes a COVID-19 que tengan aplicación en otras complicaciones que no sean alteraciones trombóticas, estudios que analicen pacientes pediátricos o que no sean realizados en humanos y bibliografía que no se encuentre en el idioma inglés o español y que pertenezcan a revistas académicas ubicadas en cuartil 3-4 según la clasificación SJR.

Proceso de selección de los estudios

Una vez realizada la búsqueda inicial y obtenida la información necesaria para la revisión, se procedió a organizarla de acuerdo a la relevancia y pertinencia de la misma con relación al tema de estudio, para esto se creó una base de los artículos incluidos para el análisis con la ayuda del gestor bibliográfico Mendeley. Posteriormente se efectuó un análisis crítico de la información considerando el texto completo de cada documento para ordenarlos de acuerdo a su importancia. Obteniendo un registro adicional de las conclusiones y recomendaciones de cada investigación incluida en este trabajo, se procedió a compararlos en una tabla dinámica de Microsoft Excel de acuerdo a los objetivos planteados previamente, y así se obtuvo un resultado concluyente que evalúa la aparición de eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID-19. Cabe mencionar que esta revisión es fruto de un proyecto de investigación para titulación en pregrado realizado por los mismos autores.

Se identificaron inicialmente 123 estudios en las bases de datos antes descritas con referencia a eventos trombóticos asociados a la COVID-19, después de clasificarlos de acuerdo al lugar de obtención se determinó un número de 9 artículos duplicados los cuales fueron eliminados, se procedió a la revisión del título y lectura del texto completo para constatar el cumplimiento de los criterios de selección preestablecidos, excluyendo 85 artículos. Lo que resultó en una muestra final de

29 artículos científicos, revisiones bibliográficas, estudios de casos y guías de práctica clínica, proceso que se puede observar en la figura 1.

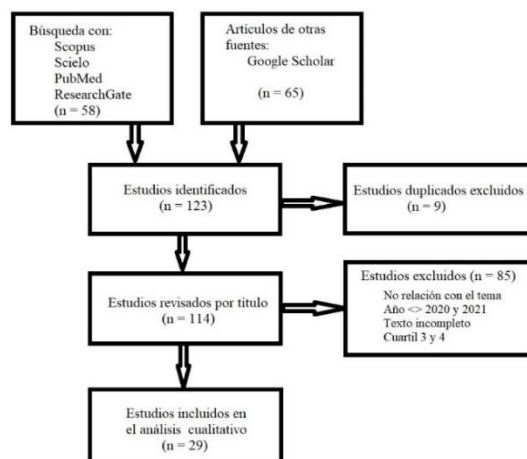


Figura 1 Identificación y selección de artículos seleccionados para el presente estudio
Fuente: Elaboración propia



Figura 2 Análisis de la selección de artículos de acuerdo a plataformas y objetivos
Fuente: Elaboración propia

Resultados

En base a la muestra final de los 29 artículos, se estableció la relación con los tres objetivos de este estudio, 25 estudios describieron los eventos trombóticos presentes en el curso de COVID-19 y establecieron relación clínica con la misma, en 28 de ellos se encontró relación entre el mayor índice

de gravedad y la presencia de alteraciones en marcadores de laboratorio, finalmente solo 6 artículos proporcionaron una directriz de monitoreo de estos biomarcadores (Figura 2).

Para facilitar la exposición de los resultados se realizó una subdivisión en tres ámbitos acorde a los

objetivos, dentro del análisis se encontraron ciertas contradicciones entre algunos estudios, pero se tomó como resultado positivo al factor encontrado mayoritariamente, utilizando la frecuencia absoluta.

Eventos trombóticos y su relación con el índice de gravedad. - La replicación y diseminación del SARS-CoV-2 en la circulación sistémica conduce a manifestaciones extrapulmonares por el estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad presente, que desempeña un rol fundamental en la progresión de la patología con complicaciones trombóticas (4). Del total de estudios incluidos (29 artículos) para

esta revisión cualitativa, 25 de ellos (86,21 %) indicaron asociación entre el desarrollo de eventos trombóticos y el mayor índice de gravedad de los pacientes, como se puede visualizar en la figura 3. Entre los eventos trombóticos destacados se encontró embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, coagulación vascular diseminada, en menor frecuencia trombosis arteriales como ictus isquémicos y trombosis miocárdicas, descrito en la tabla 1.

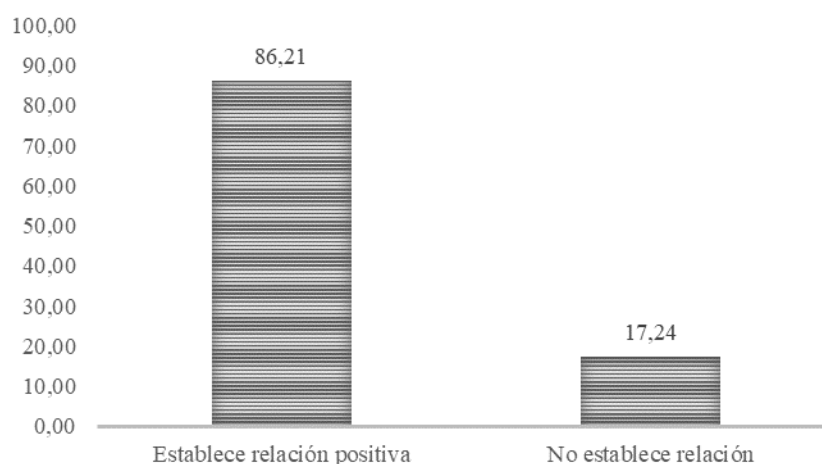


Figura 3 Relación entre eventos trombóticos e índice de gravedad de COVID-19
Fuente: Elaboración propia

Tabla 1
Estudios que se ajustan al objetivo 1

Autor	n	Revista	Relación	Eventos trombóticos
Bikdeli et al (5)		Journal of American College Cardiology	Las enfermedades trombóticas pueden ser factores precedentes o complicaciones incidentes en pacientes con COVID-19	TEVEP
Magro et al (6)	8	Translational Research	El coronavirus-2 asociado al síndrome de dificultad respiratoria aguda grave	
Rodríguez et al (7)	43	Medicina Intensiva	Pacientes con mayor riesgo: hipertensión, obesidad, diabetes mellitus, EPOC, cardiopatía isquémica	
Shi et al (8)		J Mol Cell Cardiol	Eventos trombóticos y COVID-19	EP, VTE

Yin et al (9)	553	J Thromb Thrombolysis	Coagulopatía y COVID-19	
Acevedo et al (10)		Acta médica colombiana	Coagulopatía	EP
Deza et al (11)	164	Revista chilena de enfermedades respiratorias	Factores de riesgo clínico	TEP
Gómez et al (12)	14	Angiología	Trombosis arterial periférica	EDEV
San Norberto et al (13)		Angiología	Tromboembolia venosa y COVID-19	EDEV
Porres et al (14)		Cir y Cir	Tromboembolia venosa y COVID-19	TEV
Becker, Richard (15)		J Thromb Thrombolysis	Coagulopatía y COVID-19	TVP, EP, CID
Bompard et al (16)	137	European Respiratory Journal	Neumonía	EP, TVP
Carrillo et al (17)		Cir y Cir	Coagulopatía y COVID-19	TVP, CID, TEP, ECV, SCA
Guillermo et al (18)		Archivos de cardiología de México	Coagulopatía y COVID-19	EDEV
Iba et al (19)		J Thromb Thrombolysis	Coagulopatía y COVID-19	TEV
Klok et al (20)	184	Thrombosis Research	Coagulopatía y COVID-19	TEV, ETP, EP
Lippi et al (21)	1779	Clinica Chimica Acta	Coagulopatía y COVID-19	
Liu et al (4)		Frontiers in Cardiovascular Medecine	Trombosis y coagulopatía	TVP
Miesbach et al (22)		Clin Appl Thromb	Coagulopatía y COVID-19	TVP, EP
Middeldorp et al (23)	198	Journal of Thrombosis and Haemostasis	Coagulopatía y COVID-19	TEV

Mitra et al (24)		Ann Acad Med Singapore	Coagulopatía y COVID-19	
Ranucci et al (25)	16	J Thromb Haemost	Coagulopatía y COVID-19	
Spyropoulos et al (26)		J Thromb Haemost	Coagulopatía y COVID-19	TEV
Tang et al (27)	449	J Thromb Haemost	Coagulopatía y COVID-19	TEV
Toor et al (28)	3	Hosp Pharm	Coagulopatía y COVID-19	TEV

Fuente: Elaboración propia

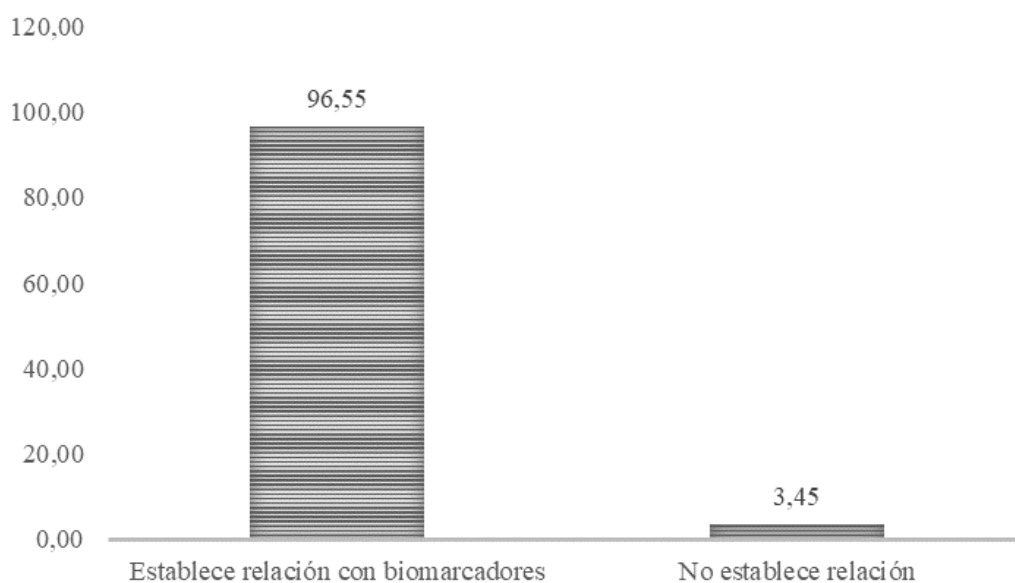


Figura 4 Relación entre biomarcadores e índice de gravedad de COVID 19

Fuente: Elaboración propia

Biomarcadores encontrados que pueden usarse como predictores del estado protrombótico. - De la evidencia encontrada se derivó que en la coagulopatía asociada a COVID-19 existe un patrón, es generalmente procoagulante, con aumento de diferentes marcadores. Del total de estudios incluidos (29 artículos) para esta revisión

cualitativa, se identificaron 28 artículos (96.55%) que establecieron asociación entre alteraciones de laboratorio y gravedad en el estadio clínico de la enfermedad, y solamente un estudio (3,45%) no mostró tal asociación, como se puede observar en la figura 4.

Entonces se encontró en orden de frecuencia absoluta en primer lugar la elevación de dímero D, tiempo de protrombina y fibrinógeno, seguido de una disminución del recuento plaquetario, aumento del tiempo parcial de tromboplastina, aumento de

lactato deshidrogenasa, disminución del recuento de linfocitos, entre otros, lo que se puede analizar en el gráfico de frecuencia relativa porcentual de la figura 5 y con mayor detalle en la tabla 2.

Tabla 2
Estudios que se ajustan al objetivo 2

Autor	n	Revista	Biomarcadores
Bikdeli et al (5)		Journal of American College Cardiology	Contador de plaquetas, dímero D, Tiempo tromboplastina, Troponina, elevación LDH, IL-6
Huang et al (29)	41	The Lancet	Contador de linfocitos, Contador plaquetas, Hemoglobina, Tiempo protromboplastina, dímero D, Albumina, Lactato dehidrogenizado, tiempo de protrombina, procalcitonina, troponina
Magro et al (6)	8	Translational Research	Dímero D elevado, IL-6, fibrinógeno
Rodríguez et al (7)	43	Medicina Intensiva	Dímero D, LDH, Plaquetas, linfocitos, PCR, procalcitonina, leucocitos
Shi et al (8)		J Mol Cell Cardiol	Dímero D, plaquetario, disminución fibrinógeno, fibrinógeno, tiempo protrombina, tiempo parcial tromboplastina, incremento de LDH, IL-6 elevado
Yin et al (9)	553	Journal of Thrombosis and Thrombolysis	Recuento de plaquetas y dímero D
Acevedo et al (10)		Acta médica colombiana	Aumento en la proteína C, en el dímero D, Linfocitopenia, IL-6 elevado, antecedentes personales o familiares, gestación, antecedentes trombóticos, cirugía reciente, Trombofilia biológica, Terapia hormonal sustitutiva
Deza et al (11)	164	Revista chilena de enfermedades respiratorias	Dímero D elevado, disminución de linfocitos
Gómez et al (12)	14	Angiología	Dímero D elevado, troponina, leucocitos, PCR, LDH
San Norberto et al (13)		Angiología	Incremento en dímero D
Porres et al (14)		Cir y Cir	Elevado dímero D, degradación de fibrina, prolongación de TP, TPT activada

Becker, Richard (15)		J Thromb Thrombolysis	Tiempo protrombina, tiempo trombolastina parcial, fibrinógeno, disminución de fibrinógenos, dímero D, contador de plaquetas, antitrombina, incremento en el factor de Von Willebrand
Bompard et al (16)	137	European Respiratory Journal	Elevado dímero D
Carrillo et al (17)		Cir y Cir	Dímero D
Guillermo et al (18)		Archivos de cardiología de México	Recuento plaquetario, prolongación del tiempo de protrombina, fibrinógeno, dímero D
Iba et al (19)		J Thromb Haemost	Biomarcadores hemostáticos: aumento del dímero D, degradación de la fibrina/fibrinógeno, sepsis bacteriana/CID, prolongación de TP, TPT activada, disminución de la antitrombina, trombocitopenia
Klok et al (20)	184	Thrombosis Research	Prolongación de TP, TPT activada
Lippi et al (21)	1779	Clinica Chimica Acta	Trombocitopenia
Liu et al (4)		Frontiers in Cardiovascular Medecine	Elevado dímero D, incremento en TCP, trombocitopenia
Miesbach et al (22)		Clin Appl Thromb	Elevado dímero D, trombocitopenia, alanina transaminasa
Middeldorp et al (23)	198	Journal of Thrombosis and Haemostasis	Dímero D, control plaquetario
Mitra et al (24)		Ann Acad Med Singapore	Recuento de plaquetas y dímero D, PT, APTT, fibrinógeno
Ranucci et al (25)	16	J Thromb Haemost	Plaquetas, fibrinógeno, dímero D, hiperfibrinogenemia
Shi et al (30)	42	Clin Transl Sci	INR
Spyropoulos et al (26)		J Thromb Haemost	Elevado dímero D, fibrinógeno
Tang et al (27)	449	J Thromb Haemost	Dímero D, protrombina y plaquetas
Toor et al (28)	3	Hosp Pharm	Dímero D, fibrinógeno
Zhang et al (31)	143	Circulation	dímero D, protrombina y plaquetas, alanina transaminasa, aspartato transaminasa

Fuente: Elaboración propia

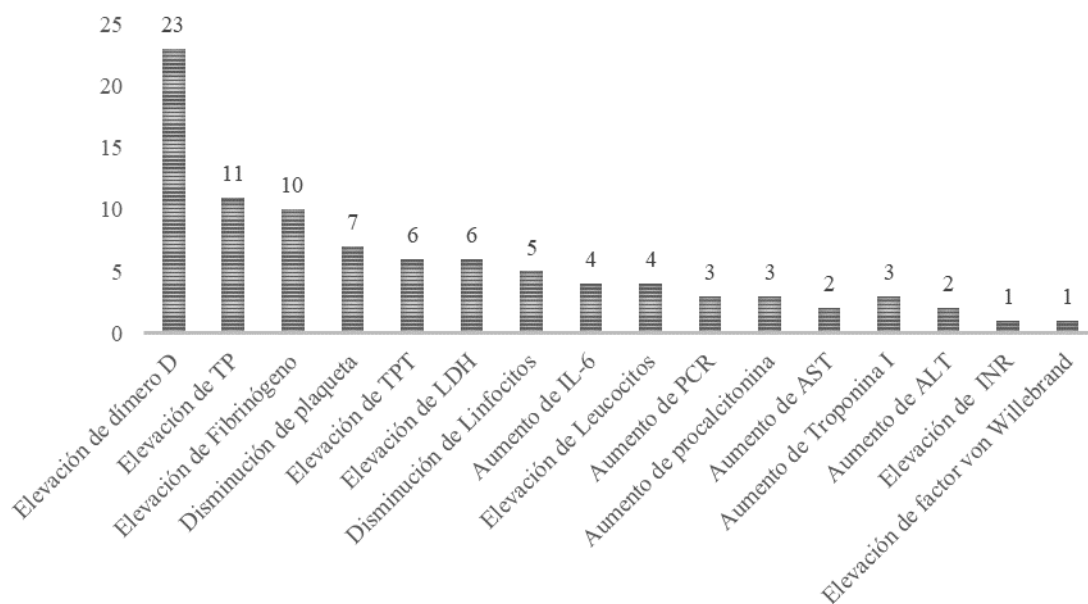


Figura 5 Frecuencia relativa de biomarcadores

Fuente: Elaboración propia

Abreviaturas: TP (Tiempo de Protrombina) TPT (Tiempo de tromboplastina parcial) LDH (Lactato deshidrogenasa) IL6 (Interleucina) PCR (Reacción en cadena de polimerasa) AST (Aspartato aminotransferasa) ALT (Alaninaamino transferasa) INR (International normalized ratio)

Del total de estudios incluidos (29 artículos) en esta revisión, prioritariamente se encontró la elevación de dímero D como factor predictor de gravedad, con relación positiva determinada en 23 estudios (79,31%). El valor medio de este biomarcador es 500 ng/mL, pero se consideró que su elevación

marcada (4 o más veces superiores al normal) mostró asociación con la progresión de la enfermedad de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (2) y con la muerte (10).

Directriz de monitoreo de los biomarcadores. - Del total de estudios incluidos (29 artículos) en esta revisión, se determinó que solamente 6 estudios (20,68%) proporcionaron una directriz para monitorización de los biomarcadores, considerando que poseen implicaciones potenciales para el pronóstico del curso clínico de la enfermedad, como se puede apreciar en la figura 6.

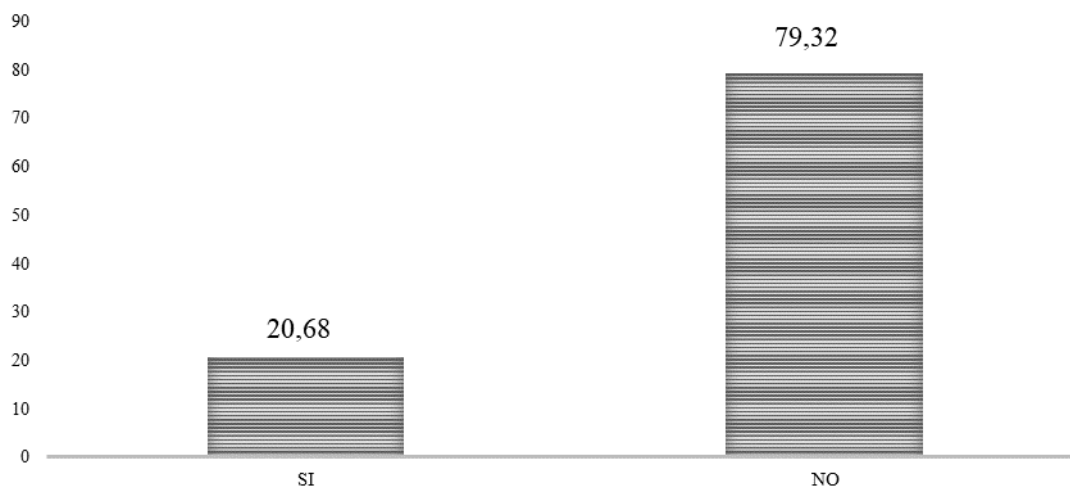


Figura 6 Proporción de directriz de monitoreo de biomarcadores

Fuente: Elaboración propia

En pacientes que mostraron factores de riesgo y con sospecha de COVID-19 se recomendó pedir una valoración de dímero D al ingreso hospitalario (2). Si su valor es superior a 1000 ng/mL se sugirió realizar un seguimiento cada 24 a 48 horas, así como al tiempo de protrombina, fibrinógeno y hemograma. Para pacientes con valor inferior al indicado se recomendó el seguimiento cada 72 horas y según curso clínico (10). Para los pacientes en unidad de cuidados intensivos (UCI) se consideró realizar la monitorización de estos marcadores cada 24 o menos dependiendo de la evolución clínica, y acompañado de la escala de valoración falla aguda de sistema de órganos (SOFA) (13).

Discusión

La disfunción endotelial inducida por el virus SARS-CoV-2 produce un incremento en la generación de trombina y disminución de la fibrinólisis ubicando la paciente en un estado de hipercoagulabilidad (9). En esta revisión se pudo determinar que existe una relación positiva entre el desarrollo de eventos trombóticos y el progreso de la gravedad en pacientes infectados por COVID-19, apoyando este resultado se encuentran algunos estudios de campo, como el realizado en 184 pacientes, concluye que “la incidencia combinada de 31% de complicaciones trombóticas en pacientes UCI con infección por COVID-19 es notablemente alta” (32, p. 146), siendo los eventos trombóticos venosos los más frecuentes (27%) y la mayoría fueron embolia pulmonar (20).

Cuando se hace referencia a esta patología que es la predominante, se realizó un estudio retrospectivo que analiza la incidencia general acumulada de embolia pulmonar en pacientes con neumonía por COVID-19 ingresados en dos hospitales de París, en un total de 137 pacientes diagnosticados mediante tomografía computarizada (TC) encontraron una incidencia general de 24% de complicaciones por embolia pulmonar, de las cuales el 50% eran de pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos con necesidad de ventilación mecánica, el 18% de pacientes ingresados en sala general con deterioro clínico y lo restante de primer ingreso (16). Como dato adicional en el mismo estudio se especifica que los pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar en UCI presentaron una mediana de duración de hospitalización más prolongada, versus los pacientes que no exhiben esta complicación.

También se habla sobre la coagulación vascular diseminada en donde se establece la relación entre esta patología y la neumonía por coronavirus considerándola un fuerte predictor de mortalidad (17). Por otro lado, se ratifica esta moción indicando que el estado de hipercoagulabilidad secundario a SARS-CoV-2 se ha vinculado con un elevado riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, pero también trombosis arteriales. Evidenciando que se encuentran alteraciones trombóticas en el 25% de paciente hospitalizados con esta patología y se eleva a valores superiores a 40% en pacientes en estado crítico (18). En

contraparte, en otra revisión se manifiesta que “las enfermedades tromboticas pueden ser factores precedentes o complicaciones incidentes en pacientes con COVID-19” (5, p. 2969).

Concordando con los resultados de la presente revisión sobre biomarcadores predictores de gravedad en esta infección, en un estudio se trabajó con 449 pacientes confirmados de COVID-19 y encontraron que los parámetros de coagulación alterados con más frecuencia en pacientes que fallecieron son; valores de TP, dímero D y fibrinógeno. También se ha informado que los sobrevivientes presentaron con mayor frecuencia: Linfocitopenia y elevación de dímero D (27). En otro estudio se exponen que los niveles de dímero D dependen tanto de la coagulación como de la activación de fibrinólisis regional en relación con la liberación exagerada de citoquinas proinflamatorias y con injuria pulmonar; entonces cabe resaltar que al elevarse los niveles no implica la presencia de trombosis (2).

Según la presente revisión, aunque el dímero D con 23 publicaciones revisadas es el principal marcador utilizado como predictor de eventos tromboticos, otro autor considera que el empleo aislado de este marcador para el diagnóstico de coagulación vascular diseminada puede inducir un error (10).

Al referirnos a Tromboembolia Venosa cuando existe sospecha clínica como en casos de infección controlada, con paciente estable y que se observa un repentino incremento de dímero D, o este mismo aumento con un empeoramiento clínico del paciente, pero sin evidencia de progresión de la infección, se recomienda el uso de eco Doppler bilateral para diagnóstico o descarte (13). Como se mencionó anteriormente, otros autores determinaron que el incremento de dímero D está

asociado a la mortalidad, pero no es concluyente para el diagnóstico de esta patología (16).

Otra implicación clínica es la embolia pulmonar estudiada por Bompard, en 137 pacientes con neumonía por COVID-19 y elevación de dímero D, encontrando una incidencia acumulada de 50% de esta patología en pacientes dentro UCI y el 18% en otros pacientes, concluye señalando que la tomografía con contraste debería usarse más ampliamente para evaluar y diagnosticar a estos pacientes (16).

La coagulación vascular diseminada se conoce como un síndrome de activación intravascular en los sistemas de coagulación, que complica varias enfermedades, se ha demostrado ser un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico (4,24); pudiendo presentar un patrón de trombosis o hemorragia progresando a disfunción orgánica (2). De acuerdo a la prevalencia de esta patología en la enfermedad por SARS-CoV-2 determinan que una proporción de 71,4% pacientes no sobrevivientes cumplían con los criterios de coagulación intravascular diseminada según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). Sin embargo, otras investigaciones presentaron resultados contradictorios como es el caso de Guan, en su estudio de 1099 pacientes solo el 0,1% presentaron reporte de esta patología, pero no están definidos los criterios empleados para su detección (33).

En las diferentes revisiones se sugiere utilizar el puntaje de la ISTH (10). Moreno, recomienda en su revisión bibliográfica la atención diaria a los parámetros de coagulación y evolución de eventos tromboticos o hemorrágicos, basándose en los criterios de la ISTH (2). Esto se puede observar con mayor detalle en la tabla 3.

Tabla 3 Criterios de coagulación intravascular diseminada según la ISTH

Variable	Rango	ISTH score CID ≥ 5
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	>50	2
	50-100	1
	>100	0
PDF /DD	Aumento fuerte	3
	Aumento moderado	2
	Sin aumento	0
TP (segundos)	≥ 6	2
	3-6	1
	≤ 3	0
Fibrinógeno (mg/dl)	≤ 100	1
	>100	0

DD: Dímero D- PDF: productos de degradación de fibrinógeno.

Fuente: Moreno et al (2)

Entonces el monitoreo de los biomarcadores, recomendados a nivel regional por el consenso colombiano para la prevención, diagnóstico y manejo de condiciones tromboticas en pacientes-adultos con COVID-19 y con indicaciones para hospitalización o dímero D > 1000 ng/ mL, sugiere al ingreso siempre realizar esta prueba además tiempo de protrombina, fibrinógeno y hemograma completo, posterior control cada 24-48 horas; en pacientes con dímero D ≤ 1000 ng/ dl el seguimiento de estos exámenes se realizará cada 72 horas si no existe variación en el curso clínico. Pero en pacientes hospitalizados en UCI la recomendación en 24 horas o menos en dependencia del curso clínico (10).

Otra recomendación sobre el monitoreo es la Guía de profilaxia y tratamiento antitrombótico para pacientes COVID-19 del Consenso del grupo cooperativo latinoamericano de hemostasia y trombosis (CLAHT) es, que al ingreso del paciente se debe realizar: hemograma, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, fibrinógeno y dímero D; en pacientes críticos el seguimiento debe realizarse cada 24 a 48 horas, indicando también los criterios de ISTH para el diagnóstico de coagulación vascular diseminada (18). En el mismo estudio se indica también, para

el diagnóstico definitivo de los eventos tromboticos se sugiere estudios de imagen (angiografía, angioresonancia, eco Doppler de miembros inferiores), siempre que la condición clínica lo permita se efectuará de modo periódico.

Se emitió una directriz para diagnóstico de tromboembolismo venoso por medio de eco Doppler bilateral, si al ingreso el valor de dímero D es menor a 1000 ng / mL no se recomienda realizar esta prueba, en pacientes que presentan un incremento significativo de este biomarcador durante la hospitalización con valores entre 2000-4000 ng/ ml se recomienda la realización de eco Doppler y repetir en 48 horas (13).

Se puede concluir que existe gran variabilidad internacional en cuanto a recomendaciones sobre medidas preventivas, estrategias de realización de pruebas diagnósticas y terapias o tratamientos en pacientes COVID-19.

Conclusiones

- La relación concomitante entre personas infectadas por SARS-CoV- 2 y un estado inflamatorio, produce el desarrollo de un estado hipercoagulable el cual se ha vinculado con elevado riesgo de presentar enfermedad trombotica, generando un problema importante para el manejo de esta patología,

motivo que nos llevó a realizar esta investigación. Existe una relación positiva entre el desarrollo de eventos trombóticos y mayor índice de gravedad en pacientes con infección confirmada por COVID-19, existiendo una progresión hacia severidad en hasta el 93,10 % de los pacientes que desarrollan eventos trombóticos.

- Dentro de los eventos trombóticos que se pueden presentar en pacientes diagnosticados de COVID-19, existe mayor frecuencia de trombosis venosas siendo las más comunes: embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis pulmonar in situ. En menor escala se presenta la coagulación vascular diseminada y por último trombosis arteriales representadas por ictus isquémicos, trombosis miocárdicas o trombosis arteriales distales.
- La disfunción de la coagulación en pacientes COVID-19 responde a un proceso dinámico, la detección, el diagnóstico temprano y la posterior supervisión serían factores influyentes en la condición y pronóstico de los enfermos. Para diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, se debe utilizar los criterios de la ISTH.
- Al analizar los biomarcadores como predictores del estado protrombótico se observó que hasta el 82,75% de pacientes con alteraciones específicas de laboratorio tienen un mayor índice de gravedad. Las alteraciones analíticas más asociadas a gravedad en orden de relevancia clínica son: elevación de dímero D, elevación de TP, elevación de fibrinógeno, plaquetopenia, aumento de TPT, elevación de lactato deshidrogenasa, disminución de linfocitos, aumento de IL-6, leucocitosis, elevación de proteína C reactiva, aumento de procalcitonina, elevación de aspartato aminotransferasa, aumento de INR.
- Se sugiere al ingreso hospitalario realizar un primer control analítico que abarque: hemograma completo, dímero D, fibrinógeno, tiempo de protrombina y plaquetas. Se recomienda monitorización secuencial de pruebas cada 2-3 días utilizando la directriz proporcionada en recomendaciones. Utilizar técnicas de imagen complementarios

dependiendo de la sospecha clínica en cada paciente.

Financiación total de los autores.

Los autores declaramos ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Organization WH. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. Diseases. 2020. <https://n9.cl/m463b>
2. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva (English Ed)* [Internet]. 2021;45(1):42–55. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2020.06.006>
3. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinowski AL. The covid-19 pandemic: A global health crisis. *Physiol Genomics* [Internet]. 2020;52(11):549–57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991251/>
4. Liu H, Wang Z, Sun H, Teng T, Li Y, Zhou X, et al. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19: Current Understanding and Implications for Antithrombotic Treatment in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021;7(January):1–10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.599334/full>
5. Bikdeli B, Madhavan M V., 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: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;75(23):2950–73. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720350087?pes=vor>
6. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* [Internet]. 2020;220:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
7. Rodríguez AH, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C, et

- al. Severe infection due to the SARS-CoV-2 coronavirus: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic. *Med Intensiva* [Internet]. 2020;44(9):525–33. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021056912030190X?pes=vor>
8. Shi W, Lv J, Lin L. Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2020;146(June):32–40. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002228282030225X?pes=vor>
9. 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* [Internet]. 2021;51(4):1107–10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246317/>
10. Acevedo-Peña J, Yomayusa-González N, Cantor-Cruz F, Pinzón-Florez C, Barrero-Garzón L, De-la-Hoz-Siegler I, et al. Consenso colombiano para la prevención, diagnóstico y manejo de condiciones trombóticas en pacientes adultos con COVID-19: aplicando el Marco de la Evidencia a la Decisión (EtD) GRADE. *Acta Médica Colomb* [Internet]. 2020;46(1):1–22. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v27n5/0120-5633-rcca-27-05-446.pdf>
11. Deza E. C, Parada C. MT, Bitar H. P, Dreysse D. J, Florenzano V. M, Ibarra D. C, et al. Caracterización clínica y tomográfica de pacientes hospitalizados con COVID-19. *Rev Chil enfermedades Respir* [Internet]. 2021;37(1):26–34. <https://n9.cl/88jsa>
12. Gómez-Arbeláez D, Ansuátegui-Vicente M, Ibarra-Sánchez G, García-Gutiérrez A, Comanges Yéboles A, Cases Pérez C, et al. Complicaciones trombóticas arteriales en pacientes COVID-19. *Angiologia* [Internet]. 2021;73(3):132–9. <https://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00285>
13. San Norberto EM, Alonso N, Arroyo A, de Haro J, Frías M, Romera A, et al. Management of venous thromboembolic disease in the era COVID-19. Recommendations of the Spanish phlebology and lymphology chapter of the SEACV. *Angiologia* [Internet]. 2020;72(4):186–97. <https://n9.cl/ivduj>
14. Porres-Aguilar M, Guerrero-De León MC, Grimaldo-Gómez FA, Izaguirre-Ávila R, Cabrera-Rayó A, Santos-Martínez LE, et al. Thrombotic complications in severe COVID-19: Focus on venous thromboembolism, thromboprophylaxis and anticoagulation. *Cir y Cir (English Ed)* [Internet]. 2021;89(1):115–9. <https://n9.cl/5o744>
15. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;50(1):54–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
16. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56(1):17–20. <https://erj.ersjournals.com/content/erj/56/1/2001365.full.pdf>
17. Carrillo-Esper R, Melgar-Bieberach RE, Jacinto-Flores SA, Tapia-Salazar M, Campa-Mendoza ÁN. Alterations in coagulation in COVID-19. *Cir y Cir (English Ed)* [Internet]. 2020;88(6):787–93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33254192/>
18. Guillermo-Esposito C, Casais P, Cesarman-Maus G, Andrade-Orsi F, Martínez-Rovira R, De-Campos-Guerra JC, et al. Guía de profilaxia y tratamiento antitrombótico para pacientes con COVID-19. Consenso del Grupo Cooperativo Latinoamericano en Hemostasia y Trombosis (CLAHT). *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2021;91(Supl):47–54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33459726/>
19. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(9):2103–9. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14975?src=getftr>
20. 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. *Thromb Res* [Internet]. 2020;191(April):145–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
21. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;506(March):145–8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>
22. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb*

- [Internet]. 2020;26:1–7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32677459/>
23. 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* [Internet]. 2020;18(8):1995–2002.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369666/>
24. Mitra S, Ling RR, Yang IX, Poon WH, Tan CS, Monagle P, et al. Severe COVID-19 and coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Acad Med Singapore* [Internet]. 2021;50(4):325–35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33990820/>
25. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(7):1747–51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302448/>
26. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, 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* [Internet]. 2020;18(8):1859–65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459046/>
27. 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* [Internet]. 2020;18(5):1094–9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/>
28. Toor R, Zamora FJ, Fatteh N, Drexler N, Lozada J. Use of Low-Molecular-Weight Heparin and Peak anti-Xa Monitoring In Severe SARS-CoV-2 Disease: A Brief Report. *Hosp Pharm* [Internet]. 2021;56(6):640–5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732915/>
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):497–506.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301835?pes=vor>
30. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2020;13(6):1087–95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881340/>
31. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation* [Internet]. 2020;142(2):114–28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421381/>
32. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(7):791–6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181911/>
33. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(18):1708–20.
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa2002032>