



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Tromboembolismo pulmonar y COVID-19: un cambio de paradigma



Pulmonary embolism and COVID-19: A paradigm change

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) pre-

dispone a fenómenos tromboticos de localización venosa, siendo el tromboembolismo pulmonar (TEP) el más frecuente¹⁻⁷. Este aumento de manifestaciones tromboticas 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 «inmuntrombosis».

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 Un paciente con TVP Otros: un 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 Un paciente AVK Un paciente heparina terapéutica	22 pacientes con TEP; 3 pacientes con TVP concomitante (13,6%) 5 pacientes con TVP
Lodigiani et al. ⁵	388	UCI y UH	16 (4,4)	100% de pacientes de UCI heparina profiláctica 75% de pacientes de UH heparina profiláctica	10 pacientes con TEP; 1 paciente con TVP concomitante (10%) 4 pacientes con TVP proximal Un paciente con TVP distal 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, una isquemia mesentérica y una 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 Un paciente con TVP de extremidad superior

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

El SARS-CoV-2 penetra en las células epiteliales alveolares a través del receptor de superficie de la enzima convertidora de la 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 trombomodulina 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 fosfolípida 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 Poissy et al.⁴ y Lodigiani et al.⁶ 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 anti-coagulante en pacientes con TEP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Klok FA, Kruij 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. *Thrombosis Research*. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14869>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14830>.
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassel F, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
- 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;191:9-14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- Middelcorp 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, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14888>.
- 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;127:104362.
- 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;18:1094-9.
- 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;46:586-90.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Cell Immunol*. 2020;215:108427.
- 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.
- 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. *MedRxiv*. DOI 10.1101/2020.04.19.20054262.
- 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;71:1260-5.
- 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;35008-7:50735-1097, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.04.031>.

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

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaisabel.franco@salud.madrid.org (A. Franco-Moreno).

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

0014-2565/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Tomar o no tomar «decisiones en caliente» respecto al tratamiento de la infección por SARS-CoV-2



Whether to make decisions «on the fly» regarding treatment for SARS-CoV-2 infection

Sr. Director:

La eclosión de la pandemia por COVID-19 supone un reto de enormes dimensiones para los profesionales sanitarios, la salud pública y los políticos.

A fecha de 5 de abril del 2020, las cifras oficiales arrojan un balance de 135.032 contagiados, 13.055 fallecidos y 59.662 pacientes ingresados (<https://covid19.isciii.es/>). Vivimos unos días convulsos en los que los protocolos de tratamiento de la infección por COVID-19 se modifican prácticamente a diario en función de las nuevas evidencias y de la necesidad de optimizar el escaso arsenal terapéutico disponible.

Hace solo 3 semanas conocíamos los resultados del ensayo clínico que comparaba lopinavir/ritonavir con tratamiento de soporte en pacientes graves ingresados con infección por COVID-19, cuyo objetivo primario era el tiempo hasta la mejoría clínica¹. Los malos resultados globales en términos de respuesta clínica y mortalidad condujeron en pocas horas a una ola de pesimismo inusitado en los grupos de profesionales encargados de tomar las decisiones en muchos hospitales. Esto se reflejó en acaloradas discusiones vía WhatsApp y otros foros, condicionando la abrupta retirada de lopinavir/ritonavir de los protocolos terapéuticos de varios grandes centros de nuestro país.

No obstante, el resultado de la información de un ensayo como este hay que tomarlo con precaución y analizarlo con visión crítica y rigurosa. El trabajo adolece de varios problemas metodológicos en relación con el carácter de urgencia del diseño y el reclutamiento de los enfermos. Los propios autores reconocen estos aspectos en la discusión. La asignación de pacientes no fue ciega y no se pudo establecer el deseable control con placebo para los pacientes que no recibieron el fármaco en dicho estudio. Asimismo, no se pudieron determinar los niveles plasmáticos de lopinavir/ritonavir y podrían verse comprometidos en pacientes críticos.

Por otra parte, el estudio carece de potencia para desenlaces secundarios en el diseño, pero importantes como la mortalidad. Asumiendo las mismas premisas que para la variable principal, se hubieran necesitado entre 200 y 860 pacientes en cada brazo para demostrar diferencias. Ade-

más, aunque globalmente el beneficio queda diluido, una lectura atenta permite observar como el uso de lopinavir/ritonavir podría apuntar una tendencia a la reducción de la mortalidad si se utiliza en los primeros 12 días. En los pacientes tratados más precozmente sí se consigue el objetivo primario, siendo la mortalidad respectiva del 15% versus el 27% en cada rama. Aún más, los otros objetivos secundarios como la estancia en cuidados intensivos (5 días de diferencia) y el porcentaje de desarrollo de SDRA (12% versus 24%) también salen favorecidos.

En nuestra opinión, el aspecto fundamental es que se trató a los pacientes de forma demasiado tardía (mediana de 13 días desde el inicio de los síntomas) y en monoterapia. Por ello, aunque no se alcanza el objetivo primario, los resultados apuntan a que el grupo tratado podría evolucionar mejor. Por tanto, queda por determinar si la utilización de lopinavir/ritonavir en fases más precoces y/o en combinación con otros fármacos potencialmente activos supone o no supone un beneficio para los pacientes.

No obstante, somos conscientes de la desconfianza que generan los inhibidores de proteasa y su limitada actividad *in vitro*, y en eficacia clínica frente a este nuevo y otros coronavirus (SARS-Cov, MERS-Cov)^{2,3}. Los resultados controvertidos del actual ensayo ya se habían anticipado en parte en otro estudio chino⁴ en el que no se demostró beneficio de lopinavir/ritonavir y abidol. Asimismo, Janssen ha comunicado datos no publicados acerca de la ineficacia de darunavir/cobicistat en el tratamiento de 30 pacientes con COVID-19⁵.

Aun así, a la espera de nuevas evidencias o alternativas terapéuticas consolidadas, parece prudente seguir utilizando de forma optimizada los escasos fármacos de los que disponemos.

En tiempo de catástrofe es importante mantener la cabeza fría y el ánimo templado a la hora de tomar decisiones que pudieran condicionar el pronóstico de los pacientes.

Bibliografía

1. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
2. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:660–94.
3. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11:E59, <http://dx.doi.org/10.3390/v11010059>.