

Frecuencia de trombosis arteriales y venosas de las extremidades en pacientes con COVID-19

Frequency of arterial and venous thrombosis of the limbs in patients with COVID-19

Andrea Velasco-Vázquez^{1*}, Héctor Bizueto-Rosas¹, Brenda K. Morales-Montoya¹, Bárbara D. Castro-Luna¹, Pablo M. Boada-Sandoval¹ y Víctor M. Camarillo-Nava²

¹Departamento de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS; ²Coordinación Auxiliar, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada, Distrito Federal Norte. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La infección respiratoria COVID-19, es un factor de riesgo para trombosis arteriales y/o venosas de las extremidades. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de trombosis arteriales o venosas por COVID-19. **Método:** Estudio de cohorte retrospectivo para determinar la incidencia de trombosis por COVID-19 y comorbilidades asociadas; utilizamos para el análisis estadístico el programa SPSS-25, estableciendo significancia estadística una $p < 0.05$. **Resultados:** Valoramos por probable patología vascular, a 255 pacientes en la unidad COVID-19; 49% ($n = 125$ pacientes), cumplió con los criterios de inclusión; 90.4% ($n = 113$) presentó algún grado de IAA; 12% ($n = 15$) TVP; 3.2% ($n = 4$) trombosis arterial y venosa. Resultaron ser factores de riesgo para TVP ser mujer, y para IAA ser hombre y tener diabetes mellitus tipo 2. **Conclusiones:** En la trombosis arterial o venosa influyó el género, incrementándose el riesgo con COVID-19.

Palabras clave: Trombosis venosa. Trombosis arterial. COVID-19.

Abstract

Background: COVID-19 respiratory infection became a major risk factor for limb arterial and venous thrombosis. **Objective:** To determine the frequency of arterial or venous thrombosis due to COVID-19. **Methods:** Retrospective cohort study to determine the incidence of thrombosis due to COVID-19 and associated comorbidities; we used the SPSS-25 program for statistical analysis and establishing a value of $p < 0.05$ as significant. **Results:** We assessed 255 patients in the COVID-19 unit for probable vascular pathology; 49% ($n = 125$ patients) met the inclusion criteria; 90.4% ($n = 113$) presented some degree of IAA; 12% ($n = 15$) DVT; 3.2% ($n = 4$) arterial and venous thrombosis. They turned out to be risk factors for IAA, being male, having diabetes mellitus type 2, and being female for DVT. **Conclusions:** In arterial or venous thrombosis, gender influenced, increasing by COVID-19.

Keywords: Arterial thrombosis. Venous thrombosis. COVID-19.

Correspondencia:

*Andrea Velasco-Vázquez
E-mail: andrea920226@gmail.com

Fecha de recepción: 13-12-2021
Fecha de aceptación: 16-04-2022
DOI: 10.24875/RMA.21000045

Disponible en internet: 02-06-2022
Rev Mex Angiol. 2022;50(2):56-64
www.RMAngiologia.com

0377-4740/© 2022 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vasculard y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se manifiesta principalmente como una infección respiratoria, sin embargo involucra múltiples sistemas, incluidos el cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético e inmunológico^{1,2}.

Las personas mayores del género masculino, generalmente con comorbilidades, tienen mayor riesgo de muerte, no obstante, los jóvenes sin enfermedades subyacentes pueden presentar complicaciones potencialmente letales como miocarditis fulminante y coagulación intravascular diseminada (CID)^{3,4}. Los trastornos de la coagulación se encontraron con relativa frecuencia en los pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos con enfermedad grave^{5,6}.

La trombogenicidad de la COVID-19 ha llevado a algunos autores a preguntarse si una prevalencia tan alta de complicaciones trombóticas debería interpretarse como una consecuencia de un proceso trombótico localizado en los pulmones, más que como una tromboembolia pulmonar (TEP)⁷, secundaria a la reacción inflamatoria, con disfunción endotelial y formación de microtrombos pulmonares⁸, pues se evidenció en el análisis histológico de los vasos pulmonares trombosis y microangiopatía generalizadas^{9,10}.

El riesgo de tromboembolia venoso (TEV) en pacientes hospitalizados con COVID-19 es un problema emergente. La tasa de TEV sintomática en pacientes hospitalizados con enfermedades agudas llega al 10%¹¹. La inmovilización prolongada durante la enfermedad, deshidratación, estado inflamatorio agudo, aunado a factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial periférica (EAP), antecedentes de TEV y trombofilias son comorbilidades que aumentaron el riesgo de TEV. La unión del virus al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) aumentó el riesgo de TEV. La liberación exagerada de mediadores inflamatorios (tormenta de citocinas) y la aplicación de hormonas e inmunoglobulinas en pacientes graves o críticamente enfermos pueden provocar un aumento de la viscosidad sanguínea. Además, la ventilación mecánica, el cateterismo venoso central y la cirugía pueden inducir daño endotelial, con la aparición de TVP o una TEP letal¹². En algunos pacientes con COVID-19, un tiempo de tromboplastina parcial activado normal prolongado, indicativo de una «coagulopatía» sistémica, puede ser causado por un anticoagulante lúpico, con

mayor riesgo trombótico que hemorrágico¹³. Queda pendiente investigar si los anticuerpos antifosfolípidos elevados desempeñan un papel en la patogenia de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la COVID-19 y la activación de la coagulación^{14,15}.

Algunos pacientes con COVID-19 desarrollan hipoxemia grave, favoreciendo la formación de trombos, al actuar en los genes responsables de la regulación de la formación de trombos¹⁶. Del mismo modo, la inflamación y la hipoxia condujeron a un estado protrombótico¹⁷, por lo que, de acuerdo con las indicaciones de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, se debe considerar la administración profiláctica de heparina en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19¹⁸⁻²⁰.

En la literatura internacional reciente se reportó que en el 93.2% de los pacientes con insuficiencia arterial aguda (IAA), el 73.3% se localizó en miembros inferiores (MIs) y el otro 26.6% en los superiores (MsSs); con una tasa de mortalidad del 23.3% y la edad media de los fallecidos de 59 años²¹; una incidencia combinada de trombosis arterial y TVP del 31% en pacientes con COVID-19 en estado crítico; de estos el 81% fueron TEP^{22,23}, y como las TEP provienen generalmente de los MIs y se acompañan de una alta mortalidad, nuestros objetivos de estudio fueron: determinar la frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales y venosos de las extremidades en pacientes con COVID-19, las comorbilidades asociadas y examinar las variables que puedan ser modificables.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en el servicio de angiología del hospital Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro médico Nacional La Raza, de marzo del 2020 a febrero del 2021. La infección fue confirmada por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de COVID-19. El diagnóstico de IAA fue clínico, mediante la clasificación de Rutherford, el de TVP mediante la clasificación de Wells y los casos de embolia de aorta terminal mediante angiotomografía. Por la contingencia relacionada con la pandemia no se realizaron en la mayoría estudios de gabinete (solo en dos pacientes, por la gravedad de su padecimiento, se efectuó angiotomografía). Se incluyó a pacientes reintervenidos por trombosis arterial, excluyendo a pacientes con bajo gasto cardiaco o que no cumplieron con todas las variables estudiadas, eliminando a los pacientes con datos incompletos o con trombosis de otra etiología. Se realizó el análisis estadístico con el

programa SPSS v.25; analizando las variables demográficas, tablas de contingencia y la prueba de Chi cuadrado de Pearson (χ^2), para comparar las variables categóricas; un modelo de regresión logística multivariante para identificar los factores de riesgo independientes para eventos tromboembólicos, *odds ratio* (OR) para la comparación del riesgo con intervalos de confianza (IC) del 95% y un valor de $p < 0.05$ como significativo estadístico. Nuestra investigación se apejó a la normatividad internacional y nacional^{24,25}.

Resultados

De los 255 pacientes en el módulo COVID-19 en nuestra unidad médica, con patología vascular probable, el 49% ($n = 125$) cumplió con los criterios de selección del estudio; de estos, el 70.4% ($n = 88$) fue del sexo masculino, edad promedio 66 años (± 16.6), rango de 18 a 94 años, DM2 el 46.4% ($n = 58$), con antecedentes de tabaquismo el 58.4% ($n = 73$), con tiempo de tromboplastina parcial (TTP) prolongado 22.4% y sobrepeso en el 64.8% ($n = 81$) (Tabla 1). Presentó algún grado de IAA el 90.4% ($n = 113$), siendo el grado IIB (estadio de la IAA, no mayor a 2 semanas de evolución, con moderada alteración sensitiva y motora, que de no intervenir se tiene alto riesgo de amputación) el más frecuente 59.3% ($n = 67$) y grado I (extremidad viable, sin deterioro sensitivo o motor, con flujo arterial y venoso audible) en el 0.8% ($n = 1$) (Fig. 1). En el 72% ($n = 90$) el sitio más frecuente fue en los MsIs.

La localización anatómica en MsIs más frecuente de la trombosis fue en el segmento femoropoplíteo y en MsSs en la arteria humeral; seis embolias de aorta abdominal, de las cuales una en mujeres y cinco en hombres.

De los 125 pacientes que se incluyeron, el 12% ($n = 15$) presentó TVP, siendo el sitio más frecuente los MsIs en el 100% de los casos (Tabla 2).

En el análisis bivariante de la IAA se encontró que la frecuencia en hombres fue del 95% y en mujeres del 82.22%; no se observaron diferencias estadísticamente significativas con el estadístico de χ^2 , prueba exacta de Fisher; OR de 4.10 (IC 95%: 1.16-14.52; $p = 0.0275$); en ambos grupos, la frecuencia de IAA grado IIB fue similar (53%), no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los grados de IAA ($p = 0.094$) (Tabla 3).

Del 90% de los pacientes con IAA ($n = 113$ pacientes), el 50.44% ($n = 57$) tenía además DM2. Se observó diferencias estadísticas con la presencia de DM2 más

Tabla 1. Características generales de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza

Características	Frecuencias n (%)
Edad en años	66 \pm 16.6
Sexo	88 (64)
Masculino	12 (39)
Femenino	
Comorbilidades	
Hipertrigliceridemia	16 (34.8)
Hipertensión arterial	71 (21.7)
Diabetes mellitus tipo 2	58 (46.4)
Tabaquismo	73 (58.4)
Tiempo de tromboplastina parcial activado normal	97 (77.6)
Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado	28 (22.4)
IMC normal	30 (24.0)
IMC sobrepeso	81 (64.8)
Obesidad grado I	14 (11.2)
Obesidad grado II	0 (0)

TTP: tiempo de tromboplastina parcial activado normal; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2. Distribución anatómica de la trombosis venosa profunda

Anatomía	n	%
Miembros superiores	0	0
Miembros inferiores	15	12.0
Miembros superiores e inferiores	0	0
Total	125	100.0

IAA; OR de 11.19 (IC 95%: 1.39-89.63; $p = 0.0055$) (Tabla 4).

Presentó IAA más HAS el 60.17% ($n = 68$). Se observaron diferencias estadísticas con la presencia de HAS más IAA (Tabla 5); OR de 4.53 (IC 95%: 1.16-17.66; $p = 0.0296$) en el 61.06% ($n = 69$); de los pacientes con tabaquismo y COVID-19 con riesgo para presentar IAA, se obtuvo una OR de 3.13 (IC 95%: 0.89-11.03) y un valor de $p = 0.0737$.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas con la presencia de sobrepeso, obesidad más IAA (Tabla 6), obteniendo una OR de 1.67 (IC 95%: 0.46-6.00) con valor de $p = 0.47$; de igual forma, al analizar el padecer COVID-19 más TTP prolongado, para presentar IAA, se obtuvo una OR de 0.85 (IC 95%: 0.21-3.38) con valor de $p = 0.73$.

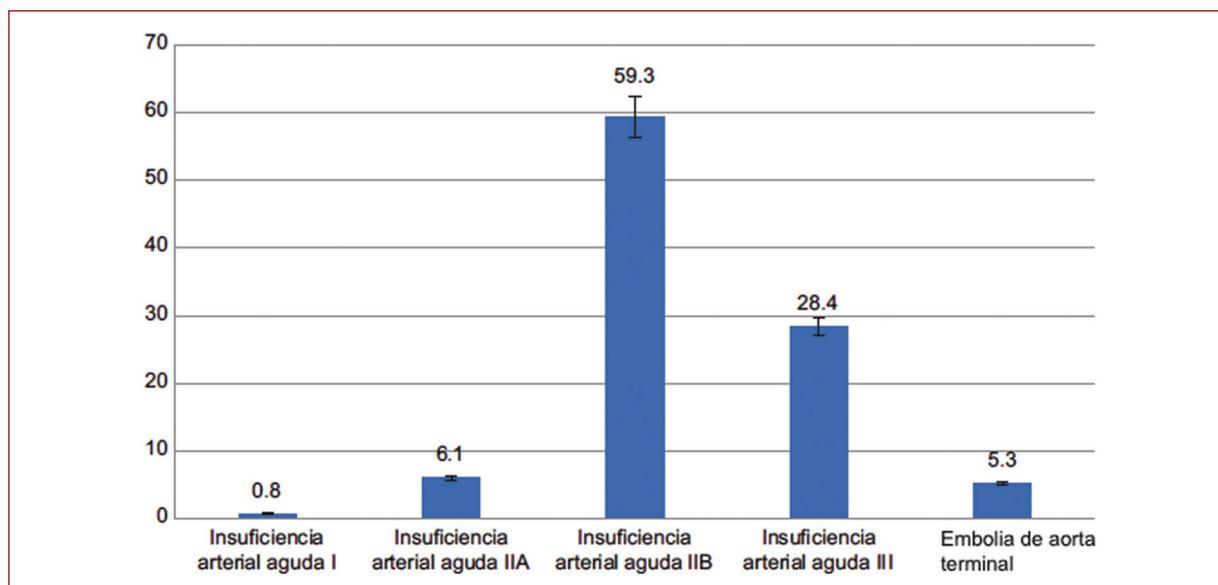


Figura 1. Frecuencia de grados de insuficiencia arterial, expresada en porcentaje. Los bigotes corresponden al intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Tabla 3. Grado de insuficiencia arterial aguda por sexo

Grado de insuficiencia arterial aguda	Mujer (n = 37)	Hombre (n = 76)	p*
	n (%)	n (%)	
Insuficiencia arterial aguda I	1 (2.2)	0 (0)	0.094
Insuficiencia arterial aguda IIA	1 (2.2)	6 (7.5)	
Insuficiencia arterial aguda IIB	24 (53.3)	43 (53.8)	
Insuficiencia arterial aguda III	10 (22.2)	22 (27.5)	
Embolia de aorta abdominal	1 (2.2)	5 (6.3)	
Total	37 (100)	76 (100)	

*Valor de p con χ^2 lineal por lineal.

La frecuencia de TVP en mujeres fue del 8.69% (n = 10) y en hombres 4.34% (n = 5), con OR de 4.28 (IC 95%: 1.36-13.48) con valor de p = 0.0187.

En el análisis bivariente, el 12% (n = 15) de los pacientes presentó TVP y de estos, el 13.3% (n = 1.9) tuvo además DM2, obteniendo una OR de 0.1484 (IC 95%: 0.032-0.6885) con un valor de p = 0.006.

La frecuencia de TVP más HAS fue del 26.66% (n = 4) y los pacientes que no presentaron HAS fue del 73.33% (n = 11), obteniendo una OR de 0.2334 (IC 95%: 0.698-0.7801) con valor de p = 0.0235 y un 40% (n = 6) para pacientes con TVP más tabaquismo más COVID-19, una OR de 0.4279 (IC 95%: 0.1422-1.28) con valor de p = 0.1639.

Tabla 4. Grado de insuficiencia arterial aguda y diabetes mellitus tipo 2

Grado de insuficiencia arterial aguda	Diabetes mellitus		p*
	Ausente (56)	Presente (57)	
	n (%)	n (%)	
Insuficiencia arterial aguda I	1 (1.5)	0 (0)	0.065
Insuficiencia arterial aguda IIA	5 (7.5)	2 (3.4)	
Insuficiencia arterial aguda IIB	31 (46.3)	36 (62.1)	
Insuficiencia arterial aguda III	16 (23.9)	16 (27.6)	
Embolia de aorta abdominal	3 (4.5)	3 (5.2)	
Total	56 (100)	57 (100)	

*Valor de p con χ^2 lineal por lineal.

La frecuencia de TVP más sobrepeso y obesidad fue del 73% (n = 11) y del 26.66% (n = 4) en los pacientes con índice de masa corporal (IMC) normal; obteniendo una OR de 0.8512 (IC 95%: 0.24-2.90) con valor de p = 0.7552; por último, en del 20% (n = 3) de los pacientes con TVP y TTP prolongado, se obtuvo una OR de 0.85 (IC 95%: 0.22-3.25), con valor de p = 1.9

El 3.2% (n = 4) de los 125 pacientes estudiados presentó trombosis arterial y venosa simultánea; de estos, el 1.6% (n = 2) trombosis de aorta y vena cava inferior, demostrada por angiotomografía y el otro 1.6% (n = 2), de Msls. De los 20 pacientes internados en la unidad

Tabla 5. Grado de insuficiencia arterial aguda e hipertensión arterial sistémica

Grado de insuficiencia arterial aguda	Hipertensión arterial		p*
	Ausente (45)	Presente (68)	
	n (%)	n (%)	
Insuficiencia arterial aguda I	1 (1.9)	0 (0)	0.045
Insuficiencia arterial aguda IIA	4 (7.4)	3 (4.2)	
Insuficiencia arterial aguda IIB	27 (50.0)	40 (56.3)	
Insuficiencia arterial aguda III	9 (16.7)	23 (32.4)	
Embolia de aorta abdominal	4 (7.4)	2 (2.8)	
Total	45 (100)	68 (100)	

*Valor de p con χ^2 lineal por lineal.**Tabla 6.** Grado de insuficiencia arterial aguda, sobrepeso y obesidad

Grado de insuficiencia arterial aguda	Índice de masa corporal			p*
	Normal (26) n (%)	Sobrepeso (74) n (%)	Obesidad grado 1 (13)	
			n (%)	
Insuficiencia arterial aguda I	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0.7
Insuficiencia arterial aguda IIA	2 (6.7)	4 (4.9)	1 (7.1)	
Insuficiencia arterial aguda IIB	16 (53.3)	45 (55.6)	6 (42.9)	
Insuficiencia arterial aguda III	8 (26.7)	18 (22.2)	6 (42.9)	
Embolia de aorta abdominal	0 (0)	6 (7.4)	0 (0)	
Total	26 (100)	74 (100)	13 (100)	

*Valor de p con χ^2 lineal por lineal.

de cuidados intensivos (UCI), la frecuencia de eventos trombóticos de las extremidades fue del 29.4% (n = 5.8 pacientes), el 60% arteriales, más frecuente tal vez por el empleo de inotrópicos.

Otras localizaciones además de las extremidades, cuya importancia nos hace mencionar por el índice de mortalidad alto (12.8%), fueron embolia pulmonar (EP) en el 3.2% (n = 4), trombosis arterial en otros territorios

en el 11.5% (n = 14) (21.2% accidente cerebrovascular isquémico, 8.9% infarto agudo de miocardio y 1.0% tromboembolia sistémica).

Hubo 16 defunciones, con predominio del género masculino 5:1, con una edad media de 68 años; tres pacientes en estadio IIB, 11 en estadio III (IAA con cambios irreversibles) y dos con embolia de aorta terminal. De los pacientes con IAA de MsIs, el 75.2% (n = 85) se exploraron de manera urgente, falleciendo tres pacientes; de los pacientes con IAA de MsSs, 24.8 % (n = 28), no hubo mortalidad, solo dos se manejaron conservadoramente con anticoagulación y dos se amputaron. En este estudio el 3.2% (n = 4) de los 125 pacientes estudiados presentó trombosis arterial y venosa simultánea; el 10% de todos los pacientes no tenía antecedentes de comorbilidades; el resto de los pacientes, más del 46%, tenían tres comorbilidades.

Discusión

En el *West Branch of Union Hospital* en la ciudad de Wuhan, analizaron la prevalencia de la TVP en los pacientes ingresados graves por la COVID-19 y los posibles factores de riesgo asociados en el pronóstico de los pacientes; se les realizó una ecografía de los MsIs al pie de la cama, observando que de los pacientes varones cuya edad osciló entre 63 ± 14 años, el 46% desarrollaron TVP, con localización proximal en el 34.8% de los casos; además encontraron saturaciones de oxígeno bajas y daño cardíaco, lo que se acompañó de mal pronóstico y mayor mortalidad; encontraron que aun con profilaxis para tromboembolia, la tercera parte de los pacientes tuvieron TVP vs. el 63% de los que no recibieron profilaxis (p = 0.010)²⁶; observaron una alta prevalencia de TVP en los pacientes hospitalizados con COVID-19 y que se asociaba a mal pronóstico, o sea, la COVID-19 es un factor de riesgo adicional para TVP en pacientes hospitalizados, por lo que se determinó que la profilaxis antitrombótica juega un papel importante en la prevención del TEV⁶. En nuestra unidad médica no se pudo realizar dicho seguimiento por la contingencia, no pudiendo introducir a la unidad COVID el aparato de ultrasonido Doppler; en la UCI, la frecuencia de eventos trombóticos fue del 29.4% (venosos 13.6%, arteriales 15.8%).

También como factores de mal pronóstico habría que tener en cuenta que de los pacientes graves, con estancia prolongada en la UCI, cerca del 65 al 70% desarrolla el síndrome de dificultad respiratoria aguda, el cual por sí solo se acompaña de una alta mortalidad,

y ahora, potenciado por la afectación pulmonar por la COVID-19⁶.

El hecho de que las trombosis venosas de los Msls en más del 60% sean distales propició que pasaran desapercibidas.

Con los datos actuales no se puede asegurar del todo que la TVP sea un problema causado por el coronavirus o simplemente sea un marcador que aparece en el contexto de la afectación sistémica, pero parece razonable pensar que la COVID-19 puede ser un factor de riesgo adicional para desarrollar TVP²⁷.

En relación con nuestra investigación, predominó la afectación arterial, seguramente relacionado con lo que en la literatura médica se menciona, que la EAP es un factor predisponente para IAA de las extremidades, con una prevalencia de 13 a 17 casos por 100,000 habitantes al año y una mortalidad del 18%^{28,29}. También se menciona que la IAA de las extremidades se debe principalmente a dos causas: la embólica (> 80% cardiogénica) y la trombótica, en la que un estado hipercoagulable puede ser el responsable²⁸, situación que se presentó durante la pandemia por múltiples factores; en contraste con los estudios publicados recientemente, en su mayoría de Asia, Europa y EE.UU., que reportaron la afectación venosa por encima de la arterial; en otros reportes cortos y aislados se reportaron con mayor frecuencia la afectación arterial en Msls (por orden de frecuencia, arteria poplítea, arterias tibial anterior y posterior y femoral superficial), de aorta y arteria iliaca externa distal; al comparar los estadios de la IAA en la literatura internacional reportaron que la mayoría de los pacientes (93.2%) correspondía a los estadios IIA y IIB vs. nuestros resultados, que fue del 65.4% (n = 74) y de estos 74 pacientes, el 59.3% (n = 67), pertenecían al estadio IIB^{12,22,30}.

La tasa de mortalidad reportada en la literatura fue del 23 al 40%; la edad media de los fallecidos fue de 59 años, en nuestra unidad la mortalidad fue del 12.8% (n = 16) y la edad media de los fallecidos fue de 65 años; en nuestra investigación tuvimos una mortalidad alta, situación en la que probablemente influyeron las comorbilidades predominantes de nuestra población^{12,22,30,31}.

Debemos tomar en cuenta lo reportado en la literatura internacional y de un centro de concentración de pacientes con la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), y no los resultados en nuestra investigación, por los pocos pacientes estudiados, para sacar conclusiones de manejo y profilaxis, puesto que sabemos los riesgos que

representan las TVP, que en el 50% desarrollan EP y de estos del 30 al 50% fallece, y si es masiva, del 65 al 95% fallece en las primeras horas, por lo que dicha entidad (la EP) se considera un problema de salud pública mundial³¹.

A pesar de que se ha propuesto que en la COVID-19 existe un estado protrombótico subyacente, los datos relativos al riesgo de eventos trombóticos arteriales agudos son escasos³², por tal motivo analizamos las características y los resultados observados en todos los pacientes atendidos en nuestro nosocomio a causa de una trombosis vascular, encontrando en el 2.4% trombosis arterial y venosa simultánea, en contraste con la literatura internacional, que reportan una incidencia combinada del 31% de TVP y trombosis arterial en pacientes con COVID-19 en estado crítico; de estos pacientes, el 81% fue TEP^{22,23}.

No solo la aterosclerosis y los factores de riesgo o comorbilidades influyeron en las trombosis, sino al producirse un cuadro inflamatorio severo, con activación excesiva de citocinas (tormenta de citocinas que ocasiona niveles elevados de interleucina [IL] 1, IL-6, del factor de necrosis tumoral, de otras citocinas inflamatorias, activación de las células endoteliales, plaquetas, monocitos y tejidos, vía factor VIIA, alteraciones en la fibrinólisis y de las vías de anticoagulantes naturales como cambios en los niveles de trombomodulina, proteínas C y S e inhibidor de la vía del factor tisular) dando como resultado un aumento en la generación de trombina y a la vez disminución de la anticoagulación, es decir, activación del proceso de coagulación y anticoagulación en forma simultánea, alterando la tríada de Virchow de la coagulación y propiciando un estado procoagulante³³.

También se ha descrito que la trombosis microvascular puede ser específica de la COVID-19 por su afinidad por la ECA2 que se expresa también en las células endoteliales, lo que agrava la viabilidad de las extremidades, pues aunque se realice la tromboembolectomía, al existir microtrombosis no mejora la perfusión de los tejidos, y si a esto se agrega trombosis en el territorio venoso, que dificulta la salida de sangre, aumenta la presión *vis a fronte*, lo que, todavía más, disminuye retrógradamente la perfusión arterial de los tejidos o extremidades, como lo observamos en nuestra investigación, en la cual la mayoría de los pacientes presentó retrombosis y de estos gran parte terminaron en amputación 33.6% (n = 38)^{6,8,19,22,26}.

Lippi et al. encontraron que los niveles elevados de dímero D en la COVID-19, en el 59.6%, se asoció con mayor severidad de la enfermedad (D > 0.5

microgramos/ml en enfermedad grave), e identificaron la trombocitopenia como marcador de gravedad y muerte en el 4-57%, y como de mal pronóstico, el aumento inicial y después la disminución del fibrinógeno en los que no sobreviven^{33,34}.

Es de hacer notar que la COVID-19 puede predisponer a trombosis tanto en el sistema arterial como en el venoso, sobre todo en enfermos graves; por ejemplo, la trombosis de la arteria mesentérica por inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y CID³⁵.

Está descrito que la trombosis arterial es menos frecuente debido a las características hemodinámicas de la circulación (mayor velocidad y presión), aun así, en nuestro estudio, como en la literatura internacional, hubo casos de trombosis arteriales post-COVID-19; pueden ser graves como en dos de nuestros pacientes, con trombosis simultánea de aorta y de la vena cava, los cuales fallecieron, y como se vio en los pacientes afectados por la COVID-19, aumentó el riesgo de infarto de miocardio, ictus o isquemia intestinal³⁵.

También vimos casos graves de isquemia aguda en las extremidades, en los cuales se juntaron varios factores, como el hecho de que los pacientes hubieran acudido tardíamente o por diferimiento en la atención médica por darle prioridad a la COVID.

Es importante mencionar que tuvimos un alto índice de mortalidad por afectación de otros territorios: cerebral, coronario, pulmonar y sistémico; casos en los que se presentó la trombosis tanto arterial como venosa en pacientes sin comorbilidades previas, como también se reportó en la literatura internacional³⁴.

Aun cuando las manifestaciones son respiratorias principalmente, casi una quinta parte de los pacientes presentó problemas gastrointestinales y el 15% trombosis a nivel vascular^{5,6,16}.

La incidencia de las trombosis en pacientes que han tenido COVID-19 no se sabe de manera concreta; se menciona que puede afectar al 50% de los pacientes infectados, especialmente los enfermos críticos o con una presentación más grave de la enfermedad, que en los pacientes no internados en UCI la frecuencia de trombosis fue del 11.5% (venosos 3.4%, arteriales 8.1%)³⁶, o como en nuestro estudio, que se presentó en los pacientes que ya habían sido dados de alta y regresaron con compromiso de las extremidades; o bien, iniciaron con trombosis venosa o arterial de las extremidades sin antecedentes previos de importancia y al realizarles la prueba de COVID-19 resultó positiva.

En nuestro análisis, resultó que el ser mujer es un factor de riesgo cuatro veces mayor para presentar

TVP (situación relevante por contar con una población femenina del 51.2%). Aun cuando en nuestra población la DM2 afecta al 9.17%, el 39.1% tiene sobrepeso y obesidad el 36.1%, el tabaquismo (que en México representa el 77.7% de las drogas consumidas) y el TTP prolongado no resultaron ser factores de riesgo.

Con respecto al territorio arterial, resultaron ser factores de riesgo el ser hombre (4:1) y la DM2 (Tabla 4); a esto podríamos agregar que las lesiones aterosclerosas (que predominan en el sexo masculino), fueron determinantes para que se presentara la trombosis y no solo los factores hemodinámicos o el estado hipercoagulable condicionado por la COVID-19. No hubo diferencias estadísticas entre los grados de IAA ($p = 0.094$) (Tabla 6); al igual que en el sexo femenino, el tabaquismo, el sobrepeso u obesidad y un TTP prolongado no resultaron ser factores de riesgo para presentar IAA.

Debemos tener presente lo que mencionan Bilaloglu et al., que los pacientes convalecientes de TVP con persistencia del dímero D elevado (> 2 veces del límite superior normal) pueden beneficiarse con terapia extendida de anticoagulantes³⁶.

Se identificó que la frecuencia de trombosis y de amputaciones de las extremidades aumentó en esta pandemia (de acuerdo con la base de datos de nuestro servicio con respecto a los años anteriores), aun cuando la afluencia de pacientes disminuyó por la contingencia, y como sabemos, las amputaciones conllevan una mayor morbimortalidad. Debemos cambiar los paradigmas o protocolos de estudio y tomar en consideración las situaciones descritas en otro estudio previo en nuestra unidad médica como el diagnóstico de ingreso erróneo de COVID que retrasó la atención adecuada, o bien la patología de base pasó a segundo término dando prioridad al estado grave por la COVID, el desconocimiento de la enfermedad que ocasionó miedo en los pacientes y/o en el personal médico y paramédico; estudio en el cual encontraron que las dos causas principales fueron la dilación en la atención médica y el miedo al contagio³⁷.

La contingencia generada por la pandemia condicionó que no pudiéramos realizar un seguimiento adecuado de los pacientes para determinar la tasa de éxito de revascularización en los pacientes intervenidos quirúrgicamente.

Aun con todo lo anterior, no debemos olvidar que «las estrategias de manejo varían mucho entre las instituciones y es probable que cambien conforme aprendamos más sobre esta enfermedad»³⁶.

Se estigmatizó a los pacientes por desinformación o falta de información de dicha enfermedad.

Los resultados no fueron muy alentadores en la atención médica no solo por la alta mortalidad de la pandemia, sino por la idiosincrasia de los derechohabientes o de nosotros mismos, que tal vez haya influido en el interrogatorio de los antecedentes, por el miedo a lo desconocido.

También habría que considerar que tal vez la alta incidencia tanto de IAA y de TVP pudo estar relacionada con que somos un hospital de referencia, es decir, los pacientes fueron enviados a nuestra unidad con diagnóstico de probable IAA/TVP, por no contar con la especialidad o por estar dichas unidades médicas saturadas de pacientes infectados, o bien se vio influenciada por las comorbilidades predominantes de nuestra población derechohabiente, como son obesidad y DM2, aunque nuestra investigación haya mostrado lo contrario, que como ya dijimos, este resultado puede ser por el número de casos estudiado.

Conclusiones

- En la trombosis arterial y venosa de las extremidades influyó el género.
- El diagnóstico temprano nos permitirá establecer pautas de intervención terapéutica, para mejorar su pronóstico.

Agradecimientos

Al Dr. Hugo Alonso Pérez González, por su apoyo técnico en la revisión y traducción.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-71.
2. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):529-30.
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7.
4. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40.
5. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(11):1261-7.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
7. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 coronavirus-associated hemostatic lung abnormality in COVID-19: Is it pulmonary thrombosis or pulmonary embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):777-80.
8. Chang JC. Acute respiratory distress syndrome as an organ phenotype of vascular microthrombotic disease: Based on hemostatic theory and endothelial molecular pathogenesis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619887437.
9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8.
10. Chernysh IN, Nagaswami C, Kosolapova S, Peshkova AD, Cuker A, Cines DB, et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci Rep.* 2020;10(1):5112.
11. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S.
12. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95(7):834-47.
13. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(3):288-90.
14. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62.
15. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38.
16. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019;181:77-83.
17. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and venous thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):763-71.
18. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance, 28 January 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
19. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6.
20. Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez 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.* 2020;75(23):2950-73.
21. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One.* 2020;15(12):e0244171.

22. Mestres G, Puigmacià R, Blanco C, Yugueros X, Esturrica M, Riambau V. Risk of peripheral arterial thrombosis in COVID-19. *J Vasc Surg.* 2020;72(2):756-7.
23. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer MJM, Arbous MS, Gommers DAM PJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
24. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Asociación Médica Mundial [última actualización: octubre de 2013]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki>
25. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [Internet]. México: Ministerio de Salud. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/comp/rlgsmis.html>
26. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation.* 2020;142(2):114-28.
27. Benalcázar-Freire JF, Tipantaxi-Flores SS, Benítez-Guerrero MA. SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. No todo es nuevo. *Revisión. Angiología.* 2020;72(6):286-97.
28. Davies B, Braithwaite BD, Birch PA, Poskitt KR, Heather BP, Earnshaw JJ. Acute leg ischemia in Gloucestershire. *Br J Surg.* 1997;84:504-8.
29. Núñez-Rojas G, Lozada-Martínez I, Bolaño-Romero M, Ramírez-Batakat E. Isquemia arterial aguda de las extremidades: ¿cómo abordarla? *Rev Colom Cir.* 2020;34:100-7.
30. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer MA, Attisani L, Cossu LG, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg.* 2020;72(6):1864-72.
31. Trujillo-Araujo AK, Cossio-Zazueta A, Camarillo-Nava VM, Serrato-Auld RC. Trombosis aguda arterial y venosa en pacientes infectados con COVID-19. *Rev Mex Angiol.* 2021;49(2):45-50.
32. Ruiz M, Ramos JA, De Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: A review. *Crit Care Med.* 2001;29(11):2211-9.
33. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-4.
34. Rey JR, Caro-Codón J, Poveda Pineda D, Merino JL, Iniesta AM, López-Sendón JL; investigadores CARD-COVID. Complicaciones arteriales trombóticas en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(9):769-82.
35. A Beccara L, Pacioni C, Ponton S, Francavilla S, Cuzzoli A. Arterial mesenteric thrombosis as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(5):001690.
36. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020;324(8):799-801.
37. Torrejón-Hernández CA, Bizueto-Rosas H, Galván MAP, Trujillo-Araujo AK, Castro-Carrillo FJ, Cossio-Zazueta A, et al. (2021) COVID 19 and its repercussions on vascular and abdominal medical emergency scenario. Interinstitutional, multidisciplinary approach. *J Surg Open Access* [Internet]. Disponible en: <https://www.sciforschenonline.org/journals/surgery-open-access/article-data/JSOA243/JSOA243.pdf>