



Perfil tromboelastográfico en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2**

Thromboelastographic profile in patients with SARS-CoV-2 pneumonia

Perfil da tromboelastografia em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2

Ibzan Jahzeel Salvador Ibarra,* Nancy Verónica Alva Arroyo,* Eva Fabiola Ramírez Romero,† Alejandro Pizaña Dávila,* María Guadalupe Huerta Escobar,§ José Carlos Gasca Aldama,¶

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad viral causada por el síndrome agudo respiratorio severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El riesgo de eventos trombóticos venosos (ETV), que aumenta en pacientes críticamente enfermos, probablemente sea aún mayor en aquéllos con SARS-CoV-2 y enfermedad crítica.

Objetivos: Investigar el perfil hemostático mediante tromboelastograma (TEG) en pacientes con neumonía por COVID-19.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo de un solo centro hospitalario. Se inscribieron retrospectivamente pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por COVID-19, se les realizó TEG a las 24 y 72 horas. Se realizó un análisis bivariado, para las variables cuantitativas continuas y discretas se emplearon las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas y nominales se empleó la prueba de χ^2 de Pearson. Además, se realizó una curva ROC (característica de funcionamiento del receptor) para determinar el punto de corte del índice de masa corporal (IMC) con mayor sensibilidad y especificidad con relación al desarrollo de alteraciones en el TEG. Después se realizó un análisis multivariado de regresión binaria logística, ajustado para las variables con significancia clínica y estadística. La significancia estadística se estableció como una $p < 0.05$ o $< 5\%$.

Resultados: Se incluyó un total de 66 pacientes, se observó un predominio del perfil hipercoagulable en 28 pacientes (42.4%) a las 24 horas y 20 (30.3%) a las 72 horas a pesar de dosis profiláctica de enoxaparina. Para determinar el punto de corte con mayor asociación entre el IMC y la presencia de trastorno en el TEG, se realizó una curva ROC, obteniendo un ABC de 64.7% ($p = 0.003$). Encontramos un odds ratio (OR) 1.8 por cada kilogramo de peso por arriba de un IMC $> 26.2 \text{ kg/m}^2$, para desarrollar hipercoagulabilidad.

Conclusión: El alto porcentaje de pacientes con estado hipercoagulable e hiperfibrinogenemia podría condicionar un aumento de la formación y polimerización de fibrina que puede predisponer a la trombosis. La mayoría de la población en nuestro medio cuenta con sobrepeso u obesidad, por lo que probablemente tengan necesidad de un régimen más alto de anticoagulación. Dicho esquema de tromboprofilaxis no debe ser guiado por parámetros como dímero D, sino con una prueba más amplia del perfil hemostático como el TEG.

Palabras clave: COVID-19, trombosis, heparina, tromboelastograma.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The risk of venous thrombotic events (VTE), which is increased in critically ill patients, is likely to be even higher in those with SARS-CoV-2 and critical illness.

Objectives: To investigate the haemostatic profile by TEG in patients with COVID-19 pneumonia.

Material and methods: Observational, retrospective study of a single hospital centre. Patients hospitalised with a diagnosis of COVID-19 pneumonia were retrospectively enrolled and underwent thromboelastogram (TEG) at 24 and 72

hours. Bivariate analysis was performed, in which Student's t-tests or Mann-Whitney U-tests were used for continuous and discrete quantitative variables. For categorical and nominal variables, Pearson's χ^2 test was used. In addition, a receiver operating characteristic (ROC) curve was performed to determine the body mass index (BMI) cut-off point with the highest sensitivity and specificity in relation to the development of TEG alterations. Subsequently, a multivariate logistic binary regression analysis was performed, adjusted for variables with clinical and statistical significance. Statistical significance was established as a $p < 0.05$ or $< 5\%$.

Results: A total of 66 patients were included, a predominance of hypercoagulable profile was observed in 28 patients (42.4%) at 24 hours and 20 (30.3%) at 72 hours despite prophylactic doses of enoxaparin. To determine the cut-off point with the strongest association between BMI and the presence of TEG disorder, a ROC curve was performed, yielding an ABC of 64.7% ($p = 0.003$). We found an odds ratio (OR) of 1.8 for each kilogram of weight above a BMI $> 26.2 \text{ kg/m}^2$, for developing hypercoagulability.

Conclusion: The high percentage of patients with hypercoagulable status and hyperfibrinogenemia could lead to an increase in fibrin formation and polymerisation that may predispose to thrombosis. The majority of the population in our setting is overweight or obese and therefore probably requires a higher anticoagulation regimen. Such a thromboprophylaxis scheme should not be guided by parameters such as dimer D but by a broader haemostatic profile test such as TEG.

Keywords: COVID-19, thrombosis, heparin, thromboelastogram.

RESUMO

Introdução: A doença de coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença viral causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). O risco de eventos trombóticos venosos (ETV), que é aumentado em pacientes críticos, provavelmente será ainda maior naqueles com SARS-CoV-2 e doença crítica.

Objetivos: Investigar o perfil hemostático por TEG em pacientes com pneumonia por COVID-19.

Material e métodos: Estudo observacional retrospectivo de um único centro hospitalar. Pacientes hospitalizados diagnosticados com pneumonia por COVID-19 foram incluídos retrospectivamente, tromboelastograma (TEG) foi realizado em 24 e 72 horas. Realizou-se análise bivariada, para variáveis quantitativas contínuas e discretas, foram utilizados os testes t de Student ou U de Mann-Whitney. Para variáveis categóricas e nominais, foi utilizado o teste χ^2 de Pearson. Além disso, foi realizada uma curva ROC (receiver operating characteristic) para determinar o ponto de corte do índice de massa corporal (IMC) com maior sensibilidade e especificidade em relação ao desenvolvimento de alterações do TEG. Posteriormente, realizou-se análise de regressão binária logística multivariada, ajustada para as variáveis com significância clínica e estatística. A significância estatística foi estabelecida como $p < 0.05$ ou $< 5\%$.

Resultados: Foram incluídos 66 pacientes, sendo observado predomínio do perfil hipercoagulável em 28 pacientes (42.4%) em 24 horas e 20 (30.3%) em 72 horas apesar da dose profilática de enoxaparina. Para determinar o ponto de corte com maior associação entre o IMC e a presença de alteração no TEG, foi realizada uma curva ROC, obtendo-se uma AUC de 64.7% ($p = 0.003$). Encontramos um Odds Ratio (OR) de 1.8 para cada quilograma de peso acima de um IMC $> 26.2 \text{ kg/m}^2$, para desenvolver hipercoagulabilidade.

Conclusão: O alto percentual de pacientes com estado de hipercoagulabilidade e hiperfibrinogenemia pode condicionar um aumento na formação e polimerização de fibrina que pode predispor à trombose. A maioria da população em nosso meio está acima do peso ou obesa, então eles provavelmente precisam de um regime de anticoagulação mais alto. Esse esquema de tromboprolifaxia não deve ser guiado por parâmetros como o D-dímero, mas sim com um teste mais amplo do perfil hemostático como o TEG.

Palavras-chave: COVID-19, trombose, heparina, tromboelastograma.

** Concurso Académico de Investigación «Dr. Mario Shapiro» 2021. Ganador del primer lugar.

* Hospital Ángeles Mocel. Ciudad de México, México.

† Hospital Regional «Presidente Juárez», ISSSTE. Oaxaca, México.

§ Universidad Nacional Autónoma de México. México.

¶ Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México.

Recibido: 08/10/2021. Aceptado: 18/10/2021.

Citar como: Salvador IIJ, Alva ANV, Ramírez REF, Pizaña DA, Huerta EMG, Gasca AJC. Perfil tromboelastográfico en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Med Crit. 2021;35(6):312-318. <https://dx.doi.org/10.35366/103717>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad viral causada por el síndrome agudo respiratorio severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la epidemia de SARS-CoV-2 era una emergencia de salud pública de importancia internacional.¹ Al momento de redacción de este estudio existían aproximadamente 236'597,023 casos y 4'831,716 muertes por COVID-19.² Al igual que con otras infecciones virulentas por coronavirus zoonótico, como el síndrome agudo respiratorio severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), el COVID-19 tiene el potencial de provocar una enfermedad grave que incluye el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), disfunción circulatoria aguda y afectación multiorgánica.³ Las anomalías hemostáticas más consistentes con COVID-19 incluyen trombocitopenia leve⁴ y niveles aumentados de dímero D,⁵ que se asocian con un mayor riesgo de requerir ventilación mecánica, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), o muerte. La gravedad de la enfermedad se asocia de forma variable con la prolongación del tiempo de protrombina (TP) y el índice internacional normalizado (INR)⁶ y el tiempo de trombina (TT),⁷ de forma variable con una tendencia hacia la reducción del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).⁸

El riesgo de TEV (tromboembolismo venoso), que aumenta en pacientes críticamente enfermos, quizás sea aún mayor en aquéllos con SARS-CoV-2 y enfermedad crítica. Aparte de los trastornos hemostáticos, la inmovilidad (un estado inflamatorio sistémico), la ventilación mecánica y los catéteres venosos centrales contribuyen al riesgo de TEV dentro de la UCI. Las alteraciones en la farmacocinética en pacientes críticamente enfermos pueden requerir un ajuste de la dosis de anticoagulación, debido a factores relacionados con la absorción, el metabolismo y la eliminación renal (o hepática) de estos fármacos en el contexto de una posible disfunción orgánica.⁹ Se han observado altas tasas de eventos trombóticos venosos (ETV), arteriales y tromboembolia (TE) en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. La alta tasa puede ser el resultado de un estado de hipercoagulabilidad (HC) o inmuntrombosis inducido por la reacción inflamatoria por SARS-CoV-2. El uso de pruebas viscoelásticas puede ser una herramienta que ayude a dilucidar el estado real de la coagulación. El tromboelastograma (TEG) es una prueba en el lugar de atención diseñada explícitamente para evaluar la formación y disolución general de la coagulación en sangre total.¹⁰

El objetivo principal de nuestro estudio fue investigar el perfil hemostático mediante TEG en pacientes con

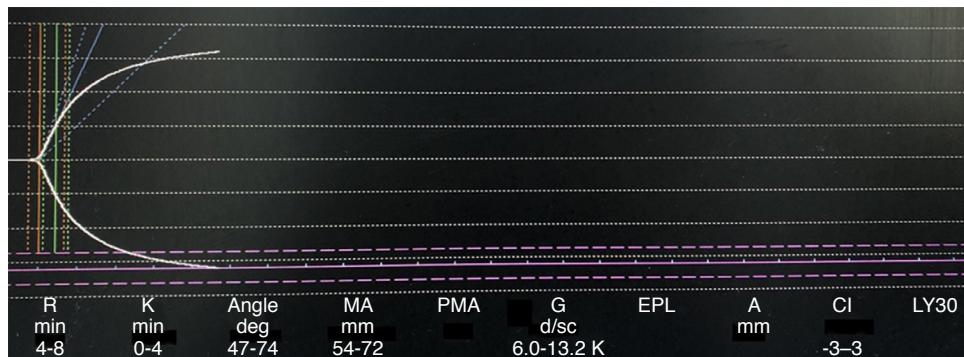
neumonía por COVID-19. Como objetivo secundario identificar aquellos pacientes con riesgo alto de trombosis por perfil de hipercoagulabilidad en TEG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo de un solo centro hospitalario, designado para la atención de pacientes con COVID-19. Se inscribieron retrospectivamente pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por COVID-19 con virus detectado por un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (PCR-RT) de una muestra nasofaríngea, entre el periodo del 1 de agosto de 2020 al 31 de agosto de 2021. El Comité de Ética hospitalario aprobó este estudio retrospectivo, y se obtuvo el consentimiento de los pacientes/representante (escrito y/o telefónico) para inclusión al estudio.

Se recopiló información demográfica y clínica como: edad, género, índice de masa corporal (IMC), y los valores obtenidos de fibrinógeno, dímero D, TP, TTPa, INR, plaquetas y TEG a las 24 y a las 72 horas. Las pruebas viscoelásticas se llevaron a cabo con TEG (Ctge 5000 con copa con caolín medio diluyente con heparinasa), un dispositivo capaz de evaluar las propiedades viscoelásticas de la coagulación de la sangre completa nativa tras la activación de la hemostasia mediante desencadenantes añadidos exógenamente (caolín). Registramos los siguientes parámetros: R (tiempo de reacción), que es una medida del tiempo transcurrido desde la activación de la coagulación hasta la formación de fibrina, la velocidad a la cual se genera la trombina (aparición del coágulo); K (tiempo de coagulación) y ángulo K (deg), que definen la cinética de la formación del coágulo estable referido como la firmeza del mismo; MA (milímetros), que define la amplitud máxima del coágulo, LY30(%) que define fibrinólisis a los 30 minutos posterior a R, estos valores se midieron a las 24 y 72 horas, definiendo como hipercoagulabilidad: R, K o LY30 cortos, así como un ángulo K o MA alto (*Figura 1*). Todos los pacientes fueron anticoagulados con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a su ingreso. Se esperaba que, debido a que se encuentra en un estado de hipercoagulabilidad, se tuviera acortamiento de R, junto con un aumento de K y MA debido a una gran fuerza del coágulo secundario a factores de coagulación como a actividad plaquetaria. Asimismo esperábamos una modificación asociada al uso de HBPM.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación: se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de COVID-19 mediante técnica de PCR-RT, mayores de 18 años, que ingresaron a hospitalización y a la UCI. Se excluyeron los menores de 18 años y aquéllos que no se les realizó TEG a las 24 y 72 horas. Se eliminaron los casos con coagulopatías previas, así como los que fueron trasla-

**Figura 1:**

Tromboelastograma con valores normales.

dados a otra unidad hospitalaria, con datos incompletos y aquéllos que el responsable legal no autorizó el consentimiento informado.

Análisis estadístico: fue inferencial y se realizó de la siguiente manera: el tiempo de seguimiento se expresa en horas (24-72 horas), se realizó un análisis bivariado en el cual para las variables cuantitativas continuas y discretas se emplearon las pruebas de t de Student (IMC) o U de Mann-Whitney (edad, TEG), de acuerdo con el tipo de distribución de cada una de las variables. Para las categóricas y nominales se empleó la prueba de χ^2 de Pearson (género, mortalidad). Además, se realizó una curva ROC (característica de funcionamiento del receptor) para determinar el punto de corte del IMC con mayor sensibilidad y especificidad con relación al desarrollo de alteraciones en el TEG. Realizamos un análisis multivariado de regresión binaria logística, ajustado para las variables con significancia clínica y estadística, la cual se estableció como una $p < 0.05$ o $< 5\%$. Los valores son expresados como media y desviación estándar para variables cuantitativas de distribución normal, así como mediana y rango intercuartil para variables cuantitativas de libre distribución. Las variables dicotómicas o nominales se expresaron como medida de tendencia central en porcentajes; las variables nominales resultantes del TEG se expresaron en total de pacientes y porcentaje como medidas de tendencia central en las primeras 24 y 72 horas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 26.0 (IBM, Armonk, NY).

RESULTADOS

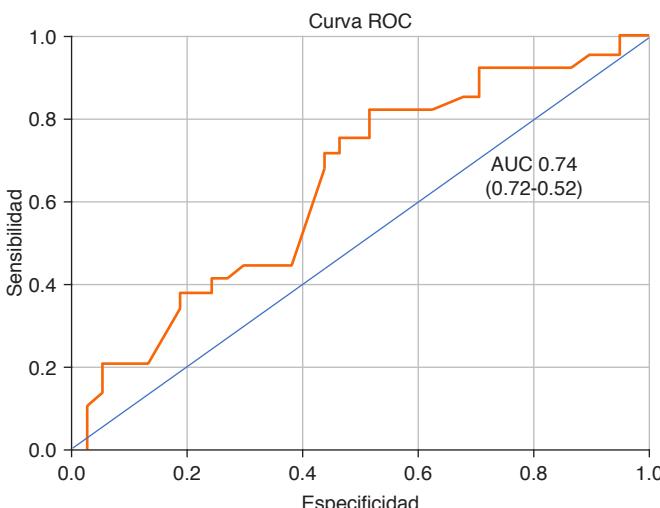
Se incluyó un total de 66 casos diagnosticados con neumonía por SARS-CoV-2. Las características generales de la población muestran predominio del género masculino con 48 (72.7%) y 18 (27.4%) pacientes del género femenino. La media de edad 47.9 ± 13.7 (DE) años, IMC: 29.4 (6.12) kg/m^2 . Cincuenta (75%) tenían un IMC mayor de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$, 38 (70%) hombres y 12 (24%) mujeres. Con una mortalidad mayor en el gé-

nero masculino 22.5% vs femenino 7.5%. En total 11 (16.7%) casos permanecieron en hospitalización y 55 (83.3%) ingresaron a la UCI, la dosis media de HBPM fue de 43 mg cada 12 horas a las 24 y 72 horas. Los valores de laboratorio obtenidos a las 24 y 72 horas no muestran disminución de los niveles de plaquetas con una media de $271,000/\text{mm}^3$ a las 24 horas y $295,000/\text{mm}^3$ a las 72 horas, fibrinógeno con una media 897.8 y 758 mg/dL a las 24 y 72 horas respectivamente, dímero D con una media 722.7 y 928 mg/dL a las 24 y 72 horas respectivamente.

Las características del TEG se muestran en la *Tabla 1*, se observó un predominio del perfil HC en 28 pacientes (42.4%) a las 24 horas, y 20 (30.3%) a las 72 horas, de los cuales 11 casos (16.7%) se mantuvieron en piso de hospitalización, y 55 (83.3%) ingresaron a la UCI. Con base en estos datos, se observó que los casos a las 24 horas están en HC y después con hiperagregación plaquetaria (HP), a pesar de tromboprofilaxis con HBPM, la variable que más resultó significativa fue el IMC, resultando una asociación fuerte entre el paciente con sobrepeso y obesidad con mayor estado de HC e HP. Para determinar el punto de corte con mayor asociación entre el IMC y la presencia de trastorno en el TEG, se realizó una curva ROC, obteniendo un ABC de 74% ($p = 0.003$). Se tomó como punto de corte IMC $26.2 \text{ kg}/\text{m}^2$ para la escala continua, debido al mayor índice de Youden eligiendo 1.314, con un área bajo la curva ($AUC = 0.74$ (74%), con una sensibilidad de 72% y especificidad 52%. El punto de corte IMC = $26.2 \text{ kg}/\text{m}^2$ correspondiente a sobrepeso de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Tabla 1: Perfil de tromboelastograma (TEG) obtenido a las 24 y 72 horas (N = 66).

Interpretación de TEG	24 h n (%)	72 h n (%)
1. Hipocoagulable	28 (42.4)	20 (30.3)
2. Hiperagregación plaquetaria	27 (40.9)	37 (56.1)
3. Incremento en la firmeza del coágulo	10 (15.2)	8 (12.1)
4. Efecto anticoagulante	1 (1.5)	1 (1.5)



IMC (kg/m ²)	AUC	IC 95%	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
24.8	0.68	0.571-0.621	0.93	0.73	1.228
26.2	0.74	0.637-0.689	0.72	0.52	1.314*
26.5	0.75	0.651-0.679	0.82	0.56	1.287
28.1	0.75	0.711-0.781	0.72	0.45	1.292
28.9	0.76	0.713-0.843	0.72	0.48	1.299

Figura 2: Curva ROC (característica de funcionamiento del receptor) para determinar el punto de cohorte de índice de masa corporal (IMC). Se obtuvo un punto de corte de IMC 26.2 kg/m² para la escala continua, debido al mayor índice de Youden, eligiendo 1.314, con una área debajo de la curva (AUC) = 0.74 (74%), sensibilidad = 82% y especificidad = 69%. * Índice de Youden con mayor valor obtenido.

como se observa en la *Figura 2*. Se decidió emplear este punto de corte para la estratificación clínica de los pacientes.

Asimismo se efectuó un análisis multivariado de regresión logística de tipo *enter* ajustado para las variables asociadas de TEG de forma significativa. El modelo alcanzó significancia estadística (Omnibus p < 0.0001), lo cual explica 76% de la asociación de HC e HP con IMC. Se realizó un segundo análisis multivariado de regresión logística ajustado para las variables significativas en el análisis multivariado previo, en donde además se incluyó la maniobra a estudiar (IMC 26.2 kg/m²). A las 24 horas no se encontró asociación con las siguientes variables perdiendo significancia al realizar modelo bivariado, TP p = 0.69, TTPa p = 0.815, INR p = 0.793, fibrinógeno p = 0.017, dímero p = 0.193, K p = 0.417, MA p = 0.214, LY30 p = 0.733, enoxaparina 24 horas p = 0.001 asociación débil R² = 0.038. A las 72 horas no se encontró asociación de variables como plaquetas p = 1.000, TP p = 0.998, TPT e INR p = 1.000, fibrinógeno p = 0.962, dímero D p = 0.988, R y K p = 1.000, angle p = 0.999, MA p = 0.988, una asociación débil de LY30 R² = 0.322; sin embargo, una asociación débil de LY30 R² = 0.322, p = 0.999 y enoxaparina p = 0.647 (*Tablas 2 y 3*).

De acuerdo con esta serie encontramos que los principales parámetros a vigilar son: R se asoció con una R² = 0.979% (OR: 2.7; IC 95% 7.2-8.32), *angle* asociación R² = 0.881% (OR: 1.4; IC 95% 1.13-4.7), enoxaparina a las 72 horas R² = 0.010% (OR 0.315; IC 95% 0.086-0.543), y la variable que se asoció fue IMC (26.2 kg/m²) R² = 7.6% (OR: 0.735; IC 95% 0.813-2.28), p = 0.000. Lo anterior explica la asociación por cada kilogramo de peso por arriba de IMC > 26.2 kg/m², incrementa 1.18 veces la probabilidad de desarrollar HC e HP en pacientes con neumonía por COVID-19.

DISCUSIÓN

La infección por COVID-19 se asocia con anomalías de la coagulación caracterizadas por aumento en los niveles de los factores procoagulantes, incluyendo el fibrinógeno y dímero D que se han asociado con una mayor mortalidad, debido a trombosis microvascular que se observa en un entorno de cambios inflamatorios marcados que incluyen infiltrados de células mononucleares, células infectadas por virus y daño alveolar difuso.¹¹ Estas anomalías de la coagulación se han asociado con una mayor tasa de mortalidad.^{12,13} Desde los primeros días de la pandemia de COVID-19, se ha reconocido una alteración de la coagulación distintiva de la infección por SARS-CoV-2. Este fenotipo tromboinflamatorio, caracterizado por endotelioterapia, hipercoagulabilidad y activación de la coagulación aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos. Los estudios de cohortes observacionales iniciales describieron altas tasas de ETV en pacientes críticamente enfermos con COVID-19, a pesar del uso constante de dosis profilácticas estándar de anticoagulantes a base de heparina.¹⁴ Se han observado niveles muy elevados de dímero D en un estado de hipofibrinólisis.¹⁵ Lo que sugiere como hipótesis que el SARS-CoV-2 promueva la formación y el depósito masivo de fibrina, lo que también puede explicar los niveles muy altos de dímero D que se encuentran en estos pacientes. El depósito de fibrina en los espacios pulmonares alveolares e intersticiales, además de la trombosis de la microcirculación, puede contribuir a empeorar la insuficiencia respiratoria¹⁶ generando una disminución de la perfusión alveolar (incremento del espacio muerto).

Chen y colaboradores reportaron alteraciones del sistema hemostático, cambios como un acortamiento en el TTPa (16%), INR, TP (30%), aumento del dímero D y productos de degradación de la fibrina.¹⁷ Tang y su equipo informaron resultados compatibles con un estado de coagulación intravascular diseminada (CID); sin embargo, se basaron en marcadores bioquímicos como productos de alta degradación de fibrina (p. ej., dímero D), TP/TTPa prolongado y recuentos bajos de plaquetas.¹³ Estos hallazgos difieren de nuestros re-

Tabla 2: Análisis multivariado de regresión logística de tromboelastograma (TEG) con índice de masa corporal (IMC) en pacientes con neumonía por COVID-19.

Variable	B	OR	IC 95%	p
Plaquetas 24 h	3.8	3.4	89-116	0.788
TP	2.11	10.41	10.01-15.74	0.000
TTPa	1.72	30.12	29.33-34.89	0.000
INR	1.01	0.89	1.09-1.21	0.000
Fibrinógeno	2.1	2.26	97-138	0.068
Dímero D	5.1	16.3	89-109	0.191
R	2.1	1.14	2.4-6.7	0.000
K	1.6	1.1	1.4-1.7	0.010
Angle	2.9	1.1	1.2-1.8	0.000
MA	-0.386	0.187	-0.894-0.121	0.000
LY30	2.7	5.4	8.1-13.7	0.003
Enoxaparina	0.315	0.330	0.086-0.543	0.008

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza; TP = tiempo de protrombina; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activada; INR = índice internacional normalizado; R = tiempo de reacción; K = tiempo de coagulación; Angle = ángulo alfa; MA = amplitud máxima; LY30 = fibrinólisis a los 30 minutos.

sultados, donde no observamos modificación significativa de estos marcadores ni asociación significativa con el estado procoagulable, únicamente se observó elevación significativa de los niveles de dímero D y fibrinógeno principalmente al ingreso hospitalario, hallazgo consistente con otras publicaciones.¹³ Este patrón de coagulopatía protrombótica es diferente al que se observa en la sepsis, donde el recuento de plaquetas suele estar disminuido, y de la coagulación intravascular diseminada (CID), donde el sistema de coagulación agotado muestra una prolongación del TP y TTPa, y una tendencia hemorrágica.¹² En contraste, nuestros hallazgos son consistentes con un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con neumonía por COVID-19. Panigada y colaboradores, en una muestra de 24 pacientes, observaron mediante TEG un estado de hipercoagulabilidad pero no se confirmaron otros signos de CID, como TP/TTPa prolongados. Además, la reducción del recuento de plaquetas y la baja actividad de coagulación de fibrinógeno, que son signos patognomónicos de la CID, se mostraron normales o incluso aumentados, lo cual no apoya la coagulopatía por consumo, que es el sello distintivo de la CID aguda.¹⁸ Kruse y su grupo demostraron mediante tromboelastometría rotacional (ROTEM por sus siglas en inglés) que la hipofibrinólisis es un contribuyente importante al estado de hipercoagulabilidad. Observando complicaciones tromboembólicas en más de 50% de los casos. El fibrinógeno y el factor VIII estaban elevados con un incremento significativo del dímero D en el subgrupo con complicaciones tromboembólicas.¹⁵

Ranucci y colaboradores informaron en una serie de 16 pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) por COVID-19 un perfil procoagulante por medio de pruebas viscoelásticas. Las

pruebas viscoelásticas mostraron valores normales de tiempo de coagulación (TC) pero confirmaron una firmeza del coágulo superior a lo normal y su progresión hacia la normalización tras un aumento de la tromboprofilaxis.¹² En contraste, otro estudio mostró perfiles de tromboelastometría consistentes con hipercoagulabilidad a pesar de tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM, 40-60 mg de enoxaparina/día).¹⁹ Goligher y su equipo encontraron mayor beneficio con anticoagulación a dosis terapéuticas en pacientes hospitalizados con COVID-19 no críticos reportando mayor probabilidad de supervivencia y una menor necesidad de soporte orgánico a los 21 días en comparación con tromboprofilaxis independientemente del valor inicial de dímero D.²⁰ Nuestros hallazgos demuestran que el perfil HC no se modificó a pesar de la tromboprofilaxis, así como también los niveles de dímero D no mostraron asociación con la dosis de HBPM.

La pruebas viscoelásticas TEG y ROTEM permiten evaluaciones funcionales, registrando la mayoría de los componentes del proceso de coagulación *in vitro* en presencia de componentes sanguíneos celulares. Esto proporciona información sobre las diferentes fases de la coagulación, incluyendo la iniciación, formación y estabilización de un coágulo y, por último, la lisis del coágulo. Sin embargo, la influencia del endotelio como un cofactor importante de la coagulación no se refleja directamente en la evaluación ROTEM.¹⁵ Por lo que estos ensayos en pacientes con COVID-19 podrían ser una adición potencialmente útil a las pruebas de coagulación convencionales basadas en coágulos, especialmente en pacientes complicados donde los ensayos de coagulación convencionales muestran resultados no concluyentes. TEG tam-

Tabla 3: Análisis multivariado de regresión logística ajustado a los factores de riesgo asociados significativamente a hipercoagulabilidad.

Variable	B	OR	IC 95%	p
TP	2.4	1.85	-0.192-5.0	0.690
TTPa	0.419	0.118	-1.2-0.45	0.815
INR	5.2	0.33	-44.7-34.3	0.793
Fibrinógeno	0.32	0.293	0.58-0.076	0.017
Dímero D	0.11	0.193	0.010-0.12	0.193
R	1.6	2.7	7.2-8.32	0.002*
K	8.1	10	11-28	0.417
Angle	1.4	1.17	1.13-4.7	0.000*
MA	0.611	0.47	0.34-1.5	0.204
LY30	2.2	0.43	-10.6-15.1	0.733
Enoxaparina	0.315	0.33	0.086-0.543	0.008*
IMC 26.2	0.735	1.18	0.813-1.28	0.001*

* Variables con significancia estadística obtenidas.

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza; TP = tiempo de protrombina; TTPa = tiempo parcial de tromboplastina activada; INR = índice internacional normalizado; R = tiempo de reacción; K = tiempo de coagulación; Angle = ángulo alfa; MA = amplitud máxima; LY30 = fibrinólisis a los 30 minutos; IMC = índice de masa corporal.

bien permite a través del parámetro LY30 para el TEG 5000® o mediante el cartucho de lisis TEG 6 segundos identificar una falta de fibrinólisis, que parece estar asociada con las infecciones por COVID-19. Esta falta de fibrinólisis plantea la cuestión de si el uso de fibrinolíticos como el activador del plasminógeno recombinante (rTPA) ayudaría a revertir este proceso y mejoraría la condición de estos casos. También puede ser útil para monitorear los efectos de la anticoagulación, ya sea con heparina no fraccionada o HBPM.²¹

En los pacientes críticos, los cambios fisiopatológicos repercuten en la farmacocinética de fármacos principalmente hidrófilos, como las heparinas de bajo peso molecular, que a menudo conducen a una infradosificación. Después de la administración de heparina de bajo peso molecular en pacientes críticos, se han observado actividades bajas anti-Xa en comparación con los no críticos. En pacientes por COVID-19, la exposición a enoxaparina se reduce debido a un aumento en el volumen de distribución y aclaramiento. Como resultado, la administración de enoxaparina 40 mg una vez al día es subóptima para alcanzar niveles de antifactor X activado (anti-Xa) tromboprofilácticos.²² De acuerdo con nuestros resultados, la población con un peso mayor a su peso ideal probablemente pueda beneficiarse de una dosis más alta de anticoagulación. En contraste, el ensayo clínico INSPIRATION investigó la anticoagulación profiláctica de dosis intermedia, en comparación con la anticoagulación profiláctica a dosis estándar, encontrando que no se produjo diferencia significativa en los eventos trombóticos, tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o mortalidad dentro de los 30 días.²³ Sin embargo, esto pudo haber sido porque los pacientes persistían en estado de HC a pesar de ambas dosis de enoxaparina.

Otros datos sugieren que los regímenes de dosificación estándar de HBPM 30 o 40 mg por vía subcutánea al día para la profilaxis de ETV en pacientes con peso normal pueden no ser efectivos en obesos.²² Aunque no se ha corroborado específicamente en COVID-19, en pacientes con IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ el uso de HBPM como enoxaparina 40 o 60 mg por vía subcutánea dos veces al día ha demostrado ser beneficioso para la prevención de ETV en traumatismos y postoperatorios, logrando un nivel adecuado de anti-Xa.²¹ Cabe resaltar que COVID-19 es altamente trombótica, por lo que podría ser razonable que se beneficiaran de un régimen más alto de anticoagulación. Encontramos un *odds ratio* (OR) 1.8 por cada kilogramo de peso por arriba de un IMC $> 26.2 \text{ kg/m}^2$, para desarrollar HC e HP en pacientes con neumonía por COVID-19. Hallazgo consistente con Lim y colaboradores, reportando como predictor de fracaso de la tromboprofilaxis en población médica-quirúrgica una asociación entre un aumento de 10 puntos en el IMC y el incremento significativo tanto para la trombosis

venosa profunda proximal *hazard ratio* (HR) 1.25 (IC del 95% 1.06-1.46) como para embolia pulmonar HR 1.37 (IC del 95% 1.02-1.83).²⁴ Los estudios de autopsias reportados en la literatura demuestran la alta carga trombótica microvascular pulmonar por SARS-CoV-2 derivado principalmente de las venas profundas de las extremidades inferiores (58%), aunque también se han reportado procedentes del plexo venoso prostático en hombres, con una clara tendencia a la obesidad con una mediana de IMC de 28.7 kg/m².²⁵

Un análisis francés mostró que la tasa de complicaciones tromboembólicas en pacientes con SIRA por COVID-19 fue mucho mayor (11.7%) que la observada en un grupo de control histórico de casos con SIRA no COVID-19 (2.1%) a pesar de la anticoagulación.²⁶ Klok y colaboradores reportaron una incidencia acumulada de ETV, arteriales y TE de 31%, a pesar del uso de profilaxis basada en el peso estándar con HBPM.²⁷ La obesidad y el sobrepeso son actualmente uno de los principales problemas de salud pública en México, resaltando la importancia de ajustar los fármacos y en esencial la anticoagulación en este grupo de pacientes que suelen tener un perfil farmacocinético muy particular y en el que, al parecer, las dosis convencionales son subóptimas para modificar el perfil de coagulación.

CONCLUSIONES

El establecimiento del régimen profiláctico anticoagulante óptimo en pacientes con COVID-19 es esencial debido a las tasas excesivas notificadas de trombosis. Corroborando en nuestros resultados el alto porcentaje de casos con estado HC con hiperfibrinogenemia, lo que podría condicionar un aumento de la formación y polimerización de fibrina, que puede predisponer la trombosis. La mayoría de la población en nuestro medio cuenta con sobrepeso u obesidad, por lo que probablemente tengan necesidad de un régimen más alto de anticoagulación para disminuir la HC y el riesgo de eventos trombóticos, dicho esquema de tromboprofilaxis no debe ser guiado por parámetros como dímero D, sino con una prueba más amplia del perfil hemostático como el TEG.

REFERENCIAS

- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
- Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic [internet]. 2021 [Consultado 5 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

4. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
5. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(5):876-878. doi: 10.1016/j.thromb.2020.03.022.
6. Zhou F, Yu T, Du R, 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):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
7. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791-796. doi: 10.1002/jmv.25770.
8. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
9. Bikdelli B, Madhavan MV, Jimenez D, 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):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
10. Salem N, Atallah B, El Nekidy WS, Sadik ZG, Park WM, Mallat J. Thromboelastography findings in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):961-965. doi: 10.1007/s11239-020-02300-7.
11. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1559-1561. doi: 10.1111/jth.14849.
12. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854.
13. 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):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
14. Al-Samkari H. Finding the optimal thromboprophylaxis dose in patients with COVID-19. *JAMA*. 2021;325(16):1613-1615. doi: 10.1001/jama.2021.4295.
15. Kruse JM, Magomedov A, Kurreck A, et al. Thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients are associated with impaired fibrinolysis. *Crit Care*. 2020;24(1):676. doi: 10.1186/s13054-020-03401-8.
16. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998-1000.
17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
18. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850.
19. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):281-286. doi: 10.1007/s11239-020-02130-7.
20. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTAC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417.
21. Rokkam VRP, Vegunta R, Prudhvi K, et al. "Weighing" the risks and benefits-Thromboprophylaxis challenges in obese COVID-19 patients. *Obes Med*. 2020;19:100284. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100284.
22. Zufferey PJ, Dupont A, Lanoiselée J, et al. Pharmacokinetics of enoxaparin in COVID-19 critically ill patients. *Thromb Res*. 2021;205:120-127. doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.010.
23. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: The INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(16):1620-1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152.
24. Lim W, Meade M, Lauzier F, et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients*. *Crit Care Med*. 2015;43(2):401-410. doi: 10.1097/CCM.0000000000000713.
25. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003.
26. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
27. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.

Patrocinios: Los autores declaran no haber recibido patrocinio para la realización del estudio.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Correspondencia:

Ibzan Jahzeel Salvador Ibarra

E-mail: ibzjah@gmail.com