

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 12 - 2020

Revisión

Enfermedad tromboembólica venosa en la COVID-19

Dr. A. Javier Trujillo Santos
Dr. Antoni Riera-Mestre

SANOFI 



Dr. Antoni Riera-Mestre

Especialista en Medicina Interna, doctor en Medicina por la Universitat de Barcelona y Máster en Gestión Sanitaria por la UIC-Barcelona. Ejerce su actividad asistencial como Jefe de Sección de Medicina Interna del Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona), formando parte de la Unidad de ETV y de la Unidad de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. Es miembro activo del Grupo de Tromboembolismo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y del Registro RIETE, y actualmente es Coordinador del Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias de la SEMI. Ha participado como investigador principal de dos Fondos de Investigación Sanitaria (FIS) 2018-2020 y 2021-2023 y en varios ensayos clínicos. Ha publicado más de 100 artículos indexados en PubMed, capítulos de libros, monografías, comunicaciones y ponencias invitadas a congresos. Es profesor asociado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universitat de Barcelona, donde ha dirigido diversos trabajos de fin de grado, de fin de máster y formado parte de diversos tribunales de valoración de tesis doctorales. Ha dirigido una tesis doctoral y actualmente está dirigiendo otras dos.



Dr. Javier Trujillo Santos

Licenciado y doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna. Ejerce su actividad profesional asistencial en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena, Murcia) en el que forma parte de la Unidad de Tromboembolismo. Es miembro activo del registro RIETE y del Grupo de Tromboembolismo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La actividad investigadora la ha desarrollado principalmente en el campo de la enfermedad tromboembólica venosa y la anticoagulación. Ha participado como investigador principal en varios ensayos clínicos internacionales así como ha obtenido varias becas de investigación relacionadas con el tema. Ha publicado más de 100 artículos indexados en PubMed, capítulos de libros, monografías, guías clínicas, comunicaciones y ponencias invitadas a congresos y reuniones. Forma parte del personal docente e investigador de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) y es profesor en los grados de Medicina y Odontología, así como en algunos Másteres Universitarios relacionados, habiendo dirigido varias tesis doctorales (fundamentalmente relacionadas con el tromboembolismo venoso), trabajos de fin de grado y de fin de Máster y ha formado parte de tribunales de valoración de tesis y de dichos trabajos. Actualmente es miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Murciana de Medicina Interna (SOMIMUR) en calidad de vicepresidente.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

ISBN 978-84-17394-69-1

DL B 10508-2017

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Thrombosis Medicine no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 12 - 2020

Monografías coordinadas por:

Dr. Antoni Riera-Mestre

*Unidad Funcional de ETV. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.*

Dr. Javier Trujillo Santos

*Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario
Santa Lucía (Cartagena, Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM).*

Revisión

Enfermedad tromboembólica venosa en la COVID-19

Dr. A. Javier Trujillo Santos

Dr. Antoni Riera-Mestre

Índice

| | |
|---|----|
| Introducción..... | 5 |
| Fisiopatología de la enfermedad tromboembólica venosa asociada a COVID-19 | 5 |
| Trombopprofilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con COVID-19..... | 7 |
| Escalas de probabilidad clínica y utilidad de la determinación del dímero d en la sospecha diagnóstica de ETV en el paciente con COVID-19 | 12 |
| Puntos clave | 17 |
| Bibliografía | 18 |

Enfermedad tromboembólica venosa en la COVID-19

Dr. A. Javier Trujillo Santos¹, Dr. Antoni Riera-Mestre²

¹Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena, Región de Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM).

²Unidad Funcional de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge-Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Facultat de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.

Correspondencia:

A. Javier Trujillo Santos

E-mail: javier.trujillosantos@gmail.com

Resumen

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) está causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo-2 (SARS-CoV-2) y fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020. Se ha reportado una incidencia elevada de eventos de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), principalmente de embolia pulmonar (EP), en estos pacientes. Aunque la recomendación más extendida es la de realizar la tromboprofilaxis farmacológica (principalmente con heparina de bajo peso molecular) a las dosis estándar habituales de los pacientes médicos ingresados en hospital (40 mg diarios de enoxaparina o equivalente), su elevada tasa de fallos, probablemente debido a las particularidades de esta ETV (pues se trata más de un fenómeno tromboinflamatorio o una inmutotrombosis), ha llevado a la recomendación de aumentar la dosis prescrita sin un evidente beneficio y con el riesgo de asociarse a una mayor incidencia de hemorragias.

El tratamiento de la ETV en los pacientes con COVID-19 debería realizarse solo en los casos confirmados, aunque las particulares circunstancias de los pacientes que impide en ocasiones un diagnóstico objetivo justificaría la utilización de las dosis terapéuticas en los casos de deterioro respiratorio sin otra causa justificativa de la misma. La tromboprofilaxis, tras el alta hospitalaria, estaría justificada en algunos pacientes seleccionados con alto riesgo trombótico y bajo riesgo hemorrágico.

Introducción

La enfermedad por coronavirus del 2019 está causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo-2. Reportado por primera vez en Hubei (región de Wuhan, China) a finales de 2019, la COVID-19 se extendió por todo el mundo, llegando a España en febrero de 2020 y fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020^{1,2}. Después de unos meses de incremento exponencial de los casos, en los meses de mayo y junio de 2020, los nuevos casos notificados y las muertes se redujeron día tras día. Sin embargo, pasados estos dos meses, en toda Europa, y en España en particular, tuvo lugar un nuevo aumento de los casos y las hospitalizaciones desde junio-julio de 2020. A fecha de 8 de noviembre, se han dado un total de 1.328.832 casos en España, siendo el tercer país en Europa (por detrás de Rusia y Francia) y el quinto a nivel mundial (encabezado por Estados Unidos y Brasil) (según datos del Ministerio de Sanidad de España). Por todo ello, es de crucial importancia mejorar el conocimiento y el manejo de esta enfermedad.

Hay dos subconjuntos patológicos superpuestos en la COVID-19: el primero es provocado por el virus mismo y el segundo se relaciona con la respuesta del huésped. Después de una fase viral replicativa (de unos 7-10 días de duración), viene una fase inflamatoria, en la que puede ocurrir el daño pulmonar. Debido a este curso clínico dinámico, se ha propuesto una clasificación clínica por etapas³. Esta estrategia es ampliamente aceptada y los médicos generalmente evalúan la COVID-19 en términos de días o semanas desde la aparición de los síntomas. Sin embargo, la evidencia sobre los factores de riesgo de EP en pacientes hospitalizados con COVID-19, desde esta perspectiva dinámica, es escasa y, además, la mayoría de los estudios se centran en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁴⁻⁷.

A la espera de una vacuna eficaz, se han realizado esfuerzos para identificar posibles tratamientos. Es en este escenario donde más controversias han surgido, ya que se han propuesto diferentes estrategias para frenar tanto al virus como la reacción inflamatoria que provoca. Así, se han reportado diversos estudios con hidroxiclороquina, terapias antivirales o tratamientos antiinflamatorios, bien con corticoterapia o con inhibidores antiinterleucínicos (como tocilizumab o anakinra). A fecha de hoy, los tratamientos farmacológicos que han demostrado mayor beneficio en la

literatura son el antiviral remdesivir y la corticoterapia (dexametasona)^{8,9}.

Desde que comenzó el brote, la comunidad científica ha proporcionado una gran cantidad de evidencia nueva, a veces contradictoria, que analiza la COVID-19 desde diferentes puntos de vista. Sin embargo, toda la evidencia apunta hacia una incidencia inesperadamente alta de eventos trombóticos, principalmente de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), sobretodo de embolia pulmonar (EP), aunque también de trombosis venosa profunda (TVP), entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, particularmente en las UCI^{6,7}. En estos pacientes, se han identificado niveles altos de dímero D que se han correlacionado con un peor pronóstico¹⁰.

Las infecciones virales pueden provocar una respuesta inflamatoria sistémica y un desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos procoagulantes y anticoagulantes que pueden conducir a la formación posterior de coágulos de fibrina intraalveolares o sistémicos¹¹. Estos también fueron los hallazgos destacados en los brotes anteriores por otros dos coronavirus asociados con enfermedad respiratoria grave, el del síndrome respiratorio agudo severo-1 (SARS-CoV-1) y el del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)¹². Hay que considerar también que la EP es ya un importante problema de salud mundial, representando la tercera causa de muerte cardiovascular y la principal causa evitable de muerte en pacientes hospitalizados¹³. Por todo ello, el manejo de la ETV asociada al COVID-19 es, pues, un reto que debe abordarse.

A continuación, se presenta una revisión de la evidencia científica sobre la fisiopatología de este estado de hipercoagulabilidad en los pacientes afectados por COVID-19, las claves para el diagnóstico de un evento trombótico venoso asociado y el manejo óptimo de la terapia anticoagulante, tanto para su prevención como para su tratamiento.

Fisiopatología de la enfermedad tromboembólica venosa asociada a COVID-19

Múltiples estudios sugieren que la COVID-19 desencadena un estado de hipercoagulabilidad multifactorial (Tabla 1)¹⁴. Entre estos factores, la disfunción endotelial se considera crucial en la patogenia de este estado de

Tabla 1. Factores asociados al estado de hipercoagulabilidad en la COVID-19.

- Hipoxia.
- Inmovilización.
- Inflamación.
- Síndrome de tormenta de citocinas.
- Daño endotelial.
- Elevación de fibrinógeno.
- Elevación del factor de Von Willebrand y disminución de ADAMTS13.
- Elevación del factor VIII.
- Activación de la coagulación.

COVID-19: enfermedad por coronavirus del 2019.

hipercoagulabilidad¹⁵ (Tabla 2). Cabe destacar que el endotelio es uno de los mayores órganos del organismo y que, entre sus funciones, están: participar en la hemostasia, mantener el tono vascular, la permeabilidad y la respuesta inflamatoria, preservando el equilibrio hemostático^{15,16}. Así, lesiones en el endotelio darán lugar a:

- Vasoconstricción.
- Inflamación.
- Activación de la cascada de la coagulación.
- Exposición del subendotelio más trombogénico.

La tormenta inflamatoria en la COVID-19 puede dañar la microvasculatura y causar disfunción endotelial¹⁷. Este aspecto es de suma importancia, pues los eventos trombóticos suelen ocurrir durante o inmediatamente

después de la etapa de hiperinflamación sistémica, de acuerdo con el término de tromboinflamación^{17,18}. De hecho, el tratamiento para contrarrestar la inflamación y el síndrome de tormenta de citocinas se ha relacionado con una menor mortalidad en los pacientes con COVID-19^{9,19}.

Es conocido que, cuando se produce una disfunción endotelial, se provoca una desregulación de la coagulación y la activación del complemento y las plaquetas, principalmente mediada por la α -trombina^{17,20,21}. Otra forma de provocar también esta hipercoagulabilidad es el hecho de que el SARS-CoV-2 puede unirse a los receptores enzima convertidora de angiotensina 2 y dañar las células endoteliales, lo que lleva a la expresión del factor tisular y la activación de la cascada de la coagulación²². En cualquier caso, esta disfunción endotelial en la COVID-19 activa la cascada de la coagulación y la agregación plaquetaria, que puede conducir a microtrombosis vascular^{20,23}. En este sentido, es controvertido y objeto de debate si los defectos de llenado endovasculares pulmonares encontrados en estos pacientes son fruto de un fenómeno trombótico local por daño endotelial o son un verdadero tromboembolismo²³.

En gran parte por este estado de hipercoagulabilidad, más de un tercio de los pacientes hospitalizados con COVID-19 muestran niveles altos de dímero D^{10,24-26}. Además, los valores de dímero D son incluso más elevados en pacientes con COVID-19 grave que en aquellos con enfermedad leve²⁵. Los valores más altos de dímero

Tabla 2. Evidencia del daño endotelial y sus citas bibliográficas.

| Evidencia | Citas |
|---|---|
| Elevación del VEGF y menor actividad ADAMTS13 en formas más graves y relación con mortalidad a 60 días. | Rovas <i>et al.</i> Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. <i>Angiogenesis</i> . 2020;1-13. |
| Elevación del Factor von Willebrand y menor actividad ADAMTS13. | Mancini <i>et al.</i> The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. <i>J Thromb Haemost</i> 2020. Doi: 10.1111/JTH.15191. |
| Elevación de VEGF en pacientes en la UCI. | Huang <i>et al.</i> Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. <i>Lancet</i> . 2020;395(10223):497-506. |
| Elevación de células endoteliales circulantes en pacientes en la UCI. | Guervilly <i>et al.</i> Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID-19. <i>J Infect Dis</i> . 2020;222(11):1789-93. |
| Elevación de adrenomedulina. | Hupf <i>et al.</i> RNA-expression of adrenomedullin is increased in patients with severe COVID-19. <i>Crit Care</i> . 2020;24(1):527. |
| Evidencia histológica de daño e inflamación. | Ackermann <i>et al.</i> Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. <i>N Engl J Med</i> . 2020;383(2):120-8. |
| Evidencia histológica de inclusiones virales e infiltrado inflamatorio (endotelitis) en células endoteliales. | Varga <i>et al.</i> Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. <i>Lancet</i> . 2020;395(10234):1417-8. |

UCI: unidad de cuidados intensivos; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

D detectados en pacientes con EP en comparación con pacientes sin EP podrían reflejar un daño endotelial más intenso y, en consecuencia, un estado de hipercoagulabilidad grave.

La coagulopatía inducida por sepsis (SIC) puede considerarse una fase anterior de la coagulación intravascular diseminada (CID)²⁷. Aunque, como se ha comentado, la COVID-19 severa se asocia con trastornos de la coagulación, estos parecen conducir más al mencionado estado de hipercoagulabilidad que a una coagulopatía por consumo. Los valores de dímero D elevados pueden ser un biomarcador de esa vía de hipercoagulabilidad^{10,28}. La coexistencia de los marcadores de coagulopatía por consumo y sus manifestaciones clínicas sistémicas no son la forma más común de presentarse en los pacientes con COVID-19. De hecho, están escasamente reportados los pacientes con COVID y CID o su fase previa a la SIC, que podrían ser interferidos por otros motivos durante el ingreso. Además, también hay que considerar otros posibles factores propios de cada paciente relacionados con el desarrollo de la ETV durante la hospitalización por COVID-19.

Tromboprofilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con COVID-19

El uso de dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular se recomienda ampliamente para los pacientes hospitalizados con COVID-19. Sin embargo, se ha informado una alta incidencia de episodios trombóticos, principalmente EP, a pesar de la administración de dosis tromboprofilácticas estándar. De hecho, algunos autores afirman que las dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) podrían no ser suficientes para tratar el estado de hipercoagulabilidad relacionado con COVID-19 y que deben considerarse dosis más altas de HBPM en pacientes hospitalizados con COVID-19 sin tromboembolismo venoso documentado.

En este apartado, se abordarán las controversias respecto el uso de tromboprofilaxis en los pacientes con COVID-19. Para ello, se distinguirán diferentes escenarios acordes a su situación clínica para adecuar las medidas de tromboprofilaxis a instaurar. Así, se podría establecer una tromboprofilaxis del paciente no crítico (definido como aquel que no requiere ventilación mecánica y/o

ingreso en una UCI), del paciente crítico y del paciente confinado en su domicilio, tanto en situación estable, sin haber tenido un ingreso hospitalario previo, como aquel que vuelve tras su paso por la planta de hospitalización.

Paciente con COVID-19 sin ingreso hospitalario

En esta situación, no hay estudios clínicos que indiquen la mejor medida profiláctica a seguir. Por ello, se realiza una extrapolación del resto de patologías agudas que requieren tratamiento domiciliario (o al menos, reclusión en su domicilio). En estos casos, no hay más que aplicar aquellas recomendaciones de otras patologías como, por ejemplo, realizar tromboprofilaxis farmacológica en los pacientes con neoplasia activa (como el cáncer de pulmón o páncreas localmente avanzado o metastásico), inmovilización prolongada en cama, con disminución de la movilidad de los miembros inferiores, y otras muchas que pueden llegar a valorarse de forma más concreta mediante la aplicación de una escala de predicción de riesgo como es la escala de Padua²⁹. Se trata de una aproximación a la tromboprofilaxis de un paciente con una enfermedad aguda cuya situación podría asimilarse a estar ingresado.

Paciente con COVID-19 no crítico en planta de hospitalización

Como punto de partida a la hora de establecer la tromboprofilaxis en los pacientes con COVID-19, al igual que con cualquier otro paciente ingresado por una enfermedad médica aguda, se ha de realizar una valoración de los riesgos trombótico y hemorrágico. Si se atiende a la valoración del riesgo trombótico mediante escalas de predicción, como la anteriormente mencionada escala de Padua, se consideraría que estos pacientes tienen un riesgo trombótico alto (4 puntos), puesto que van a estar inmovilizados durante su estancia en el hospital (3 puntos) por una infección aguda (1 punto)²⁹ (Tabla 3). Además, si se tienen en cuenta las tasas de incidencia de complicaciones tromboembólicas venosas de los estudios de cohortes de los pacientes con COVID-19 publicados, su incidencia es incluso superior a la de los estudios de pacientes ingresados por otras enfermedades médicas agudas. De acuerdo con estas

Tabla 3. Escala de Padua de valoración del riesgo trombótico en pacientes médicos²⁸.

| Factores de riesgo | Puntos |
|---|--------|
| Cáncer activo (pacientes con metástasis locales o a distancia y/o en tratamiento con quimioterapia o radioterapia en los seis meses previos) | 3 |
| ETV previa (excepto trombosis venosa superficial) | 3 |
| Reducción de movilidad (reposo en cama ≥ 3 días por limitación física o indicación médica) | 3 |
| Trombofilia conocida (deficiencia de antitrombina, de factor V de Leiden proteína C o S, mutación de protrombina G20210A, síndrome antifosfolípido) | 3 |
| Traumatismo y/o cirugía reciente (≤ 1 mes) | 2 |
| Edad ≥ 70 años | 1 |
| Insuficiencia cardíaca o respiratoria | 1 |
| IAM o ACV isquémico | 1 |
| Infección aguda y/o enfermedad reumática | 1 |
| Obesidad con IMC ≥ 30 kg/m ² | 1 |
| Con tratamiento hormonal (terapia hormonal sustitutiva, contraceptiva, estimulación ovárica, etc.) | 1 |
| PUNTUACIÓN TOTAL | |
| Riesgo alto si ≥ 4 | |

ACV: accidente cerebrovascular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal.

consideraciones, Spyropoulos *et al.* determinaron que el 40% de los 1.026 pacientes ingresados por COVID-19 presentaban un alto riesgo de ETV cuando se les aplicaba la escala de Padua³⁰.

En el estudio de Lodigiani *et al.*, se incluyeron 388 pacientes ingresados de forma consecutiva en un único hospital (solo el 16% de ellos en la UCI), en el que el 75% de los ingresados en la planta de hospitalización recibieron tromboprofilaxis a la dosis estándar³¹. Se realizó una aproximación diagnóstica de ETV ante la presencia de síntomas/signos sugerentes de ETV y ante una rápida elevación de los valores plasmáticos de dímero D. El 6,6% de los pacientes ingresados en la planta de hospitalización padecía un episodio de ETV, lo que podía considerarse como una elevada tasa de fallos en la tromboprofilaxis. En otro estudio, Middeldorp *et al.* analizaron 198 pacientes ingresados (37% en la UCI) de un único hospital holandés, en el que todos los pa-

cientes recibieron dosis estándar de nadroparina (solo ajustadas en el caso de que el paciente pesara más de 100 kg)⁷. Se realizó un estudio diagnóstico de EP en el caso de sospecha clínica y de TVP mediante un cribado aleatorio, y se diagnosticaron un 17% de episodios de ETV, con una incidencia acumulada del 34% a los 14 días. Estos dos estudios no están realizados exclusivamente con pacientes con COVID-19 no críticos, pues incluyen pacientes ingresados en UCI, lo que sesga la valoración del riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas, aunque es de esperar que solo lo haga de forma marginal.

En todos los pacientes, se ha establecido que se debe prescribir una dosis profiláctica diaria de HBPM, fármaco elegido por su adecuada biodisponibilidad y acción previsible tras su administración, así como por su seguridad. Las dosis a utilizar son las indicadas en sus correspondientes fichas técnicas, con los ajustes necesarios en situaciones especiales, como niños, ancianos, insuficiencia renal y pesos extremos, sobre todo, elevados. Inicialmente se ha asumido que la dosis de la tromboprofilaxis farmacológica de estos pacientes no está totalmente definida, aunque se parte de la necesidad de prescribirla siempre que no exista una contraindicación absoluta (hemorragia mayor activa, trombopenia extrema, alto riesgo de sangrado). Sin embargo, algunos organismos científicos, sobre todo estadounidenses, preconizan la utilización de heparina no fraccionada como fármaco de tromboprofilaxis, probablemente por su menor precio y una mayor posibilidad de reversión frente a las HBPM. No obstante, en nuestro medio, la implantación de las HBPM como fármaco de elección es indiscutible.

La alta incidencia de eventos tromboembólicos venosos en estos pacientes no críticos con COVID-19 sugiere que la dosis de la HBPM utilizada es insuficiente, habiéndose explorado la posibilidad de utilizar dosis superiores, si bien no se ha considerado la posibilidad de que estos pacientes requieran otro tipo de tromboprofilaxis por determinar, no ya tanto los métodos mecánicos (puesto que la incidencia de TVP es inferior a la de EP), sino otros fármacos que pudieran ayudar en la prevención del desarrollo de los episodios tromboembólicos. Quizá el cambio de paradigma de que se trate más de un fenómeno de tromboinflamación más que de trombosis venosa en el sentido estricto y clásico del concepto, e incluso de fenómenos de inmunotrombosis,

podría derivar en la consideración de buscar estrategias terapéuticas encaminadas a actuar no ya solo sobre la hemostasia, sino sobre la activación endotelial, la liberación del contenido celular y el reclutamiento de los leucocitos^{17,18,32}.

En la mayoría de los estudios publicados, se ha demostrado que la incidencia de eventos tromboembólicos venosos es superior a los pacientes ingresados por COVID-19 que en pacientes con patología similares. En un reciente metaanálisis, en el que se incluyen todos los estudios en los que se realizaba el diagnóstico ante síntomas o signos clínicos sospechosos de padecer una ETV, así como aquellos en los que se realizaba un cribado generalizado de la ETV, en los pacientes no ingresados en la UCI, se determinó una prevalencia del 7,9% de episodios de ETV, 4,1% para TVP (con o sin EP) y 3,5% para EP (con o sin TVP). Lo más sorprendente es que, cuando se valoraba solo a los pacientes en los que se realizaba el diagnóstico ante la sospecha de ETV, la prevalencia era del 5,5%, elevándose a un 23,0% cuando se estudiaba a los pacientes mediante un cribado generalizado³³. No se realizó distinción alguna en el metaanálisis por trombopprofilaxis prescrita, motivo por el que posiblemente estas cifras puedan ser incluso más elevadas.

Como contrapartida a los eventos tromboembólicos en la COVID-19, hay que considerar las hemorragias. No obstante, las complicaciones hemorrágicas en los pacientes con COVID-19 son relativamente infrecuentes en comparación con los eventos tromboembólicos, lo que inclina la balanza a la utilización de anticoagulantes a dosis, al menos, profilácticas, dado el potencial beneficio a obtener con un bajo riesgo de complicaciones. Sin embargo, algunos estudios han comunicado una incidencia elevada de estos eventos, como el estudio de Samkiri *et al.*, en el que reportaron una incidencia del 2,3% de hemorragias mayores con un 4,8% de episodios tromboembólicos venosos³⁴. Aún más curioso fue el hecho de que aquellos pacientes con niveles más elevados de dímero D al ingreso eran los que más frecuentemente desarrollarían una hemorragia mayor, si bien estos valores eran también predictores de padecer un evento tromboembólico venoso y de una mayor mortalidad, como han demostrado otros estudios. En otro estudio similar de pacientes consecutivos ingresados en un hospital, Patell *et al.* compararon las poblaciones de pacientes con COVID-19, según tuvieran o no un cáncer activo³⁵. Los pacientes sin cáncer tuvieron una

“

Se recomienda el uso de dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular para los pacientes hospitalizados con COVID-19

”

incidencia de eventos trombóticos del 18,2% y una tasa de hemorragias mayores del 20,8%, ambas a los 28 días, lo que vuelve a poner el foco en la alta frecuencia de eventos hemorrágicos. En los pacientes con cáncer activo y COVID-19, ambos eventos tenían una frecuencia similar a los pacientes con COVID-19 y sin cáncer, no así la mortalidad, que era lógicamente superior.

Uno de los hechos más relevantes de las determinaciones de laboratorio en los pacientes con COVID-19 es el hallazgo de que una mayoría de los pacientes presentan niveles anormalmente elevados de dímero D. De hecho, en una de las series de casos de 1.099 pacientes de las cohortes originales de China, se determinó que casi la mitad de los pacientes, un 46%, presentaban valores elevados de dímero D (>0,5 ng/mL) y que estos valores elevados eran más frecuentes en los pacientes con formas más graves de enfermedad³⁶. En otras series, también se comprobó que la mortalidad de los pacientes con COVID-19 era más frecuente en aquellos que, al ingreso hospitalario, tenían unos valores más altos de dímero D, determinándose en el análisis multivariante que aquellos con valores superiores a 1.000 ng/mL tenían una *odds ratio* (OR) o razón de posibilidades de morir hasta 18 veces superior que los que tenían valores inferiores (OR = 18,4; intervalo de confianza del 95%: 2,6-129)²⁸.

Sorprendentemente, en la COVID-19, se han relacionado más los valores de dímero D con la severidad (definida como un mayor fallo respiratorio y/o ingreso en la UCI, fundamentalmente por la necesidad de ventilación mecánica) y la mortalidad de la enfermedad que con las complicaciones de ETV. Uno de los primeros estudios que relacionaron ambos hechos fue el de Tang *et al.*, en el que, de los 183 pacientes consecutivos



Diversas sociedades médicas preconizan aumentar la dosis de tromboprofilaxis con HBPM en los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un evento de ETV



que ingresaron, murieron un 11,5%, siendo más frecuente en ellos unos valores de dímero D y de productos de la degradación del fibrinógeno (PDF) más elevados³⁷.

El mismo grupo de autores reportó los resultados del análisis de 449 pacientes con COVID-19 severo (no necesariamente ingresados en la UCI) del mismo hospital en el que 99 de ellos habían recibido tromboprofilaxis, fundamentalmente con HBPM. Los pacientes con unos valores más elevados de dímero D (concretamente, 6-8 veces superiores al límite superior de la normalidad) o que tenían criterios de SIC tenían una mayor mortalidad que el resto, pero esta se veía reducida en el caso de que se hubiera recibido HBPM¹⁰. Como valor añadido de este estudio, destaca haber realizado una comparación con pacientes sin COVID-19 con los mismos parámetros analíticos de dímero D y de SIC en los que, si bien se observó una leve tendencia a un aumento de la mortalidad en los valores elevados de dímero D, no se observó un beneficio de la tromboprofilaxis con HBPM, como en los pacientes con COVID-19.

El fracaso de la tromboprofilaxis farmacológica a las dosis estándar en la prevención de los eventos de ETV en los pacientes con COVID-19 ha llevado a especular con un aumento de dosis como medida de profilaxis. Diversas sociedades médicas y organizaciones internacionales preconizan un ajuste de la dosis de tromboprofilaxis (fundamentalmente de la HBPM) en aquellas situaciones en las que se considera que el paciente tiene un mayor riesgo de desarrollar un evento de ETV o incluso una enfermedad más severa.

La COVID-19 severa se ha visto pronosticada por diferentes valores de laboratorio, entre los que se incluyeron los PDF, los valores de interleucina-6, las

alteraciones en los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina activada, y sobre todo, de dímero D. Así, diferentes sociedades han propuesto una modificación de las dosis de tromboprofilaxis en virtud de los valores de determinados parámetros analíticos o de su variación (sobre todo del dímero D), con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes y eventualmente disminuir la incidencia de eventos de ETV, algo aún por demostrar de forma certera.

En esa escalada de la dosis de HBPM, se halla la denominada dosis “intermedia” (0,5 mg/kg de peso de enoxaparina cada 12 horas o equivalente), que algunas sociedades han promulgado en estas situaciones de COVID-19 con alta probabilidad de evolucionar hacia la gravedad, e incluso de la dosis “ajustada a peso”. Solo se han publicado algunas cohortes de pacientes, generalmente de hospitales individuales con un protocolo local de tromboprofilaxis, en los que se advierte de un efecto variable de las diferentes dosis de HBPM. El sesgo de indicación es insalvable en estos estudios, y ante la ausencia de resultados de los ensayos clínicos bien diseñados actualmente en marcha (NCT04409834, NCT04367831, NCT04360824, NCT04372589), no debería recomendarse tal aumento de dosis, máxime cuando se prescribe en un paciente con un riesgo de hemorragia, cuanto menos, no bajo.

Paciente con COVID-19 grave ingresado en la UCI

En un metaanálisis de los estudios que realizaban cribado indiscriminado de ETV a los pacientes ingresados en la UCI y en aquellos que solo se realizaba la aproximación diagnóstica ante la sospecha clínica, se determinó que la prevalencia de ETV era del 45,6 y del 18,7%, respectivamente en ambos grupos, con una estimación media ponderada de 22,7%³³. Estos valores eran aproximadamente tres veces superiores a los de los pacientes no ingresados en la UCI.

El estudio de Klok *et al.*, realizado con 184 pacientes consecutivos ingresados en la UCI de tres hospitales holandeses, fue el que alertó sobre la alta incidencia de eventos ETV (a los que sumó ictus isquémicos, infartos de miocardio y embolias arteriales sistémicas)⁶. Reportó un 31% de estos eventos, a pesar de que todos los pacientes recibían anticoagulación, al menos, a dosis profilácticas, y sugirieron en sus conclusiones la

posibilidad de aumentar la dosis de tromboprofilaxis en estos pacientes, a lo que llamaron dosis profilácticas altas, incluso en ausencia de ensayos clínicos. Otros estudios posteriores han reportado cifras similares de eventos de ETV incluso cuando se sigue una estrategia de cribado indiscriminado, con un 31% de eventos de ETV cuando incluso un 69% de los pacientes recibían dosis terapéuticas de anticoagulación³⁸.

En una cohorte de 2.773 pacientes ingresados, el 28% recibieron dosis terapéuticas de anticoagulación durante su estancia hospitalaria. Estos pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva con una mayor frecuencia que los que recibieron dosis no terapéuticas de anticoagulación o no recibieron anticoagulante alguno. Cuando se analizó la mortalidad en los pacientes sometidos a ventilación mecánica, esta era inferior en los pacientes con dosis terapéuticas durante su estancia en el hospital (8,1%) que en los no anticoagulados (29,8%, $p < 0,001$)³⁹.

La estrategia de anticoagular con dosis terapéuticas a los pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI actualmente no está basada en ningún resultado de ensayo clínico, sino en la extrapolación de los resultados de un estudio en pacientes críticos médicos y quirúrgicos con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) por sepsis, en los que la utilización de dosis más elevadas de HBPM o heparina no fraccionada redujo el número de complicaciones de ETV en comparación con la dosis profiláctica estándar; además, se identificó que el desarrollo de un SDRA se relacionaba de forma independiente con la aparición de eventos de ETV⁴⁰. Las dosis clasificadas como elevadas en este estudio eran aquellas superiores a 30 mg de enoxaparina dos veces al día o superior a 5.000 UI cada 8 horas de heparina no fraccionada, dosis que se parecen más a las denominadas actualmente “dosis intermedias” que a las verdaderamente dosis terapéuticas.

La prevalencia de hemorragias mayores en los pacientes ingresados en la UCI también ha sido infracomunicada, si bien cada vez se le da una mayor importancia, sobre todo, para poder calcular el beneficio clínico neto de utilizar tromboprofilaxis farmacológica con dosis elevadas. En algunas series, se ha comunicado hasta un 11% de hemorragias mayores en pacientes que recibían tromboprofilaxis a dosis estándar, pero en otras, se han indicado incluso casi el doble cuando se utilizaban mayoritariamente dosis terapéuticas de anticoagulación^{41,42}. Estos datos vuelven a poner en entredicho el beneficio

“

Son necesarios nuevos estudios que evalúen la validación de escalas predictivas para valorar la probabilidad de EP en la COVID-19, apoyadas por nuevos valores del dímero D

”

”

de utilizar las dosis más elevadas de anticoagulación en los pacientes ingresados en la UCI, y hace que muchos recomienden que solo se deban utilizar en el escenario de un ensayo clínico.

Como se ha comentado anteriormente, la mayor prevalencia de ETV en pacientes críticos con COVID-19 ingresados en la UCI parece sobrepasar el concepto de trombosis, o macrotrombosis, que hasta ahora se había considerado como fundamento fisiopatológico siguiendo la triada de Virchow. Estos episodios de ETV se han visto relacionados con una microtrombosis o inmunotrombosis que se relaciona más con la hipoxemia, el daño endotelial y la inflamación, y por ende, más con un episodio de trombosis pulmonar que de EP⁴³. De hecho, los pacientes con COVID-19 en los que se documenta una EP no suelen presentar una TVP en miembros inferiores, a diferencia del resto de pacientes sin COVID-19. En este contexto de la trombosis pulmonar, reconocido sobre todo en los pacientes críticos y/o ingresados en la UCI, aumentar la dosis de tromboprofilaxis de los anticoagulantes puede ser ineficaz, sobre todo porque esas dosis elevadas no son actualmente recomendadas para otras formas de microangiopatía³¹. De hecho, en las cohortes de pacientes, se han comunicado unas elevadas prevalencias de episodios de ETV, incluso en los pacientes que han recibido dosis elevadas de anticoagulantes.

A pesar de la ausencia de evidencia de alta calidad, la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) realizó una serie de recomendaciones en cuanto a la tromboprofilaxis y la anticoagulación de los pacientes críticos con COVID-19 ingresados en la UCI. En cuanto a la tromboprofilaxis, recomiendan una modificación de la dosis de enoxapa-

rina o bemiparina según el peso del paciente (<80 kg, 80-100 kg y >100 kg), algo que no está basado en ningún ensayo clínico previo. Además, defienden la utilización de dosis intermedias de HBPM (enoxaparina 1 mg/kg/día) en pacientes con valores de dímero D superior a 2.000 ng/mL, marcadores de inflamación elevados, necesidad de ventilación mecánica o la existencia de otros factores de riesgo trombotico y/o evolución a fracaso multiorgánico⁴⁴.

Tromboprofilaxis tras el alta hospitalaria en pacientes con COVID-19

La extensión de la tromboprofilaxis tras el alta hospitalaria en pacientes con COVID-19 debería seguir las mismas consideraciones de otros pacientes sin esta infección, dado que actualmente no se disponen de resultados de ensayos clínicos que aborden este tema. Los resultados de los ensayos clínicos disponibles en los que se incluyeron pacientes con enfermedad aguda, si bien demostró una disminución en la incidencia de la ETV, esta fue a expensas de una mayor tasa de hemorragias mayores, lo que anulaba el beneficio clínico neto de tal medida, determinándose un número necesario de pacientes a tratar para prevenir una TVP de 339, y de una ETV en general, de 239, con un número necesario de pacientes a dañar para producir una hemorragia mayor de 247⁴⁵.

A pesar de esta evidencia (o ausencia de la misma), en algunos documentos de consenso, se sugiere la posibilidad de considerar extender la tromboprofilaxis farmacológica en el domicilio del paciente en aquellos que, en situación de riesgo elevado de padecer una ETV, fundamentalmente con cáncer activo, con movilidad reducida y otros factores de riesgo, o con valores de dímero D elevado (2 veces el límite superior de la normalidad, siguiendo los criterios utilizados en el estudio APEX), siempre que el riesgo hemorrágico sea bajo⁴⁶.

Recomendaciones de sociedades médicas y organismos internacionales sobre profilaxis de ETV en pacientes con COVID-19

Durante las primeras semanas de la pandemia, el número de publicaciones indexadas en *PubMed* que tenían como palabras clave COVID-19 (o SARS-CoV-2)

y trombosis, llegó a ser incluso de dos diarias, lo que da idea del desconocimiento de su fisiopatología, su profilaxis y su tratamiento, además de, posiblemente, una relajación en las medidas de control de la calidad de los estudios a publicar. No obstante, esto no supone un impedimento para ser capaces de identificar la calidad de los estudios publicados y, por consiguiente, su utilidad en la vida real.

La dramática situación sanitaria de esas primeras semanas por la pandemia obligó a que cada organismo, e incluso cada hospital, ante la falta de una información fiable, contrastada y de calidad, emitiera unas recomendaciones que servían en realidad de una forma común de actuar, basadas generalmente más en aspectos fisiopatológicos extrapolados de otras enfermedades que en resultados de ensayos clínicos bien diseñados, de los que se adolecía.

Estas recomendaciones, que se pueden denominar de consenso, repasan diferentes aspectos de la profilaxis y el tratamiento de la ETV, así como las determinaciones de laboratorio, fundamentalmente del dímero D, con valor pronóstico. En las Tablas 4, 5 y 6, se resumen las recomendaciones de algunas sociedades y organizaciones nacionales e internacionales sobre diferentes aspectos de las determinaciones de laboratorio y la profilaxis en la COVID-19⁴⁷⁻⁵¹. Destaca cierta heterogeneidad en las recomendaciones, sobre todo en los aspectos más controvertidos, como son la utilización de los valores de dímero D o de otros parámetros clínicos o de laboratorio para modificar las dosis profilácticas de las HBPM.

Escalas de probabilidad clínica y utilidad de la determinación del dímero d en la sospecha diagnóstica de ETV en el paciente con COVID-19

En un escenario sin COVID-19, con la intención de obtener el máximo rendimiento diagnóstico mediante la selección de pacientes con una probabilidad suficiente de tener un evento de ETV, se han desarrollado diferentes escalas de predicción de probabilidad clínica pretest. Entre las destinadas a facilitar el diagnóstico de la TVP, destaca la escala simplificada de Wells, y para la EP, las escalas de Wells, de Ginebra y los criterios de exclusión de embolia pulmonar (PERC, *pulmonary*

Tabla 4. Recomendaciones sobre parámetros de laboratorio, profilaxis y tratamiento de la ETV en los pacientes con COVID-19⁴⁶⁻⁵⁰.

| Organismo | Monitorización de parámetros de laboratorio | Anticoagulación guiada por biomarcadores |
|-----------|---|--|
| ISTH-IG | El dímero D, el recuento plaquetar, el TP y el fibrinógeno, deben monitorizarse, pues sus alteraciones pueden identificar pacientes más graves para considerar tratamientos experimentales. | No se indica. |
| ISTH-SCC | Valores de dímero D >6 veces el LSN es predictor de ETV y de mal pronóstico. | Los valores de dímero D no deben guiar de forma aislada el régimen de anticoagulación. |
| ACC | El dímero D, el recuento plaquetar, el TP y el fibrinógeno, deben monitorizarse para identificar un empeoramiento de la coagulopatía. | El dímero D >2 veces el LSN puede sugerir que el paciente tiene un alto riesgo de desarrollar una ETV. |
| ACCP | No se indica. | No se indica. |
| SETH | El dímero D, la PCR, la IL-6, la ferritina y los linfocitos, deben medirse para valorar si presentan un alto riesgo tromboembólico. | |
| SEC-GTTC | El dímero D, la PCR, la IL-6, la ferritina y los linfocitos, deben medirse para valorar si presentan un alto riesgo tromboembólico. | Considerar HBPM a dosis intermedia si: <ul style="list-style-type: none"> - Dímero D es >6 veces el LSN; - O ≥ 2 parámetros proinflamatorios: la PCR >15, el dímero D > 3 veces el LSN, IL-6 >40 o ferritina >1.000 o linfopenia <800/μL; - O antecedentes de alto riesgo (ETV previa, patología isquémica arterial (cardíaca/vascular/neurológica); - O insuficiencia respiratoria refractaria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$; - O $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2 < 300$). |

ACC: American College of Cardiology; ACCP: American College of Chest Physicians; COVID-19: enfermedad por coronavirus del 2019; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FiO_2 : fracción inspiratoria de oxígeno en el aire inspirado; IG: *interim guidance*; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IL-6: interleucina-6; ISTH: *International Society of Thrombosis and Haemostasis*; LSN: límite superior de la normalidad; PaO_2 : presión arterial de oxígeno; PCR: proteína C-reactiva; SatO_2 : saturación de oxígeno; SCC: *Scientific and Standardization Committee*; SEC-GTTC: Sociedad Española de Cardiología-Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular; SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; TP: tiempo de protrombina.

embolism rule-out criteria) (Tablas 7 y 8)⁵²⁻⁵⁵. Ahora bien, dado que ninguna excluye de forma segura la existencia de una TVP o de una EP en un paciente determinado, deben utilizarse en combinación con la determinación del dímero D para mejorar su fiabilidad diagnóstica.

Se considera que los pacientes con una probabilidad clínica baja de padecer un evento de ETV pueden ser excluidos de realizar alguna prueba diagnóstica de imagen siempre que tengan una determinación normal de dímero D^{52,53}. Esta es su principal ventaja, su elevado valor predictivo negativo. Dado que los valores del dímero D se elevan de manera natural con la edad, la especificidad de este biomarcador disminuye en las personas mayores. Para mejorar la utilidad de

este parámetro en tales pacientes, se ha preconizado su determinación ajustada por la edad. Así, se estableció que la valoración de la positividad del dímero D debía ajustarse en las personas mayores de 50 años, definiéndose como umbral normal la edad del paciente multiplicada por 10⁵⁶. Con esta recodificación, el dímero D tiene más especificidad, manteniendo la sensibilidad, en las personas mayores de 50 años.

En los pacientes con COVID-19, los problemas del abordaje diagnóstico son varios. En primer lugar, la situación de aislamiento respiratorio y de contacto de los pacientes, que dificulta su movilidad para realizar pruebas, y la entrada de dispositivos en contacto con el paciente. Aunque la escala de Wells para la EP se ha

Tabla 5. Recomendaciones sobre parámetros de laboratorio, profilaxis y tratamiento de la ETV en los pacientes con COVID-19⁴⁶⁻⁵⁰.

| Organismo | Profilaxis de la ETV | Profilaxis al alta hospitalaria |
|-----------|--|--|
| ISTH-IG | HBPM a dosis estándar. | No se indica. |
| ISTH-SCC | HBPM o HNF. La HBPM a dosis intermedia se puede considerar en pacientes críticos de alto riesgo (50% respondedores) y en no críticos (30% respondedores). Las dosis se pueden modificar según el peso (aumentar la dosis un 50% en obesos), la trombopenia severa o el deterioro de la función renal. No se recomiendan dosis terapéuticas de anticoagulantes hasta tener resultados de ensayos clínicos. | La HBPM o los ACOD aprobados por la FDA para profilaxis al alta (rivaroxaban o betrixaban) a considerar en pacientes con alto riesgo de ETV. Duración: 14-30 días. No se recomienda la Aspirina® como fármaco para realizar la tromboprofilaxis. |
| ACC | Enoxaparina 40 mg/día o dalteparina 5.000 UI/día de preferencia sobre HNF 5.000/8-12 horas si el CICr < 30 mL/min. Solo algunos autores del panel consideran razonables dosis intermedias en lugar de terapéuticas. | Considerar la tromboprofilaxis extendida (hasta 45 días) si el dímero D > 2 veces el LSN y tiene bajo riesgo de sangrado. |
| ACCP | HBPM a dosis estándar. | Considerar en pacientes con bajo riesgo de sangrado si los datos futuros sugieren un beneficio clínico. |
| SETH | HBPM a dosis estándar. Se considerarán factores de mayor riesgo trombótico si presentan: <ul style="list-style-type: none"> Formas de COVID-19 graves: PCR > 150, dímero D > 1.500 ng/mL, ferritina > 1.000 ng/mL, linfopenia < 800/μL o IL-6 > 40 pg/mL; O dímero D > 3000 ng/mL; O antecedentes personales o familiares de ETV o personales de enfermedad trombótica arterial; O trombofilia biológica conocida; O cirugía reciente; O gestación; O terapia hormonal sustitutiva. Si presentan los factores de mayor riesgo trombótico se considerará utilizar dosis intermedias de HBPM. | Mantener la dosis de HBPM de profilaxis en los pacientes que deban permanecer encamados, con restricción en la deambulación o con persistencia de factores de mayor riesgo de trombosis, al menos, durante una semana o hasta que se consiga una adecuada movilidad. |
| SEC-GTTC | HBPM a dosis estándar. Considerar HBPM a dosis intermedia si: <ul style="list-style-type: none"> El dímero D > 6 veces el LSN; O ≥ 2 parámetros proinflamatorios: PCR > 15 mg/L, dímero D > 3 veces el LSN, IL-6 > 40 pg/mL o ferritina > 1.000 o linfopenia < 800/μL; O antecedentes de alto riesgo (ETV previa, patología isquémica arterial cardiaca/vascular/neurológica); O insuficiencia respiratoria refractaria (PaO₂/FiO₂ < 200 o SatO₂/FiO₂ < 300): | <ul style="list-style-type: none"> Fomentar la movilización precoz y deambular en el domicilio. Enoxaparina 40 mg/día o Bemiparina 3.500 UI/día durante 7-10 días, salvo en pacientes que precisen dosis anticoagulantes. |

ACC: American College of Cardiology; ACCP: American College of Chest Physicians; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; CICr: aclaramiento de creatinina; COVID-19: enfermedad por coronavirus del 2019; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno en el aire inspirado; FDA: Food and Drug Administration; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IG: interim guidance; ISTH: International Society of Thrombosis and Haemostasis; LSN: límite superior de la normalidad; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PCR: proteína C-reactiva; SatO₂: saturación de oxígeno; SCC: Scientific and Standardization Committee; SEC-GTTC: Sociedad Española de Cardiología-Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular; SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

Tabla 6. Recomendaciones sobre parámetros de laboratorio, profilaxis y tratamiento de la ETV en los pacientes con COVID-19⁴⁶⁻⁵⁰.

| Organismo | Tratamiento de la ETV | Duración del tratamiento |
|-----------|---|--------------------------|
| ISTH-IG | No se indican recomendaciones específicas. | No se indica. |
| ISTH-SCC | Puede aumentarse la dosis de profiláctica a intermedia a dosis terapéutica en pacientes sin ETV confirmado, pero con deterioro pulmonar o SDRA. | ≥3 meses. |
| ACC | Dosis terapéuticas de anticoagulantes, sin diferenciar entre ETV confirmado o sospechado. | No se indica. |
| ACCP | Pacientes con EP o TVP proximal. | ≥3 meses. |
| SETH | Pacientes con EP o TVP confirmadas. | 3-6 meses. |
| SEC-GTTC | En pacientes con ETV confirmado o sospechado, con HBPM a dosis anticoagulantes. | No se indica. |

ACC: American College of Cardiology; ACCP: American College of Chest Physicians; COVID-19: enfermedad por coronavirus del 2019; EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IG: *interim guidance*; ISTH: *International Society of Thrombosis and Haemostasis*; SCC: *Scientific and Standardization Committee*; SEC-GTTC: Sociedad Española de Cardiología-Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular; SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 7. Regla de predicción simplificada de Wells de trombosis venosa profunda de miembros inferiores⁵¹.

| Variable | Puntos |
|---|--------|
| Cáncer activo (tratamiento antineoplásico en los seis meses previos o en tratamiento paliativo) | 1 |
| Parálisis, paresia o inmovilización reciente del miembro inferior | 1 |
| Encamamiento reciente durante ≥3 días, cirugía mayor en las 12 semanas previas o anestesia regional | 1 |
| Dolor localizado en la distribución del sistema venoso profundo | 1 |
| Aumento de perímetro de todo el miembro inferior | 1 |
| Aumento del perímetro gemelar ≥3 cm en comparación con el miembro asintomático (medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial) | 1 |
| Edema con fovea en el miembro inferior sintomático | 1 |
| Venas superficiales colaterales (no varicosas) | 1 |
| Trombosis venosa profunda previa (documentada) | 1 |
| Diagnóstico alternativo al menos tan probable como la trombosis venosa profunda | -2 |
| Probabilidad | |
| Baja | ≤1 |
| Alta | ≥2 |

utilizado retrospectivamente en un estudio, hay que considerar que las escalas de predicción de probabilidad clínica no han estado diseñadas ni han sido validadas en el escenario de pacientes ingresados por COVID-19⁵⁷. Por otro lado, hay que tener en cuenta que más de un tercio de los pacientes presentan valores elevados de dímero D, lo que dificulta su papel en descartar eventos de ETV^{4,24-26,57}. Además, en cuanto a la EP, sus síntomas suelen superponerse con los síntomas de la neumonía

por COVID-19, por lo que la sospecha clínica de EP puede ser particularmente desafiante en pacientes hospitalizados con la enfermedad por COVID-19. Esto es de suma relevancia clínica, pues los pacientes con COVID-19 a menudo tienen hipoxemia severa, hipertensión pulmonar, debida a vasoconstricción pulmonar hipóxica o insuficiencia ventricular derecha, y una EP no diagnosticada puede resultar vitalmente determinante en estos pacientes^{7,58}.

Tabla 8. Reglas de predicción de embolia pulmonar⁵²⁻⁵⁴.

| Regla de Wells (versión simplificada) | Puntos |
|--|----------|
| EP o TVP previa | 1 |
| Frecuencia cardíaca ≥ 100 lpm | 1 |
| Cirugía o inmovilización en las cuatro semanas previas | 1 |
| Hemoptisis | 1 |
| Cáncer activo | 1 |
| Signos clínicos de TVP | 1 |
| Diagnóstico alternativo menos probable que EP | 1 |
| <i>Probabilidad clínica</i> | |
| EP improbable | 0-1 |
| EP probable | ≥ 2 |
| Criterios de Ginebra revisados | |
| EP o TVP previa | 1 |
| Frecuencia cardíaca 75-94 lpm | 1 |
| Frecuencia cardíaca >94 lpm | 2 |
| Cirugía o fractura en el mes anterior | 1 |
| Hemoptisis | 1 |
| Cáncer activo | 1 |
| Dolor en un miembro inferior | 1 |
| Dolor a la palpación en un miembro inferior y edema unilateral | 1 |
| Edad >65 años | 1 |
| <i>Probabilidad clínica</i> | |
| EP improbable | 0-2 |
| EP probable | ≥ 3 |
| Criterios PERC | |
| Edad <50 años | 1 |
| Frecuencia cardíaca <100 lpm | 1 |
| SpO ₂ $>94\%$ | 1 |
| No aumento de perímetro de miembro inferior | 1 |
| No hemoptisis | 1 |
| No cirugía ni traumatismo reciente | 1 |
| No antecedente de TVP ni de EP | 1 |
| No tratamiento hormonal | 1 |
| <i>Probabilidad clínica</i> | |
| EP improbable | 0 |
| EP probable | ≥ 1 |

EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; lpm: latidos por minuto; PERC: *pulmonary embolism rule-out criteria* (criterios de exclusión de embolia pulmonar); SpO₂: saturación parcial de oxígeno arterial; TVP: trombosis venosa profunda.

El uso de niveles elevados de dímero D en el escenario de COVID-19 para apoyar la sospecha clínica de EP (o para guiar distintas dosis de tromboprolifaxis) es

opuesto al uso convencional de dímero D para descartar este evento^{52,56,59}. La agrupación de los valores de dímero D por periodos, tal y como es la propia enfermedad por el SARS-CoV-2, podría ayudar a identificar distintos puntos de corte en función de las etapas propuestas de la enfermedad y proporcionaría orientación para su interpretación^{3,60}. En este sentido, un reciente trabajo analizó todos los parámetros analíticos agrupados por semanas desde el inicio de síntomas de COVID-19 que podrían relacionarse con la EP en pacientes ingresados con COVID-19. Se incluyeron 29 pacientes con EP y 63 sin EP que habían sido sometidos a una angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) por sospecha de EP. Solo el dímero D presentó diferencias estadísticamente significativas. Las medianas (rango intercuartílico) del dímero D resultaron significativamente superiores en los pacientes con EP en la segunda semana (2.010,7 [770,1-11.208,9] frente a 626,0 [374,0-2.382,2]; $p = 0,004$), en la tercera (3.893,1 [1.388,2-6.694,0] frente a 1.184,4 [461,8-2447,8]; $p = 0,003$) y en la cuarta (2.736,3 [1.202,1-8.514,1] frente a 1.129,1 [542,5-2.834,6]; $p = 0,01$). Cuando se analizaron las medianas (rango intercuartílico) de elevaciones del dímero D respecto a la semana previa, los pacientes con EP presentaron una elevación estadísticamente significativa superior que los pacientes sin EP en la segunda semana respecto a la primera (6,64 [3,02-23,05] frente a 1,57 [0,64-2,71], $p = 0,003$). El punto de corte óptimo (de acuerdo al índice de Youden) fue de 2,87, y su sensibilidad y especificidad, del 86 y el 80%, respectivamente⁶⁰.

La monitorización de los niveles de dímero D podría pues ayudar a seleccionar pacientes con COVID-19 con mayor riesgo de EP, en los que se debe abordar una alta sospecha clínica de EP. Debería evaluarse en el contexto de ensayos clínicos si los pacientes con valores más elevados han de recibir dosis más superiores de tromboprolifaxis. También es importante contar con herramientas clínicas para identificar a los pacientes ingresados en riesgo de desarrollar EP, a pesar de la profilaxis (aspecto no contemplado en las escalas existentes de predicción de probabilidad clínica pretest). Son necesarios nuevos estudios que evalúen la validación de escalas predictivas previas o generen el diseño de nuevas escalas específicas para valorar la probabilidad clínica de EP en el escenario de COVID-19, apoyadas por nuevos valores dinámicos del dímero D.

Puntos clave

- Existe una evidencia sólida de un estado de hipercoagulabilidad asociado de COVID-19.
 - Esta asociación implica un incremento de los eventos de ETV asociados a la COVID-19, especialmente en el paciente crítico.
 - Los valores de dímero D son frecuentemente elevados en estos pacientes y se han relacionado con un peor pronóstico.
 - La utilidad del dímero D, en cuanto al diagnóstico de eventos de ETV, aisladamente o asociado a escalas de predicción de probabilidad clínica pretest, requiere nuevos estudios.
 - La tromboprofilaxis deberá valorarse en todos los pacientes ingresados, inicialmente a las dosis estándar de profilaxis en pacientes médicos, hasta que no se disponga de resultados de ensayos clínicos bien diseñados, actualmente activos.
 - El tratamiento de la ETV en pacientes con COVID-19 deberá realizarse en los pacientes con diagnóstico objetivo, si bien se podría plantear en los casos de deterioro respiratorio sin otra causa alternativa.
-

Bibliografía

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
- World Health Organization. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. March 12th, 2020. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Geneva: WHO; 2020. Disponible en <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19---12-march-2020> (consultado el 23 de noviembre).
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-7.
- Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pautz C, Collange O, *et al.* Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology.* 2020;296:E189-91.
- Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology.* 2020;296(3):E186-8.
- Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1995-2002.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta KA, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2021436. [Online antes de impresión].
- 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(5):1094-9.
- Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci.* 2018;23:1060-81.
- Dimitrios Giannis D, Ziogas IA, Giannid 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.
- Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, *et al.* Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):277-87.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, *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):1738-42.
- Gustafson D, Raju S, Wu R, Ching C, Veitch S, Rathnakumar K, *et al.* Overcoming Barriers: The Endothelium As a Linchpin of Coronavirus Disease 2019 Pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(8):1818-29.
- Guervilly C, Burtsey S, Sabatier F, Cauchois R, Lano G, Abdili E, *et al.* Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID-19. *J Infect Dis.* 2020;222(11):1789-93.
- Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133(9):906-18.
- Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):231-41.
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970-5.
- 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.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.
- Verdechia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Int Med.* 2020;76:14-20.
- Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1511-3.
- Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, *et al.* Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25884. [Online antes de impresión].
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876-8.
- Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, Jin J, *et al.* The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res.* 2020;192:3-8.
- Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1989-94.
- 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.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, *et al.* A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2450-7.
- Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, *et al.* Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011;140(3):706-14.
- 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.
- Páramo JA, Lecumberri R. Nuevos mecanismos en la trombosis venosa: inmunotrombosis. *Med Clin.* 2019;153(2):78-81.
- Nopp S, Molk F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;25(7):1178-91.

34. Al-Samkiri H, Leaf RSK, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, *et al.* COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500.
35. Patell R, Bogue T, Bindal P, Koshy A, Merrill M, Aird WC, *et al.* Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2349-57.
36. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
37. 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.
38. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsalliert JM, Ramakers M, Auvray M, *et al.* High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743-6.
39. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, *et al.* Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):122-4.
40. Hanify JM, Dupree LH, Johnson DW, Ferreira JA. Failure of chemical thromboprophylaxis in critically ill medical and surgical patients with sepsis. *J Crit Care.* 2017;37:206-10.
41. Desborough MJR, Doyle AJ, Griffiths A, Retter A, Breen KA, Hunt BJ. Image-proven thromboembolism in patients with severe COVID-19 in a tertiary critical care unit in the United Kingdom. *Thromb Res.* 2020;193:1-4.
42. Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24(1):275.
43. Cattaneo M, Bertinato EM, Bircocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, *et al.* Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost.* 2020;120(8):1230-2.
44. Díaz E, Amézaga-Menéndez R, Vidal-Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano-Lázaro A, *et al.* Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). *Med Intensiva.* 2020;0210-5691(20)30247-3. [Online antes de impresión].
45. Dentali F, Mumoli N, Prisco D, Fontanella A, di Minno MN. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost.* 2017;117(3):606-17.
46. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, *et al.* Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2016;375(6):534-44.
47. 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.
48. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, *et al.* Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-65.
49. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, *et al.* Prevention, diagnosis and treatment of VTE in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-63.
50. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. [Internet]. En: Covid-19.seth.es. SETH; 2020. [Actualizado el 29 Abr 2020]. [Fecha de acceso: 9 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19>
51. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliú A, Ruiz-Nodar JM, *et al.* Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(9):749-57.
52. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, *et al.* Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349(13):1227-35.
53. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, *et al.* Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):229-34.
54. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, *et al.* Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2131-6.
55. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, *et al.* Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):772-80.
56. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola VP, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
57. Whyte MB, Kelly PA, González E, Arya R, Roberts LN. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;195:95-99.
58. 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;18(6):1421-4.
59. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, *et al.* Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):98-107.
60. Cerdà P, Ribas J, Iriarte A, Mora-Luján JM, Torres R, del Río B, *et al.* Blood test dynamics in hospitalized COVID-19 patients: potential utility of D-dimer for pulmonary embolism diagnosis. *Plos One* 2020 (in press).

