

**Embolia pulmonar o trombosis pulmonar *in situ* en coagulopatía asociada a COVID-19 neumónico grave: ¿tiene algún rol la trombólisis sistémica?**

Recientemente, Thachil y col. propusieron una nueva clasificación multimodal de la coagulopatía asociada a la enfermedad neumónica grave por Coronavirus 2019 (CAC) que tiene implicancias clínicas respecto al tratamiento antitrombótico. El estadio 3 de la CAC, muy común en el paciente críticamente enfermo, se caracteriza por un alto riesgo de desarrollar complicaciones graves, como consecuencia del estado proinflamatorio continuo. Esta situación produce la activación descontrolada de trombina, perpetuada en un círculo vicioso con trombosis *in situ* a nivel arterial y arteriolar pulmonar. De este modo, resulta una microangiopatía trombótica local-regional, habitualmente en el lecho pulmonar, que lleva a desenlaces catastróficos<sup>1, 2</sup>.

Algunos investigadores han propuesto que en los estadios 2 y 3 de la CAC se lleven a cabo otras intervenciones respecto al tratamiento antitrombótico, incluyendo el uso de trombólisis sistémica. Wang y col. observaron mejoría en los índices de oxigenación cuando administraron dosis bajas de alteplasa (total de 45-50 mg IV en 24 horas) a pacientes con CAC y síndrome de distrés respiratorio del agudo (SDRA) grave. Sin embargo, estos resultados fueron transitorios, y los autores propusieron repetir las terapias de reperfusión, lo que incrementa el riesgo de hemorragia mayor, particularmente intracraneana, con mortalidad muy elevada (33%)<sup>3</sup>. Estos datos deben analizarse con cautela, pues los ensayos clínicos de trombólisis sistémica en tromboembolia pulmonar de riesgo alto e intermedio-alto no han tenido resultados categóricamente positivos, sobre todo en cuanto a la mortalidad atribuida a embolia pulmonar<sup>4, 5</sup>.

Dado que los mecanismos patobiológicos trombotogénicos implicados en la CAC son complejos y hasta ahora

pobremente entendidos, es difícil distinguir *in vivo* entre embolia pulmonar y trombosis pulmonar. Para ello se requieren técnicas de necropsia modernas que permitan establecer mecanismos complejos de hipercoagulabilidad. Actualmente, se sostiene la hipótesis de una invasión viral directa a las células endoteliales que produciría una endotelopatía (endotelitis) que, a su vez, activaría la cascada de coagulación por múltiples vías a nivel pulmonar y extrapulmonar<sup>6</sup>.

Creemos que los anticoagulantes con efectos pleiotrópicos, como las heparinas, pueden jugar un papel importante en el esquema terapéutico. Se aguardan los resultados de ensayos clínicos prospectivos que comparan diferentes estrategias antitrombóticas en pacientes con CAC para conocer el beneficio clínico neto en la morbimortalidad sin efectos adversos graves<sup>7</sup>.

El uso empírico a manera de rescate "*off-label*" de la trombólisis sistémica no está basado en evidencia sólida, sobre todo en el contexto de la CAC con SDRA, tal como ha sido utilizado en embolia pulmonar masiva de alto riesgo con inestabilidad hemodinámica<sup>8</sup>. Uno de los efectos adversos más temidos de esta estrategia es la ocurrencia de hemorragia mayor, en especial hemorragia alveolar difusa, dado que el perfil hemorrágico en SARS-CoV-2 representa aún un interrogante.

El ensayo clínico STARS en pacientes con COVID-19 complicado con SDRA es un estudio fase IIa controlado y aleatorizado que evaluará la eficacia y seguridad de alteplasa IV en 3 brazos que compararán una rama control y otras dos con distintas dosis de alteplasa IV (NCT-04357730). El objetivo primario será la evaluación de la mejoría del índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en las 48 horas posteriores a la aleatorización. Este estudio incluirá un total de 50 pacientes y, en caso de observarse beneficio o daño significativo, se marcará la pauta para continuar o no a un estudio fase III<sup>9, 10</sup>. Hasta contar con evidencia más

robusta no es recomendable el uso rutinario de trombólisis sistémica en CAC y SDRA.

Mateo Porres-Aguilar<sup>1</sup>, Gustavo A. Heresi<sup>2</sup>, Javier E. Anaya-Ayala<sup>3</sup>, Oscar A. Iznaola<sup>4</sup>, David Jiménez<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Division of Adult Thrombosis Medicine, Centre of Excellence in Thrombosis and Anticoagulation Care (CETAC) at Jewish General Hospital, Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canadá,

<sup>2</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA, <sup>3</sup>Departamento de Cirugía, Sección de Cirugía Vasculay y Terapia Endovascular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México, <sup>4</sup>Division of Renal Medicine, Baptist and Methodist Hospitals Healthcare Network, San Antonio, Texas, USA, <sup>5</sup>Medicina Respiratoria, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá (IRYCIS), Madrid, España

e-mail: mporres1980@gmail.com y mateo.porres@mail.mcgill.ca

1. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 induced coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 10.1002/rth2.12372. doi:10.1002/rth2.12372. Epub ahead of print.
2. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of COVID-19 induced coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023-6.
3. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1752-5.
4. Teleb M, Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, Rodriguez-Castro C, Porres-Muñoz M, Mukherjee D. Potential role of systemic thrombolysis in acute submassive intermediate risk pulmonary embolism: review and future perspectives. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016; 10: 103-10.
5. Jimenez D, Martin-Saborido C, Muriel A, et al. Efficacy and safety outcomes of recanalisation procedures in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis. *Thorax* 2018; 73: 464-71.
6. 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; M20-2003. doi: 10.7326/M20-2003. Online ahead of print.
7. ClinicalTrials.gov. En: [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/term=heparins+in+COVID-19](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/term=heparins+in+COVID-19); consultado mayo 2020.
8. Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, Mukherjee D, Tapson VF. Pulmonary embolism response teams in the challenging era of venous thromboembolism associated with COVID-19. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; S2213-333X(20)30320-6. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.04.032. Online ahead of print.
9. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: Review and implications for future research. *Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1713152. Epub ahead of print.
10. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, et al. Study of alteplase for respiratory failure in SARS-Cov2/COVID-19: Study design of the phase IIa STARS Trial. *Res Pract Thromb Haemost* 2020. 10.1002/rth2.12395. doi: 10.1002/rth2.12395. Epub ahead of print.