

## INCIDENCIA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SECUNDARIO A COVID-19, BAJO TROMBOPROFILAXIS CON DOSIS INTERMEDIA DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

MARTÍN HUNTER<sup>1</sup>, MARÍA FERNANDA LURBET<sup>1</sup>, JOSEFINA PARODI<sup>2</sup>, FLORENCIA MANDÓ<sup>2</sup>,  
IGNACIO BONELLI<sup>1</sup>, PABLO O. RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, IGNACIO LÓPEZ SAUBIDET<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Terapia Intensiva, <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** A pesar de la tromboprofilaxis estándar, el diagnóstico de trombosis es común en pacientes críticos con COVID-19. El objetivo del presente estudio fue evaluar la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con neumonía grave por COVID-19 con requerimientos de asistencia respiratoria mecánica, bajo tromboprofilaxis química con dosis intermedia (1 mg/kg/día) de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina). Se trató de un estudio unicéntrico, descriptivo y de corte transversal de datos recopilados en forma prospectiva. Se realizó búsqueda activa y sistemática de TVP en miembros inferiores (o en confluente yúgulosubclavio en su defecto) mediante doppler venoso cada 7 días. Se continuó con la evaluación por doppler semanal hasta la finalización de la ventilación mecánica, el cumplimiento de los 28 días de internación en unidad de cuidados intensivos, el fallecimiento o la suspensión de la tromboprofilaxis con enoxaparina por cualquier causa. Se incluyeron 46 pacientes. Se realizó diagnóstico de TVP en 5 (3 en miembros inferiores y 2 en confluente yúgulosubclavio). Tres diagnósticos de TVP fueron asociados a la presencia de catéter venoso central (2 en miembros inferiores y 1 en el confluente yúgulosubclavio), dos fallecieron durante el seguimiento por causas vinculadas al síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) pero no por eventos trombóticos o de sangrado mayor. En todos los casos, los eventos trombóticos fueron asintomáticos. En nuestra serie de pacientes con SDRA moderado/grave secundario a neumonía por COVID-19, la incidencia de TVP fue del 10.9% en aquellos bajo tromboprofilaxis con dosis intermedia (1 mg/kg/día) de enoxaparina.

**Palabras clave:** COVID-19, síndrome de distrés respiratorio agudo, trombosis venosa, heparina de bajo peso molecular

**Abstract** *Deep venous thrombosis incidence in patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome, under intermediate dose of chemical thromboprophylaxis.* Despite standard thromboprophylaxis, venous thrombosis is common in critically ill patients with COVID-19. The objective of this study was to evaluate deep venous thrombosis (DVT) incidence in patients with severe COVID-19 pneumonia with mechanical ventilation requirements under intermediate dose of chemical thromboprophylaxis (1 mg/kg/day of enoxaparin). This was a single-center, descriptive, cross-sectional study of prospectively collected data. An active and systematic protocol with venous doppler was carried out for DVT diagnosis in lower limbs (or in jugulo-subclavian venous confluence) every 7 days. Weekly doppler evaluation was continued until the end of mechanical ventilation, up to 28 days of intensive care unit admission, until death or until the thromboprophylaxis suspension for any cause. Forty-six patients were included. DVT was diagnosed in 5 (3 in lower limbs and 2 in jugulo-subclavian confluence). In 3 cases, DVT was catheter-related (2 in lower limbs and 1 in jugulo-subclavian confluence), 2 died during follow-up due to acute respiratory distress syndrome (ARDS) complications without thrombotic events or major bleeding. All thrombotic events were asymptomatic. In our series of patients with moderate/severe COVID-19 ARDS, DVT incidence was 10.9% under thromboprophylaxis with intermediate dose (1 mg/kg/day) of enoxaparin.

**Key words:** COVID-19, acute respiratory distress syndrome, venous thrombosis, low-molecular-weight heparin

### PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- A pesar de la tromboprofilaxis estándar, el diagnóstico de trombosis venosa es común en pacientes críticos con neumonía por COVID-19.
- Sin embargo, existen escasos datos en la literatura específicamente acerca de la incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes con SDRA.

### Contribución al conocimiento actual

- Nuestra serie prospectiva de pacientes con SDRA moderado/grave secundario a neumonía por COVID-19 bajo requerimientos de ventilación mecánica y tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular a dosis intermedias (1 mg/kg/día), sometidos a una búsqueda activa y sistemática de trombosis venosa profunda mediante doppler venoso semanal, mostró una incidencia del 10.9%.

Desde el inicio de la pandemia en 2020 causada por el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), varios estudios observacionales han demostrado tasas altas de tromboembolismo venoso en pacientes en cuidados críticos con diagnóstico de enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19)<sup>1-11</sup>. Si bien la infección por SARS-CoV-2 suele cursar de forma asintomática o leve, en los casos graves suele asociarse a una respuesta inflamatoria sistémica muy intensa vinculada al desarrollo del síndrome de distrés respiratorio (SDRA), falla multiorgánica y estado protrombótico.

A pesar de la tromboprofilaxis estándar, el diagnóstico de trombosis es común en pacientes críticos con COVID-19<sup>12</sup>. Si bien los informes son heterogéneos, la tasa de eventos trombóticos de cualquier tipo en internados por COVID-19 ronda aproximadamente el 16%, variando desde 11% en internados en sala hasta 29% en el ámbito de la terapia intensiva<sup>13</sup>. Sin embargo, existen escasos datos en la literatura específicamente acerca de la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con SDRA grave secundario a COVID-19, principalmente producto de la falta de un protocolo de búsqueda sistemática en las unidades de cuidados críticos.

La ecografía multimodal al pie de la cama, gracias a sus múltiples aplicaciones en cuidados críticos en pacientes con COVID-19<sup>14</sup>, permite la identificación de TVP de forma relativamente simple, no invasiva, a un costo bajo, ahorrando traslados innecesarios fuera de la unidad de cuidados críticos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la incidencia de TVP en pacientes con neumonía grave por COVID-19 con requerimientos de asistencia respiratoria mecánica (ARM), bajo tromboprofilaxis química con dosis de 1 mg/kg/día de heparina de bajo peso molecular.

## Materiales y métodos

Este es un estudio descriptivo, unicéntrico, y de corte transversal, de datos recopilados de forma prospectiva.

Todos los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de nuestro centro desde el 1 de junio al 30 de noviembre del 2020 (período coincidente con la primera ola de la epidemia por COVID-19 en nuestro país) y del 1 de abril al 31 de julio del 2021 (segunda ola) fueron evaluados para determinar su elegibilidad. Se incluyeron aquellos con infección por SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio (resultado positivo de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real, obtenida de un hisopado nasofaríngeo o aspirado traqueal) que desarrollaron SDRA moderado o grave según la definición de los criterios de Berlín<sup>15</sup>.

El manejo clínico siguió las guías de práctica clínica de nuestra institución. Las mismas incluían como estándar de cuidado la utilización de dosis intermedias (1 mg/kg/día) de heparina de bajo peso molecular como tromboprofilaxis acorde a la evidencia disponible al momento de la confección del estudio. Se consideró para el análisis a los pacientes que recibieron la profilaxis antitrombótica mencionada durante los primeros 28 días de internación.

Del total de internados en los períodos mencionados, no se tuvieron en cuenta para el análisis los de edad menor a 18 años, aquellos con suspensión de las medidas de soporte vital, los que no requirieron ventilación mecánica invasiva y los que presentaban alguna contraindicación para recibir enoxaparina como tromboprofilaxis (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min, obesidad mórbida o alteración de los tiempos de la coagulación).

Para la recolección de datos se utilizó un formulario electrónico de informe de casos (herramientas de captura de datos electrónicos REDCap<sup>16</sup>) alojado en el Instituto Universitario CEMIC. La información relativa a datos demográficos, antropométricos y clínicos (comorbilidades<sup>17</sup>, puntajes de gravedad<sup>18</sup>, signos vitales, pruebas de laboratorio incluyendo análisis de gases en sangre y presencia o no de catéter venoso central) se recogió el día del ingreso a la UCI.

Luego de la inclusión, se realizó una ecografía doppler venosa de miembros inferiores (con evaluación de vasos ilíacos, femorales y poplíteos) inicial dentro de los 7 días del ingreso a UCI. En las situaciones en que los miembros inferiores no pudieron ser adecuadamente evaluados (obesidad mórbida o edema extenso a nivel muscular y subcutáneo) se realizaron ecografías doppler a nivel del confluente yugulo-subclavio y venas axilares, con el fin de diagnosticar TVP de miembros superiores. Se continuó con la evaluación por doppler semanal cada 7 días hasta la finalización de la ventilación mecánica, el cumplimiento de los 28 días de internación en UCI, el fallecimiento o la suspensión de la tromboprofilaxis con enoxaparina por cualquier causa (ej.: requerimientos de hemodiálisis o indicación de anticoagulación). Todos los estudios ecográficos fueron realizados por operadores experimentados.

Finalmente, se registraron los siguientes eventos: diagnóstico de TVP, retiro de ventilación mecánica, supervivencia en UCI y sangrado clínicamente significativo (definido como aquel clínicamente evidente con inestabilidad hemodinámica, disminución de 2 gr/dL de la hemoglobina, requerimiento de transfusión de 2 o más unidades de glóbulos rojos o incapacidad en subir el valor de la hemoglobina inicial al menos hasta una cifra dada por el número de unidades transfundidas menos 2).

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional.

## Resultados

Se incluyeron 46 pacientes. Las variables continuas se presentan como medianas y [rangos intercuartil] y las categóricas como frecuencias (porcentajes).

La Tabla 1 resume las características clínicas y demográficas al ingreso a UCI y sus resultados clínicos. El 65% fueron hombres y la mediana de la edad fue 62.5 [58.75-73.25] años. La mediana de los puntajes SOFA y APACHE II al momento de ingreso a UCI era 3 [3-5.75] y 11 [8.5-12], respectivamente. La gravedad del SDRA fue moderada en el 45.7% y grave en el 54.3% de los casos. Dos pacientes fallecieron dentro de los 28 días del seguimiento.

Se realizó diagnóstico de TVP en 5 pacientes, 3 de ellos se evidenciaron en doppler de miembros inferiores mientras que los 2 restantes, en confluente yúgulo-subclavio. Tres diagnósticos de TVP fueron asociados a la presencia de catéter venoso central (2 en miembros inferiores y 1 en el confluente yúgulo-subclavio). Solo 1 paciente tuvo un sangrado mayor clínicamente significativo (hemotórax en contexto de colocación de un acceso venoso central subclavio). Dos fallecieron durante el seguimiento por causas vinculadas al SDRA por COVID-19 pero no por eventos trombóticos o de sangrado mayor. En todos los casos, los eventos trombóticos fueron asintomáticos.

La Tabla 2 resume los eventos y hallazgos de los doppler realizados en los 46 pacientes incluidos.

## Discusión

Los resultados de nuestra serie mostraron que la incidencia de TVP en neumonía grave por COVID-19 con requerimientos de ARM, bajo tromboprofilaxis química

TABLA 1.– Características de los 46 pacientes incluidos en el estudio

Variables	Resultados
Hombres, n (%)	30 (65)
Edad (años)	62.5 [58.7-73.2]
Puntaje CHARLSON <sup>a</sup>	1 [0-2]
Puntaje SOFA <sup>a</sup>	3 [3-5.7]
Puntaje APACHE II <sup>a</sup>	11 [8.5-12]
Gravedad SDRA, n (%)	
Leve	0 (0)
Moderada	21 (45.7)
Grave	25 (54.3)

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II

Los datos están expresados tanto como frecuencias (porcentajes) como medianas [rango intercuartil]

<sup>a</sup>Valores referidos al momento de la internación en UCI

TABLA 2.– Resultados de los eventos y hallazgos de los doppler realizados en los 46 pacientes incluidos

Variables	Resultados
TVP	5
MMII	3 (asociada a catéter = 2)
CYS	2 (asociada a catéter = 1)
Sangrado mayor	1
Mortalidad en UCI <sup>a</sup>	2

TVP: trombosis venosa profunda; MMII: miembros inferiores; CYS: confluente yúgulo-subclavio; UCI: unidad de cuidados intensivos. Los datos están expresados como frecuencias

<sup>a</sup>Las causas de muerte no estuvieron vinculadas a eventos tromboembólicos o de sangrado

con heparina de bajo peso molecular (dosis 1 mg/kg/día) fue de 10.9%. La tasa de sangrado mayor asociado al uso rutinario de tromboprofilaxis con heparina fue extremadamente baja (2.2%).

La prevalencia de TVP en pacientes cursando neumonía grave por COVID-19 bajo ARM es muy variable. En general, estos estudios se basan principalmente en informes de tromboembolismo pulmonar (TEP). En muchos casos, los eventos de TEP ocurren en ausencia de evidencia de TVP como fuente embólica, lo cual podría valerle de la hipótesis de trombosis *in situ* en el lecho pulmonar, asociado a la enfermedad por COVID-19. Además, la mayoría de los casos de TEP surgen de estudios retrospectivos y, en muchos casos, pese a la indicación de tromboprofilaxis<sup>20</sup>. No obstante, en dichos informes comúnmente los diagnósticos de TEP se realizaron en las primeras 24-48 h, sugiriendo que estos eventos ocurrieron antes del inicio de la tromboprofilaxis.

En la publicación reciente del grupo argentino de estudio SATICOVID<sup>21</sup>, la incidencia de TVP reportada fue considerablemente menor (3%) aunque este reporte se basa en informes retrospectivos de múltiples centros sin protocolos de detección activa por doppler por lo que es probable que haya subdiagnóstico de fenómenos trombóticos asintomáticos. Por otra parte, los trabajos de Klok<sup>5</sup> y Middeldorp<sup>9</sup> realizados en UCIs de Países Bajos, tuvieron una incidencia de complicaciones trombóticas mucho mayor (entre 31% y 42%) bajo profilaxis antitrombótica habitual según los regímenes utilizados en sus hospitales (nadroparina 2850 IU una vez al día o 5700 IU en pacientes con un peso mayor o igual a 100 kg). Estos hallazgos sugieren fuertemente la utilización de profilaxis en dosis intermedias (o altas), incluso en ausencia de estudios clínicos aleatorizados.

Resulta evidente que la indicación de una tromboprofilaxis adecuada y temprana es mandatorio para reducir la incidencia de eventos trombóticos en pacientes con cuadros graves de COVID-19. Existe consenso en las distintas sociedades científicas acerca de la indicación de rutina

de tromboprofilaxis química con heparina de bajo peso molecular diario o con heparina sódica dos veces al día y, de existir contraindicación para los mismos, profilaxis mecánica<sup>22</sup>. Asimismo, consideramos que la aplicación de medidas generales, tales como la movilización frecuente y precoz de los pacientes y el recambio o retiro de los accesos venosos centrales de manera oportuna, pueden contribuir con la baja incidencia de eventos trombóticos.

Si bien la búsqueda rutinaria de TVP en contexto de pacientes con SDRA asociado a COVID-19 grave con ARM no es una práctica recomendada actualmente, su incidencia se encuentra asociada a un aumento de mortalidad. El grupo de Zhang y col. plantea el rastreo de TVP orientado a pacientes de alto riesgo, definidos por un puntaje en la escala CURB-65 > 2, un puntaje en la escala de predicción de Padua > 3 y un dímero D > 1.0 ug/ml<sup>23</sup>.

Dentro de las fortalezas de nuestro trabajo, destacamos la búsqueda activa y sistemática mediante ecografía de doppler de TVP de forma prospectiva. En cuanto a las limitaciones, no contamos con un grupo control comparativo, además de ser el trabajo de un solo centro y con menos de 50 pacientes.

En conclusión, en nuestra serie de pacientes con SDRA moderado/grave secundario a neumonía por COVID-19, la incidencia de TVP fue del 10.9% en aquellos bajo tromboprofilaxis con dosis intermedias (1 mg/kg/día) de enoxaparina, con solo 1 evento de sangrado mayor asociado al uso de la misma. Estos resultados deben ser tomados con cautela y validados en estudios comparativos y multicéntricos.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- 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: 1421-4.
- Zhang L, Feng X, Zhang D, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID19) in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation* 2020; 142: 114-28.
- Ren B, Yan F, Deng Z, et al. Extremely high incidence of lower extremity deep vein thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation* 2020; 142: 181-3.
- Trigonis RA, Holt DB, Yuan R, et al. Incidence of venous thromboembolism in critically ill coronavirus disease 2019 patients receiving prophylactic anticoagulation. *Crit Care Med* 2020; 48: e805-8.
- Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-7.
- Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48: e783-90.
- Hippensteel JA, Burnham EL, Jolley SE. Prevalence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19. *Br J Hematol* 2020; 190: e134-7.
- Criel M, Falter M, Jaeken J, et al. Venous thromboembolism in SARS-CoV-2 patients: only a problem in ventilated ICU patients, or is there more to it? *Eur Respir J* 2020; 56: 2001201.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1995-2002.
- Marone EM, Rinaldi LF. Upsurge of deep vein thrombosis in patients affected by COVID-19: preliminary data and possible explanations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8: 894-5.
- 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. *Intens Care Med* 2020; 46: 1089-98.
- Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Munoz E, Ordieres-Ortega L, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res* 2020; 192: 23-6.
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City Health System. *J Am Med Assoc* 2020; 324: 799-801.
- Hussain A, Via G, Melniker L, et al. Multi-organ point-of-care ultrasound for COVID-19 (PoCUS4COVID): international expert consensus. *Crit Care* 2020; 2: 702.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *J Am Med Assoc* 2012; 307: 2526-33.
- Paul A. Harris, Robert Taylor, Robert Thielke, et al., Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, *J Biomed Inform* 2009; 42: 377-81.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
- Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-800.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
- Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14.
- Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, et al.; SATI-COVID-19 Study Group. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 989-98.
- Bikdeli 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: 2950-73.
- Zhang L, Feng X, Zhang D, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation* 2020; 142: 114-28.