

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MEDICO Y CIRUJANO
COMISION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**



**“INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA COMO TRATAMIENTO DE FASE
AGUDA EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ASOCIADA A
COVID 19”**

TESIS

**PRESENTADA A LAS AUTORIDADES DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN
MARCOS**

POR

**WANELFER EDISON BALTAZAR GONZALEZ
PREVIO A CONFERIRSELE EL TITULO DE MEDICO Y CIRUJANO EN EL GRADO DE
LICENCIATURA.**

ASESOR

**DR. CARLOS ARNULFO GONZALEZ JUACHIN
CIRUJANO GENERAL Y VIDEO LAPAROSCOPISTA, COLEGIADO NO. 13,597**

REVISOR

**DRA. GLORIA BONIFILIA FUENTES OROZCO
PEDIATRA, COLEGIADO 22,204**

COORDINADOR DE COTRAG

**PhD.Dr. JUAN JOSÉ AGUILAR SANCHEZ
EXPERTO EN INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN
COLEGIADO: 2,343**

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”
SAN MARCOS, MARZO DE 2025**

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

DIRECTOR:	MsC. Juan Carlos López Navarro
SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:	Licda. Astrid Fabiola Fuentes M.
REPRESENTANTE DOCENTE:	Ing, Agr. Roy Walter Villcacinda M.
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Br. Luis David Corzo Rodríguez

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COORDINACION

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Académico
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador Carrera de Técnico Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo Con Orientación En Agricultura Sostenible
Lic. Heliuv Edilzar Vasquez Navarro	Coordinador Carrera De Pedagogía y Ciencias De La Educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz	Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura.
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador Carrera de Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura.
Lic. Mauro Estuardo Hernández Ramírez	Coordinador Carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en ciencias Jurídicas y Sociales.
Dr. Byron Geovani García Orozco	Coordinador Carrera de Médico y Cirujano.

Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía Extensión San Marcos.
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora Extensión Malacatán
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinadora Extensión Tejutla.
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador Extensión Tacaná.
PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Instituto de Investigaciones del CUSAM
Lic. Mario René Requena	Coordinador de Área de Extensión.
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador Carrera de Ingeniería Civil.
Lic. Carlos Edelmar Velázquez González	Coordinador Carrera de Contaduría Pública.
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador Carrera de Profesorado Bilingüe Intercultural.
Lic. Yobani Alberto Cux Chan	Coordinador carreras sociología, ciencias políticas y relaciones internacionales

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO**

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

COORDINADOR DE LA CARRERA	Dr. Byron Geovani García Orozco.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS BASICA	Ing. Genner Alexander Orozco González
COORDINACIÓN DE CIENCIAS SOCIALES	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN	PhD. Dr. Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS CLINICAS	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco.

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

PRESIDENTE

PhD. Dr. Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez

SECRETARIA

Licda. María Elisa Escobar Maldonado

SECRETARIO

Ing. Genner Alexander Orozco González

Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz

Dra. María Elena Solórzano

Dra. María Rebeca Bautista Orozco

Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez

Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor

Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez

Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez

Ing. Agr. Roy Walter Villacinda M.

Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez

Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco

Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco

Dr. José Manuel Consuegra López

Dr. Allan Cristian Cifuentes López

Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez

Dr. Miguel Ángel Velásquez

Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO**

TRIBUNAL EXAMINADOR

DIRECTOR

MsC. Juan Carlos López Navarro

**COORDINADOR ACADÉMICO
COORDINADOR DE LA
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO**

PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
Dr. Byron Geovani García Orozco

ASESOR

Dr. Carlos Arnulfo González Juachin

REVISORA

Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 21 de noviembre de 2024

Comisión de Trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano

De manera más atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la asesoría del trabajo de graduación titulado "Inhibidores directos de la trombina como tratamiento de fase aguda en pacientes con trombosis venosa profunda asociada a COVID 19" del estudiante Wanelfer Edison Baltazar González, con No. De Carne: 201741579.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin mas sobre el particular, como su atento servidor.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.


Dr. Carlos Arnulfo Gonzalez Juachin
F. _____ Asesor de tesis
Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco Colegiado No. 13,597
Revisora de tesis Maestría en ciencias médicas con
Colegiado No. 42,204 Especialidad en cirugía general y
Médico pediatra Video laparoscopia
San Marcos.



San Marcos, 22 de enero de 2025

**Comisión de Trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano**

De manera más atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la revisión del trabajo de graduación titulado "Inhibidores directos de la trombina como tratamiento de fase aguda en pacientes con trombosis venosa profunda asociada a COVID 19" del estudiante Wanelfer Edison Baltazar González, con No. De Carne: 201741579.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

*Dra. Gloria B. Fuentes Orozco
Médica y Cirujana
Col. No. 22,204*

**Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco
Revisor de tesis
Colegiado No. 22,204
Médico pediatra
San Marcos.**



LA INFRASCRITA SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 013-2025, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 13-2025

En la ciudad de San Marcos, siendo las quince horas, del día viernes siete de marzo del año dos mil veinticinco, reunidos en el salón Pérgolas del Restaurante Cotzic de la Ciudad de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, PRESIDENTE e integrante de la terna de evaluación y quien suscribe Ing. Genner Alexander Orozco González, SECRETARIO, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Dra. María Elena Solórzano de León, Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz y Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco; el estudiante **WANELFER EDISON BALTAZAR GONZÁLEZ**, quien se identifica con el número de carnet dos mil diecisiete, cuarenta y un mil quinientos setenta y nueve (**201741579**), para motivos de la presente se le denominará SUSTENTANTE; Dr. Carlos Amulfo González Juachín que actúa como ASESOR y Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco, que actúa como REVISORA del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: **PRIMERO:** Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación de Monografía Médica de Seminario 2 del SUSTENTANTE **WANELFER EDISON BALTAZAR GONZÁLEZ**, previo a autorizar el Informe Final de Monografía Médica del Trabajo de Graduación, denominado: **"INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA COMO TRATAMIENTO DE FASE AGUDA EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ASOCIADA A COVID 19"** **SEGUNDO:** APERTURA: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y explica los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 al SUSTENTANTE y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. **TERCERO:** El SUSTENTANTE presenta el título del Trabajo de Graduación: **"INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA COMO TRATAMIENTO DE FASE AGUDA EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ASOCIADA A COVID 19"**; presenta la hoja de vida de su asesor y revisora y explica las razones de cómo elaboró el título de su trabajo de graduación, el video de aproximación al problema, árbol de problemas, cuerpo de la monografía médica con sus 8 capítulos, conclusiones, recomendaciones, cronograma de actividades, referencias bibliográficas y anexos. Cada uno de los aspectos fue presentado de manera ordenada y coherente. **CUARTO:** Luego de escuchar al SUSTENTANTE, El PRESIDENTE de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio a la SUSTENTANTE, Dr. Manglio Alejandro Ruano felicita por su presentación y hace algunas recomendaciones en la redacción de las conclusiones; Dra. María Elena Solórzano de León, felicita al SUSTENTANTE y recomienda mejorar algunos objetivos y sus respectivas conclusiones. El ASESOR felicita al SUSTENTANTE sobre todo por el manejo y preparación en el tema estudio; La REVISORA felicita al SUSTENTANTE y manifiesta su interés por hacer las correcciones planteadas. El PRESIDENTE, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna de COTRAG. **QUINTO:** El PRESIDENTE de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para verificar la calificación obtenida en el Seminario 2 del SUSTENTANTE para trasladar la nota final y así poder deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Informe Final de Seminario 2 de Graduación del SUSTENTANTE. En

ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN anotan las correcciones sugeridas en los ejemplares presentados y son entregadas al SUSTENTANTE para que proceda a hacer los cambios. **SEXTO:** Se informa al SUSTENTANTE, ASESOR y REVISORA del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de OCHENTA Y UN PUNTO (81). Por lo tanto, se da por APROBADO el Seminario 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la autorización del informe final, deberá hacer los cambios respectivos, que deben ser discutidos, revisados, presentados y autorizados por el ASESOR y REVISORA del Trabajo de Graduación y comunicárselo inmediatamente a la COTRAG. EL ASESOR y REVISORA hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan a la SUSTENTANTE por el resultado obtenido. **SÉPTIMO:** En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica al estudiante que fue **APROBADO EL SEMINARIO 2** de **WANELFER EDISON BALTAZAR GONZÁLEZ**, titulado **"INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA COMO TRATAMIENTO DE FASE AGUDA EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ASOCIADA A COVID 19"**. Por lo cual, se AUTORIZA realizar los trámites correspondientes para la aprobación de la orden de impresión del informe final de graduación y trámites de graduación, previamente deberá realizar los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. DAMOS FE.

(FS) ilegibles Wanelfer Edison Baltazar González, Dr. Carlos Amulfo González Juachín, Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco, Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz, Dra. María Elena Solórzano de León, Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco, Ing. Juan José Aguilar Sánchez e Ing. Genner Alexander Orozco González.

A SOLICITUD DEL INTERESADO SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A ONCE DÍAS DEL MES DE MARZO DEL AÑO DOS MIL VEINTICINCO.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Licda. María Elisa Escobar Maldonado
Secretaria Comisión de Trabajos de Graduación



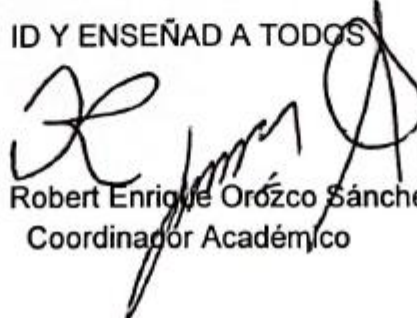
CC. archivo

ESTUDIANTE: WANELFER EDISON BALTAZAR GONZALEZ
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.20)** del Acta No. 005-2025, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 12 de marzo de 2025, que dice:

“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.20) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-18-2025, de fecha 11 marzo de 2025, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Carrera Médico Cirujano, a la que adjunta solicitud del estudiante: WANELFER EDISON BALTAZAR GONZALEZ, Carné No. 201741579, en el sentido se le **AUTORIZA IMPRESIÓN DE LA TESIS INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA COMO TRATAMIENTO DE FASE AGUDA EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ASOCIADA A COVID 19**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DE LA TESIS INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA COMO TRATAMIENTO DE FASE AGUDA EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ASOCIADA A COVID 19**, al estudiante: WANELFER EDISON BALTAZAR GONZALEZ, Carné No. 201741579, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”
Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS


PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
Coordinador Académico



c.c. Archivo
REOS/ejl

DEDICATORIA

A DIOS: Porque de él emana la vida, la sabiduría la inteligencia y la fortaleza que día con día he necesitado, necesito y necesitaré para lograr todos aquellos sueños que he tenido desde que tengo memoria.

A MIS PADRES: Jacobo Baltazar y Roselia Gonzalez por siempre tenerme en sus oraciones y porque me han enseñado con dedicación, valores y paciencia el valor de la vida, superando cada uno de los retos de la misma que suceden día con día, siempre bajo la dirección y temor de Dios.

A MI MADRE: la mujer maravillosa que me dio la vida en especial, porque me ha enseñado con ejemplo a jamás rendirme, porque aun después de haber pasado por enfermedades graves en dos ocasiones se levantó para poder verme triunfar y ver cumplir los sueños de aquel niño que en su momento apoyó desde el principio.

A MIS HERMANOS: por el apoyo incondicional que me han brindado durante toda mi vida y en especial durante mi formación académica.

A MIS ABUELOS: Que en paz descansen y que la gloria de Dios sea sobre ellos.

A TODOS LOS CENTROS EDUCATIVOS, MAESTROS Y MAESTRAS: Que fueron parte fundamental de mi formación académica, compartiendo cada uno de sus excelentes conocimientos hasta el día de hoy.

A LA UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA: mi alma mater que con excelencia y excelsa labor me ha permitido terminar mis estudios de grado superior.

INDICE GENERAL

CONTENIDO	Pagina No.
1. TITULO DE LA MONOGRAFIA MEDICA	1
2. RESUMEN	2
SUMARY	3
3. INTRODUCCION	4
4. NOMBRE DEL PROBLEMA INVESTIGABLE	6
5. ARBOL DE PROBLEMAS	7
6. OBJETIVOS	8
6.1 Objetivo General.....	8
6.2 Objetivos Específicos.....	8
7. CUERPO DE LA MONOGRAFIA MEDICA	9
7.1 CAPÍTULO 1. ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL SISTEMA ARTERIAL Y VENOSO	9
7.1.1 El sistema venoso y su función	9
7.1.2 Sistema arterial y su función	11
7.1.3 Estructura de una vena	14
7.1.4 Capilares	16
7.1.5 Sistema de la vena cava superior	18
7.1.5.1 Vena subclavia.....	18
7.1.5.2 Vena Axilar.....	18
7.1.5.3 Vena ácigos	19
7.1.6 Venas de la cabeza y el cuello	19
7.1.6.1 Vena yugular interna	19
7.1.7 Sistema de la vena cava inferior	20
7.1.8 Miembros inferiores	20
7.1.9 Drenaje linfático del miembro inferior	21
7.1.10 Venas profundas de los miembros inferiores.....	22
7.1.11 Venas superficiales de los miembros inferiores.....	23
7.1.12 Plexos venosos del pie.....	24
7.2 CAPITULO 2. CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO	25
7.2.1 Causa Hereditarias.....	25
7.2.2 Trombofilia hereditaria	25

7.2.3	deficiencia de proteína S.....	27
7.2.4	Deficiencia de proteína C.....	28
7.2.5	Deficiencia de antitrombina	30
7.2.6	Causas adquiridas.....	32
7.2.7	Tromboembolismo previo.....	32
7.2.8	Malignidad/cáncer	33
7.2.9	Cirugías.....	33
7.2.10	Trauma	34
7.2.11	Anticonceptivos orales y transdérmicos	35
7.2.12	Factores de riesgo.....	36
7.3	CAPITULO 3. COVID 19.....	39
7.3.1	Biología del SARS COV-2.....	39
7.3.2	Características clinicoepidemiologicas de la trombosis venosa profunda asociada a infección por SARS COV-2	40
7.3.3	Epidemiología de trombosis venosa profunda asociada a COVID 19.....	41
	Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con el COVID-19.....	43
7.3.4	Bases fisiopatológicas del COVID-19 en diferentes órganos y sistemas.....	44
7.3.4.1	COVID 19 y el Sistema renina angiotensina	44
7.3.4.2	COVID 19 y el sistema respiratorio	45
7.3.4.3	COVID 19 y el sistema cardiovascular	46
7.3.4.4	COVID 19 y el sistema endocrino.....	47
7.3.4.5	COVID 19 y el sistema digestivo	48
7.3.4.6	COVID 19 y el sistema nervioso central	49
7.3.4.7	COVID 19 y sus efectos en la cavidad oral	50
7.4	CAPITULO 4. CONCEPTOS BASICOS Y FISIOPATOLOGIA DE LA TVP ASOCIADA A COVID 19	51
7.4.1	Trombosis venosa profunda de miembros superiores	51
7.4.2	Trombosis venosa profunda de miembros inferiores	52
7.4.3	Trombosis venosa profunda en niños y adolescentes	54
7.4.4	Trombosis venosa profunda asociado a catéteres	55
7.4.5	Presentación clínica de la trombosis venosa profunda.....	55
7.4.6	Trombosis venosa profunda asociada a COVID 19.....	55
7.4.7	Fisiopatología de la TVP asociada a infección por SARS COV-2	58
7.4.8	Triada de Virchow y su implicación en la fisiopatología de la enfermedad	

tromboembólica	64
7.5 CAPITULO 5. DIAGNOSTICO Y COMPLICACIONES DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.....	68
7.5.1 Diagnóstico	68
7.5.2 Signos clínicos	70
7.5.3 Variantes clínicas de trombosis venosa profunda	72
7.5.3.1 Flegmasía cerúlea alba	72
7.5.3.2 Flegmasía cerúlea dolorosa	72
7.5.4 Síndrome compartimental.....	74
7.5.5 Síndrome posttrombótico	74
7.5.6 Tromboembolia pulmonar.....	75
7.6 CAPITULO 6. BIOLOGIA Y PRUEBAS DE IMAGEN EN TVP	76
7.6.1 Diagnostico biológico	76
7.6.2 Pruebas de laboratorio y gabinete.....	77
7.6.3 Técnicas de imagen diagnosticas en trombosis venosa profunda.....	78
7.6.4 Ecografía Doppler en el diagnóstico de trombosis venosa profunda de miembros inferiores	78
7.7 CAPITULO 7. MECANISMOS DE LA COAGULACION E INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA.....	80
7.7.1 Mecanismos de la coagulación sanguínea	80
7.7.2 Inhibidores directos de la trombina.....	83
7.7.2.1 Heparinas y sus derivados	84
7.8 CAPITULO 8. EVOLUCION Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	88
7.8.1 Evolución y pronostico	88
7.8.2 Criterios de gravedad	88
7.8.3 Tratamiento de trombosis venosa profunda de miembros inferiores por fases	89
7.8.3.1 Tratamiento en la fase aguda.....	89
7.8.3.2 Tratamiento a largo plazo.....	91
7.8.3.3 Tratamiento extendido	92
7.8.4 Terapia compresiva.....	92
7.8.5 Tratamiento quirúrgico	92
7.8.6 Tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada a infección por SARS COV-2	93

8.	CONCLUSIONES	96
9.	RECOMENDACIONES	97
10.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	98
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	99
12.	ANEXOS.....	107

INDICE DE TABLAS

Contenido	Página No.
Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con el COVID-19	43
Tabla 2. Cronograma de actividades	98
Tabla 3. Anomalías de los parámetros de la coagulación asociados a la infección por COVID-19	107
Tabla 4. probabilidad previa a la prueba de trombosis venosa profunda (puntuación de Wells)	109
Tabla 5. Algoritmo para la valoración de pacientes sintomáticos o con sospecha de TVP	110
Tabla 6. Algoritmo de clasificación según escala de Wells	110

INDICE DE FIGURAS

Contenido	Página No.
Figura 1. Árbol de problemas del plan monografía médica.....	7
Figura 2. Mecanismo de infección del virus a la célula	40
Figura 3. Mecanismo de activación endotelial, inflamación y coagulación por el virus del SARS COV-2.....	63
Figura 4. Fisiopatología de la TVP y mecanismos de inflamación	68
Figura 5. Flegmasia cerúlea dolorosa.....	108

1. TITULO DE LA MONOGRAFIA MEDICA

Inhibidores directos de la trombina como tratamiento de fase aguda en pacientes con trombosis venosa profunda asociada a COVID 19.

2. RESUMEN

La trombosis venosa profunda es una enfermedad que sucede cuando hay una formación anormal de trombos en el sistema venoso profundo, la aparición de los trombos suele ser en los miembros inferiores. Es una enfermedad muy frecuente en personas de edad avanzada, en muchos de los casos suele ser asintomática en sus estadios iniciales, pero puede presentarse con algunos signos clínicos como dolor, edema y dificultad para la movilidad, etc. Los signos clínicos de esta enfermedad no suelen ser consistentes, por lo que para su diagnóstico se requieren de pruebas complementarias.

El virus del SARS COV-2 puede provocar diversas enfermedades en todo el sistema, esto debido a la alta afinidad del virus por los receptores de angiotensina II, que se expresan en casi todos los órganos y sistemas. Existe una estrecha relación entre la infección por COVID-19 y eventos trombóticos, ya que el virus suele provocar formación de coágulos de manera directa e indirecta en el sistema de la coagulación, como por ejemplo, lesión endotelial mediada por el virus y estasis sanguínea secundaria a la inmovilización de los pacientes con neumonía grave.

Existen diversas medidas profilácticas para la prevención de las complicaciones de la trombosis venosa profunda, pero no existen medidas para evitar la aparición de esta patología en personas con infección grave por COVID-19, ya que este virus también se suele conocer como un virus que promueve la trombosis de manera directa, sin embargo en este contexto es importante resaltar que esta enfermedad puede ser tratable. Los inhibidores directos de la trombina son una alternativa eficaz para el tratamiento y profilaxis de la trombosis venosa profunda asociada a COVID-19.

El estándar de oro para el diagnóstico de esta enfermedad suele ser la venografía, sin embargo en los últimos años debido a su fácil acceso y bajo costo, se ha considerado el uso rutinario de la ecografía Doppler compresiva como una opción fiable para el diagnóstico de esta enfermedad, sobre todo en los miembros inferiores. Existen otras pruebas que nos pueden acercar al diagnóstico como los niveles de dímero D y la estadificación por la escala de Wells.

Palabras clave: Trombosis venosa profunda, COVID-19, heparinas, fondaparinux, dabigatrán, receptores ECA2, neumonía grave, triada de Virchow, embolia pulmonar.

SUMMARY

Deep vein thrombosis is a disease that occurs when there is an abnormal formation of thrombi in the deep venous system. The thrombi usually appear in the lower limbs. It is a very common disease in elderly people. In many cases, it is usually asymptomatic in its initial stages, but it may present with some clinical signs such as pain, edema, and difficulty in mobility, etc. The clinical signs of this disease are usually not consistent, so complementary tests are required for its diagnosis.

The SARS COV-2 virus can cause various diseases throughout the system, due to the high affinity of the virus for angiotensin II receptors, which are expressed in almost all organs and systems. There is a close relationship between COVID-19 infection and thrombotic events, since the virus usually causes clot formation directly and indirectly in the coagulation system, such as virus-mediated endothelial injury and blood stasis secondary to immobilization of patients with severe pneumonia.

There are various prophylactic measures for the prevention of complications of deep vein thrombosis, but there are no measures to prevent the appearance of this pathology in people with severe COVID-19 infection, since this virus is also often known as a virus that directly promotes thrombosis, however in this context it is important to highlight that this disease can be treatable. Direct thrombin inhibitors are an effective alternative for the treatment and prophylaxis of deep vein thrombosis associated with COVID-19.

The gold standard for the diagnosis of this disease is usually venography, however in recent years due to its easy access and low cost, the routine use of compression Doppler ultrasound has been considered a reliable option for the diagnosis of this disease, especially in the lower limbs. There are other tests that can bring us closer to the diagnosis, such as D-dimer levels and staging using the Wells scale.

Keywords: Deep vein thrombosis, COVID-19, heparins, fondaparinux, dabigatran, ACE2 receptors, severe pneumonia, Virchow's triad, pulmonary embolism.

3. INTRODUCCION

La enfermedad por trombosis venosa profunda es una afección que tiene alta incidencia alrededor del mundo aunque muchas veces subestimada, es muy frecuente sobre todo en personas de edad avanzada y en personas que han sido hospitalizados por un largo periodo de tiempo. Es una enfermedad que resulta excepcional en los niños, sin embargo su incidencia aumenta exponencialmente con la edad cuyo síntoma único en muchos de los casos es el dolor en miembros inferiores.

El riesgo de migración embólica de esta enfermedad condiciona el pronóstico, ya que la mayor parte de tromboembolia pulmonar que es una de las complicaciones frecuentes, proviene de trombosis venosa profunda de miembros inferiores, que puede ser de etiologías distintas; desde una enfermedad congénita, hasta estados de hipercoagulabilidad adquiridas como la que puede suceder cuando los pacientes se someten a cirugías mayores o incluso la enfermedad por coronavirus que recientemente ha tenido gran importancia a nivel mundial.

El diagnóstico de la trombosis venosa profunda asociada a infección sistémica por SARS COV-2 suele ser clínico y con ayudas por imagen. Actualmente su tratamiento se diferencia en una fase aguda, tratamiento a largo plazo, tratamiento no farmacológico y ocasionalmente un tratamiento profiláctico. Es por ello que en este estudio se presenta un análisis minucioso de cada una de las fuentes documentales acerca de dicha enfermedad, con la finalidad de profundizar y brindar información acerca de las preminencias del tratamiento de fase aguda en pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda asociada a COVID 19.

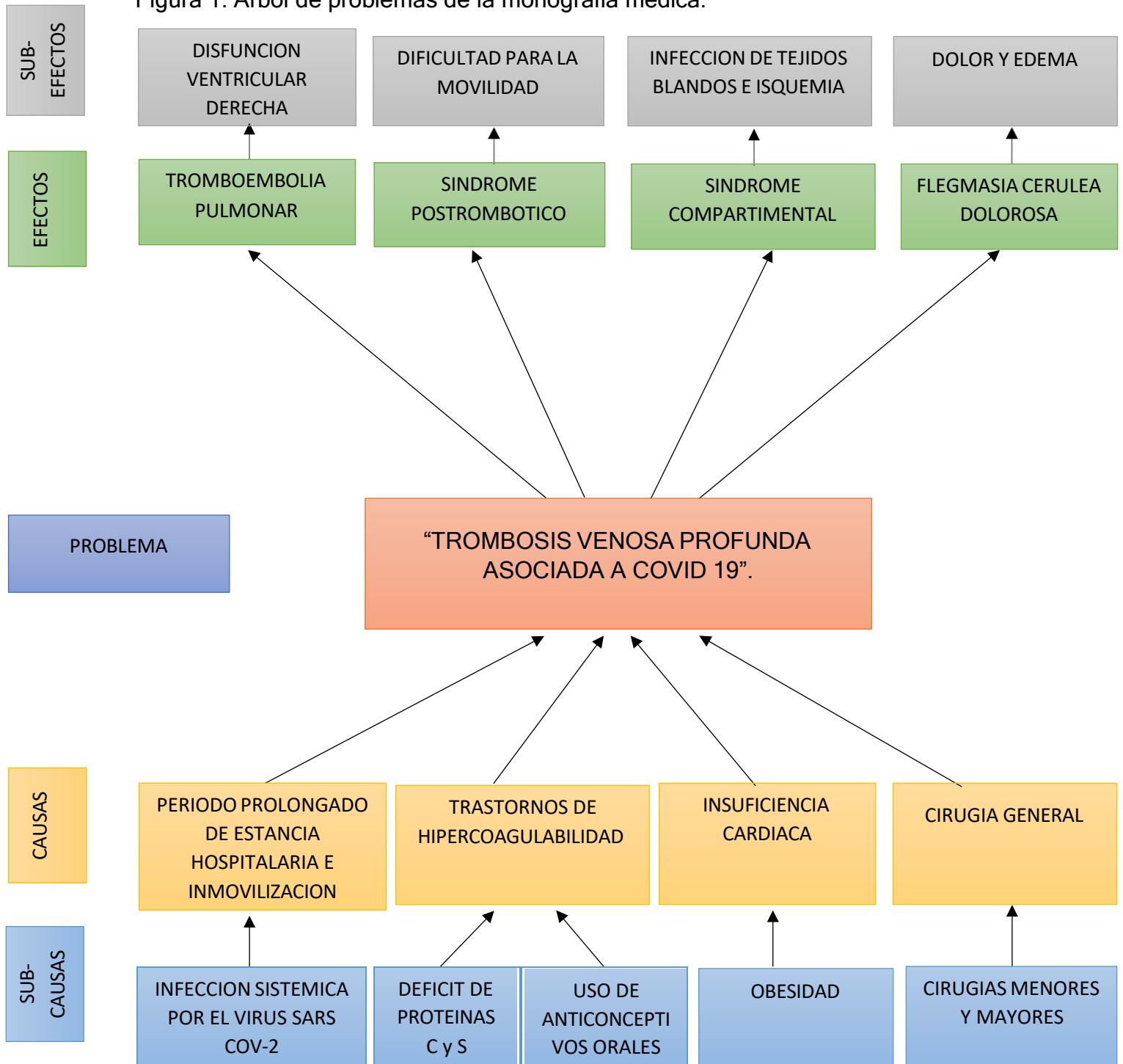
Tomando en cuenta que se estudiará de manera específica la familia de los inhibidores directos de la trombina como tratamiento esta enfermedad. Se catalogará el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda, valorando los beneficios, ventajas y desventajas del uso de los fármacos pertenecientes a esta familia, para así adecuar de manera eficiente, segura y de carácter individualizado el tratamiento farmacológico para esta enfermedad, sintetizando de esta manera actitudes de prevención de las complicaciones y secuelas de la misma.

Dicho estudio contará con una descripción detallada de cada una de los conceptos básicos a tomar en cuenta en la enfermedad de trombosis venosa profunda asociada a infección por el virus SARS COV-2, se explicará de manera detallada cada una de las variantes y formas de presentación clínica de la misma, con análisis exhaustivo de cada uno de los componentes que se deben contener a la hora de realizar el diagnóstico, en los cuales se incluyen pruebas de gabinete y de imagen, tomando en cuenta cada uno de los factores de riesgo y características clínicas para un abordaje más detallado y así tener en cuenta la evolución y el pronóstico de ésta enfermedad, después de haber iniciado el tratamiento de manera adecuada y precisa.

4. NOMBRE DEL PROBLEMA INVESTIGABLE
Trombosis venosa profunda asociada a COVID 19.

5. ARBOL DE PROBLEMAS

Figura 1. Árbol de problemas de la monografía médica.



Fuente: Elaboración propia, 2025

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

- 6.1.1 Describir los inhibidores directos de la trombina como tratamiento de fase aguda en pacientes con trombosis venosa profunda asociada a COVID 19.

6.2 Objetivos Específicos

- 6.2.1 Identificar el género más afectado por trombosis venosa profunda asociada a COVID 19.
- 6.2.2 Indicar los fármacos inhibidores directos de la trombina más utilizados como anticoagulantes para el manejo terapéutico de la trombosis venosa profunda asociada a COVID 19.
- 6.2.3 Resaltar fármacos de la familia de los inhibidores directos de la trombina, para el tratamiento de fase aguda de la trombosis venosa profunda asociada a infección por COVID 19.
- 6.2.4 Identificar las complicaciones que se pueden prevenir al utilizar la terapia anticoagulante con inhibidores directos de la trombina en trombosis venosa profunda asociada a COVID 19.

7. CUERPO DE LA MONOGRAFIA MEDICA

La pandemia por el virus del SARS COV-2 ha tenido gran importancia recientemente a nivel mundial, esto debido al impacto no solo a nivel de salud sino también a nivel socioeconómico que dicha enfermedad ha causado desde su descubrimiento y el reporte del mismo en Wuhan China en el año 2019, pero aún más importante, dicha enfermedad tomó gran jerarquía a nivel mundial por los efectos, las complicaciones y secuelas que ha dejado con el paso del tiempo, entre ellas la enfermedad por trombosis venosa profunda de la cual se hablará en los siguientes capítulos, pero para ello tendremos un recordatorio breve de la anatomía y fisiología de los órganos implicados en esta enfermedad.

7.1CAPÍTULO 1. ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL SISTEMA ARTERIAL Y VENOSO

7.1.1 El sistema venoso y su función

El sistema venoso que es parte del sistema circulatorio, contribuye para mantener el equilibrio de las funciones de otros sistemas y órganos del cuerpo, trayendo la sangre desoxigenada hacia el corazón, (con la excepción de la vena pulmonar que lleva sangre oxigenada del pulmón hacia el corazón), todo esto con la finalidad de entregar a través de la sangre, sustancias como las hormonas y nutrientes hacia todos los órganos y sistemas, asimismo retirando productos de desecho de los distintos órganos y sistemas.

Las venas son estructuras con láminas delgadas en sus paredes, que están diseñadas para soportar bajas presiones sanguíneas que llevan la sangre de retorno hacia el corazón, en contraste con las arterias que en su mayoría llevan el mismo recorrido anatómico, estas estructuras anatómicas se originan a partir de pequeñas redes capilares que van aumentando de calibre según se acercan hacia el corazón, el diámetro de las mismas oscila entre los 0.1 mm a mayor a 1 mm de diámetro¹.

Existen dos sistemas de la circulación venosa que va paralela a la circulación arterial. Estas son la circulación venosa pulmonar y la circulación venosa sistémica, cada uno cumpliendo una función fundamental en la homeostasia del organismo, estas circulaciones tienen como estructuras principales en la circulación pulmonar: las venas pulmonares que a diferencia de las demás venas del cuerpo, éstas transportan sangre

oxigenada desde los pulmones hacia el corazón y las arterias pulmonares que llevan sangre desoxigenada desde el corazón hacia los pulmones.

Por otro lado, está la circulación venosa sistémica que transporta la sangre desoxigenada desde los diferentes órganos y sistemas hacia el corazón, teniendo como principales troncos venosos las venas cava inferior que lleva la sangre desde los miembros inferiores y el tronco que también incluye el sistema de la vena porta, que drena la mayor parte de sangre del tracto digestivo y sus glándulas, hacia el corazón, y el sistema de la vena cava superior, que lleva la sangre desde la cabeza y miembros superiores hacia el corazón, confluyendo ambas en la aurícula derecha¹.

Las venas suelen tener menos elasticidad que las arterias, y estas suelen ser más numerosas, esto debido a que en el trayecto de las arterias, estas van acompañadas de dos o más venas, salvo las que tienen calibre más alto ya que estas suelen recorrer en la misma cantidad que las arterias, y esto es debido que a nivel distal por debajo de la piel recorre una amplia red venosa que constituye el sistema venoso superficial que se comunica con el sistema venoso profundo a través de las venas perforantes que en su mayoría no tienen un nombre propio, sin embargo la mayoría de venas de grueso calibre suelen llevar el mismo nombre que la de su arteria adyacente¹.

Algunas de las muchas diferencias que tienen las venas respecto a las arterias es la presencia de válvulas, que están presentes en su mayoría en los miembros inferiores, y su función es vital ya que estas impiden la estasis sanguínea que puede provocar algunas enfermedades como la trombosis venosa profunda, estas válvulas se disponen en pares tomando el nombre de válvulas geminadas, o bien de manera aislada tomando así el nombre de válvulas solitarias, se fijan a través de los vasos por medio de sus bordes tomando el nombre de válvulas parietales y las válvulas que se sostienen en el vaso a través de la desembocadura de ramos aferentes, toman el nombre de válvulas ostiales¹.

Las venas son ricas en endotelio que está envuelto por una capa conjuntiva, que desempeña una función vital para la red venosa ya que en esta parte de la vena se forman estructuras musculares que son muy elásticas, las cuales van variando según el volumen y calibre venoso, por lo que la histología de las venas de mediano calibre posee tres capas: la túnica interna, la túnica media y la túnica adventicia. “Las válvulas son

verdaderos repliegues de la capa interna, donde se ha desarrollado una trama fibrosa abundante con algunas fibras musculares”¹, la función de las válvulas es favorable para llevar la sangre hacia el corazón, por lo que algunas estructuras venosas suelen carecer de válvulas debido a su fisiología y ubicación anatómica.

7.1.2 Sistema arterial y su función

Las arterias al igual que las venas son un conjunto de conductos musculomembranosos, con ramificaciones divergentes que se encargan de transportar la sangre desde el corazón hacia los distintos órganos y sistemas, llevando consigo nutrientes, hormonas, proteínas, etc. Para el correcto funcionamiento del organismo, estas, a diferencia de las venas, en su mayoría no suelen tener válvulas ya que su anatomía facilita el transporte de sangre sin necesidad de las válvulas, únicamente necesitando el impulso del corazón para poder enviar la sangre hacia la periferia.

Las arterias se clasifican en 3 clases: Las arterias grandes o elásticas como la aorta y las arterias pulmonares, que paralelo a la circulación venosa se encargan de transportar la sangre hacia la circulación pulmonar y la circulación sistémica según corresponda a cada una de ellas. Las arterias medianas o musculares, que comprenden la mayoría de las arterias del cuerpo, rara vez se pueden clasificar debido a que comparten anatomía con las grandes arterias y las pequeñas arterias, estas últimas a su vez suelen denominarse arterias de pequeño calibre que junto con las arteriolas conforman el tercer grupo arterial, que entre ellas se suelen distinguir según el número de capas que poseen, ya que las arteriolas suelen tener una o dos capas, mientras que las arterias pequeñas pueden tener hasta ocho capas en la túnica media².

Desde el punto de vista fisiológico, las arterias emergen de cada ventrículo, funcionando así como estructuras de conducción; lo que permite el fácil movimiento continuo de la sangre a través de las vías, destacando que estas estructuras suelen tener un mayor grosor que las venas debido a su función y su estrecha relación con las contracciones cardíacas, entre otras funciones; “la forma de las arterias es cilíndrica y su calibre no disminuye en tanto que no se ramifiquen, a medida que va emitiendo ramas, el diámetro de una arteria va disminuyendo progresivamente”³. Por lo que cuanto más distal esté una arteria menor calibre tendrá.

El flujo sanguíneo de las arterias se va produciendo de la siguiente manera: Durante la contracción miocárdica (sístole), las arterias de gran calibre o elásticas reciben sangre proveniente de los ventrículos derecho e izquierdo que generan una presión que servirá para empujar la sangre a través de estas arterias elásticas, haciendo que se distiendan sus paredes, dicha distensión se ve limitada por la amplia red de fibras de colágeno dispuestas en la túnica media y adventicia. Durante la fase de relajación miocárdica (diástole), donde no se está generando ninguna presión, el retroceso de la elasticidad de las arterias permite mantener la tensión de las arterias y el flujo de sangre dentro de las mismas, este flujo sanguíneo determina el cierre de las válvulas aortica y pulmonar, manteniendo así el flujo continuo desde el corazón².

En los vasos grandes el transporte de algunas sustancias como el oxígeno, toxinas, productos de desecho que van desde y hacia su lumen se ve afectada por una red de capilares arteriales paralelos a esta arterias que recibe el nombre de vasa vasorum, esta pequeña red de capilares que en realidad son arteriolas, entran en la pared vascular desde la superficie externa del vaso, teniendo como función irrigar la parte externa del vaso. Paralela a esta red capilar emergen vénulas de similar calibre que se encargan de drenar la sangre hacia las venas más grandes que acompañan a su homologo arterial; en el cuerpo humano los vasos con un diámetro menor a 0.5 mm carecen de vasa vasorum².

A diferencia de las venas que poseen un red superficial y una red profunda, las arterias muy rara vez tienen redes arteriales superficiales, por el contrario, casi siempre se encuentran de manera profunda, atravesando el grosor de las partes blandas o las cavidades de los distintos órganos. Con frecuencia suelen presentar mucha relación con las partes óseas de manera directa, ya que suelen estar muy cerca de dicha estructura, cuando pasan a través de los músculos lo hacen a través de anillos fibrosos que tienen como función evitar que estas se compriman durante la contracción muscular³.

Como se ha mencionado anteriormente en la sección de anatomía de las venas, las arterias de gran calibre suelen ir acompañadas de una vena que suele tener el mismo nombre que la arteria en cuestión, también suelen llamarse venas satélites, sin embargo mientras se va ramificando y menos calibre vaya teniendo dicha arteria, las venas

acompañantes suelen ser dos, (de ahí que las venas superan en número a las arterias), asimismo cuando en este mismo recorrido se une una red nerviosa a este paquete se le llama paquete vasculonervioso, que suele ir envuelto en una vaina fibrosa.

Las arterias, al igual que las venas se suelen comunicar entre si formando un ramo de anastomosis, en la que existen cinco tipos: la anastomosis por inosculación en la que dos ramos se anastomosan para formar un arco arterial; la anastomosis transversal, en la que la unión de dos arterias casi paralelas forman un ramo que es casi perpendicular a dichas estructuras; la anastomosis por convergencia, en la que dos arterias convergen para formar un solo tronco; la anastomosis longitudinal, en la que dos ramos de una arteria antes bifurcada, se separan, siguen un recorrido y se vuelven a unir; finalmente la anastomosis de vaso aberrante en la que de un tronco principal se desprende una rama arterial que recorre un paso largo y sin irrigar estructura alguna vuelve a unirse con un ramo colateral del mismo tronco de origen ³.

Conforme se va realizando la transición de los grandes vasos a vasos de mediano calibre, el material elástico va disminuyendo, “y las células musculares lisas se convierten en el componente predominante de la túnica media” ², la túnica intima de las arterias de mediano calibre es relativamente más delgada según vaya su recorrido. Esta túnica va variando de espesor conforme pasan los años, y con la edad suele llegar muy delgada lo cual facilita la lesión de la misma, también se ve afectada por los depósitos de lípidos a menudo en forma de estrías lipídicas ².

Por otro lado como ya se mencionó, las arterias pequeñas y las arteriolas que se suelen encontrar a nivel distal, cumplen una función vital en la homeostasia del cuerpo, debido a que funcionan como reguladores del flujo sanguíneo hacia los lechos capilares, “la mayoría de las arteriolas pueden dilatarse del 60% al 100% de su diámetro de reposo y pueden mantener una constricción de hasta 40% durante mucho tiempo” ², y debido a esta capacidad de dichas estructuras, la sangre se puede dirigir hacia lugares donde el cuerpo más lo necesita, cumpliendo así un papel fundamental en la regulación del flujo sanguíneo en diferentes órganos y sistemas.

7.1.3 Estructura de una vena

A diferencia de las arterias, las venas no poseen una estructura elástica en su capa media e íntima, a pesar de que ambas transportan sangre desde o hacia el corazón, ambas tienen un papel distinto para mantener la homeostasia del organismo, la luz de una vena es mucho más amplia que la de una arteria y cuando estas se seccionan a menudo suelen estar colapsadas, las venas confluyen entre sí para construir vasos de mayor calibre a medida que se acercan hacia el corazón, formando así el sistema de las venas cavas que ya se mencionaron anteriormente.

La baja presión de la sangre en las venas hace que la sangre recorra de manera más lenta e incluso provocan reflujo sanguíneo, y es ahí donde cobran mayor importancia las válvulas venosas que impiden este fenómeno, las venas pequeñas suelen tener mayor número de válvulas sobre todo en los miembros inferiores debido a que ayudan al retorno sanguíneo en contra de la gravedad, siendo estas válvulas escasas en los miembros superiores y en las venas de la cabeza y el cuello¹.

Las tunicas de las venas no están definidas como las de las arterias y clásicamente las venas se categorizan según su tamaño: las vénulas; que se subclasifican en vénulas poscapilares y vénulas musculares, se encargan de recibir la sangre de los capilares del mismo sitio anatómico; las venas pequeñas que son la continuación de las vénulas miden aproximadamente 1 mm; las venas medianas que ocupan la mayor parte de la red venosa, suelen estar acompañadas de una arteria y miden hasta 10 mm; por último, las venas grandes que como ya se ha mencionado en los apartados anteriores son las más próximas al corazón y su diámetro suele superar más de los 10 mm⁴.

A grandes rasgos las redes venosas se clasifican en superficiales y profundas, sobre todo en las extremidades, donde están conectadas a través de las venas perforantes, que contribuyen para mantener el equilibrio del sistema circulatorio, a nivel de los miembros superiores la sangre es enviada de vuelta en gran parte por el efecto de la gravedad, mientras que en los miembros inferiores la sangre es impulsada por la contracción muscular, el efecto aspirativo del pulmón y el resto de impulsos cardiacos que junto con las válvulas evitan el reflujo sanguíneo, cuando hay incompetencia de uno

de estos, sobre todo de las válvulas se le reconoce como insuficiencia venosa, formando como consecuencia las varices venosas.

Las venas más pequeñas son la vénulas, que son el producto de la unión de varios capilares, las vénulas que generalmente poseen un diámetro de entre $10\mu\text{m}$ y $100\mu\text{m}$ recogen la sangre de los capilares y la drenan hacia las venas. En cuanto a las vénulas más pequeñas que se asemejan a los capilares, estas se encargan de contener células fagocíticas, las cuales emigran desde el torrente sanguíneo por medio de quimiotaxia hacia los tejidos en estado de inflamación o infección; por otro lado las vénulas que se unen para formar venas más grandes en muchas ocasiones reciben vasos tributarios para así formar de manera paulatina vasos venosos de mayor tamaño.

Si bien las venas de mediano y grande calibre poseen tres capas, estas no suelen estar bien definidas como las capas de las arterias, sin embargo las venas tienen paredes más finas que las arterias que recorren junto a ellas, en muchos casos las arteriolas y las vénulas musculares intercelulares suelen viajar juntas, la luz de las arteriolas suele ser permeable en contraste con la luz de las vénulas que suele estar colapsada, esta característica puede permitir distinguir una estructura de la otra, el sitio diana de acción de los agentes vasoactivos es el endotelio de las vénulas poscapilares, lo que permite la migración de los leucocitos por la extravasación de líquido en respuesta a estos agentes⁴.

En cuanto a las venas medianas cabe destacar que la presencia de válvulas como se mencionó anteriormente es un rasgo característico de las mismas, y a menudo estos sitios son los sitios anatómicos para la formación de coágulos en la formación de un trastorno conocido como trombosis venosa profunda, que suele ser peligroso por el alto riesgo de desprendimiento de embolo y la posterior formación de tromboembolia pulmonar, esta red de venas consta de tres túnicas: la íntima que consta de endotelio y lamina basal; la túnica media que es más delgada que la de las arterias, es rica en fibras colágenas y elásticas y la túnica adventicia que tiene paredes más gruesas y elásticas que la anterior⁴.

En cuanto a las venas grandes, suelen tener la misma estructura anatómica que las de mediano calibre, sin embargo en estas venas la túnica media es relativamente más delgada y la túnica adventicia es relativamente gruesa: la túnica íntima contiene

revestimiento endotelial con su lamina basal y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo; la túnica media contiene células de musculo liso en disposición circunferencial y algunos fibroblastos; la túnica adventicia también contiene estructura muscular lisa en disposición longitudinal y existe una extensión de tejido miocárdico en la capa adventicia de las venas cavas que tienen la característica en condiciones anómalas de iniciar la fibrilación auricular⁴.

7.1.4 Capilares

Los capilares son vasos de muy pequeño calibre que unen las vénulas con las arteriolas, tienen un diámetro muy pequeño que oscila entre los 4 y 10µm, donde ocurre la microcirculación, término que se acuña al intercambio de sangre de las vénulas a las arteriolas, estas estructuras se localizan en casi todos los órganos del cuerpo humano, variando en número según la demanda metabólica del órgano en cuestión, a estos vasos también se les conoce como los vasos de intercambio ya que en ellos sucede el intercambio de micronutrientes y productos de desecho metabólico a través del líquido intersticial. Las paredes de los capilares son muy finas y se compone principalmente de células endoteliales y membrana basal.

En el cuerpo humano existen aproximadamente 80,000 kilómetros de vasos capilares, los eritrocitos pasan con lo justo a través de los vasos capilares por medio de las células endoteliales que forman un tubo para el paso de los mismos, debido a esta configuración tan pequeña los eritrocitos se pliegan en sí mismos para poder pasar, ya que un solo eritrocito ocupa toda la luz del capilar, reduciendo así el transporte de gases, nutrientes y desechos metabólicos, sin embargo debido a esta configuración tan bien estructurada los capilares se adaptan perfectamente para el intercambio de gases y metabolitos entre las células con el torrente sanguíneo ⁵.

Existen tres tipos de capilares los cuales son: los capilares continuos; que se localizan generalmente en el tejido conjuntivo, miocardio, musculo esquelético y liso, sin embargo, en la piel, los pulmones y el sistema nervioso central a diferencia del resto se encuentra un sistema endotelial continuo que descansa sobre una lámina basal igual, en este tipo de capilares es donde sucede el proceso de pinocitosis un proceso indispensable para las células que consiste en el transporte de grandes moléculas entre la luz del capilar y

el tejido conjuntivo. Todo esto gracias a la presencia de vesículas pinocíticas que son contiguas a la superficie luminal y basal de la membrana plasmática, dichas vesículas suelen medir más o menos 70nm de diámetro⁵.

Por otra parte se encuentran los capilares fenestrados; que habitualmente abundan en las glándulas endocrinas y sitios donde es necesaria la absorción de líquidos y metabolitos, se caracterizan como su nombre lo indica por la presencia de aberturas (fenestraciones) abundantes en su capa endotelial, los cuales forman conductos a través de la pared del capilar; los cuales constituyen a lo que se conoce como los poros del capilar, que desempeñan el trabajo de filtración de algunos productos metabólicos, “y no son libres para el paso del plasma como los espacios entre las células endoteliales en los capilares sinusoidales”⁵.

Por último, los capilares discontinuos o capilares sinusoides se encuentran en abundante cantidad en órganos como: hígado, medula ósea y bazo, estos se caracterizan por tener un diámetro más grande y forma irregular respecto a los demás capilares. A diferencia de los otros capilares estos descansan sobre una lámina basal discontinua que permite el paso de moléculas más grandes como las proteínas, algunos tienen cierta característica distintiva que varían de un órgano a otro como por ejemplo. Las células de Kupffer que son macrófagos sinusoides estrellados y las células de Ito, que son células estrelladas hepáticas, ambas suelen almacenar vitamina A⁵.

El papel fisiológico de los capilares radica en dos aspectos clave: la vasomotricidad (flujo sanguíneo capilar) y la densidad de la red capilar, ambas controladas por señales locales y sistémicas, cuando están expuestos a agentes vasodilatadores estos aumentan su flujo sanguíneo con lo cual la presión dentro del capilar aumenta impulsando así el líquido plasmático hacia el tejido; con lo cual se produce el edema periférico. Mientras que los factores locales derivados del endotelio dirigidas por el SNA causan vasoconstricción; disminuyendo así el flujo sanguíneo, en dicha situación se puede aumentar la absorción de líquido del tejido por la caída de la presión capilar en respuesta a la disminución del volumen sanguíneo; añadiendo líquido considerable a la sangre, evitando así el choque hipovolémico⁵.

7.1.5 Sistema de la vena cava superior

Este sistema está determinado por la vena terminal, la vena cava superior, que drena la sangre de la parte superior del cuerpo humano, dicha vena de gran calibre se encuentra dentro de la cavidad torácica, que llega a desembocar en la aurícula derecha del corazón, a esta vena drenan las venas provenientes de la cabeza y los miembros superiores que son drenadas en los dos lados por las venas braquiocefálicas que juntas se unen para formar la vena cava superior, esta vena tiene un aproximado de 7.5 cm de longitud en los adultos, también recibe sangre de la vena ácigos proveniente de la pared torácica y parte de la abdominal, desciende a la par de la aorta descendente y un poco hacia atrás para desembocar en la aurícula derecha a nivel del tercer arco costal.

7.1.5.1 Vena subclavia

Esta vena es una continuación de la vena axilar, recibe sangre proveniente de la cabeza a través de las venas yugulares externas y la sangre del brazo, discurre paralela a la arteria subclavia, donde alrededor del primer arco costal presenta una curva ascendente justo por detrás del borde del tercio medio de la clavícula, llegando a la vena yugular interna cerca del borde interno del musculo escaleno anterior, esta vena corresponde a la segunda y tercera porción de su arteria homónima, se separa de la misma por el mismo borde interno del musculo escaleno¹.

7.1.5.2 Vena Axilar

Es la continuación de la vena basilíca del miembro superior, se origina cerca del reborde inferior del musculo redondo mayor y discurre por el lado interno de la arteria axilar, de la que se separa por el tronco antero interno del plexo braquial y sus ramas; convirtiéndose así en la vena subclavia alrededor del borde externo del primer arco costal. Los ganglios de la axila toman el mismo recorrido que la vena axilar, misma que recibe las venas humerales cerca del reborde inferior del musculo subescapular y las tributarias que pertenecen a su homóloga, la arteria axilar, con la excepción de la arteria acromio torácica, asimismo en esta vena desemboca la vena torácica o mamaria externa¹.

7.1.5.3 Vena ácigos

Se hace mención especial de esta red venosa debido a que esta vena también suele nacer por la unión de las venas subcostal y lumbar ascendente con un vaso de bajo calibre que parte desde la cara posterior de la vena cava inferior más o menos a nivel de las venas renales, asciende al tórax perforando el orificio aórtico del diafragma, asciende al mediastino posterior manteniendo estrecha relación con el raquis, “situada a la derecha del conducto torácico y de la aorta, por detrás del esófago en la porción inferior y hacia arriba por detrás del pedículo del pulmón derecho”¹.

7.1.6 Venas de la cabeza y el cuello

De manera general las venas de la cabeza y el cuello drenan directamente en la vena yugular interna a través del tronco venoso braquiocefálico y a través de la vena subclavia como se mencionó anteriormente, por su ubicación anatómica y su fisiología las venas de la cabeza y el cuello carecen de válvulas ya que la fuerza de gravedad favorece el retorno venoso hacia el corazón. La sangre proveniente del cráneo, las vértebras del cuello y la cara es drenada a través de tres grandes troncos venosos: vena yugular interna, vena yugular externa y vena yugular anterior¹.

7.1.6.1 Vena yugular interna

Esta vena se forma por la unión de las venas profundas de la cabeza y el cuello, dicha vena es la encargada de drenar la sangre que la carótida lleva a sus distintos órganos convirtiéndose así en la vena satélite de la carótida, asimismo la sangre de la red venosa superficial de la cabeza y el cuello drenan en esta misma vena, también es la encargada de drenar la sangre proveniente de las venas facial anterior, linguales, tiroideas y faríngeas, todas de menor calibre. La vena yugular interna se origina cerca de la parte posterior del foramen yugular, donde ocupa la fosa yugular del hueso temporal, discurre a lo largo de todo el cuello de manera vertical, donde se une a nivel de la articulación esternoclavicular con la vena subclavia para dar lugar a la vena braquiocefálica¹.

Por otro lado están la vena facial que se origina en el ángulo interno del ojo donde se unen las venas frontal y supraorbitaria, que a su vez se comunican con la vena oftálmica superior. La vena yugular externa que es una vena superficial que nace por debajo de la

región parotídea, drena en la vena subclavia, da origen a las venas occipitales y auriculares posteriores; la vena temporal superficial que es una vena satélite de su arteria homóloga, drena la sangre del cuero cabelludo, recibiendo drenaje de las venas auriculares anteriores, palpebrales, temporal media y facial transversa; las venas maxilares que se encargan del drenaje venoso de la red venosa de la tuberosidad del maxilar y el plexo pterigoideo consiste en las venas temporales profundas, la vena del conducto pterigoideo, estilomastoidea y las venas meníngea media.

Asimismo la vena yugular anterior que se origina en la región suprahioidea en la mayoría de casos, ya que ésta suele tener variables anatómicas pudiendo originarse de las venas: submentoniana, vena facial, del tronco tiroliguoofaringofacial, donde discurre por la cara anterior del cuello en sentido vertical; la vena vertebral que nace del plexo venoso suboccipital justo debajo del foramen yugular, donde se juntan las venas mastoideas, occipitales y condíleas; la vena cervical profunda que también se origina del plexo suboccipital justo detrás del arco posterior del atlas desciende medialmente hacia la apófisis espinosa del axis¹.

7.1.7 Sistema de la vena cava inferior

Este sistema está definido y limitado como su nombre lo indica por la vena cava inferior que es la vena encargada de drenar la mayoría de sangre proveniente de los miembros inferiores, esta estructura tiene su origen más o menos a nivel de las vértebras L4 a L5, y llega a desembocar en la aurícula derecha donde se une a su homóloga superior, la vena cava superior; dicha estructura aporta una enorme cantidad de sangre al corazón derecho, sin embargo esta vena no drena toda la sangre proveniente de las estructuras subdiafragmáticas ya que una parte de esta sangre es llevada hacia el corazón por la vena ácigos que ya se ha abordado anteriormente en este texto.

7.1.8 Miembros inferiores

Los miembros inferiores, similar a los miembros superiores, poseen dos redes venosas bien definidas, las cuales son el sistema venoso superficial y sistema venoso profundo, ambas comunicadas por venas perforantes que en su mayoría no tienen un nombre propio, sin embargo cumplen una función esencial para mantener el equilibrio de la circulación en el miembro inferior, cada una de estas venas se encuentran acompañadas

por arterias que van en sentido profundo y reciben el nombre de las estructuras adyacentes a ellas en la mayoría de casos. De manera general las venas superficiales se encuentran en el tejido subcutáneo y se caracterizan por no poseer relación alguna con las arterias a diferencia de las venas profundas⁶.

De manera general, las válvulas son más abundantes en los miembros inferiores, sobre todo en la red venosa profunda. Las venas superficiales se originan a partir de plexos venosos en el pie que toman un recorrido en sentido ascendente donde se convierten o drenan sangre en vasos de mayor calibre según se acercan hacia el corazón, como se mencionó anteriormente, las arterias subyacentes suelen ir acompañadas de dos venas de mediano calibre, permitiendo así que las pulsaciones que generan las arterias provoquen un impulso de la sangre hacia arriba además de otros mecanismos como la contracción muscular del miembro inferior¹.

Las venas profundas suelen llevar el mismo nombre de las arterias que las acompañan, existiendo así en el miembro inferior: dos venas fibulares, dos venas tibiales posteriores y dos anteriores que drenan la sangre a una sola vena poplítea que luego se convierte en una vena femoral que acompaña el mismo recorrido que su homóloga, la arteria femoral; pasando por debajo del ligamento inguinal se convierte en la vena iliaca externa, donde se convierte en la vena iliaca común que luego desemboca en la vena cava inferior. A pesar de que esta vena lleva mucha sangre, la obstrucción de la misma no ve afectado el drenaje venoso hacia el corazón ya que el organismo encuentra otras vías alternas como la vena ácigos, las venas renales, perineales y de la pared abdominal¹.

7.1.9 Drenaje linfático del miembro inferior

Al igual que el drenaje venoso; el miembro inferior cuenta con dos sistemas bien definidos de drenaje linfático: un sistema superficial y un sistema profundo, los vasos linfáticos superficiales suelen ir asociados con las venas safenas y sus tributarias, acompañándolas en todo su recorrido, “los vasos linfáticos que acompañan a la vena safena magna, terminan en el grupo vertical de nódulos linfáticos inguinales superficiales”⁷, los cuales se encargan de llevar toda la linfa hacia los nódulos linfáticos iliacos externos y otros se dirigen hacia los nódulos linfáticos inguinales profundos;

mientras que la linfa proveniente de los vasos linfáticos que acompañan a la vena safena menor drenan en los nódulos linfáticos poplíteos, ubicados en la fosa poplíteas⁷.

Por otra parte la linfa proveniente del compartimento profundo se drena a través de los vasos linfáticos profundos que acompañan a las venas profundas del miembro inferior, que luego desembocan en los nódulos linfáticos en la fosa poplíteas, de allí su recorrido sigue en forma ascendente y en la mayoría de casos esta linfa drena a través de los vasos linfáticos profundos hacia los nódulos linfáticos inguinales profundos, posteriormente la linfa asciende para desembocar en los nódulos iliacos externos y nódulos comunes que después sigue su recorrido para llegar a los troncos linfáticos lumbares⁷.

7.1.10 Venas profundas de los miembros inferiores

En la pierna y el pie, las arterias que recorren dicha región van bien acompañadas de dos venas profundas, estas últimas siguen el mismo trayecto y son las encargadas de recoger toda la sangre que las arterias han llevado a dicha región; sin embargo la arteria femoral y la poplíteas se acompañan de una única vena que lleva el mismo recorrido que ellas y es lo suficientemente capaz de recoger la sangre que las arterias han llevado a sus sitios a los cuales irrigan, la vena poplíteas recorre de manera externa y por detrás de la arteria poplíteas y por delante del nervio ciático¹.

Por otra parte la vena femoral que es la continuación de la vena poplíteas, se prolonga desde el anillo del musculo tercer aductor pasando por el anillo crural donde se convierte en la vena iliaca externa, está ubicada en su origen por fuera de su homólogo arterial; sin embargo llegando a la región medial del muslo queda por detrás y por dentro de dichas estructuras musculares, durante su recorrido es la encargada de recibir el drenaje venoso proveniente de las venas satélites de los ramos arteriales colaterales de la arteria femoral, con la excepción de las venas subcutánea abdominal y pudendas externas que no tienen relación con ella¹.

A pesar de que la sangre del pie es drenada por el arco venoso dorsal del pie, a través de las venas safenas, “venas perforantes penetran en la fascia profunda, formando y llenando continuamente una vena tibial anterior”⁶. Las venas tibial posterior y peronea se originan a partir de las venas plantares medial y lateral; la vena poplíteas es la encargada

de drenar la sangre proveniente de las tres venas profundas de la pierna, luego esta vena poplítea pasa a convertirse en una vena femoral profunda, y debido al efecto de la gravedad el flujo de sangre tiende a ser más lento cuando una persona está en bipedestación y relajada, las venas profundas son mucho más variables y suelen tener más anastomosis entre ellas, que las arterias que las acompañan⁶.

7.1.11 Venas superficiales de los miembros inferiores

En el miembro inferior existen dos venas que son las encargadas de drenar la sangre de manera superficial, se trata de la vena safena magna (mayor) y la vena safena menor, cada una de ellas con sus venas tributarias que en la mayor parte de casos no poseen un nombre propio, la vena safena mayor se origina de la unión del arco venoso dorsal del pie y la vena dorsal del dedo gordo; tomando un recorrido de manera ascendente pasando anterior al maléolo medial del tobillo, luego asciende pasando por el cóndilo medial del fémur en su región posterior, y luego se anastomosa libremente con la vena safena menor para luego atravesar el hiato femoral de la fascia lata y desembocar en la vena femoral⁶.

Como bien se ha indicado anteriormente las venas del miembro inferior contienen válvulas, la vena safena mayor contiene más o menos de 10 a 12 válvulas, que son más abundantes en la pierna que en el muslo, estas están ubicadas inferiormente a las venas perforantes que también poseen válvulas, estas válvulas están dotadas de tejido fibroso y su mecanismo consiste en el llenado de sangre desde arriba tomando el aspecto de una copa, la cual al llenarse, las cúspides que posee se cierran impidiendo así el reflujo de sangre hacia abajo; provocando de esa manera un flujo sanguíneo unidireccional en circunstancias normales, a medida que la vena safena magna toma su recorrido de manera ascendente, esta se comunica en diversos puntos con la vena safena menor por medio de las venas comunicantes⁶.

Durante este recorrido las venas tributarias se unen para formar una red venosa y finalmente para formar la vena safena accesoria “cuando existe, esta vena se convierte en la principal comunicación entre ambas venas safenas, mayor y menor”⁶. Asimismo también en la parte inferior del muslo se da origen a otros vasos de calibre medio las cuales reciben el nombre de venas cutáneas laterales y anterior, que drenan la sangre

en la vena safena mayor en su parte superior un poco antes de que ésta desemboque en la vena femoral, en ese punto también la vena safena mayor recibe el drenaje venoso de las venas circunfleja iliaca superficial, epigástrica superficial y las venas pudendas externas⁶.

Por el otro lado del miembro inferior se encuentra la vena safena menor, que tiene su origen en la parte lateral del pie que es producto de la unión de las venas dorsal del quinto dedo del pie y el arco venoso dorsal, esta estructura vascular asciende justo por detrás del maléolo lateral del tobillo después de convertirse en la vena marginal lateral, recorriendo al lado lateral al tendón calcáneo, se desvía hacia la línea media del hueso peroné y luego perfora la fascia profunda de la pierna, para luego recorrer entre las cabezas de los músculos gastrocnemios, llegando a la fosa poplítea donde desemboca en la vena poplítea⁶.

A pesar de que las venas safenas magna y menor reciben drenaje venoso de las venas tributarias, estas mantienen su estructura anatómica, no alterando su diámetro luminal o su grosor, y todo esto es gracias a que la sangre que reciben rápidamente se desvía hacia la región profunda en las venas profundas del miembro inferior a través de las venas perforantes, estas últimas atraviesan la fascia desde las venas superficiales hasta las venas profundas y contienen válvulas que impiden que la sangre retorne a la red venosa superficial, cabe destacar que estas venas recorren de manera oblicua y con la ayuda de la contracción muscular estas ejercen presión lo cual favorece a que la sangre vaya en sentido unidireccional; lo que da lugar a mantener el equilibrio entre ambos sistemas, evitando así reflujo sanguíneo y estasis venosa⁶.

7.1.12 Plexos venosos del pie

En el pie se aprecian plexos venosos tanto en la región dorsal como en la región plantar, que están ubicados en el tejido celular subcutáneo; éstos reciben la sangre de los dedos a través de las venas colaterales e inter óseas dorsales y plantares respectivamente y esta porción es la que diferencia estos plexos de los arcos venosos dorsal y plantar. El plexo plantar drena una gran parte de sangre hacia el arco venoso plantar profundo que está acompañado por el arco arterial de ese mismo lado, sin

embargo mayormente se une al plexo dorsal en los lados del pie, dando lugar al origen de las venas safenas magna y menor¹.

7.2CAPITULO 2. CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO

La enfermedad por trombosis venosa profunda tiene múltiples causas, entre las hereditarias y las adquiridas, la enfermedad por la infección por el virus SARS COV-2, ha cobrado gran importancia en ser una de las enfermedades que tiene como secuelas la trombosis venosa profunda, sin embargo en este capítulo se describirá, las causas más comunes de TVP que no están relacionadas con la infección por COVID 19, ya que se considera de importancia considerable para entender de mejor manera la enfermedad de trombosis venosa profunda asociada a COVID 19, que es el centro de interés en este estudio.

7.2.1 Causa Hereditarias

La trombosis venosa profunda es una enfermedad que suele tener muchas causas, que las podemos subdividir en aquellas que son adquiridas y las hereditarias, esta última toma gran importancia debido a que hay muchas patologías que tienen predisposición genética para la formación anormal de coágulos aun cuando no hay ningún factor desencadenante. Una de las patologías más comunes que predisponen a la formación de trombos de manera anormal, son las trombofilias de las cuales se hablará, en los apartados siguientes.

7.2.2 Trombofilia hereditaria

Las trombofilias son uno de los estados hereditarios de hipercoagulabilidad más comunes, esta patología es una afección que tiene una tendencia genética para formar tromboembolismo venoso, y la causa más frecuente de este estado de hipercoagulabilidad es la enfermedad de la mutación del factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina, que juntos representan aproximadamente del 50 al 60% de los casos de trombofilias hereditarias, y el resto de las trombofilias las ocupan los defectos en la proteína S, la proteína C y la antitrombina⁸.

La trombofilia causada por la mutación del factor V Leiden es la enfermedad de desorden hematológico más común que predispone y aumenta las probabilidades de formación de trombos en la circulación venosa y por ende la trombosis venosa, no solo

superficial sino también profunda, ubicándose en la tercera enfermedad causante de muertes secundaria a desordenes cardiacos; el riesgo de eventos protrombóticos aumenta de 5 a 10 veces en un año en personas con la enfermedad de la mutación del factor V Leiden⁹.

Aunque la enfermedad por mutación del factor V Leiden por sí solo puede provocar desordenes protrombóticos, esta suele ir asociada a la resistencia a la proteína C activada, lo cual aumenta el riesgo de enfermedad por eventos trombóticos, ya que esta última es una anomalía que se caracteriza por la falta de respuesta anticoagulante de manera adecuada a la acción de la proteína C activada, que es un factor indispensable en la formación y destrucción del coagulo. Vahideh et al. Encontraron en un estudio de más de 288 pacientes con factor V Leiden en el que la mayoría de pacientes eran del sexo femenino, una prevalencia de resistencia a la proteína C activada significativamente mayor en el sexo masculino⁹.

La enfermedad del factor V Leiden y la enfermedad de la resistencia a la proteína C activa puede aparecer en cualquier edad, ya que es una enfermedad autosómica recesiva, siendo más común en las edades de 20 a 50 años, ubicándose así en una de las causas más importantes de trombosis en personas adultas jóvenes, aunque la mayor parte de eventos trombóticos relacionados a dichas anomalías genéticas suelen ser más comunes en el género masculino que en el género femenino. Las mujeres en edad fértil, pueden experimentar eventos trombóticos durante el embarazo⁹.

Por otro lado, entre las trombofilias hereditarias también se encuentra la mutación del gen de protrombina G20210A, que es un polimorfismo, igual y relacionado con el factor V Leiden suele causar enfermedad trombótica en personas de cualquier edad, sin embargo a diferencia del factor V Leiden, esta trombofilia que es una enfermedad rara, suele tener un mayor índice de tromboembolia pulmonar que como se mencionó anteriormente es la complicación más temida de la trombosis venosa profunda.

La mutación de la protrombina G20210A suele tener algunas características clínicas importantes como la trombosis venosa de la vena porta, sin embargo esta enfermedad puede causar otras afecciones como la embolia pulmonar, ya sea de manera aislada o como consecuencia de una trombosis venosa profunda, por lo que suele ser más letal

para los pacientes portadores de dicha mutación, ya que esta enfermedad también puede causar trombosis superficial y también trombosis distal bilateral.

La protrombina G20210A pertenece a las enfermedades autosómicas dominantes, y esta varía entre diferentes tipos de etnias, siendo más frecuente en las personas caucásicas, se sabe que la mutación G-A mejora la función de la señalización del extremo 3' y en consecuencia hay una acumulación de ARNm que favorece la formación elevada de proteínas para la protrombina lo que se traduce en la tendencia para la formación de nuevos coágulos, por lo que los portadores de esta mutación tienen un riesgo de 2 a 8.7 veces más de desarrollar trombosis venosa¹⁰.

Además del riesgo de trombosis venosa, los pacientes portadores del gen protrombina G20210A, también pueden desarrollar trombosis arterial ya que la acumulación de proteínas para la formación de protrombina en algunas ocasiones, en exceso pueden dar como resultado la trombosis arterial y venosa asociado a otros factores de importancia en la trombosis, y las personas con mutación heterocigota del gen PT G20210A, que han tenido un episodio previo de trombosis tienen un riesgo de 79% de recurrencia de trombosis venosa profunda en comparación con las personas no portadoras de este gen¹⁰.

7.2.3 deficiencia de proteína S

Las deficiencias de proteínas S y C comprenden otro grupo de enfermedades que promueven la formación de coágulos a nivel sistémico, la deficiencia de proteína S suele estar relacionada con la deficiencia de la proteína C ya que esta proteína es un cofactor de la proteína C activada, que desempeña una función anticoagulante para así estabilizar el exceso de formación de trombos en la red venosa y arterial, aproximadamente el 60% de esta proteína está unida al complemento de c4b, y el porcentaje restante se encuentra libre en la circulación sanguínea¹¹.

“La deficiencia de proteína S es un trastorno autosómico dominante, caracterizado por estados de hipercoagulabilidad con un riesgo siete veces mayor de trombosis venosa que el de la población general”¹², aunque también puede provocar trombosis arterial en una menor proporción. La deficiencia de proteína S también se puede atribuir a casos de infarto agudo al miocardio, no hay muchos estudios que sugieran esta afección como

consecuencia de la deficiencia de proteína S, sin embargo Konstantinos et al. Informaron sobre un caso de un trombo difuso en la arteria coronaria izquierda en un paciente joven con deficiencia de proteína S, el cual trataron de manera agresiva¹¹.

La proteína S es un anticoagulante natural que es dependiente de la vitamina K y por lo tanto su síntesis también depende de la función hepática óptima, esta proteína es la encargada de regular la síntesis y formación de la trombina, pero su función no se limita a esta última sino que también puede funcionar como un inhibidor de la formación de los complejos de proteasa protrombina, por lo que se considera que la deficiencia de proteína S puede ser por si sola la causante de estados de hipercoagulabilidad¹³.

Además de las funciones expuestas anteriormente, la proteína S ejerce su acción mediante la inactivación de los factores procoagulantes Va y VIIIa. También se encarga de estimular la fibrinólisis e inducir la inactivación de la protrombina, lo cual potencia su acción anticoagulante, la deficiencia de proteína S se considera adquirida y hereditaria, esta última por múltiples factores, entre ellos la mutación del gen PROS1 en el tercer cromosoma, y se considera de carácter adquirido en algunas condiciones como el embarazo, el uso de anticonceptivos orales, coagulación intravascular diseminada, el síndrome nefrótico y la enfermedad hepática, y la incidencia de la deficiencia de proteína S en pacientes con trombosis venosa profunda suele oscilar entre el 2-8%¹⁴.

Existen tres tipos de deficiencia de proteína S: tipo I donde hay una reducción de la síntesis de dicha proteína; tipo II en el que la producción proteica y los niveles circulantes de la misma se encuentran normales, sin embargo hay una reducción de la función de esta proteína; y la tipo III en la que hay reducción de la producción de la proteína pero también hay una baja actividad de la misma, por lo que cualquiera de estas condiciones puede favorecer a la formación de trombosis venosa profunda, que es una de las manifestaciones de la deficiencia de la proteína S¹¹.

7.2.4 Deficiencia de proteína C

Como bien se ha explicado anteriormente, la formación de coágulos está bien definido por los factores tanto procoagulantes como anticoagulantes, la deficiencia de la proteína C circulante junto con las otras causas ya mencionadas constituyen el grupo de estados procoagulantes tanto congénitos como adquiridos, la proteína C en su forma activada es

un potente estabilizador de la formación de trombos, constituyendo así uno de los factores anticoagulantes naturales, asociado a la proteína S, factor V Leiden y la antitrombina.

Los niveles bajos en el plasma de proteína C está estrechamente relacionado con la trombosis venosa profunda de origen familiar, la proteína C desempeña una papel base para la estabilidad protrombótica ya que la vía de esta proteína es a manera de retroalimentación negativa, en la que la formación de la trombina regula la síntesis proteica de la proteína C, debido a que ésta se une a la trombomodulina que se expresa en el endotelio vascular, donde se encuentra el sitio del receptor de la proteína C en el que se une a la proteína S como cofactor para iniciar la acción de la proteína C activada, y así darle fin al proceso de formación de trombos¹⁵.

La proteína C se considera una glicoproteína secretora que al igual que su cofactor es una proteína dependiente de la vitamina K, donde para su maduración necesita de la óptima funcionalidad del propéptido y el péptido señal, este último transloca al péptido C a la luz del retículo endoplásmico para que luego el propéptido inicie la gamma carboxilación dependiente de la vitamina K en el dominio Gla de la proteína C, catalizado por la gamma glutamil carboxilasa; la escisión apropiada del propéptido da lugar en los residuos R43 y A43 la formación de una proteína C adecuada y funcional¹⁶.

“La proteína C es una serina proteasa que se sintetiza en el hígado que puede ser activada por la trombina”¹⁷. La función de la proteína C activa consiste en la inhibición de la activación del factor V, así como inactivar al inhibidor natural de la activación del plasminógeno 1, y de esa manera promover el proceso de fibrinólisis al inducir la liberación del activador del plasminógeno tisular, promoviendo de esa manera la limitación de la formación trombótica en exceso, lo que le confiere una característica antitrombótica¹⁷.

La enfermedad por deficiencia de proteína C es un trastorno autosómico recesivo, y generalmente es causado por la mutación del gen PROC, en donde las mutaciones monoalélicas de este gen son las anomalías congénitas más frecuentes, esta última suele causar una deficiencia de proteína C parcial que suelen manifestarse como trombosis venosa o tromboembolia pulmonar, en cambio, las mutaciones bialélicas del gen PROC son muy raras pero suelen causar deficiencia grave de proteína C que incluso puede

manifestarse en las primeras horas de nacimiento en los pacientes con dicha mutación; lo que la convierte en la forma más grave de este trastorno hematológico¹⁶.

Al igual que la deficiencia de proteína S, la deficiencia de proteína C puede ser hereditaria o adquirida, las deficiencias hereditarias se centran en la mutación del gen PROC que se localiza en el cromosoma dos en la posición 2q13-14 el cual posee ocho intrones y nueve exones, todo esto da como resultado la disminución de la producción o la actividad de la proteína C; mientras que la deficiencias adquiridas suelen estar relacionadas con enfermedad hepática, enfermedad renal y trastornos hematológicos como la coagulación intravascular diseminada¹⁸.

“La deficiencia de PC puede manifestarse tardíamente en la adolescencia, incluyendo trombosis venosa recurrente, incluidas venas profundas, embolia pulmonar o isquemia cerebral”¹⁹. Esta enfermedad suele dividirse en dos tipos: tipo I o cuantitativa, en la que existe una disminución de la actividad de la proteína C y también hay disminución del antígeno del mismo; tipo II o funcional, en la que los valores de antígeno para la proteína C son normales sin embargo existe una actividad reducida de la proteína C, la mayoría de mutaciones para esta enfermedad son de tipo I¹⁶.

7.2.5 Deficiencia de antitrombina

De las trombofilias hereditarias, la deficiencia de antitrombina se considera la anomalía más grave, esto debido a que la trombina juega un papel fundamental en la cascada de la coagulación, esta trombofilia es causada en su mayoría por mutaciones en SERPINC1. La antitrombina como anticoagulante endógeno se encarga de inhibir una amplia gama de proteasas procoagulantes, he de ahí que se le atribuye la forma más grave de las trombofilias hereditarias, y se asocia a un riesgo de hasta 50 veces la formación de trombosis venosa en comparación con las personas sanas²⁰.

Al igual que la mayoría de factores anticoagulantes, la antitrombina es sintetizada en el hígado, ejerce su acción al inhibir de manera directa al factor trombina y a los factores IXa, Xa, XIa y XIIa, confiriéndole así la propiedad de un potente anticoagulante endógeno, esta trombofilia es causada específicamente por defectos genéticos en el miembro 1 de la familia C de las serpinas, que son las encargadas de codificar AT.SERPINC1 un gen

fundamental para el proceso de la anticoagulación, que consta de seis intrones y siete exones y existen al menos 532 variantes de SERPINC1²¹.

La deficiencia de antitrombina es una enfermedad de carácter autosómica dominante que suele ser rara, ya que se estima que la incidencia de esta anomalía en general, es de aproximadamente de 1 en 2000 a 5000 personas, esta enfermedad se clasifica en dos subtipos: la de tipo I en la que la actividad de la antitrombina es reducida y también el antígeno de la antitrombina está limitado; el tipo II en el que los niveles del antígeno de antitrombina están normales pero la actividad de la antitrombina se ve afectada y reducida; esta última es provocada por mutaciones sin sentido, y su efecto funcional afecta el sitio de unión de la heparina y el sitio reactivo del mismo o en algunos casos, ambos se ven afectados, mientras que la de tipo I suele ser causada tanto por mutaciones sin sentido o mutaciones nulas²².

Al igual que las demás deficiencias mencionadas anteriormente, la deficiencia de antitrombina puede ser congénita o adquirida, esta última puede ser provocada por algunas condiciones como la CID, sepsis, shock, preeclampsia, síndrome nefrótico, enteropatía con pérdida de proteínas, insuficiencia hepática, etc. La antitrombina plasmática tiene rangos muy pequeños dentro de la circulación del plasma de una persona sana, por lo que incluso una deficiencia tan pequeña puede predisponer a estados protrombóticos como la trombosis venosa²³.

Además de los efectos que causa la antitrombina en algunos de los factores de la coagulación, ésta también ejerce su efecto en el factor IIa, la heparina endotelial se ve afectada por la antitrombina ya que la unión de la heparina con la antitrombina causa cambios en dicho complejo molecular, y esto hace que la heparina potencie su actividad inhibitoria de entre 1000 a 4000 veces por lo que los pacientes con enfermedades con déficit de este complejo no tienen la capacidad de inactivar o inhibir el factor X activado y la trombina, trayendo como consecuencia estados de hipercoagulabilidad letales como la trombosis venosa profunda y su complicación grave, la embolia pulmonar²⁴.

7.2.6 Causas adquiridas

La trombosis venosa profunda tiene múltiples causas de las cuales ya se han mencionado las causas hereditarias como una de las formas más graves de trastornos protrombóticos, sin embargo existen diversas causas de trombosis venosa de origen adquirido, por lo que es importante mencionar los más relevantes en este estudio, ya que dentro ellas se encuentran los estados protrombóticos asociados a la infección por SARS COV-2 el cual es el centro de atención en este estudio debido a que tiene diversas maneras de provocar esta secuela protrombótica.

7.2.7 Tromboembolismo previo

Es bien sabido que los episodios de tromboembolismo previo son una causa importante para la recurrencia de trombosis venosa profunda, ya que una afección previa le da un riesgo relativo de hasta 7.9 veces el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso, aunque en gran manera el riesgo se ve afectado por algunas condiciones clínicas del paciente, ya que los pacientes con enfermedades crónicas como el cáncer suelen tener un riesgo constante de estado protrombótico a diferencia de aquellos que solo han tenido un episodio de tromboembolismo con duración limitada, por ejemplo la inmovilización en un corto periodo de tiempo⁸.

Bauer indica en un estudio que la incidencia acumulada a dos años respecto a los factores de riesgo para tromboembolismo previo fueron: pacientes que tuvieron cirugía seis semanas previas al primer episodio de tromboembolismo venoso la recurrencia fue de cero por ciento; tromboembolia asociada al embarazo, cero por ciento, mientras que los pacientes con riesgo no quirúrgico, el riesgo de recurrencia ascendió a 8.8% y los pacientes que tuvieron tromboembolismo no provocado tuvieron un riesgo mayor de 19.4%, lo que confirma que estados protrombóticos reversibles a corto plazo pueden tener un riesgo de recurrencia casi nulo⁸.

Es importante mencionar que el sitio de la primera aparición de tromboembolismo venoso toma gran importancia ya que puede predecir el riesgo de recurrencia, los pacientes que tienen un primer episodio de embolia pulmonar tienen un mayor riesgo de recurrencia para tromboembolismo y aun mayor la recurrencia en aquellos pacientes con embolia pulmonar sintomática, al igual que aquellos pacientes que tuvieron primer

episodio de trombosis venosa profunda distal, también tienen un alto riesgo de recurrencia para tromboembolismo, ya sea en el mismo sitio o en la pierna contralateral⁸.

7.2.8 Malignidad/Cáncer

El cáncer se considera un estado de hipercoagulabilidad, por lo que los pacientes con algún tipo de cáncer tienen alto riesgo de presentar tromboembolismo venoso y arterial, esto se debe a que están en una constante producción de factores procoagulantes como el factor tisular y el procoagulante del cáncer, más o menos el 15% de los pacientes en este estado tienen tromboembolismo sintomático, lo que puede llevar al empeoramiento y la muerte del paciente. Las neoplasias mieloproliferativas son los estados de malignidad con más alta incidencia de tromboembolismo venoso y arterial⁸.

“aproximadamente el 20 por ciento de los pacientes con trombosis venosa profunda sintomática tienen una enfermedad maligna activa”⁸. La mayoría de pacientes con trombosis venosa profunda sintomática que se asocia a cáncer ya presentan estado de malignidad antes de diagnosticar la TVP, los sitios más comunes con cáncer que presentan trombosis venosa son: pulmón con un 17%, cáncer de páncreas con 10%, cáncer de colon y recto con 8%, cáncer renal con 8%, y cáncer de próstata con 7%⁸.

7.2.9 Cirugías

Las cirugías se consideran una de las causas más importantes de eventos protrombóticos, sobre todo en aquellas cirugías relacionadas con la traumatología y ortopedia, cáncer, cirugías mayores como cesáreas y la neurocirugía. Ya que estas por su mecanismo suelen aumentar el riesgo de formación de trombos a nivel sistémico, aunque por si solas pueden causar trombosis. Hay algunos factores que potencian dicha afección como la edad avanzada, tromboembolismo previo, coexistencia de enfermedades crónicas sistémicas e inmovilización, sin una debida profilaxis el riesgo de eventos protrombóticos como la TVP y la embolia pulmonar aumenta con las cirugías⁸.

Se estima que más de un tercio de los pacientes que mueren por trombosis venosa suceden después de haber realizado algún tipo de cirugía, asociado a ellos existen otros factores como la terapia de reemplazo hormonal, quimioterapia, trombofilia, etc. Cada uno de ellos contribuyendo para aumentar el riesgo de trombosis venosa y embolia

pulmonar después de una cirugía, es por ello que las pautas actuales de trombo profilaxis se incluyen dentro de los protocolos perioperatorios en especial, cirugías mayores²⁵.

El riesgo para eventos protrombóticos fue clasificado según la American College of Chest Physicians en 2004 de la siguiente manera: bajo riesgo, para pacientes menores de 40 años que no tengan ningún factor de riesgo y que sean sometidos a cirugía menor, sin tratamiento profiláctico el riesgo de trombosis venosa proximal es menor al 1% y su riesgo para EP menor al 0.01%; riesgo moderado para aquellos pacientes mayores de 40 años que necesitaran de anestesia por más de 30 minutos y que tengan uno o más factores de riesgo, sin tratamiento profiláctico el riesgo de trombosis proximal asciende a 2-10%, y el riesgo de EP 0.1-0.7%; riesgo alto se considera en pacientes mayores de 40 años que se someten a cirugía por Cáncer o procedimiento ortopédico mayor, el riesgo de TVP y EP son 10-20% y 1-5% respectivamente⁸.

Bauer indica que el tratamiento profiláctico ante una cirugía reduce significativamente el riesgo de eventos protrombóticos postoperatorios, pero aun así existe una probabilidad de tener un evento protrombótico incluso después del alta hospitalaria en aquellos pacientes que se someten a cirugías ortopédicas de rodilla o de cadera, sin embargo, en aquellos pacientes que no presentaron ninguna complicación durante la estancia hospitalaria y postoperatoria el riesgo de tromboembolismo venoso o embolia pulmonar después de 90 días es del 2.2%⁸.

7.2.10 Trauma

“La cirugía mayor como factor de riesgo para TEV ha sido ampliamente estudiada, con trauma, reemplazo de cadera o rodilla y lesión de la medula espinal reportados como fuertes factores de riesgo entre los pacientes hospitalizados”²⁵ por lo que un traumatismo mayor se considera ya un estado protrombótico, esto debido a que los mecanismos de iniciación de la cascada de la coagulación contribuyen a la estasis venosa sobre todo en las extremidades inferiores ⁸.

Aunque no se conoce del todo los mecanismos de la coagulación después de una cirugía, se entiende que la vía de la cascada de la coagulación se ve afectada por las cirugías en una disminución de la fibrinólisis con liberación del factor tisular y el consecuente consumo y disminución de los factores anticoagulantes endógenos como la

antitrombina además el estado de inmovilización puede provocar un flujo venoso disminuido por lo que se convierte en un factor para desarrollar trombosis⁸.

7.2.11 Anticonceptivos orales y transdérmicos

El consumo de anticonceptivos orales que contienen progestágeno son un claro factor de riesgo para padecer trombosis venosa, esto debido a su uso generalizado a nivel mundial, aunque los mecanismos exactos de estos fármacos sobre la coagulación no se conocen del todo, se especula que estos cambian los niveles plasmáticos de factores de la coagulación, lo que da como resultado la iniciación de la formación de la trombina, además que se prevé que tiene efectos sobre la proteína C activa lo cual aumenta más el riesgo de un estado protrombótico²⁶.

El riesgo de trombosis venosa va en aumento con el uso de anticonceptivos orales, y se estima que este riesgo es mucho mayor a partir de los primeros 6 a 12 meses desde el inicio del tratamiento, sobre todo en aquellas pacientes fumadoras donde el riesgo es exponencial, sin embargo este riesgo puede disminuir al dejar de fumar, de la misma manera que los anticonceptivos orales los parches transdérmicos pueden causar efectos protrombóticos en aquellas pacientes con uso crónico de los mismos⁸.

“Los anticonceptivos hormonales contienen exclusivamente progestina, o una combinación de progestina y estrógeno en forma de etinilestradiol”²⁶. En general los anticonceptivos orales combinados se pueden subdividir dependiendo del tipo de progestina que contenga y la dosis de estrógenos en ella, mediante las cuales se evita la ovulación debido a que la progestina tiene la propiedad de inhibir la acción de la hormona luteinizante, y en conjunto el sangrado menstrual se inhibe por la acción del estrógeno²⁶.

La trombosis venosa o arterial relacionada con el uso de anticonceptivos orales depende en gran manera de la dosis de estrógeno, ya que estos pueden modificar directamente los factores de la coagulación, por lo que pacientes con alguna deficiencia de proteínas C y S tienen una mayor propensión a estados procoagulantes, esto porque se ve afectada la formación de la trombina como consecuencia de la interacción y modificación de los anticonceptivos sobre los factores VIII y II de la cascada de la coagulación²⁶.

7.2.12 Factores de riesgo

Además de las causas hereditarias y adquiridas, existen múltiples factores de riesgo que pueden provocar estados protrombóticos ya sea por si solos o en conjunto con alguna de las comorbilidades más comunes mencionadas en los apartados anteriores, y es importante conocer algunos de los factores más relevantes debido a que en nuestro medio a pesar de que algunas trombosis son de origen aparentemente desconocido, en muchos de los casos existe algún factor de riesgo como el tabaquismo para la aparición de un estado protrombótico.

Algunos de los factores de riesgo más importantes para eventos protrombóticos, son: el tratamiento con reemplazo hormonal como el tratamiento con testosterona, ya que varios estudios han demostrado que el uso de esta hormona aumenta el riesgo de trombosis venosa; pacientes que usan tamoxifeno que es un modulador en el cáncer de mama, supone un riesgo adicional para trombosis cuando se combina con quimioterapia. La Eastern Cooperative Oncology Group realizó 7 estudios en pacientes que usan tamoxifeno y pacientes que no hicieron uso de este antitumoral, donde encontraron que los pacientes con uso de tamoxifeno tuvieron una mayor incidencia de trombosis venosa respecto a los que no lo usaron⁸.

El uso de glucocorticoides también se considera un factor de riesgo para la aparición de trombosis venosa, y este último es dependiente de la dosis, según un estudio de casos y controles; el bevasizumab es un anticuerpo monoclonal que ha demostrado en estudios recientes aumento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos y arteriales. El uso de antidepresivos se relaciona con una alta incidencia de trombosis venosa, según un estudio de casi 800,000 mujeres en el Reino Unido donde compararon el riesgo de trombosis en pacientes con uso de antidepresivos y aquellas que no lo usaron, y encontraron que la tasa de incidencia era mayor en aquellas mujeres con uso de antidepresivos; el uso de ácido tranexámico también se relacionó con mayor probabilidad de eventos trombóticos⁸.

La inmovilización es de los factores más influyentes e importantes para el desarrollo de trombosis venosa debido a que promueve la estasis venosa sobre todo a nivel distal, ya que se ha demostrado que pacientes con estancias hospitalarias e inmovilización

prolongada tienen un alto índice de trombosis venosa profunda, el sentado prolongado y los viajes largos en automovilismo también son factores de riesgo importantes para la aparición de trombosis venosa, por lo que asociado a otras comorbilidades procoagulantes, pueden causar trombosis venosa.

Algunas enfermedades sistémicas y autoinmunes también entran en la gama de factores de riesgo procoagulante, “El síndrome antifosfolípido se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra proteínas plasmáticas unidas a fosfolípidos aniónicos”⁸, donde los pacientes por lo general presentan trombosis venosa o arterial, este síndrome puede ser primario o relacionarse con otras enfermedades reumáticas, lo que aumenta exponencialmente el riesgo de trombosis venosa⁸.

Otras enfermedades como el síndrome nefrótico o la insuficiencia renal crónica también son factores de riesgo importantes en nuestro medio debido a que son enfermedades endémicas y por su fisiopatología pueden causar pérdida de proteínas por la orina como las proteínas C y S que son factores claves en la cascada de la coagulación, aunque en muchos estudios se han visto aumentos de estas proteínas en el plasma, la forma activada de ambas puede estar disminuida por lo que se explica en parte el por qué estas enfermedades pueden causar trombosis venosa profunda y embolia pulmonar⁸.

Como ya se ha mencionado en los apartados anteriores la enfermedad hepática es un factor de riesgo de importancia, todo esto debido a que en este órgano se sintetizan y activan la mayoría de los factores de la cascada de la coagulación como la antitrombina, las proteínas C y S, etc. Dando lugar a trastornos hematológicos como la trombosis; las enfermedades cardiovasculares son otro de los grupos importantes como factores de riesgo, ya que generalmente se asocian con hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, obesidad e hipercolesterolemia que son factores predisponentes de trombosis venosa o arterial, según un estudio de 19,293 pacientes que realizó la CHS⁸.

La enfermedad aterosclerótica es un estado protrombótico, según un estudio de casos y controles, donde incluyeron a personas mayores de edad encontraron que los pacientes con esta enfermedad tuvieron un mayor riesgo de tromboembolia venosa sobre todo aquellos pacientes mayores de edad, además encontraron también eventos

tromboembólicos espontáneos en pacientes que no tenían enfermedad esclerótica sintomática, esto debido a que esta enfermedad suele estar relacionada con enfermedades cardíacas lo cual aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos⁸.

Enfermedades cardíacas como la insuficiencia cardíaca son un factor de riesgo importante, debido a que estas afecciones llevan consigo consecuencias como la fibrilación auricular y la fracción de eyección reducida, con lo que da a lugar a la formación de trombos intracardíacos y trombosis venosa profunda, y el riesgo es aún mayor cuando hay insuficiencia cardíaca derecha. Generalmente las enfermedades cardíacas suelen ir estrechamente relacionadas con el sedentarismo, obesidad, sexo femenino, edad avanzada y el tabaquismo que aumenta aún más las probabilidades de tromboembolia venosa ya que estos últimos también son factores de riesgo de importancia en la fisiopatología de la trombosis venosa y arterial⁸.

La policitemia es una enfermedad poco común que también suele causar estados protrombóticos, de hecho en muchos casos la trombosis es una de las primeras manifestaciones de una policitemia, esto debido al aumento de la viscosidad plasmática en la sangre además de otros efectos a nivel sistémico como la trombocitosis y la disfunción plaquetaria, la hiperviscosidad de la sangre juega un papel muy importante en la fisiopatología de la policitemia vera que es la complicación más grave de esta enfermedad que se manifiesta con trombosis venosa⁸.

Por último, algunas enfermedades gastrointestinales también pueden provocar trombosis venosa, tal es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, que han demostrado que pueden ser potenciales factores de riesgo para trombosis venosa o arterial. Las condiciones climáticas también se incluyen en este apartado de factores de riesgo debido a que se ha demostrado que los ingresos hospitalarios por algún tipo de trombosis venosa son más altos durante los meses de invierno, y la posible explicación puede ser debido a una mayor vasoconstricción durante el frío o la alta incidencia de enfermedades infecciosas y también las variaciones estacionales de factores trombóticos como el fibrinógeno y el factor VII⁸.

7.3CAPITULO 3. COVID 19

7.3.1 Biología del SARS COV-2

El virus del SARS COV-2 pertenece a la familia de los coronavirus, que se sabe que son un amplio grupo de virus envueltos de material genético ARN, que pertenecen a la familia coronaviridae, en los que existen cuatro géneros que pertenecen a la subfamilia de los orthocoronavirinae, que se agrupan en alfa coronavirus, beta coronavirus, gamma coronavirus y delta coronavirus de los cuales existen siete tipos de coronavirus con la capacidad de infectar a los seres humanos, entre los más importantes están el virus del SARS COV-2 y MERS COV, que suelen causar desde enfermedades leves a enfermedades graves en los humanos.

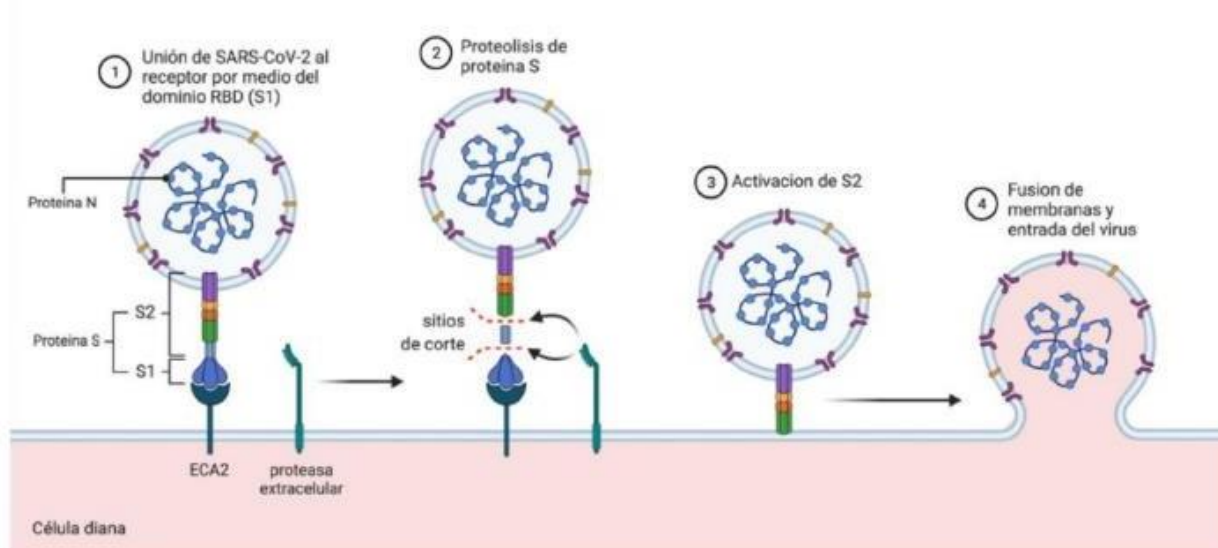
El virus del H-COV229E es un virus versátil que infecta a los seres humanos, infectando las vías respiratorias superiores e inferiores en personas de cualquier edad, por lo que a estos se les atribuye la carga de un importante porcentaje de infecciones de vías respiratorias estacionarias a lo largo del año, confundándose en múltiples ocasiones con infecciones por virus como los virus de la gripe, influenza, parainfluenza o virus sincitial respiratorio, ya que las manifestaciones clínicas de estos suelen ser similares²⁷.

La estructura del SARS COV-2 consiste en una sola hebra de ácido ribonucleico con polaridad positiva, que contiene al menos cerca de treinta mil nucleótidos, que suele ser codificado por unos pocos genes en los que existen proteínas estructurales y no estructurales, donde las proteínas estructurales se encargan de la formación de la cápside viral, lugar donde se encuentra la proteína N, encargada de unirse al material genético del virus para su replicación, cerca de este se encuentran las proteínas E y M que se encargan del anclaje del virus al huésped, y la proteína S que es la clave para iniciar la infección del virus en el huésped²⁷.

Al igual que otros coronavirus el SARS COV-2 utiliza el mismo mecanismo de infección en los seres humanos, dicho mecanismo consiste en reconocer un receptor de ECA2 (enzima convertidora de angiotensina II), donde la proteína S ejerce su acción de infección al unirse directamente con dicho receptor, esta proteína es una proteína de la familia de la glicoproteínas que tiene un dominio S1 que se encarga de unirse directamente con la ECA2 y un dominio S2 que es la encargada de la fusión del virus con la membrana celular del huésped, permitiendo así la entrada del virus a la célula²⁷.

Esta unión del virus por parte de la proteína S provoca un cambio conformacional en el dominio S1 “determinando que se exponga sitios de corte para proteasas presentes en la membrana de varios tipos celulares, en particular la proteasa de serina transmembrana 2 o la furina”²⁷. Este proceso es importante debido a que la proteasa por naturaleza corta entre S1 y S2, lo que le permite al virus entrar a la célula con una mayor facilidad, determinando así la fusión entre el virus y la membrana plasmática, dando lugar la entrada del virus por proceso de endocitosis, como se muestra en el siguiente esquema²⁷.

Figura 2. Mecanismo de infección del virus a la célula.



Fuente: Manta et al. 2021

7.3.2 Características clinicoepidemiológicas de la trombosis venosa profunda asociada a infección por SARS COV-2

La infección por el virus SARS COV-2 causa múltiples efectos en el organismo, todo esto debido a la infección grave por dicho virus, es bien sabido que no solo puede provocar secuelas a corto plazo sino también a mediano y largo plazo, los defectos en la coagulación y el deterioro pulmonar son características de la infección por COVID 19, donde se manifiestan en cualquiera de las tres etapas de la infección por COVID 19; las cuales consisten en: etapa I donde los pacientes inician con síntomas leves a nivel pulmonar y donde los niveles de dímero D empiezan a elevarse, pero los tiempos de coagulación están dentro de parámetros normales, y puede haber ligera trombocitopenia o leve elevación de los niveles de fibrinógeno ²⁸.

La etapa o estadio II, donde los pacientes inician con síntomas más graves y requieren ingreso a unidad de cuidados intensivos, donde los niveles de dímero D son significativamente altos asociado a trombocitopenia y tiempos de coagulación prolongados, que tiene una alta probabilidad de eventos protrombóticos como la trombosis venosa de miembros inferiores que puede progresar a embolia pulmonar; el estadio III que es la etapa más crítica donde los pacientes empeoran clínicamente y necesitan estrecha vigilancia en unidad de cuidado intensivos, estos pacientes desarrollan trombosis venosa en un alto porcentaje, con la consecuente falla multiorgánica e isquemia tisular²⁸.

En esta última etapa hay una marcada elevación del dímero D de hasta 6 veces respecto a lo normal e incluso más, acompañado por trombocitopenia muy marcada, elevación de los tiempos de coagulación y caída de los niveles plasmáticos de fibrinógeno, que se complica con trombosis sistémica con características de coagulación intravascular diseminada, asociada a tromboembolia pulmonar sintomática, que puede causar la muerte de los pacientes²⁸.

7.3.3 Epidemiología de trombosis venosa profunda asociada a COVID 19

La trombosis venosa profunda es una enfermedad que sucede por la formación anormal de trombos en el sistema venoso, muchas veces sucede secundario a una enfermedad primaria, siendo más prevalente en pacientes en cuidados intensivos, donde la profilaxis oportuna reduce significativamente la incidencia de dicha enfermedad, llegando a reducir el riesgo entre el 5 al 15%, “los informes iniciales de pacientes gravemente enfermos de COVID 19 en Wuhan, China demostró una tasa de TEV del 25%, mayor de lo esperado en una población con una incidencia baja”²⁸.

Un estudio demostró que la incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes holandeses con enfermedad grave por COVID 19 es de 31% y 32% en pacientes suizos, en Hamburgo Alemania realizaron estudios de autopsia y encontraron que 58% de los pacientes fallecieron secundario a tromboembolia pulmonar como consecuencia de infección por COVID 19, por lo que una enfermedad pulmonar grave se asocia con un alto índice de tromboembolismo que se puede relacionar directamente con la muerte, y

se estima que los efectos secundarios pueden continuar durante un año posterior a la recuperación²⁸.

La trombosis venosa aumenta su incidencia en la enfermedad por COVID 19, a pesar del uso de anticoagulantes, sin embargo debido a que la infección por COVID 19 no solo puede provocar trombosis sino también puede provocar sangrado, es importante vigilar a los pacientes con profilaxis anticoagulante. Un estudio demostró que la prevalencia de tromboembolia venosa en pacientes con COVID 19 fue aproximadamente del 17%, aunque otro estudio reveló que la incidencia fue del 33% sobre todo en aquellos pacientes con niveles elevados del dímero D con tratamiento en unidad de cuidados intensivos²⁹.

Los eventos tromboembólicos suelen ser mayores en pacientes hospitalizados, sin embargo también existe un riesgo alto de trombosis en pacientes con infección por COVID 19, incluso en aquellos pacientes que no son hospitalizados, un estudio en el área metropolitana de Boston de 715 pacientes ambulatorios reveló que pacientes jóvenes no tuvieron un evento trombótico, sin embargo otro estudio reveló que también los pacientes ambulatorios pueden tener eventos protrombóticos a pesar de que no tuvieron criterios de hospitalización, este estudio demostró que 117 pacientes de ese estudio desarrollaron tromboembolismo venoso, dando un riesgo del 0.5%³⁰.

Según un estudio realizado en Francia con 150 pacientes con enfermedad por infección por COVID 19 y que tenían síndrome respiratorio agudo severo, se encontró que 42.7% tuvieron desarrollo de tromboembolia venosa, con complicaciones como la embolia pulmonar, además otro estudio de 107 pacientes también informó eventos trombóticos en pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos en un 21%, a pesar de la tromboprofilaxis, también otro estudio de un centro en Ámsterdam de 198 pacientes con COVID 19 que recibieron profilaxis la incidencia de eventos tromboembólicos a los 7, 14 y 21 días fue de 16%, 33% y 42% respectivamente²⁸.

El género también juega un papel importante en la enfermedad por COVID 19, y el género masculino se ve ligeramente afectado en mayor cantidad por tromboembolismo venoso que progresa a enfermedad grave, según varios estudios realizados en diversas partes del mundo, la OMS afirma que una gran parte de personas infectadas por el virus, aproximadamente 80.9% pueden desarrollar solo síntomas leves o moderados, un 13.8%

pueden desarrollar enfermedad grave y al menos el 5% de los pacientes infectados pueden desarrollar enfermedad crítica³¹, algunos de los factores de riesgo más importantes se demuestran a continuación.

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con el COVID-19

Factores de riesgo relacionados con COVID-19	Variables
Factores sociodemográficos	
Edad	Mayor o igual a 70 años
Genero	Masculino > femenino
Etnia	Hispano > Blanco
Factores específicos femeninos	Embarazo, anticonceptivos orales, terapia hormonal
Comorbilidades asociadas	Obesidad (IMC >40), cáncer activo, hipertensión, ECV, diabetes, ERC, sepsis, traumatismo, cirugía, traumatismo reciente, TEV personal o familiar, hipercolesterolemia familiar.
Marcadores bioquímicos y hematológicos al inicio y durante el manejo del COVID-19	Niveles elevados de dímero D, incremento del dímero D en la primer semana de hospitalización, niveles bajos de fibrinógeno, leucocitosis, PCR elevada antes del alta médica.
Estado de la tromboprofilaxis	Sin profilaxis > medicación terapéutica o profilaxis
Factores de riesgo específicos de la UCI	Inmovilización, cateterización, vasopresores, sedación.

Fuente: Kaye et al. 2021

De los últimos estudios que se realizaron para la detección de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados por COVID 19, encontraron que la prevalencia de tromboembolia venosa fue de 7 y 85% en pacientes que requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos, y 0 a 19% en aquellos pacientes que no requirieron tratamiento en unidad de cuidados intensivos³⁰. La CDC indica que la mayoría de casos se produce en personas entre 18 y 64 años de edad, y la prevalencia más alta de muertes relacionadas a esta enfermedad es mayor en pacientes mayores de 65 años con un porcentaje de

79.2%, las mujeres reportan mayor número de casos sin embargo el sexo masculino tiene el reporte de más casos de muerte³¹.

7.3.4 Bases fisiopatológicas del COVID-19 en diferentes órganos y sistemas

El coronavirus puede causar diversas afecciones en distintos órganos y sistemas, y una gran cantidad de enfermedades subyacentes pueden ser letales para los pacientes que entran en el estadio II o III de la infección por el virus, sin embargo existe una amplia gama de enfermedades que se consideran comorbilidades frente a COVID 19, esto debido a que por su fisiopatología el virus del SARS COV-2 puede desencadenar disfuncionalidades en casi todos los órganos y sistemas afectados ya que como bien se ha mencionado anteriormente el COVID 19 es muy afín a los receptores ECA2, los cuales se encuentran dispersos en casi todos los órganos y sistemas del cuerpo humano causando enfermedad directa en ellos o en muchas ocasiones como consecuencia de la infección de un órgano cercano estructuralmente o fisiológicamente al afectado.

7.3.4.1 COVID 19 y el sistema renina angiotensina

Se conoce bien que el papel que desempeña este sistema es muy importante para mantener la homeostasia del cuerpo, ya que este sistema es el encargado de mantener el equilibrio entre la sangre y los vasos sanguíneos, regulando la presión arterial en todo el cuerpo, el gasto cardíaco y el equilibrio hidroelectrolítico. Dicho sistema funciona debido a sus elementos principales los cuales son: la renina que se produce en gran cantidad en las células yuxtaglomerulares, el angiotensinógeno, la angiotensina 1 y la enzima convertidora de angiotensina 1 y 2, cuando el angiotensinógeno se secreta por el hígado, esta es proteolizada por la renina en respuesta a niveles bajos de tensión arterial dando como resultado la formación de la angiotensina 1, que se convierte en angiotensina 2 por acción de la enzima convertidora de angiotensina 1.

Esta enzima se encuentra principalmente en el tejido pulmonar, (he ahí por qué el COVID 19 infecta principalmente el sistema respiratorio), pero también se encuentra en otros sistemas como epitelio intestinal, vejiga y riñón, mientras que la angiotensina 2 se encarga de funciones endocrinas en varios órganos y sistemas, las principales funciones que esta desempeña son: inducción de la secreción de vasopresina, estimulación de la secreción de aldosterona, vasoconstricción, acción sobre las nefronas para regular la

natriuresis y la diuresis promoviendo la reabsorción de sodio y agua, lo que da como resultado el aumento en la presión arterial²⁷.

La finalización de la acción de este sistema se da por la acción de la proteasa de la enzima convertidora de angiotensina 2 extracelular, que proteoliza la angiotensina 2 dando como resultado la producción de angiotensina 1,7 que interactúa con receptores específicos que da como resultado acciones opuestas a la angiotensina 2, uno de los receptores más importantes con las que esta proteína actúa es el receptor MAS1 que se encuentra en varios tipos de células en todo el cuerpo, incluyendo los neumocitos tipo 2, y debido a esto, la infección por SARS COV-2 compromete esta funcionalidad alterando todo este sistema, dando como resultado el desarrollo de distintos tipos de enfermedades en casi todos los sistemas del cuerpo²⁷.

7.3.4.2 COVID 19 y el sistema respiratorio

El sistema respiratorio es el principal sistema en verse afectado por una infección por el virus del SARS COV-2, ya que este sistema constituye la principal vía de entrada del virus hacia el organismo, y lo hace a través de aerosoles o pequeñas gotas por fómites, existen tres fases por las que el virus afecta al sistema respiratorio, que consisten en: fase I, donde se ve afectada la cavidad nasofaríngea sin que haya una respuesta inmune significativa por lo que suele ser una infección asintomática; fase II en la que se ven afectadas las vías respiratorias principales como los bronquios y bronquiolos, y suele manifestarse con síntomas de inflamación pulmonar e hipoxia en la mayoría de pacientes; fase III, donde se ven afectadas las vías respiratorias inferiores, lugar en el que se encuentran los elementos de intercambio gaseoso²⁷.

La afección de estas estructuras se considera como la forma más grave de la infección ya que en estas estructuras se encuentran la mayoría de los neumocitos tipo I y II, estos últimos son los encargados de secretar el surfactante que es un agente tensioactivo que evita que los alveolos se colapsen con cada respiración, asimismo en dicha región el equilibrio fisiológico del pulmón se da por distintas células como, células endoteliales, epiteliales y leucocitos que juegan un papel fundamental en la fisiopatología de la infección por COVID 19, donde los macrófagos alveolares y las células epiteliales conforman una barrera crítica para el pulmón²⁷.

Cuando se infecta un neumocito de tipo II con el virus, este cambia su expresión génica aumentando su respuesta antiviral, expresando factores como interferón, interleucinas y una disminución de la producción de surfactante, con lo que se activan las células del sistema inmune alveolar trayendo por quimiotaxia neutrófilos y macrófagos, y como consecuencia las células infectadas por alta carga viral inician un proceso de apoptosis (muerte celular programada), liberando mediadores de la inflamación que incrementa el daño para los neumocitos tipo I, lo que trae como consecuencia el desvanecimiento de la barrera alveolar y la infiltración a plasma de los componentes proteicos²⁷.

Debido a dichos efectos los alveolos dañados se empiezan a llenar de exudado de los vasos, células muertas, células inflamatorias, fibrina, lo que incrementa el espacio entre los vasos y los alveolos, con lo que el intercambio gaseoso se vuelve ineficaz, generando el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), cuando el sistema no es capaz de combatir la infección se desencadena una condición llamada tormenta de citocinas que causa una cascada de eventos inflamatorios que radican en hiperinflamación y en consecuencia el inicio de coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica²⁷.

Se cree que los receptores de angiotensina 2 son más abundantes conforme pasa la edad, por lo que se puede explicar en gran parte porque la infección por el virus es menos grave en niños y personas jóvenes, pero en varios estudios se ha demostrado que no hay una diferencia muy significativa entre rangos de edades para la expresión de estos receptores por lo que se plantea otra posible explicación que indica que, la menor expresión de receptores ECA II promueve el aumento de angiotensina II que da lugar a más angiotensina 1-7 que es un promotor de vías proinflamatorias que en conjunto con la infección por el virus SARS COV-2 promueven una enfermedad más grave en personas adultas²⁷.

7.3.4.3 COVID 19 y el sistema cardiovascular

La infección por el virus del COVID 19 se considera una enfermedad mortal cuando esta se complica, pero esta letalidad se vuelve aún más prominente en pacientes con algún tipo de enfermedad cardiovascular subyacente, aumentando el riesgo hasta en 3 a 4 veces, y se estima que la mayor parte de muertes por COVID 19 se debe a la

coagulopatía que ésta desencadena, por lo que es importante el tratamiento oportuno y las medidas profilácticas necesarias²⁷.

La fisiopatología de la infección por el virus en el sistema cardiovascular se basa en la existencia de procesos de retroalimentación entre la enfermedad cardiovascular subyacente y la infección por dicho virus. Dado que el virus causa importantes alteraciones hematológicas, como la alteración en la serie blanca que inicia con leucopenia a expensas de la linfocitosis, trombocitopenia inicial, y alteraciones en el sistema inmunitario como el aumento de las citocinas proinflamatorias e inflamatorias como: IL6, IL7, IL2, TNF α , interferón gamma, y la elevación de marcadores agudos de inflamación como la PCR, procalcitonina y el dímero D que son factores con alto riesgo de eventos procoagulantes²⁷.

Debido a que los receptores de la ECA2 se encuentra casi en todos los órganos, la infección diseminada en el sistema promueve la disminución significativa de estos receptores, y como consecuencia se altera todo el sistema de la renina angiotensina por lo que da como resultado incrementos de la presión arterial confiriendo así un riesgo mucho mayor de enfermedad cardiovascular sumado al estado de hipercoagulabilidad que la infección por el virus causa por si sola, éste aumenta significativamente el riesgo de tromboembolismo venoso²⁷.

La desregulación del sistema renina angiotensina explica en gran parte el por qué pacientes con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, ECV, enfermedad renal, hipertensión y enfermedades coronarias, etc. Son más propensos a contraer la infección por el virus del SARS COV-2, aunque no se ha descrito con claridad si el virus causa la muerte por afección directa del miocardio, se sabe que las muertes se pueden atribuir en gran parte a la inflamación crónica del virus a nivel sistémico, debido que este suele causar endotelitis y la consecuente formación de microtrombos que pueden causar falla cardiaca directa²⁷.

7.3.4.4 COVID 19 y el sistema endocrino

Las enfermedades endocrinas suelen ser un factor de riesgo para contraer una enfermedad grave por la infección sistémica por el virus, en particular la diabetes mellitus es una de estas enfermedades más importantes y estudiadas, debido a que es una

enfermedad pandémica a nivel mundial, los pacientes con esta enfermedad suelen desarrollar enfermedad grave por la infección del virus, debido a que estos pacientes tienen una muy baja respuesta inmunitaria, “se ha reportado que los pacientes diabéticos presentan una mayor expresión del receptor ECA2 en bronquios y alveolos, lo que hace suponer que son más propensos al SARS COV-2”²⁷.

La infección por este virus suele tener una estrecha relación con la enfermedad por diabetes mellitus, esto debido que la infección por el virus provoca un desequilibrio en la regularización de la glucosa, provocando inflamación, alteración del sistema inmune y una marcada alteración del sistema renina angiotensina aldosterona, además de que puede provocar estado de cetoacidosis diabética e incrementos de la glicemia que puede ser de manera directa o por la administración de esteroides en pacientes en unidad de cuidados intensivos, por lo que se debe prestar especial atención en el tratamiento de pacientes diabéticos con SDRA secundario a COVID 19²⁷.

El virus del SARS COV-2 también puede afectar indirectamente las células beta en los islotes de Langerhans, donde debido a la inflamación este puede desencadenar disfunción de dichos islotes que se traduce en una diabetes mellitus tipo 1, un estudio encontró que los pacientes con un síndrome post COVID tienen un riesgo de hasta 40% de desarrollar DM1, sin embargo además de los efectos del virus en la diabetes mellitus, este puede provocar otros cuadros clínicos como hipotiroidismo, tirotoxicosis, disfunción adrenal y se estima que se debe a la producción anormal de trombos que llegan estos órganos causándole falla y no por afección directa²⁷.

7.3.4.5 COVID 19 y el sistema digestivo

La enfermedad por el virus del SARS COV-2 puede afectar varios órganos y sistemas, siendo el sistema gastrointestinal uno de los primeros sistemas en ser reportados como afectado en la enfermedad por COVID 19, “aproximadamente el 20% de los pacientes que cursan con la enfermedad presentan síntomas gastrointestinales como: náuseas, vómitos y diarrea, este porcentaje aumenta en 50% en pacientes hospitalizados”²⁷, se ha documentado en varios estudios que el material genético del virus se encuentra en las heces, incluso en aquellos pacientes que cursan con la infección asintomática, ya que las células del tracto gastrointestinal (enterocitos) pueden ser afectados de manera directa

por el virus, y esto debido a que en este sistema hay una enorme expresión de receptores de la ECA2 en el epitelio intestinal²⁷.

Dado que la infección es directa, los pacientes que presentan enfermedad en estadio III y que necesitan hospitalización suelen cursar con clínica de enfermedad inflamatoria intestinal en cualquiera de sus tres tipos, además de presentar biomarcadores elevados como TH17 con una marcada citotoxicidad por parte de células T CD8+, que son mediadores de la inflamación y estas se consideran importantes en pacientes graves con desarrollo de tormenta de citocinas, por lo que este sistema suele ser afectado con la misma gravedad que el sistema respiratorio ya sea de manera individual o en conjunto con otros sistemas²⁷.

Además de los eventos proinflamatorios que causa el virus en este sistema que, cabe mencionar, es similar al del sistema respiratorio, también suele haber cambios en la homeostasia de la microbiota intestinal con disminución de la actividad de la misma, también se ha reportado que el virus afecta considerablemente órganos como el páncreas, tanto endocrino como exocrino desarrollando en muchos casos pancreatitis secundaria a infección por el virus, manifestándose con dolor, elevación de los niveles séricos de amilasa y lipasa²⁷.

7.3.4.6 COVID 19 y el sistema nervioso central

El sistema nervioso es un sistema que no está exento de la infección por el virus, de hecho se ha reportado que “aproximadamente el 30% de los pacientes tiene algún síntoma neurológico, desde dolores de cabeza y complicaciones severas como infartos cerebrovasculares”²⁷. Se establece que existen tres formas en las que el COVID 19 puede provocar enfermedad en el sistema nervioso, que indican que: 1) el cerebro puede recibir daño directo por el SARS COV-2 debido al estado de inflamación crónica en el mismo, 2) el cerebro puede verse afectado por la formación de microtrombos a nivel sistémico o local que puede causar coagulopatía y en consecuencia eventos cerebrovasculares, 3) el cerebro puede verse afectado de manera directa por la infección directa de las neuronas²⁷.

Sin embargo se sabe que el SARS COV-2 no puede atravesar la barrera hematoencefálica por lo que las formas más probables de daño cerebral por el virus son las formas 1 y 2, la infección del sistema nervioso central puede traer consigo muchas secuelas como déficit cognitivo y se especula que la pérdida del gusto y del olfato en COVID 19 pueden ser síntomas de daño al sistema nervioso central, pero esta teoría aún no está del todo clara por lo que se atribuyen más estos síntomas a defectos que provoca el virus a nivel local.

7.3.4.7 COVID 19 y sus efectos en la cavidad oral

Desde el inicio de la pandemia se sabe que el virus se puede diseminar mediante microgotas provenientes del sistema respiratorio, sin embargo se ha demostrado que la saliva de las personas infectadas contienen abundante cantidad del virus, y se estima que las personas que tienen la infección acumulan el virus en la cavidad oral por el drenaje nasal a la saliva o las secreciones provenientes desde los pulmones por lo que se considera que el virus también puede replicarse en tejidos extrapulmonares, y esto explica el hecho de que la cavidad oral puede ser un transmisor para la infección en otros órganos extrapulmonares²⁷.

Como se sabe la disgeusia y la ageusia son síntomas típicos de la infección por SARS COV-2, y esto es debido a que el virus causa daño a las células epiteliales de las glándulas salivales que contienen receptores de la ECA2, y esto explica el por qué la xerostomía es uno de los síntomas presentes en dicha infección que causa un desequilibrio de los electrolitos por la desregulación del sistema renina angiotensina, este virus también puede causar lesiones en la cavidad oral como: úlceras, ampollas, vesículas, costras, necrosis, petequias, etc.²⁷.

La infección por este virus también puede provocar otros efectos en la cavidad oral como la desregulación de la microbiota oral, y esto puede ser de manera directa o indirecta como se ha expuesto en los apartados anteriores, provocando hiposalivación, que es un factor de riesgo para la aparición de infecciones oportunistas como consecuencia de la disminución de componentes de la defensa como la lisozima, mucinas, lactoferrina, peroxidasa, cristatinas, y las beta defensinas²⁷.

7.4CAPITULO 4. CONCEPTOS BASICOS Y FISIOPATOLOGIA DE LA TVP ASOCIADA A COVID 19

7.4.1 Trombosis venosa profunda de miembros superiores

La enfermedad por trombosis afecta a casi todo el sistema venoso e incluso el sistema arterial en algunas situaciones clínicas, por lo que en los miembros superiores aunque no es muy común esta afección, existen muchos estudios y casos en los que se ha detectado esta enfermedad, en ocasiones como una enfermedad primaria en dicha región, sin embargo en la mayoría de casos suele ser una enfermedad de carácter secundario, es una enfermedad excepcional en pacientes pediátricos.

La trombosis venosa profunda de miembros superiores es una enfermedad secundaria a la formación anormal de trombos en el sistema venoso, esto debido a un desequilibrio entre el sistema procoagulante y anticoagulante, esta enfermedad afecta el sistema venoso profundo de los miembros superiores: las venas yugular interna, y la vena precava, siendo la vena axilar y la vena subclavia los sitios más frecuentes de aparición de trombos, que pueden ser asintomáticos en muchos de los casos³².

En los últimos años el número de casos de trombosis venosa profunda en miembros superiores ha aumentado considerablemente, y esto se debe en gran parte por el uso constante de catéteres que son un factor de riesgo para trombosis de miembros superiores, que aumentan el riesgo representando alrededor de 4 al 10% de casos por trombosis venosa profunda en miembros superiores, un estudio realizado en 755 pacientes con trombosis relacionada a catéteres se encontró que hasta un 66% de estos fueron asintomáticos, lo que indica que dichos procedimientos están fuertemente relacionados con esta patología³³.

Existen varios factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda, sin embargo como se ha mencionado, la inserción de catéteres es uno de los factores más predominantes, pero el tipo de catéter juega también un papel fundamental para la aparición de trombosis, donde los catéteres centrales de inserción periférica son los que más se relacionan con trombosis hasta en 6 veces de mayor riesgo, respecto a los demás catéteres venosos centrales, sin embargo existen otros factores de riesgo como, trombosis venosa previa, cirugía, estancia intrahospitalaria prolongada, enfermedades

crónicas como la diabetes o insuficiencia renal y enfermedades hereditarias como las trombofilias³³.

La trombosis de miembros superiores no es muy común y suele pasar desapercibida, sin embargo pueden presentar signos clínicos como: edema en cara y cuello, parestesia de miembros superiores, equimosis de manos, edema de manos y antebrazo, dolor en las extremidades y en algunos casos síntomas respiratorios, secundario a embolia pulmonar como una complicación de dicha enfermedad. “las complicaciones incluyen tromboflebitis séptica, embolia pulmonar y muerte”³⁴. Los pacientes suelen mejorar su sintomatología después del inicio del tratamiento, el cual supone un reto para su administración debido a la presencia de edema en los miembros superiores³³.

Existe una condición clínica que se conoce como el síndrome de la salida torácica, que consiste en defectos y variaciones de las estructuras contenidas en la salida torácica como defectos en la o las clavículas, hipertrofia anormal muscular, defectos de las costillas cervicales, procesos transversos de la columna cervical que pueden provocar compresión de las estructuras adyacentes, lo que conlleva a la formación de coágulos por compresión y estasis sanguínea³⁵.

7.4.2 Trombosis venosa profunda de miembros inferiores

La trombosis venosa profunda de miembros inferiores es una enfermedad que se da por la formación de trombos en la red venosa profunda de los miembros inferiores, su incidencia es de aproximadamente 100 personas afectadas por cada 100000 habitantes, en el transcurso del año, sin embargo esta incidencia va aumentando conforme la edad de las personas, siendo una enfermedad excepcional en los niños y adolescentes, esta enfermedad suele cursar de manera asintomática en muchos de los casos, y es una enfermedad que puede ser de carácter agudo, requiriendo atención hospitalaria de inmediata y anticoagulación, donde la probabilidad de muerte de un paciente con una trombosis oscila entre 10 y 30%, generalmente secundario a embolia pulmonar que es la complicación más temida de la trombosis venosa profunda³⁶.

Esta enfermedad suele aumentar su riesgo en algunas situaciones clínicas que actúan como desencadenantes de la misma como las trombofilias hereditarias, enfermedades crónicas como el síndrome nefrótico que se sabe bien que es una enfermedad con un

alto riesgo protrombótico ya que en pacientes con esta afección suelen tener desequilibrios como la pérdida de anticoagulantes naturales como las proteínas S y C, trombocitosis y aumento de la viscosidad sanguínea³⁷.

La trombosis venosa profunda aguda consiste en la formación de un trombo interno que está conformado por plaquetas, fibrina y eritrocitos, sin embargo existe una diferencia entre los trombos venosos y arteriales ya que este último suele estar conformado predominantemente por plaquetas, a la formación de coágulos a partir de las venas poplíteas hacia la región proximal se le denomina como trombosis venos proximal mientras que aquellas formadas más allá de dichas estructuras se les conoce como trombosis venosa distal, en donde las de la región proximal suelen tener la mayor importancia clínica, debido a que tienen un riesgo potencial mayor de desprendimiento del coágulo y dar lugar a la formación de embolia pulmonar³⁶.

“Los pacientes con lesiones múltiples tienen un mayor riesgo de TVP”³⁸, es por ello que la trombosis suele ser una complicación común en el área de cirugía y ortopedia sobre todo en aquellos pacientes con tratamiento profiláctico tardío, la trombosis venosa aguda puede ser provocada y no provocada, es provocada en situaciones como las citadas en los apartados anteriores de esta sección, mientras que las no provocadas son aquellas situaciones en las que la trombosis venosa no tiene una causa aparente, y se estima que la probabilidad de recurrencia de esta enfermedad asciende al 30% a los 10 años después del diagnóstico³⁶.

Por otro lado, la enfermedad por trombosis venosa crónica se refiere a múltiples secuelas relacionadas a eventos trombóticos después de una trombosis inicial, aun no se conocen del todo los factores para el desarrollo de esta enfermedad, sin embargo, se presume que el reflujo sanguíneo y la obstrucción juegan un papel básico en esta patología, ya que el reflujo venoso suele darse por la incompetencia de las válvulas venosas y si se asocia a obstrucción, el riesgo de un evento trombótico aumenta en gran manera, asimismo el síndrome por estrés postraumático puede jugar un papel en el desarrollo de trombosis, ya que se ha identificado en pacientes graves con esta afección un componente de obstrucción a nivel ileofemoral o ileocaval que da lugar a la TVP³⁶.

La trombosis venosa crónica también incluye la compresión venosa que es secundaria a estructuras adyacentes como los músculos, arterias, ligamentos o huesos en el que la casusa más común es el síndrome de May Turner que consiste en la compresión de la vena iliaca común izquierda por la arteria iliaca derecha provocando hiperplasia de la capa intima de la vena, aumentando el riesgo de estasis venosa y la consecuente formación de trombosis venosa, esta enfermedad suele ser asintomática y hasta un 40 a 50% de los pacientes suelen cursar con esta enfermedad sin presentar manifestaciones clínicas³⁶.

La trombosis venosa profunda de miembros inferiores es la tercera causa de muerte a nivel mundial por detrás del infarto agudo al miocardio y el accidente cerebrovascular, la presentación clínica de esta enfermedad suele ser variable e inespecífica, por lo que para su diagnóstico es importante una historia clínica detallada y las ayudas paraclínicas como la ecografía Doppler que se considera el Gold standard para el diagnóstico eficaz de la trombosis venos profunda, algunas de las manifestaciones clínicas pueden ser dolor, edema, dificultad para la movilización, parestesias, aparición de úlceras por encima del maléolo lateral del tobillo³⁹.

7.4.3 Trombosis venosa profunda en niños y adolescentes

La trombosis venosa profunda en niños es una enfermedad excepcional, sin embargo durante los últimos años su incidencia ha incrementado, esto debido a que suele estar relacionado con otras enfermedades que requieren hospitalización en los niños, aun así se sabe poco sobre esta enfermedad, pero es importante saber a cerca de esta patología ya que suele tener secuelas potencialmente mortales, como el síndrome posttrombótico o la embolia pulmonar. La enfermedad por trombosis venosa en niños suele estar muy relacionado con el uso de catéteres ya que estos son factores de riesgo para la aparición de trombosis, además de algunas enfermedades hereditarias como las trombofilias.

Aunque hay muy poca literatura a cerca de esta enfermedad en niños, se sabe que la trombosis de miembros superiores e inferiores son las enfermedades trombóticas más comunes en la población pediátrica, y como se ha mencionado anteriormente, esta enfermedad está muy ligada a la inserción de catéteres, alcanzando hasta un 85% de los casos de trombosis venosa profunda ya que la presencia de estos dispositivos

contribuyen con la lesión endotelial, estasis venosa que da a lugar estados de hipercoagulabilidad y trombosis venosa⁴⁰.

7.4.4 Trombosis venosa profunda asociado a catéteres

Como ya se ha mencionado en los apartados anteriores de esta sección la inserción de cualquier tipo de catéter central o periférico es un factor de riesgo muy importante para la aparición de trombosis venosa profunda ya que estos suelen causar daño endotelial directo en la red venosa y estasis sanguínea, lo que promueve la formación de coágulos sanguíneos en la misma, asimismo es importante mencionar que aquellos pacientes hospitalizados o que tengan una enfermedad crónica aumentan el riesgo de eventos protrombóticos.

El material utilizado para la fabricación de los catéteres también ha tenido gran importancia para la aparición de trombosis venosa, sin embargo en los últimos años se han hecho esfuerzos para fabricar materiales menos trombogénicos, pero se ha identificado un grupo de factores de riesgo asociado a la inserción de catéteres de los cuales los más importantes son: inserción en el lado izquierdo del cuerpo, colocación en miembros inferiores, mayor número de lúmenes del catéter o un mayor diámetro del catéter, catéteres insertados en la vena yugular tienen más riesgo que los catéteres insertados en la vena subclavia, mayor número de intentos de inserción, y la colocación de catéter en sitios anatómicos diferentes a la confluencia de la vena cava superior y la aurícula derecha⁴¹.

7.4.5 Presentación clínica de la trombosis venosa profunda

La trombosis venosa profunda suele tener diversas presentaciones clínicas aunque muchas veces inespecíficas, que hacen que los signos o síntomas sean poco fiables para el diagnóstico de esta patología, por lo que es importante relacionarlos con las pruebas complementarias como las pruebas de imagen y pruebas de laboratorio como el dímero D, debido a ello, se tendrá un apartado específico para mencionar los síntomas, signos clínicos y el diagnóstico de manera generalizada en el capítulo siguiente.

7.4.6 Trombosis venosa profunda asociada a COVID 19

La infección por el virus del SARS COV-2 afecta a diversos órganos y sistemas, aunque las principales manifestaciones clínicas de esta enfermedad son comúnmente

síntomas respiratorios, el virus también puede causar anormalidades en el sistema hematopoyético, el trastorno más importante es el desequilibrio en el sistema de la coagulación, por lo que este virus ha tenido gran relevancia debido a su estrecha relación con la trombosis venosa.

La trombosis venosa profunda es una enfermedad que suele ocurrir como consecuencia de la enfermedad por COVID 19 de manera directa o indirecta, esto debido a que este síndrome se caracteriza por la respuesta inflamatoria, que suele causar síntomas graves en los pacientes afectados, por lo que el COVID 19 se puede considerar un potente factor de riesgo para la aparición de trombosis venosa profunda; ya que este virus suele causar una desregulación de la homeostasia sanguínea entre las cuales se encuentran, la lesión endotelial, anormalidades en el flujo sanguíneo, inmunosupresión que predisponen a la formación de eventos trombóticos⁴².

La progresión de la enfermedad por este virus, dura aproximadamente cuatro semanas, donde en la primera semana ocurre el periodo de incubación del virus pudiendo presentar síntomas o no, en las siguientes semanas ocurre el desarrollo de la enfermedad y de acuerdo a ello se puede requerir de hospitalización, en esta fase el virus puede afectar a varios órganos y sistemas, y la aparición de una enfermedad tromboembólica aumenta el riesgo de muerte hasta en 2.4%⁴³.

Se ha demostrado que al menos un 40% de los pacientes afectados por este virus tienen riesgo de sufrir un evento trombótico, en los que también contribuyen de manera directa otros factores como la inmovilización, estancia intrahospitalaria prolongada, ventilación mecánica, además de la infección por este virus. Varios estudios han demostrado que los niveles altos del dímero D es un marcador que puede servir para predecir la aparición de trombosis venosa, y esto se debe a que la infección promueve un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que activa el sistema de la coagulación sanguínea con altos niveles de fibrinógeno⁴².

Por lo general los pacientes que con mayor frecuencia son afectados por trombosis venosa asociada a COVID 19, son aquellos pacientes que inician con cuadro de SDRA, y que tengan necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos, sin embargo aquellos pacientes con un infección leve del virus también se pueden ver afectados por

eventos trombóticos, ya que estos pacientes independientemente de la gravedad de la infección por el virus han demostrado niveles elevados del dímero D y otros factores de la coagulación⁴⁴.

Se conoce que el momento de la aparición de la trombosis venosa profunda sucede de manera temprana en pacientes con COVID 19 hospitalizados como una complicación de la neumonía causada por este virus, sin embargo, esta enfermedad puede desarrollarse en cualquier estadio de la infección. Aunque muchas veces suele ser asintomática, se debe realizar pruebas diagnósticas en pacientes que son hospitalizados, sobre todo aquellos pacientes que requieren tratamiento en unidad de cuidados intensivos, los miembros inferiores son el sitio anatómico más frecuente para la aparición de trombos seguido por los miembros superiores⁴⁴.

Las anomalías en la cascada de la coagulación por parte del virus han ido cobrando gran importancia como parte de la fisiopatología de la trombosis venosa profunda, esto debido a que se considera que “el estado protrombótico inducido por la infección tiene una relación directa y de importancia sustancial con el daño agudo en el pulmón y con las complicaciones de la infección, incluida la muerte”⁴⁵ por parte del virus. El daño endotelial y liberación de algunos factores procoagulantes como resultado del estado de inflamación severa con la consecuente atracción de células proinflamatorias, como los macrófagos y citocinas también contribuyen para la aparición de la enfermedad.

Aun no se conoce el mecanismo exacto por el cual la infección por SARS COV-2 aumenta sustancialmente el riesgo de trombosis venosa ya que son varios mecanismos implicados en la fisiopatología de esta enfermedad, sin embargo se ha observado que esta enfermedad puede causar: daño alveolar, lesión endotelial y microangiopatía, elevaciones anormales del dímero D, fibrinógeno, elevación de tiempo parcial de protrombina activada, que promueven eventos protrombóticos, sin embargo estos pueden variar en pacientes con coagulopatía secundaria a la sepsis y coagulación intravascular diseminada⁴⁶.

Según varios estudios; la trombosis venosa profunda puede aparecer incluso en aquellos pacientes que han recibido tratamiento profiláctico con anticoagulantes, y que esta enfermedad puede estar relacionada con varios factores de riesgo como: la

hipoalbuminemia que se ha encontrado que está estrechamente relacionada con trombosis venosa profunda en pacientes con COVID 19, y de hecho varios autores coinciden que la hipoalbuminemia es un fuerte predictor para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, algunos otros predictores potenciales son: IMC, edad, sexo, la relación PaO₂/FiO₂ y la trombocitopenia⁴⁷.

La tromboembolia pulmonar es la complicación más temida de la trombosis venosa profunda y se suele pasar desapercibida en pacientes con neumonía por COVID 19 ya que esta suele prestarse casi de la misma manera que la embolia pulmonar, por lo que se debe considerar EP en pacientes que tienen deterioro respiratorio durante su estancia hospitalaria y síntomas como: taquicardia sinusal inexplicable, hipotensión o choque, donde será necesario realizar pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico, y aquellos pacientes que fueron ingresados por TEP que tienen deterioro clínico con disnea e insuficiencia respiratoria que no se puede explicar por la carga trombótica en angioTAC, se debe sospechar infección por SARS COV-2⁴⁸.

7.4.7 Fisiopatología de la TVP asociada a infección por SARS COV-2

Como se ha explicado en las secciones anteriores en las bases fisiopatológicas del virus SARS COV-2 en diferentes órganos y sistemas, en esta sección se explicara de manera detallada la fisiopatología del COVID 19 en el sistema de la coagulación, y más adelante se explicara por aparte la fisiopatología de la trombosis venosa profunda con base en la triada de Virchow, porque si bien es cierto que el mecanismo fisiopatológico es similar en ambas patologías, es importante destacar algunas diferencias entre la fisiopatología de la TVP y la TVP asociada a COVID 19.

Existen muchos estudios que sugieren que el virus del SARS COV-2 induce a estados de hipercoagulabilidad de causa multifactorial, entre los que se destaca la lesión endotelial como principal componente de la patogenia de la TVP asociada a COVID 19, pero esta lesión suele estar asociada a factores como: hipoxia, inmovilización, inflamación, tormenta de citocinas, daño endotelial, aumento del fibrinógeno, elevación del factor Von Willebrand, elevaciones del factor VIII, activación de la cascada de la coagulación, etc. Y debido a que el endotelio se considera el órgano más grande del cuerpo humano desempeña diversas funciones como: homeostasia vascular, respuesta

inflamatoria y el equilibrio hemostático que al ser alterados dan lugar a vasoconstricción, inflamación con activación de la cascada de la coagulación⁴⁹.

El estado de hiperinflamación en la enfermedad por COVID 19 es un potente factor de riesgo para el daño endotelial provocando una disfunción del mismo, desencadenando una alteración en la homeostasia entre el sistema procoagulantes y anticoagulante, activación del sistema del complemento y plaquetario mediante la α -trombina, que da inicio a la formación de trombos. Sin embargo esta no es la única ruta para desarrollar hipercoagulabilidad, en el contexto del COVID este virus también puede interactuar directamente con los receptores de ECA2, provocando daño endotelial con la consecuente expresión del factor tisular para luego activar la cascada de la coagulación⁴⁹.

Cuando existe una infección por el virus, este desencadena una amplia liberación de citocinas proinflamatorias por la activación del sistema inmune innato, y la fisiopatología de la TVP radica entre las interacciones de la secreción de esas citocinas, factores proinflamatorios, aumento plaquetario, coagulación sanguínea y daño endotelial. Al activarse el sistema inmune por la presencia del virus, también se activan los mecanismos procoagulantes y anomalías en el endotelio producto del daño que provoca el virus directa o indirectamente⁵⁰.

Cuando inicia la infección por el virus se desencadena la liberación de citocinas inflamatorias que estimulan a los leucocitos y macrófagos atrayendo consigo células inflamatorias en el pulmón, al mismo tiempo que los macrófagos infiltrados y los neutrófilos polimorfonucleares estimulan la producción de citocinas y quimiocinas con el fin de terminar con el virus, sin embargo esos productos terminan excretados en todo el organismo, que empeora el reclutamiento de citocinas, provocando un estado de hiperinflamación y en último caso una tormenta de citocinas que empeoran el cuadro clínico del paciente⁵⁰.

El virus es reconocido por las células por los receptores de reconocimiento de patrones que son los encargados de la producción de interferón tipo I, sin embargo el virus es capaz de pasar desapercibido por las células al inhibir las respuestas de señalización de TLR3 y TLR7 que conduce a la producción de interferón tipo I, lo que da lugar al aumento de la replicación viral que se traduce en una exacerbación negativa de la infiltración de

macrófagos y neutrófilos, proceso que se le conoce como efecto citopático, que aumentan la muerte celular programada de las células TCD4+ que son fundamentales para la regulación de la respuesta inflamatoria, asimismo se ve afectada la función del IFN- γ que conduce a estado de hiperinflamación⁵⁰.

Este virus también provoca elevaciones significativas de otros mediadores de la inflamación como: IL-1 β , IL-6, TNF α y ferritina, que pueden provocar alteraciones anormales de la coagulación, de hecho un estudio demostró que aquellos pacientes que recibieron tratamiento dirigido a la IL-6 tuvieron una mejoría significativa y el uso de oxígeno suplementario también redujo, debido a esto se ha identificado que la elevación de estos mediadores de la inflamación, en especial la IL-6, elevación del dímero D y la prolongación del tiempo de tromboplastina se asocian con un riesgo elevado de mortalidad en pacientes con COVID 19⁵⁰.

Se ha identificado que la relación entre la inflamación y el estado de hipercoagulabilidad se debe a que el daño endotelial que puede causar el virus de manera directa o indirecta en el endotelio conduce a la expresión del factor tisular, que funciona como el iniciador primario de la cascada de la coagulación, pero la expresión del factor tisular puede ser desencadenado por citocinas inflamatorias como el TNF- α , tanto en la superficie leucocitaria como en el endotelio, dando lugar al estado procoagulante, además esta inducción por mediadores inflamatorios también promueven la expresión de NET por medio de NETosis, que actúan como mecanismo de defensa, sin embargo este podría activar el sistema plaquetario, endotelio, sistema del complemento y la activación de la cascada de la coagulación por estimulación del factor XII⁵⁰.

Como se sabe ; el factor tisular es un iniciador primario de la cascada de la coagulación y en condiciones normales el endotelio impide la unión del FT con el factor XII circulante, sin embargo cuando el endotelio esta dañado se pierde dicha función por lo que unido a la presencia de citocinas, estas se encargan de reclutar FT en la superficie endotelial para iniciar el proceso procoagulante, que también se ve afectado y potenciado por la presencia de IL-6, IL-8 y TNF que son potentes secretores de factor Von Willebrand en el endotelio dañado intensificando así la agregación plaquetaria⁵⁰.

Debido a que la proteína C es muy sensible a estados de inflamación existe un déficit de esta proteína por una regulación negativa en la célula inflamada, en consecuencia del deterioro del sistema fibrinolítico, aumentando así el consumo de la antitrombina que da lugar a la formación de un exceso de trombina “que posteriormente podría activar las plaquetas, aumentar la permeabilidad de los vasos, y suprimir la fibrinolisis”⁵⁰. Además se ha visto que en pacientes con COVID existe aumento del inhibidor del activador del plasminógeno en el endotelio que luego conduce a una disminución del activador del plasminógeno urocinasa y tPA que radica en la menor degradación de la fibrina⁵⁰.

Es importante destacar que el sistema renina angiotensina aldosterona está estrechamente relacionado con el sistema fibrinolítico por lo que el virus al ser muy afín a los receptores de la ECA2 también puede desencadenar eventos protrombóticos directamente mediante el agotamiento de dichos receptores, por lo que los niveles de angiotensina II aumentan en el organismo de forma libre, estimulando al inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), con la activación simultánea del factor XII, que aumenta los niveles de bradicinina, que es un estimulante del tPA, que puede provocar sangrado, que es la otra forma rara de afectación del COVID 19 en el sistema de la coagulación, por lo que el efecto procoagulante está mediado por PAI-1 (más común) y el efecto hemorrágico en COVID es mediado por elevación de tPA⁵⁰.

Se sabe que también las plaquetas juegan un papel fundamental en la infección por el virus del SARS COV-2 además del papel básico en la formación de trombos, estos fragmentos celulares junto con los leucocitos polimorfonucleares y los componentes del complemento actúan para formar trombos, y lo realizan mediante cambios en su conformación y liberación de gránulos que son capaces de activar a los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos, donde existe una regulación de la selectina P, intensificando la interacción plaquetaria con otras células inmunes como el aumento de TLR9 que activa la proteína quinasa beta e IL-1 que provocan hiperactividad plaquetaria y trombosis⁵⁰.

También se ha demostrado que las plaquetas poseen múltiples receptores para ACE2, y debido a que el virus del SARS COV-2 es afín a este receptor, la proteína spike de dicho virus puede interactuar directamente con las plaquetas desencadenando la

activación plaquetaria. Se ha demostrado que la proteína S del COVID-19 participa directamente en la formación de trombos y la respuesta inflamatoria en pacientes con COVID-19, lo que se traduce en un escenario procoagulante en todos los sentidos ya que las plaquetas activadas inducen la cascada de la coagulación, potenciando así el estado procoagulante del virus SARS COV-2⁵⁰.

Debido a que el sistema inmune innato es la primera inmunidad ante una infección por el virus, el sistema del complemento que es parte de la inmunidad innata también desempeña un papel fundamental en la trombosis por COVID 19, y este lo hace mediante la activación del complemento produciendo c3a y c5a, donde la escisión de este último produce c5b que participa directamente en la opsonización bacteriana, ataque de membrana lítica, produciendo microangiopatía trombótica por interacción con el sistema de la inflamación que provoca el COVID-19 con el sistema de la coagulación, provocando así estado de hipercoagulabilidad, ya que de manera directa c3 y c5 también desempeñan función protrombótica y proinflamatoria⁵⁰.

Las proteínas del complemento también promueven la desgranulación de los mastocitos frente a un estado de inflamación donde promueven la activación de las células endoteliales que dan como respuesta la expresión del factor tisular y liberación del factor Von Willebrand, que son factores para dar inicio a la cascada de la coagulación, asimismo también se ha demostrado que “las proteínas MASP-2 también aceleran la coagulopatía al aumentar la formación de coágulos mediante la conversión de fibrinógeno en fibrina protrombina en trombina”⁵⁰.

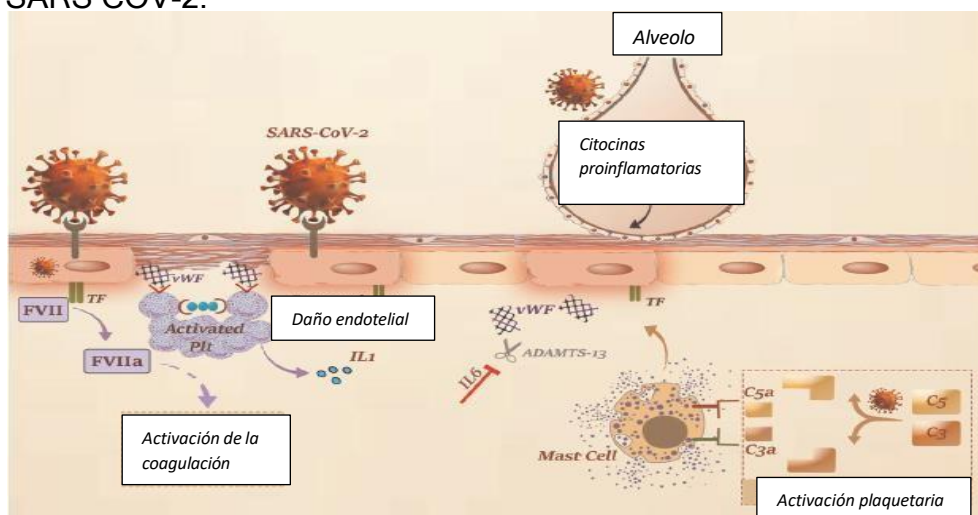
Aunque no existe suficiente evidencia, se presume que la hipoxemia que produce la infección por el virus del SARS COV-2 a nivel pulmonar puede empeorar el estado de hipercoagulabilidad, esto debido que las bajas concentraciones de oxígeno en la sangre puede inducir a daño endotelial además de un aumento en su viscosidad, dando lugar a la activación del factor inducible por hipoxia que intensifica el riesgo de trombosis venosa y embolia pulmonar que empeora el intercambio gaseoso en el pulmón provocando inflamación grave y empeorar el estado de hipercoagulabilidad⁵⁰.

Por último se ha demostrado que el COVID 19 en su patología también tiene efectos sobre la expresión génica, esto debido a que las células mononucleares que se infectan

expresan mediadores de la inflamación (TLR9, fibrinógeno, factor II, factor III, factor X y tromboxano), que se ha demostrado que pueden promover la activación plaquetaria, agregación y desgranulación de las mismas para expresar FT y desencadenar trombosis, además se ha demostrado que “la proteína N del SARS COV-1 induce transcripción del gen de la protrombinasa de la proteína similar al fibrinógeno humano 2”⁵⁰. Que se considera un factor protrombótico en esa infección. Debido a que en la infección por COVID 19 hay una desregulación de la vía de la urocinasa esto puede ser similar a la que ocurre en el SARS COV-1⁵⁰.

En el contexto de la triada de Virchow y a manera de resumen se puede decir que el virus del SARS COV-2 puede provocar trombosis venosa profunda por estasis secundaria a la inmovilidad, por la astenia como consecuencia de la infección severa, inmovilización en pacientes hospitalizados, en especial aquellos con necesidad de tratamiento en unidad de cuidados intensivos; un estado de hipercoagulabilidad por la inflamación severa que puede desencadenar una tormenta de citocinas secundario a la respuesta del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y por último el daño endotelial que es provocado por la interacción del virus con los receptores de la ECA2 directamente o indirectamente en el endotelio y con la consecuente circulación libre y excesiva de angiotensina II que promueve estados protrombóticos⁵¹.

Figura 3. Mecanismo de activación endotelial, inflamación y coagulación por el virus del SARS COV-2.



Fuente: Vajari et al. 2021

7.4.8 Triada de Virchow y su implicación en la fisiopatología de la enfermedad tromboembólica

La enfermedad por trombosis venosa profunda implica múltiples factores para su desarrollo, como la inmovilización, enfermedades crónicas, trombofilias, uso de anticonceptivos orales, obesidad, insuficiencia cardíaca, infección por el nuevo virus del SARS COV-2, cirugías mayores y ortopédicas, las cuales en conjunto o por si solas dan lugar a la formación anormal de coágulos en el sistema venoso, esto debido a un desequilibrio entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes naturales de nuestro cuerpo, todos ellos relacionados con un conjunto de alteraciones que se le conoce como la triada de Virchow que consiste en lesión endotelial, estasis sanguínea y estado de hipercoagulabilidad.

En el siglo XIX Virchow propuso la triada de estasis venosa, lesión endotelial e hipercoagulabilidad, sin embargo en las últimas décadas también se ha ido introduciendo la función de las plaquetas para la aparición de trombosis, donde existe una activación mecánica del endotelio venoso secundario al estado de inflamación, que da lugar a la mayor expresión de la selectina P en la superficie, facilitando así la adhesión de plaquetas y células blancas para dar lugar a la formación del trombo. Por otro lado el flujo sanguíneo lento condiciona el estado de hipoxia en el tejido causando aumento de la expresión de sustancias que son producto de la lesión endotelial y por último la alteración de la coagulación de la superficie endotelial provoca activación de leucocitos y liberación de factor tisular activando así la cascada de la coagulación⁵².

La fisiología del flujo venoso consiste en un flujo pulsátil, donde las venas se abren y cierran aproximadamente 20 veces/min, cuando una persona está en bipedestación y como se ha mencionado anteriormente las válvulas venosas son más abundantes en los miembros inferiores, donde se encargan de llevar la sangre en contra de la gravedad, estas válvulas cumplen ciclos de abertura y cerradura en cuatro fases: fase de apertura, equilibrio, cierre y fase de cerrada, estas válvulas son vulnerables para la formación de coágulos debido a que están expuestas a un flujo de sangre alterado por que en cada ciclo valvular tiende a desarrollar estasis que promueve la liberación de factores protrombóticos de las células endoteliales, retención de leucocitos y plaquetas⁵².

Estas válvulas venosas cumplen la función de antioxidantes y antiinflamatorios en condiciones normales debido a su funcionamiento pulsátil y laminar, es por eso que cuando existe una baja tensión o flujo sanguíneo lento y reflujo venoso, este ciclo se altera promoviendo un fenotipo inflamatorio y trombótico, asimismo existe evidencia de que la estasis sanguínea promueve la infiltración de leucocitos en el seno valvular, como granulocitos, monocitos y linfocitos provocando estados de inflamación en dicho seno con el consecuente desarrollo de insuficiencia venosa crónica que promueve la trombosis venosa por estasis sanguínea⁵².

Además la sangre que llega a la cúspide valvular es muy pobre en oxígeno, lo que da lugar a una respuesta inflamatoria en el líquido extracelular, que produce EROS por la mitocondria y NADPH oxidasa, favoreciendo la expresión del factor inducible por hipoxia-1, factor de crecimiento temprano-1 y el factor nuclear KB, liberación del cuerpo de Weibel-Palade, este último rico en selectina P y factor Von Willebrand. Al liberarse todos estos factores inicia la expresión de factor tisular, IL-1, TNF, NO y VEFG, que se encargan de la activación del endotelio y aumentar la permeabilidad del endotelio.

Estos factores de transcripción también se encargan de la producción de selectina E, ICAM-1, que promueven la formación de trombosis, se ha demostrado en modelos animales que las especies reactivas de oxígeno causan una desgranulación de los mastocitos que son ricos en Histamina, esta última se considera un potente estimulador de la trombosis venosa debido a que la histamina es un potente expresor de la selectina E y el ICAM-1 que induce la liberación del factor Von Willebrand y selectina P⁵².

Se sabe que el endotelio cumple un papel básico para la aparición de la trombosis venosa, ya que este se encarga de la homeostasia entre los factores anticoagulantes y fibrinolíticos como: la trombomodulina, activador tisular del plasminógeno, heparán sulfato y el inhibidor de la vía del factor tisular; y los factores procoagulantes y antifibrinolíticos como: factor tisular, receptores de la trombina, factor Von Willebrand y el inhibidor del activador del plasminógeno 1. Donde una disfunción endotelial puede llevar a la alteración de estos factores con la consecuente formación de un fenotipo proadhesivo, proinflamatorio y protrombótico de las células endoteliales que junto con una reducción de la vasodilatación promueve la aparición de trombosis⁵².

Además se ha demostrado que en pacientes con trombosis sin causa aparente, existe una expresión marcada de factores proinflamatorios como $\text{TNF}\alpha$, PCR de alta sensibilidad, IL-6 e IL-8, con daño endotelial y una marcada disminución de interleucinas antiinflamatorias como la IL-10 que puede favorecer la alteración de la homeostasia endotelial, lo que indica que la inflamación también es una causa directa para el desarrollo de trombosis venosa profunda. Asimismo la edad es otro factor importante ya que el endotelio de las personas mayores de edad pierde parte de su función convirtiéndolo en una estructura proagregante, antifibrinolítico y protrombótico, esto debido a que las células del endotelio tienden a expresar una regulación positiva de PAI-1, TXA_2 , moléculas de adhesión y regulación negativa de trombomodulina⁵².

Se ha reportado que el endotelio no solo participa en la formación de trombos sino también en la destrucción de los mismos, esto debido a que cuando las células madre del endotelio llegan al sitio de la lesión promueven la angiogénesis, secreción de óxido nítrico y prostaglandina interactuando con las plaquetas, para promover la destrucción del trombo evitando así la formación de un nuevo coágulo, por lo que algunos autores sugieren que el endotelio también puede ser un objetivo terapéutico para la trombosis venosa profunda⁵².

Cuando el endotelio se encuentra dañado por la inflamación o hipoxia, este adquiere un fenotipo proagregante, atrayendo hacia el distintas células sanguíneas, entre las cuales se presume que la selectina P es la primera en llegar al sitio de formación del coágulo, además inicia la expresión de glucoproteínas y el factor Von Willebrand que son agentes clave para la atracción de plaquetas y leucocitos, favoreciendo la formación del trombo mediante la expresión de factor tisular para dar inicio a la propagación de la coagulación en la trombosis venosa profunda⁵².

Por otro lado las plaquetas que son células derivadas de los megacariocitos y que poseen varios receptores de glicoproteínas cumplen un papel fundamental para la formación de trombos, de hecho son un componente bien reconocido de los trombos venosos, estas células viajan a través del torrente sanguíneo en forma discoide y llegan hacia el sitio de la lesión por medio de receptores, donde se activan para liberar el contenido de sus gránulos para iniciar el proceso de agregación plaquetaria⁵².

Las plaquetas contienen un receptor plaquetario tipo C lectina 2, que tiene gran importancia en la trombosis venosa, esto debido a que el endotelio lesionado es activado y permite la mayor permeabilidad de las plaquetas dando lugar a la interacción del receptor tipo C lectina 2 en el subendotelio con la podoplanina que es un regulador positivo de la formación de trombos en pacientes con cáncer. Asimismo las plaquetas también se pueden activar por IL-17a que favorece la aparición de trombosis venosa mejorando la activación y agregación plaquetaria con infiltración de neutrófilos y glóbulos rojos que se ha demostrado que mejoran la activación y la agregación plaquetaria. También se ha demostrado que las plaquetas pueden formar trombos por activación directa de factor XII que activa al factor tisular⁵².

Los leucocitos también juegan un papel fundamental en la formación del trombo, en especial los monocitos que en este contexto se encargan de exponer factor tisular activando la vía intrínseca de la cascada de la coagulación, también liberan citocinas para la activación del endotelio que ayuda a expresar moléculas de adhesión. Los neutrófilos por su parte se encargan de la liberación de NET y activación directa del factor XII además de unirse a la selectina P secretando oncostatina para mejorar la agrupación de más selectina P para mejorar la función adhesiva⁵².

Por último el estado de hipercoagulabilidad o activación de la cascada de la coagulación como uno de los elementos principales de la triada de Virchow, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la trombosis venosa profunda ya que se sabe que los trombos están compuestos por una amplia cantidad de fibrina que es producto de la activación de la cascada de la coagulación tanto de la vía intrínseca como extrínseca, la participación de este elemento es clave para la aparición de trombosis venosa profunda, todo gracias a que los monocitos al ser activados expresan factor tisular, donde el complejo FT/VIIa activa al factor X iniciando la formación de fibrina a través de la vía común de la coagulación⁵².

Se sabe que las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) también están involucradas en el estado de hipercoagulabilidad ya que se unen a las micropartículas del factor tisular para iniciar el proceso de formación del coagulo, asimismo las enzimas de estos neutrófilos (catepsina G, elastasa) inhiben el TFPI dando lugar a la activación

Figura 4. Fisiopatología de la TVP y mecanismos de inflamación.



7.5.1 Diagnóstico

Una historia clínica y un examen físico minucioso será siempre necesario en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda, sin embargo como se ha mencionado en los apartados anteriores esta por sí sola no será suficiente para el diagnóstico de la TVP.

ya que tiene muy escasa sensibilidad y especificidad, por lo que será necesario la ayuda de pruebas complementarias como la ecografía Doppler, niveles de dímero D y la venografía en caso de ser necesario⁵³.

Debido a la baja sensibilidad y especificidad del examen físico para el diagnóstico de TVP se han empleado diversas escalas para aumentar la probabilidad del diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de TVP, de las cuales la más utilizada es la escala de Wells, que distribuye a los pacientes de la siguiente manera: pacientes con bajo riesgo, 0 puntos, pacientes con riesgo intermedio 1-2 puntos y riesgo alto, mayor a 3 puntos, según los parámetros que el paciente cumpla respecto a la escala se puede clasificar como alto riesgo y bajo riesgo, sin embargo esta prueba se debe complementar con pruebas de imagen y de laboratorio: Ecografía Doppler y niveles de dímero D⁵³.

Gregory YH. Et al. menciona una escala de Wells modificada que nos da una mejor perspectiva de probabilidad previa a la prueba de trombosis venosa profunda, donde se agrega a la escala la presencia de una trombosis venosa previa, clasificándolos de la siguiente manera: TVP poco probable (1 punto o menos), TVP probable (2 puntos o más), por lo que esta escala nos puede dar una mejor perspectiva para el diagnóstico definitivo de la trombosis venosa profunda⁵⁴. Se incluye dicha tabla en la sección de anexos.

En cuanto a las pruebas complementarias el dímero D es una prueba que se deberá realizar en los pacientes con sospecha clínica de trombosis venosa profunda, ya que este elemento al ser un producto de la degradación de la fibrina, tiende a elevar sus niveles en procesos tromboticos, sin embargo a pesar de que esta prueba es muy sensible para el diagnóstico de TVP, se debe tomar en consideración que este elemento también suele elevarse en presencia de otras afecciones como: inflamación, enfermedades sistémicas y neoplasias, por lo que se considera que es un factor con baja especificidad y habrá necesidad de realizar pruebas adicionales en caso de que este positivo⁵⁵.

En pacientes con un primer episodio de trombosis venosa profunda se debe evaluar según la escala de Wells con pruebas de niveles del dímero D ultrasensible y ecografía Doppler para un diagnóstico certero. Según la puntuación de Wells se podrá adoptar diferentes conductas: aquellos pacientes con baja puntuación se pueden someter a una prueba niveles de dímero D, aquellos pacientes con puntuación intermedia y niveles

considerables de dímero D se deberá solicitar un estudio de imagen (ecografía Doppler)⁵³.

Chama-Naranjo et al. Sugieren las siguientes conductas de acuerdo a la puntuación de Wells: pacientes con bajo riesgo se debe realizar una prueba de dímero D o ecografía Doppler de vena proximal; pacientes con puntuación intermedia (riesgo moderado), con niveles sensibles de dímero D, se deberá realizar ecografía Doppler de vena proximal o de cuerpo entero según la modalidad clínica, destacando que aquellos pacientes con dímero D negativo, no es necesario realizar más pruebas, pacientes con dímero D positivo será necesario someter a ecografía de compresión pero no a tratamiento⁵³.

Aquellos pacientes con puntuación alta, no será necesaria la realización de dímero D y se deberá someter a ecografía de compresión en miembros inferiores, si el resultado fuera negativo será necesario realizar una nueva prueba de ecografía o una realización de dímero D sensible en la semana posterior a la primera prueba, con el fin de realizar un diagnóstico preciso para dar inicio al tratamiento, según la gravedad del paciente⁵³.

Respecto a pacientes con enfermedad por COVID 19, se deberá realizar valoración para la probabilidad de TVP según escala de Wells, esto debido a que aquellos pacientes con estancia hospitalaria prolongada el riesgo de TVP es alto, además de esto la patología de COVID 19 se asocia estrechamente con el desarrollo de trombosis y en presencia de síntomas se recomienda la realización de ultrasonido Doppler, asimismo aquellos pacientes con deterioro clínico y sospecha de embolia pulmonar se deberá realizar estudio por angiotomografía pulmonar que es el estándar de oro para el diagnóstico de éste, también se deberá iniciar tratamiento de inmediato y no será necesario la realización de estudios para detectar TVP concomitante⁵⁶.

7.5.2 Signos clínicos

El historial clínico y la exploración física son importantes para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda, a pesar de que por sí sola no puede dar un diagnóstico certero, es importante enmarcar algunos signos clínicos que se pueden presentar en pacientes afectados por trombosis venosa profunda, independientemente de su etiología, ya que muchos de los pacientes, sobre todo aquellos que fueron ingresados a unidad de

cuidados intensivos pueden presentar TVP asintomática, sin embargo, existen algunos signos clínicos que nos harán sospechar de esta enfermedad.

Como se ha mencionado en los apartados anteriores, la trombosis venosa profunda puede manifestarse tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes con alguna enfermedad grave o después de una cirugía, algunos de los signos y síntomas clínicos dependerán del sitio anatómico afectado, sin embargo en la mayoría de los casos se presentara: fiebre, edema del o de los miembros afectados, dolor punzante y opresivo, inflamación, dificultad para la movilidad, aumento del diámetro de la circunferencia de la pierna afectada respecto a la contralateral, eritema, sensibilidad a la palpación y presencia de venas colaterales dilatadas y palpables⁵⁷.

La presentación clínica de la TVP puede variar en cada individuo y los signos clínicos suelen ser inconstantes, por lo regular esta enfermedad suele dar inicio en la pantorrilla donde se da la mayor formación de trombos que desencadenan una cascada de inflamación provocando edema y dolor, y “muchos de los cuadros de TVP aislados en las venas de las pantorrillas se resuelven de modo espontaneo”⁵³, ya que aproximadamente solo el 25% de estas se extienden al sistema venoso profundo proximal, donde se estima que más o menos el 50% puede complicarse a embolia pulmonar⁵³.

Existen signos y pruebas clínicas que nos acercaran al diagnóstico de la trombosis venosa profunda, de los más importantes son: signo de Olow que consiste en dolor a la palpación a nivel de los gastrocnemios; presencia de venas centinela de Pratt; signo de Lowemberg que consiste en aumento del dolor al aplicar compresión en la pantorrilla del miembro afectado; signo de Homans que consiste en aplicar dorsiflexión del tobillo del miembro afectado, con la rodilla extendida lo que desencadenara molestias y dolor en la pantorrilla⁵⁷.

Otros signos también pueden incluir: signo de Michaeli que consiste en la presencia de fiebre baja inexplicable; signo de Mahler que consiste en un aumento de la frecuencia cardiaca; signo de Sigg que consiste en dolor en la región poplíteas al extender la rodilla; signo de Pratt que consiste en la presencia de sensibilidad venosa de las venas poplíteas. Si bien es cierto estos signos son inconsistentes en la TVP, pueden acercar el diagnóstico del mismo o hacer pensar en otras afecciones. Dentro de los diagnósticos diferenciales

para TVP están: trombosis venosa superficial, quiste de Baker, trombosis venosa muscular, eripisela, infección de tejidos blandos, celulitis, bursitis poplítea, insuficiencia venosa, síndrome posflebítico, pseudotrombosis venosa profunda, edema generalizado, obstrucción venosa o linfática de la pelvis⁵³.

7.5.3 Variantes clínicas de trombosis venosa profunda

La trombosis venosa profunda se puede manifestar de distintas formas, es por ello que se debe poner especial atención a los signos y síntomas que pueden sugerir trombosis venosa profunda, además de realizar pruebas complementarias que ayudaran a potenciar el diagnóstico de esta enfermedad, existen variantes clínicas de la trombosis venosa profunda que pueden confundirse con otro diagnóstico, aunque poco frecuente las variantes clínicas más importantes de TVP se mencionarán y describirán a continuación, tomando en cuenta que en caso particular de la flegmasía cerúlea dolorosa se han documentado algunos casos de la misma como una complicación secundaria a la infección por el virus SARS COV-2.

7.5.3.1 Flegmasía cerúlea alba

La flegmasía cerúlea alba dolorosa es una de las variantes de presentación clínica de la trombosis venosa profunda, sin embargo esta variante clínica también se puede presentar como una trombosis venosa profunda masiva, dando como resultado la obliteración de las venas del sistema venoso profundo que se extiende hasta las venas colaterales del miembro afectado, produciendo secuestro abundante de líquido que suele presentarse como forma de edema muy intenso. El dolor suele ser muy intenso que se acompaña con palidez (Alba), secundario a insuficiencia arterial debido a la elevada presión de los compartimentos del miembro afectado⁵⁸.

7.5.3.2 Flegmasía cerúlea dolorosa

La flegmasía cerúlea dolorosa, una variante clínica y complicación de la trombosis venosa profunda que consiste en un estado de isquemia secundaria a la trombosis masiva con obliteración de las venas principales del sistema venoso profundo, suele ser reversible, generalmente es la evolución clínica de la flegmasía cerúlea alba, y suele presentarse con dolor intenso, edema y cianosis que puede progresar a gangrena del miembro afectado, con la consecuente amputación y en casos extremos a la muerte, su

incidencia es mayor en mujeres entre la 4ta y 5ta década de la vida, es una enfermedad que suele tener un alto índice de mortalidad, alcanzando un 25 a 40% de muertes y de 12 a 50% de los pacientes con amputación del miembro afectado, esto debido a la rápida progresión de la gangrena⁵⁹.

Esta enfermedad se conoce como una enfermedad de instauración aguda debido a la oclusión por un trombo en el sistema venoso profundo, llegando a afectar también al sistema venoso colateral. Esta patología se caracteriza por edema del miembro afectado, secundario a la elevación de la presión hidrostática provocando dolor y cianosis, que puede dar lugar a elevación de la presión en los compartimentos secundaria a la estasis venosa donde la presión oncótica es superada por la presión hidrostática. La triada de edema, cianosis y dolor es una presentación clásica de esta enfermedad que puede presentarse hasta en un 50% de los pacientes afectados⁵⁹.

Debido a que esta enfermedad suele ser una complicación de la TVP, los factores de riesgo suelen ser: enfermedad cardiovascular, cirugías, trombofilias hereditarias, cirugías ortopédicas, inmovilización, obesidad, infección por COVID 19, este último debido a su patogenia protrombótica⁵⁹. Gutiérrez et al, informaron de un caso particular de flegmasia cerúlea dolorosa secundaria a infección por COVID 19 que se presentó con dolor intenso, cianosis, pulsos débiles, llenado capilar lento, sensibilidad en los compartimentos de la pierna y muslo. En la ecografía Doppler con oclusión trombótica en la vena iliaca externa derecha que se extendía a la vena femoral común, femoral superficial, venas poplíteas y la red venosa de la pantorrilla⁶⁰.

El diagnóstico de esta enfermedad suele ser clínico debido a que los pacientes suelen presentar dolor y cianosis (de ahí su nombre “cerúlea”), esta última es una presentación patognomónica de esta patología, sin embargo es necesario confirmar el diagnóstico por ecografía Doppler y/o venografía guiada por catéter. Dado que esta patología no suele cursar con oclusión arterial no debe haber palidez del miembro afectado y los pulsos deben estar presentes inicialmente ya que conforme el edema empeora los pulsos pueden ser abolidos⁵⁹.

7.5.4 Síndrome compartimental

El síndrome compartimental suele ser una complicación de la trombosis venosa profunda, esta enfermedad se caracteriza por ser una emergencia quirúrgica y es causada por la elevación de la presión dentro de los compartimentos miofasciales, que tiene el potencial de causar daño, comprometiendo la circulación de los tejidos y causando daño tisular irreversible y necrosis, poniendo en riesgo la vida del paciente ya que es una enfermedad fatal si no se trata a tiempo, esta enfermedad no suele ser muy común y puede ser de causa multifactorial, sin embargo es muy conocida su estrecha relación con la trombosis venosa profunda y la flegmasia cerúlea dolorosa, ya que suele ser una progresión de estas dos afecciones⁶¹.

El diagnóstico de esta enfermedad suele ser clínico por lo que será necesario una historia clínica detallada y un examen físico minucioso, “los cinco síntomas cardinales son dolor, opresión, calambres, debilidad y parestesia”⁶². Los cuales suelen presentarse en pacientes que realizan pequeños esfuerzos, causando incapacidad para la locomoción y sensación de pesadez del miembro afectado, el diagnóstico se puede confirmar realizando medición de la presión intracompartimental que suele ser normal cuando la presión es menor de 10 mmHg y se confirma el diagnóstico con presiones que superan los 15 mmHg⁶².

Smith et al. En un estudio de 572 pacientes con síndrome compartimental informo que la tasa de mortalidad de esta enfermedad suele ser alta, siendo las complicaciones cardíacas (paro cardíaco) las causas subyacentes más frecuentes de mortalidad seguida por la falla multiorgánica y shock cardiogénico⁶¹, el sitio anatómico más afectado por síndrome compartimental en el contexto de la trombosis venosa profunda son los miembros inferiores más que los miembros superiores⁶¹.

7.5.5 Síndrome posttrombótico

El síndrome posttrombótico es una complicación y secuela de la trombosis venosa profunda y consiste en signos y síntomas de insuficiencia venosa crónica y se considera la complicación a largo plazo más importante de la TVP que ha cobrado relevancia debido a los efectos sobre la calidad de vida de los pacientes, “se cree que la mayoría de casos de síndrome posttrombótico se desarrollan poco después de la TVP, dentro de los

primeros 1 a 2 años⁶³, siendo los signos de TVP distal la presentación más frecuente de este síndrome, aunque se desconoce el riesgo real de síndrome postrombótico después de una trombosis venosa profunda distal⁶³.

Aunque el síndrome postrombótico es una enfermedad que no suele ser letal, se estima que aproximadamente el 20% al 50% de los pacientes que han tenido un episodio de trombosis venosa profunda, desarrollan este síndrome a pesar de la terapia anticoagulante, también es bien conocido que este síndrome puede dar lugar a nuevos episodios de trombosis venosa profunda, lo que lo constituye como un factor de riesgo importante, esta enfermedad suele ser difícil de tratar debido a que los síntomas son recurrentes y a falta de una terapia adecuada y oportuna esta puede tener complicaciones serias para el paciente⁶⁴.

En cuanto al desarrollo de esta enfermedad, se sabe que su fisiopatología puede deberse a la destrucción de las válvulas venosas con obstrucción venosa residual, esto debido a que después de la trombosis venosa profunda se puede dar lugar a una serie de eventos proinflamatorios en los que se pueden encontrar en grandes cantidades elevaciones de IL-6, IL-10 y PCR llevando consigo estados protrombóticos, también se ha visto que en esta enfermedad se suele encontrar niveles altos del factor XI, debido a su actividad en la inflamación y su implicación en estados protrombóticos en los coágulos de fibrina, por lo que puede ser un buen predictor para el síndrome postrombótico⁶⁵.

El diagnóstico de esta enfermedad suele ser clínico, a pesar de que aún no existe pruebas diagnósticas para el diagnóstico de esta patología, un examen físico minucioso y una historia clínica detallada será necesaria, destacando que la mayoría de los pacientes que tienen esta enfermedad suelen cursar con manifestaciones clínicas de dolor, edema, venas varicosas, dermatitis por estasis venosa y presencia de úlceras. La escala de Villalta supone una opción relativamente fiable para la valoración del síndrome postrombótico⁶⁴.

7.5.6 Tromboembolia pulmonar

La tromboembolia pulmonar se conoce clásicamente como la complicación aguda más temida de la trombosis venosa profunda, esto debido a su alta letalidad para los pacientes, que de no ser tratada de manera oportuna puede llegar a causar la muerte, es

bien sabido que todo paciente que cursa con trombosis venosa profunda tiene un alto riesgo de desarrollar tromboembolia pulmonar debido a que los trombos formados en los miembros inferiores pueden incluso desprenderse y viajar hacia la red vascular del pulmón causando deficiencia de la función óptima de dicho órgano.

Esta enfermedad grave consiste en una afección manifiesta en las arterias pulmonares, que tiene una alta incidencia, alcanzando aproximadamente de 39 a 115 casos por cada 100000 habitantes. Debido a que esta enfermedad suele ir estrechamente relacionada con la TVP es importante recalcar que existen diversos factores de riesgo que pueden desencadenar dicha enfermedad como, cirugías, cirugías ortopédicas, inmovilización, obesidad, insuficiencia cardíaca, trombofilias, enfermedad por COVID 19, todos ellos debido a su alta actividad trombogénica.

El diagnóstico de esta enfermedad al igual que la trombosis venosa profunda suele necesitar de ayudas paraclínicas, sin embargo una historia clínica detallada y un examen físico exhaustivo siempre será necesario. Los síntomas suelen ser disnea, tos y dolor torácico, es por ello que ante la sospecha de esta afección será necesario estadificar los pacientes según diversas escalas como Wells, Ginebra o PESI y confirmar el diagnóstico con exámenes de dímero D y angiotomografía pulmonar, esta última como el estándar de oro para el diagnóstico.

7.6 CAPITULO 6. BIOLOGIA Y PRUEBAS DE IMAGEN EN TVP

7.6.1 Diagnóstico biológico

La trombosis venosa profunda es una enfermedad que suele ser diagnosticada por una serie de complementos en los que puede incluir el examen físico, pruebas de imagen y pruebas de laboratorio como el dímero D, este último suele ser innecesario realizarlo en pacientes con alta sospecha de trombosis venosa profunda, o cuando el paciente ya tiene 24 horas de un estado hipercoagulable demostrado, esto debido a que un resultado negativo no excluye esta enfermedad, por lo que en pacientes con una probabilidad baja de TVP será necesario la valoración del dímero D que será negativo en aquellos pacientes con valores que no superan los 500 µg/L en una prueba sensible cuantitativa. Tomando en cuenta que una prueba positiva sin clínica sugestiva de TVP no confiere por sí solo el diagnóstico de la misma⁶⁷.

7.6.2 Pruebas de laboratorio y gabinete

Como se ha mencionado en los apartados anteriores al trombosis venosa profunda depende de un conjunto de signos y síntomas además de pruebas complementarias para su diagnóstico, en pacientes con sospecha de TVP y COVID 19 es necesario realizar hemograma completo para valorar el estado hemodinámico, presencia de linfopenia, neutrofilia, así como niveles plaquetarios del paciente, niveles séricos de ferritina, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 y PCR⁶⁸. Valoración de la función renal para descartar cualquier enfermedad renal concomitante (como el síndrome nefrótico), pruebas de función hepática que darán una mejor perspectiva del estado actual del paciente ya que el hígado está implicado en diversas funciones en el sistema de la coagulación.

Es importante realizar valoración de los niveles de dímero D, ya que este es un producto de la degradación de la fibrina que nos indica la activación de la cascada de la coagulación y el sistema fibrinolítico. En condiciones normales 2 a 3% del fibrinógeno en el plasma se convierte en fibrina, sin embargo cuando hay una alteración en la cascada de la coagulación el fibrinógeno es clivado por la trombina dando lugar al protofibril, donde inicia la activación del factor XIII por el fibrinógeno, iniciando la formación del dímero D, el factor XIIIa inicia uniones covalentes cruzadas que permiten adherencia de glutamina y lisina al protofibril soluble con la molécula de fibrina en formación, que activa al plasminógeno para formar plasmina que degrada la fibrina liberando una amplia gama de moléculas incluido el dímero D⁶⁹.

Se considera una prueba positiva valores de dímero D en pruebas cuantitativas sensibles. Valores que sean igual o mayor de 500 ng/ml, sin embargo en personas mayores este valor suele ser confuso y engañoso por lo que se ha establecido valores por edad en personas mayores de 50 años, el cual consiste en ajustar el valor del dímero D multiplicado por 10 µg/L, que nos dará una mejor perspectiva de los valores del dímero D⁵³, en pacientes con sospecha de síndrome postrombótico será necesario la inclusión de niveles de factor XI⁶⁵, también valores de protrombina y proteínas C y S en pacientes con antecedente de trombofilia hereditaria⁸.

7.6.3 Técnicas de imagen diagnosticas en trombosis venosa profunda

Los estudios por imagen en la trombosis venosa profunda generalmente se utilizan para confirmar el diagnóstico, por mucho tiempo se han usado diversas técnicas para esta enfermedad, sin embargo, existen estudios convencionales como la radiografía simple que no aporta mayor información respecto a la trombosis venosa profunda, no se puede descartar, no suele ser una técnica eficaz en el diagnóstico de trombosis venosa profunda pero puede tener utilidad en pacientes con sospecha de tromboembolia pulmonar en caso de no contar con estudios por tomografía computarizada.

Existen otras técnicas de imagen que nos pueden dar una mejor perspectiva para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda como la venografía de contraste convencional, venografía por tomografía axial computarizada y la venografía por resonancia magnética, siendo al venografía por contraste el estándar de oro para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda en miembros inferiores, esta técnica consiste en la aplicación de contraste a través del sistema venoso del pie y radiografías seriadas para ir visualizando el sistema venoso completo, tomando como resultado positivo la presencia de defectos de llenado persistente en varias vistas radiográficas⁷⁰.

Por otro lado la venografía por tomografía computarizada es una técnica diagnostica de TVP que consiste en la inyección de un medio de contraste a través de un catéter periférico en los miembros superiores, que luego se sincronizará con la opacificación de las venas profundas del miembro inferior, este examen se considera no invasivo, accesible y con una muy alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda. La venografía por resonancia magnética es otra modalidad similar a la tomografía con la ventaja de que esta no expone a radiación ionizante al paciente, sin embargo su accesibilidad por su alto costo le confiere una limitante para su uso cotidiano en el diagnóstico de la TVP, ya que suele dar resultados similares a los estudios por tomografía⁷⁰.

7.6.4 Ecografía Doppler en el diagnóstico de trombosis venosa profunda de miembros inferiores

Debido a su fácil acceso y su alta sensibilidad y especificidad, la ecografía Doppler se ha convertido en la prueba de imagen de primera línea para el diagnóstico de la trombosis

venosa profunda, el “termino Doppler significa cambio de la frecuencia de una onda sonora con el movimiento de la fuente respecto al receptor”⁷¹, es importante señalar los distintos tipos de ecografía para la aplicación clínica, el Doppler continuo es aquella modalidad en la que se transmite y recibe señal ultrasónica constante, estos sonidos se pueden escuchar o imprimirse, sin embargo, detectan todas las interfases a su paso, sin ser selectivo con algunas estructuras en lo profundo⁷¹.

Por otro lado el Doppler pulsado es aquel en el que se obtienen señales de una cierta profundidad específica, esta modalidad utiliza el sistema dúplex. El Doppler color es la modalidad en la que se puede realizar un mapeo a color de las ondas radiofrecuentes recibidas, el cual según el color se interpreta de diferente manera, (rojo, cuando el flujo se acerca, azul cuando el flujo se aleja), por último el Doppler power que se utiliza para detectar flujos de baja frecuencia que son potenciados por los ecos que llegan hacia el transductor. Todas estas modalidades ayudan en gran manera para el diagnóstico de la TVP. La ecografía además de localizar el trombo también suele ser de gran ayuda para detectar otras anomalías no trombóticas⁷¹.

Se considera que la ecografía Doppler es confiable para el diagnóstico de TVP proximal ya que alcanza una especificidad y sensibilidad de 94% y 90% respectivamente por lo que la ecografía compresiva positiva en el miembro inferior suele ser un criterio aceptable para el inicio del tratamiento y se considera una ecografía positiva para TVP cuando existen una vena trombosada incompresible, imagen hipoecoica intraluminal, inexistencia de flujo sanguíneo venoso, aumento del diámetro luminal de las venas evaluadas y engrosamiento de las paredes venosas, también pueden existir otros signos como la pérdida de la modulación, escasa modificación del calibre venoso durante la maniobra de Valsalva, elevación del flujo venoso en pequeña cantidad después de la compresión en la pantorrilla, flujo aumentado en las venas superficiales y colaterales⁵³.

Como ya se ha mencionado anteriormente “la incapacidad para comprimir la vena se considera diagnóstica de TVP”⁷⁰, por lo que no será necesario realizar más pruebas complementarias y se deberá iniciar el tratamiento inmediato, la modalidad por ecografía se considera una forma fiable para el diagnóstico de la TVP, sin embargo si se sospecha una TVP distal, esta modalidad suele verse limitada para su diagnóstico por lo que se

deberán realizar otros estudios complementarios como niveles de dímero D, estadificación por puntuación de Wells y la venografía por contraste⁷⁰.

7.7 CAPITULO 7. MECANISMOS DE LA COAGULACION E INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

7.7.1 Mecanismos de la coagulación sanguínea

Como se ha mencionado en los apartados anteriores, el endotelio tiene la propiedad de participar de manera directa en la cascada de la coagulación, sin embargo en condiciones normales las plaquetas y los factores de coagulación no se pegan con frecuencia a este, cuando hay una lesión en estas células endoteliales, se inicia una serie de procesos con cambios que le confieren propiedades procoagulantes. Estas lesiones exponen un grupo de proteínas provenientes de la matriz subendotelial, entre ellas el factor Von Willebrand y el colágeno, dando como resultado la adherencia y activación de las plaquetas con la consecuente liberación de moléculas activadoras, reclutamiento plaquetario y síntesis de vasoconstrictores⁷².

Por otro lado el tromboxano A2 un potente vasoconstrictor que se genera a partir del ácido araquidónico dentro de las plaquetas también juega un papel importante como activador plaquetario, al haber activación plaquetaria estos liberan otras sustancias a través de sus gránulos como el ADP (adenosina difosfato), que actúa como inductor de la agregación plaquetaria, la serotonina que actúa como estimulador para la agregación plaquetaria además de inducir vasoconstricción⁷².

Cuando inicia la activación plaquetaria el receptor de la integrina sufre cambios conformacionales que le confiere la propiedad para unirse al fibrinógeno que funciona para producir y dar lugar a la formación de un tapón plaquetario, en ese mismo proceso también inicia la activación de la cascada de la coagulación para formar trombina y el coágulo rico en fibrina. Este proceso es vital para estabilizar el tapón de plaquetas recién formado, proceso que se conoce como hemostasia primaria⁷².

Las plaquetas son un elemento fundamental para la formación del trombo, estos trombos que son formados por plaquetas también se les conoce como trombos blancos, “se forman en la alta velocidad de flujo y en entorno de alta fuerza de corte de las arterias”⁷². Estos pueden causar enfermedades graves al ocluir alguna arteria de un órgano vital, por otro lado los coágulos que se forman en la red venosa se les suele

conocer como trombos rojos, esto debido a que son ricos en fibrina y abundantes eritrocitos, clásicamente estos trombos son los que se encuentran en la enfermedad por trombosis venosa profunda⁷².

A grandes rasgos se sabe que el coágulo de sangre se da por la formación de la fibrina insoluble a partir del fibrinógeno soluble por medio de la enzima trombina, sin embargo para que esto suceda deben haber varios procesos sistemáticos en el que múltiples proteínas interactúan de forma proteolítica limitada, para que cada factor zimógeno se convierta en una proteasa activa y cada uno de estas da lugar a una activación del siguiente factor de coagulación y los demás factores en cadena o secuencialmente, para dar lugar a la formación del producto final (trombina)⁷².

El papel de la trombina es clave para la función correcta del sistema hemostático, y es el objetivo principal de múltiples fármacos para la terapia en trastornos procoagulantes, esta enzima posee muchas funciones en el sistema hemostático, actúa escindiendo proteolíticamente en pequeños fragmentos los péptidos del fibrinógeno que da lugar a la polimerización del fibrinógeno para formar el coágulo de fibrina, activa diversos factores de la coagulación para dar lugar a la formación de más trombina, también activa al factor XIII que se encarga de la estabilización del coagulo, asimismo la trombina se considera un activador plaquetario, sin embargo la función de la trombina no solo se limita a procesos procoagulantes ya que tiene propiedades anticoagulantes por medio de la activación de la vía de la proteína C que es un anticoagulante natural⁷².

El inicio de la coagulación se da por activación del factor tisular, en el complejo FT-VIIa, este factor es una proteína transmembrana que se expresa fuera de la vasculatura pero no se expresa activamente dentro de los vasos sanguíneos⁷², cuando existe daño endotelial el factor tisular es expuesto a este sitio dando lugar a la iniciación de la cascada de la coagulación por la vía extrínseca, en la circulación plasmática viaja libremente una pequeña cantidad de factor VIIa que al haber exposición del factor tisular, estos se unen dando lugar al complejo FT-VIIa, este complejo activa los factores X y IX, este mismo complejo al unirse a calcio y fosfolípidos aniónicos aumentan la actividad del factor VIIa 30000 veces para activar al factor X⁷³.

El factor Xa interactúa con los fosfolípidos tisulares o con los fosfolípidos que liberan las plaquetas, se une y activa a factor V para formar el complejo protrombinasa que

funciona como activador de la protrombina que se une con el calcio para producir trombina, cabe destacar que desde el inicio cuando el factor V se une al complejo activador de la protrombina este está inactivo, sin embargo cuando inicia la formación de la trombina, la proteólisis de esta enzima activa al factor V que acelera la activación de la protrombina por lo que en realidad el factor que induce la producción de trombina es el factor X y el factor V actúa como un acelerador de ese proceso, también contribuye en gran manera para el proceso de retroalimentación positiva de la trombina, conformando de esa manera la vía extrínseca de la coagulación⁷⁴.

Por otro lado el complejo activador de la protrombina puede dar inicio mediante la exposición sanguínea al colágeno que se libera en condiciones de lesiones en la pared vascular, donde se activan las plaquetas y el factor XII, este último al entrar en contacto con una estructura humedecible o el colágeno se activa formando el complejo XIIa, a su vez que la activación de las plaquetas liberan factor plaquetario 3 que es un importante mediador en la coagulación, el factor XIIa activa al factor XI que acelera su proceso por la presencia de precalicreína, posteriormente el factor XIa activa al factor IX, este último forma un complejo de interacción con el factor VIII, factor 3 plaquetario y los fosfolípidos plaquetarios para activar al factor X completando así la vía intrínseca de la coagulación⁷⁴.

Como ya se ha mencionado en los párrafos anteriores, el factor Xa confiere una vía común en la cascada de la coagulación, ya que en este paso el factor Xa nuevamente se combina con el factor V para formar el complejo activador de la protrombina que dará lugar a la formación de trombina y de esa manera iniciar el proceso de coagulación, la trombina formada inicia la polimerización de las moléculas del fibrinógeno en fragmentos de fibrina que se unen entre si mediante enlaces hidrogeno débiles, al mismo tiempo que las plaquetas liberan factor estabilizador de la fibrina que se activa por sí mismo y por la trombina, este factor activado funciona como una enzima que promueve la formación de enlaces covalentes más fuertes entre los fragmentos de fibrina para mantener una malla de fibrina fuerte que dar lugar a la formación del coagulo estable⁷⁴.

La anticoagulación se da en forma natural en condiciones fisiológicas mediante la acción de la antitrombina que es un inhibidor de serina proteasa capaz de inactivar a los factores IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa para limitar el proceso de la coagulación, además existen otros mecanismos anticoagulantes que se ven beneficiados por la acción de las proteínas

S y C que efectúan su propiedad anticoagulante mediante la proteólisis de Va y VIIIa, ambas fundamentales en el proceso de la formación del complejo de activación de protrombina⁷².

Es importante mencionar que parte de los mecanismos de la coagulación también está el proceso de fibrinólisis que consiste en la degradación de la fibrina por la plasmina, similar al proceso de la coagulación, cuando hay una lesión en el endotelio, este libera activador del plasminógeno tisular que se encarga de la conversión del plasminógeno en plasmina, esta última actúa removiendo el trombo y detiene su propagación digiriendo por proteólisis a la fibrina, este proceso se regula negativamente mediante la liberación de inhibidor del activador del plasminógeno que inhibe al activador del plasminógeno tisular⁷².

Existen dos tipos de activadores de plasminógeno, t-PA y u-PA, ambos presentes en diferentes situaciones, el t-PA predomina en procesos de fibrinólisis y u-PA predomina en estímulos inflamatorios y procesos de fibrinólisis extravascular, el plasminógeno y la plasmina ejercen su acción por unión a cinco tipos de residuos de lisina en la fibrina, sin embargo antes de que suceda esta unión, el primer sitio es ocupado por la $\alpha 2$ -antiplasmina que inhibe a la plasmina libre después de la degradación de dicha fibrina y por último se evita la degradación prematura del trombo mediante la acción del factor VIIIa que forma enlaces covalentes cruzados entre la $\alpha 2$ -antiplasmina y la fibrina y así mantener estable el coagulo⁷³.

7.7.2 Inhibidores directos de la trombina

Los inhibidores directos de la trombina son un grupo de fármacos que tienen efecto antitrombótico y se usan en distintos tipos de afecciones procoagulantes, se denominan así porque interactúan directamente con la trombina, (molécula esencial para la formación del trombo), en este grupo de fármacos se incluyen la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular, el pentasacárido fondaparinux⁷², desirudina, lepirudina, bivalirudina, argatrabán y el anticoagulante oral dabigatrán⁷³, cada uno con mecanismo de acción similar, tomando como objetivo la trombina.

7.7.2.1 Heparinas y sus derivados

Las heparinas conforman la mayor parte de los inhibidores directos de la trombina, son una composición de mucopolisacáridos sulfatados que les confiere la propiedad de unirse a las células endoteliales y otras proteínas en el plasma, estos compuestos necesitan de la antitrombina para ejercer su actividad anticoagulante, ya que la antitrombina es la encargada de inhibir algunas proteasas en especial la trombina y a los factores IXa y Xa, para formar complejos con dichos factores, la heparina acelera la actividad de inhibición de dichas proteasas hasta 1000 veces que la que se da en condiciones fisiológicas⁷².

Para ejercer su efecto, la heparina en su forma activa se une directamente a la antitrombina provocando un cambio conformacional, que da lugar a la exposición de su sitio activo para una mejor actividad con las proteasas, donde la heparina no es consumida al unirse a la antitrombina, dando lugar a la liberación posterior de la misma heparina para formar complejo con otra molécula de antitrombina y continuar con su acción⁷², por lo que la inhibición de la trombina da inicio cuando la proteasa ejerce su acción sobre un enlace peptídico Arginina-Serina de la antitrombina promoviendo la unión entre ellas, luego la heparina también se une para que el sitio reactivo de la antitrombina sea más favorable a la proteasa, dicho cambio favorece el aumento de la inhibición del factor Xa, sin alterar la inhibición de la trombina⁷³.

Sin embargo la heparina también funciona como una molécula puente donde se unen la trombina y la antitrombina con el fin de favorecer el aumento de la tasa de inhibición de la trombina mediada por antitrombina, pero es importante destacar que solo aquellas moléculas con un peso molecular mayor a 5400 logran este efecto, sin embargo se puede decir que la heparina cumple dos funciones como anticoagulante potenciando la inhibición del factor Xa y de la trombina, por lo que por definición las heparinas de bajo peso molecular no proporcionan el efecto de inhibición de la trombina por la antitrombina por lo que estas heparinas tienen un efecto mayor como anti-Xa que anti-IIa, por lo que el pentasacárido fondaparinux solo tiene una actividad anti-Xa debido a su muy corta cadena que no le permite servir como puente para la unión trombina antitrombina⁷³.

Como se ha enfatizado anteriormente las heparinas de bajo peso molecular tienen una menor actividad directa con la trombina mediante la unión con antitrombina, pero se ha demostrado que las heparinas enoxaparina, delteparina y tizaparina (heparinas de bajo

peso molecular), poseen eficacia similar a la heparina no fraccionada, con una mayor biodisponibilidad y por lo tanto dosificaciones menores durante el día, además que suelen tener mayores ventajas en el manejo de enfermedades tromboembólicas, por ejemplo estas heparinas no requieren medición de los niveles plasmáticos a excepción de pacientes con enfermedad renal, obesidad o embarazo⁷².

El efecto secundario más importante de las heparinas es la hemorragia que se puede controlar con una estrecha vigilancia de los niveles séricos de este fármaco sobre todo en pacientes con enfermedad renal y mayores de edad, ya que estos son los más propensos al sangrado, otros efectos secundarios puede ser pérdida de cabello y alopecia reversible, osteoporosis y fracturas espontaneas en aquellos pacientes con uso crónico de heparina, por último se ha informado de déficit de mineralocorticoides en pacientes en tratamiento con heparina, esto puede ser debido a que la heparina también participa en la aceleración del aclaramiento de lipemia postprandial por la liberación de la lipasa⁷².

La trombocitopenia secundaria a la administración de heparina también es un efecto secundario a tomar en cuenta, esto debido a que, aunque no es muy común es una afección que se puede complicar, suele presentarse hasta en 1-4% de los pacientes con uso de heparina no fraccionada, los pacientes quirúrgicos tienen un mayor riesgo⁷², sin embargo los pacientes con COVID-19 también pueden presentar trombocitopenia. Pese a que el COVID-19 puede presentar trombocitopenia por sí solo, se debe sospechar trombocitopenia secundaria a la administración de heparina⁷⁵. Por lo que en pacientes con tratamiento con heparinas se deben realizar conteos plaquetarios con frecuencia⁷².

La heparina, la LMWH o el fondaparinux se pueden usar para dar inicio al tratamiento hospitalario o ambulatorio de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, estos fármacos tienen también gran utilidad para el tratamiento en angina inestable o infarto agudo al miocardio, esto debido a las ventajas que estos anticoagulantes tienen frente a otros de esta misma gama, “la heparina sigue siendo el agente de elección para la cirugía que requiere bypass cardiopulmonar”⁷³, también se usan en dosis bajas como profilaxis en pacientes con inmovilización y cirugía mayor, se puede utilizar en pacientes embarazadas el fondaparinux y LMWH debido a que estos no cruzan la barrera placentaria⁷³.

Debido a que estos fármacos no son absorbidos por la mucosa gastrointestinal su administración debe ser parenteral, la heparina se puede administrar por vía intravenosa (inicio de acción inmediata) o vía subcutánea (inicio de acción lenta), sin embargo a diferencia de esta, la LMWH y el fondaparinux por vía SC se absorben de mejor manera, teniendo una semivida más larga (4-6h y 17h) respectivamente y se eliminan casi exclusivamente en el sistema renal, por lo que esta contraindicada en pacientes con una tasa de FG menor a 30 ml/min, el fondaparinux está contraindicado en pacientes con un peso corporal menor a 50kg que se somete a cirugía ortopédica mayor⁷³.

Por lo general se consideran dosis seguras cuando se alcanzan concentraciones de 0.2-0.4 U/ml para la heparina por medición de protamina y de 0.3-0.7 unidades/ml de factor anti Xa, todo esto en el contexto de la TVP, dicha medición se deberá realizar cada 6hrs en pacientes de alto riesgo, sin embargo en dichos pacientes se puede optar y preferir el uso de LMW ya que estos por lo general no requieren dicho monitoreo debido a su seguridad. Generalmente las infusiones de heparina deben ser de 80-100 U/kg en bolo y luego 15-22 U/kg/h para mantener una actividad anti Xa adecuada y las dosis bajas en pacientes que necesitan profilaxis deberá ser 5000 U de heparina cada 8-12hrs por vía SC, destacando que jamás se deberá administrar heparina vía IM⁷².

Si se requiere la utilización de enoxaparina en dosis profilácticas, ésta deberá ser de 30 mg cada 12hrs o 40 mg cada 24hrs por vía subcutánea, destacando que las dosis ideales para este fármaco debe ser de 1mg/kg dos veces al día para alcanzar niveles plasmáticos de 0.5-1 U/ml de unidades anti Xa, sin embargo en algunas excepciones se puede administrar hasta 1.5 mg/kg/día para alcanzar valores plasmáticos de hasta 1.5 U/ml, la delteparina profiláctica se dosifica en 5000 unidades cada 24hrs por vía subcutánea y las dosis terapéuticas de esta es de 200 unidades/kg/día en el contexto de enfermedad tromboembólica venosa, tomando en cuenta que se debe poner especial atención en pacientes con enfermedad renal⁷².

El fondaparinux, un pentasacárido sintético que también puede usarse para el tratamiento de la enfermedad por trombosis venosa tiene una semivida de aproximadamente 15-17hrs por lo que se puede usar una vez al día⁷², este fármaco se elimina por la orina, su administración suele ser por vía subcutánea y este no requiere de vigilancia de la coagulación, por lo que es un fármaco seguro, este anticoagulante ha

demostrado no tener efectos sobre la trombocitopenia inducida por la heparina por lo que es el medicamento de elección en pacientes con dicho efecto secundario, la dosis profiláctica suele ser de 2.5mg cada 24hrs⁷³.

La desirudina y lepirudina (derivados de Hirudina) son fármacos inhibidores de la trombina y están indicados como buenas opciones terapéuticas en el tratamiento de la trombosis venosa en aquellos pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, al igual que las demás heparinas estas se excretan por medio de los riñones, se pueden administrar por vía IV en infusión y también por vía subcutánea, su semivida es de aproximadamente 2h. La bivalirudina otro fármaco de esta familia, es un polipéptido sintético que ejerce su acción por inhibición directa de la trombina, se puede administrar por vía IV y es una alternativa para el tratamiento en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, tiene un tiempo de acción aproximado de 25min y al igual que las demás se debe tener precaución en pacientes con enfermedad renal⁷³.

El argatran es otro inhibidor directo de la acción de la trombina, su administración es por vía intravenosa, es un compuesto sintético que basa su estructura en la L-arginina para dar lugar a la unión con el sitio activo de la trombina, su tiempo de acción es aproximadamente de 40-50min, su metabolismo se da en el tejido hepático y se excreta a través de la bilis, por lo que es una opción terapéutica razonable en pacientes con enfermedad renal, constituye una buena opción terapéutica y profiláctica en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina⁷³.

Por último el dabigatrán, el único fármaco inhibidor directo de la trombina que se puede administrar por vía oral debido a su buena absorción en el tracto gastrointestinal, es un profármaco sintético (etexilato de dabigatrán), que ejerce su acción mediante su conversión por esterasas plasmáticas a dabigatrán, que bloquea el sitio activo de la trombina de manera competitiva y reversible para evitar la conversión de fibrinógeno a fibrina por la trombina, su inicio de acción es de aproximadamente 2h, y semivida de 12 a 14h, suele administrarse cada 12h, su biodisponibilidad se puede alterar si las capsulas se dañan antes de la digestión estomacal, su excreción es mediante las vías urinarias por lo que se ajusta la dosis en pacientes con enfermedad renal grave⁷³.

Este medicamento se utiliza en pacientes con enfermedad por trombosis venosa de presentación aguda, “después de al menos cinco días de la anticoagulación parenteral

con heparina, LMWH, o fondaparinux⁷³, al igual que las heparinas, este suele tener como efecto secundario la hemorragia, sobre todo en pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular, este fármaco suele tener concentraciones plasmáticas predecibles, por lo que no es necesario el monitoreo de la coagulación⁷³.

7.8CAPITULO 8. EVOLUCION Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

7.8.1 Evolución y pronóstico

Como se ha explicado en los capítulos anteriores la trombosis venosa profunda tiene múltiples complicaciones de no ser tratada adecuadamente, sin embargo, en el contexto de esta enfermedad, se espera que el trombo pase de forma natural al proceso de lisis y su posterior disolución, pero pueden ocurrir otros eventos como fibrosis del trombo, extensión del trombo, o peor, la migración de este para dar lugar a tromboembolia pulmonar que es la complicación más temida de la TVP, aproximadamente un 25% de las TVP sintomáticas se extenderá proximalmente y el 75% progresará a la fibrinólisis para dar resolución al coagulo⁶⁷.

La mayor parte de las TVP proximales no mejoran de manera espontánea dando lugar a tromboembolia pulmonar, por lo que su pronóstico dependerá de la presencia o no de embolia pulmonar secundaria a trombosis venosa proximal. Además, la presencia de síndrome posttrombótico dependerá de la extensión del daño causado en las válvulas venosas de manera irreversible⁶⁷, situación que tendrá gran impacto en la calidad de vida de los pacientes con esta afección. Por otro lado el pronóstico en el contexto de la aparición de flegmasía cerúlea alba dolorosa o cerúlea dolorosa dependerá de la extensión del coagulo y del compromiso arterial secundario al edema que puede culminar con la amputación del miembro afectado y en casos más graves con la muerte.

7.8.2 Criterios de gravedad

La enfermedad por trombosis venosa profunda es la principal causa de embolia pulmonar, esta última es una complicación grave que puede causar la muerte, por lo que es importante vigilar a dichos pacientes ante la sospecha de EP, algunos signos clínicos que nos pueden alertar de EP pueden ser disnea, tos, dolor torácico, taquicardia, mareos, saturación de oxígeno menor a 90%, en la que se deberá actuar de inmediato para su

diagnóstico y tratamiento oportuno, asimismo se debe poner vital atención en signos de isquemia aguda, secundaria a trombosis venosa profunda, piel fría, cianosis, ausencia de pulsos palpables en el miembro afectado⁶⁷.

En aquellos pacientes con presencia de edema, dolor a la movilidad y cianosis del miembro afectado se debe sospechar de flegmasía cerúlea dolorosa que es la continuación de la flegmasía cerúlea alba, que puede progresar a síndrome compartimental por lo que es imperativo la acción inmediata al tratamiento ya que esta es una enfermedad que se debe tratar de emergencia debido a que compromete la funcionalidad del miembro afectado y la vida del paciente en casos graves, y por último en el contexto de síntomas crónicos se consideran criterios de gravedad los síntomas y signos de insuficiencia venosa crónica que condiciona el síndrome postrombótico⁶⁷.

7.8.3 Tratamiento de trombosis venosa profunda de miembros inferiores por fases

El tratamiento de la trombosis venosa profunda se puede dividir en tres fases, las cuales se describirán en los apartados siguientes; en este estudio se hace énfasis en el tratamiento de fase aguda ya que la finalidad de este es evitar que el trombo progrese o migre en forma de embolia pulmonar, sin embargo se añadirá la descripción de cada una de las fases de tratamiento ya que forman parte para un tratamiento completo en la trombosis venosa profunda. Trujillo et al. Describe la fase aguda como el tratamiento en los primeros 5 a 10 días, la fase a largo plazo como el tratamiento posterior entre los primeros 3 a 6 meses y el tratamiento extendido que comprende el periodo posterior hasta un tratamiento indefinido que tiene como finalidad evitar la TVP recidivante de manera tardía⁴¹.

7.8.3.1 Tratamiento en la fase aguda

El tratamiento de fase aguda consiste en el inicio rápido de la anticoagulación en pacientes recién diagnosticados con trombosis venosa profunda, en el contexto intrahospitalario se prefiere el inicio de la anticoagulación con alguno de los siguientes agentes, heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada, fondaparinux para luego traslapar el tratamiento ambulatorio con anticoagulantes orales. Gregory Lip et al mencionan una opción terapéutica con heparina de bajo peso molecular parenteral de

inicio, para continuar con dabigatrán que es una excelente opción terapéutica por vía oral en el tratamiento ambulatorio ya que esta no necesita ajuste de dosis por riesgo de hemorragia como se describió en el capítulo anterior, sin embargo se hace énfasis que dabigatrán debe usarse solo en terapia dual y no como monoterapia⁷⁶.

Por otro lado el instituto guatemalteco de seguridad social en su último protocolo de manejo de la trombosis venosa profunda⁷⁷, concuerdan con distintos autores para el uso rutinario de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada para el inicio del tratamiento anticoagulante de la trombosis venosa profunda en el entorno intrahospitalario, las pautas para cada una de ellas puede ser heparina no fraccionada con bolo inicial de 50-80 UI/kg seguida de una infusión con bomba de 15-18 UI/kg/h, con seguimiento estricto del TTPa inicialmente cada 6hrs y según el resultado de este se tomará la conducta de vigilancia constante, los rangos de seguridad con este tratamiento debe considerarse en pacientes con valores de TTPa entre 1.5 y 2.5 el valor normal⁴¹.

Las heparinas de bajo peso molecular son un grupo de fármacos que tienen la misma eficacia que la heparina no fraccionada pero con mayores beneficios, ya que esta se puede administrar en dos dosis y por vía subcutánea, no requieren ajuste de dosis y se puede utilizar incluso en el ámbito ambulatorio debido a su seguridad⁷⁷, ya que en aquellos pacientes ambulatorios con alguna contraindicación para el tratamiento oral, las LWH son una excelente opción terapéutica⁵⁴, debido a que estos medicamentos tienen excreción por vía renal se deberá ajustar la dosis en pacientes con enfermedad renal⁷³.

Las pautas de tratamiento por vía SC de cada uno pueden ser para bemiparina en dosis habitual de 185 UI/kg/día, con dosis ajustadas según el peso, (menor a 50 kg: 5000UI/día, 50-70kg: 7500UI/día, 70-100kg: 10000UI/día, mayor de 100kg: 12500UI/día), para delteparina dosis habitual de 100 UI/kg cada 12hrs o 200UI/kg cada 24hrs, la enoxaparina se puede usar de dos maneras, 100UI/kg dos veces al día o 150UI/kg en única dosis cada 24hrs o de 1 a 1.5 mg/kg/día, nadroparina con dosis habitual de 86UI/kg cada 12hrs o 171UI/kg cada 24hrs y tizaparina con dosis habituales de 175UI/kg/día⁴¹. Todas ellas con indicación en uso tanto en el entorno intrahospitalario como ambulatorio⁵⁴.

Es bien sabido que el fondaparinux (un pentasacárido sintético), también se puede utilizar en la fase aguda de la trombosis venosa profunda y constituye una excelente opción terapéutica en pacientes con alguna contraindicación para el uso rutinario de heparinas (por ej. Trombocitopenia inducida por heparina), al igual que las heparinas este se debe ajustar en pacientes con enfermedad renal, el fondaparinux tiene la misma eficacia que las heparinas. Un estudio de 2205 pacientes con TVP que fueron tratados con fondaparinux demostró una eficacia similar a las heparinas por lo que este anticoagulante se ha convertido en una buena opción terapéutica para TVP ⁵⁴, las dosis habituales se ajustan según el peso, menor a 50kg: 5mg/día, 50-100kg: 7.5mg/día y mayor de 100kg: 10mg/día^{54, 67,41}.

7.8.3.2 Tratamiento a largo plazo

El tratamiento de la trombosis venosa profunda también incluye el manejo después del tratamiento de la fase aguda, que comprende el periodo más o menos de los 3 a 6 meses después del diagnóstico de la TVP, similar al tratamiento de la fase aguda el tratamiento a largo plazo puede realizarse con heparinas de bajo peso molecular ya que suelen ser una excelente opción terapéutica en esta fase del tratamiento en el ámbito ambulatorio debido a su alta eficacia y la seguridad que estos presentan, sin embargo suelen ser limitados debido a su alto costo por lo que en muchas ocasiones se prefiere optar por otras alternativas como los inhibidores directos del factor Xa⁴¹.

Como ya se ha mencionado anteriormente el esquema para el tratamiento en el contexto de los inhibidores directos de la trombina, puede ser un esquema de resolución en la fase aguda con heparinas de bajo peso molecular y continuar con este mismo para la fase de largo plazo, ajustando las dosis, aunque se ha comprobado que las dosis una vez al día resultan eficaces en esta fase del tratamiento, Gregory Lip, et al proponen un esquema seguro con tratamiento de la fase aguda con heparina de bajo peso molecular parenteral, seguido de dabigatrán para tratamiento ambulatorio como terapia dual⁷⁶. Se ha demostrado que con dosis de 150 mg cada 12 horas de dabigatrán se pueden lograr efectos terapéuticos eficaces y con buena seguridad para los pacientes⁴¹.

7.8.3.3 Tratamiento extendido

El tratamiento extendido tiene la finalidad de evitar la trombosis venosa recidivante, y comprende el tratamiento que inicia entre los primeros 3 a 6 meses de tratamiento a largo plazo. En muchas ocasiones suele ser por tiempo indefinido ya que la duración dependerá de la evolución del paciente, por lo general se pueden utilizar inhibidores directos del factor Xa para esta fase del tratamiento, y en el contexto de los inhibidores directos de la trombina, dabigatrán en dosis de 150 mg cada 12 horas ha demostrado una excelente eficacia y seguridad para el tratamiento extendido, lo que lo constituye en una adecuada opción terapéutica para esta fase del tratamiento de la TVP⁴¹.

7.8.4 Terapia compresiva

La terapia compresiva comprende una parte del tratamiento no farmacológico de la trombosis venosa profunda, que busca disminuir la tasa de complicaciones como el síndrome posttrombótico además que suele ser de gran ayuda para el alivio de gran porcentaje de los síntomas y permitir la deambulación temprana, aunque diversos estudios han demostrado que no es recomendable su uso rutinario, debido a que no suelen haber cambios significativos en cuanto a la mejora de la prevención de las complicaciones, sin embargo se especula que si pueden ser de utilidad en la mejora de la sintomatología⁴¹.

7.8.5 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico en el contexto de la trombosis venosa profunda de aparición aguda proximal, se reservara en aquellos pacientes con fracaso del tratamiento anticoagulante o que tengan alguna contraindicación para el uso de los mismos, o en aquellos pacientes en estado de gravedad y que tengan incluso alto riesgo de perder el miembro afectado, la trombectomía quirúrgica es uno de los procedimientos que se pueden realizar en estos casos, tomando en cuenta que para realizar este procedimiento será necesario la colocación de un filtro de la vena cava para evitar la inducción de émbolos, asimismo se deberá continuar este procedimiento con la realización de una comunicación arteriovenosa entre la safena interna y la arteria femoral superficial de manera temporal para garantizar el adecuado flujo de la zona afectada⁴¹.

Por otro lado en los pacientes con enfermedad por trombosis venosa profunda crónica, se valorará la realización de intervención quirúrgica en casos en las que este comprometida la vena femoral común o en aquellos pacientes con presencia de síndrome postrombótico grave, aunque aún no existe suficiente evidencia y la intervención quirúrgica en casos de TVP crónica no es del todo aceptada, existen múltiples opciones quirúrgicas en estos casos como Endo-flebectomía, el by pass de May-Husni, colocación de stents venosos, etc. Que pueden brindar una mejora respecto al tratamiento en estos casos⁴¹, otros procedimientos pueden ser la trombólisis y la trombectomía farmacomecánica⁵³.

7.8.6 Tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada a infección por SARS COV-2

La trombosis venosa profunda suele ser una complicación de la infección por el virus del SARS COV-2, esto debido a la fisiopatología protrombótica que este virus tiene. El tratamiento en este contexto no suele diferir mucho con el tratamiento habitual de la trombosis venosa profunda ya descrita en los capítulos anteriores, varios autores recomiendan el uso de anticoagulantes en el ámbito hospitalario así como en el entorno ambulatorio, ya sea para continuación del tratamiento o incluso se avala el tratamiento profiláctico en pacientes con diagnóstico de COVID-19, esto con la finalidad de evitar la progresión del estado procoagulante a TVP y complicaciones como la embolia pulmonar que puede agravar el estado clínico del paciente.

Es bien sabido que el uso de anticoagulantes reduce de manera significativa la tasa de mortalidad de los pacientes con enfermedad por COVID-19, la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular como inhibidores directos de la trombina suelen ser excelentes alternativas para la profilaxis de la TVP. En este contexto varios autores coinciden en el uso rutinario de heparinas de bajo peso molecular para la profilaxis de la TVP asociada a COVID-19, ya que está a diferencia de la heparina no fraccionada tiene muchas ventajas como su administración por vía SC, y por lo general no requiere ajuste de dosis⁷⁸.

Gutierrez et al. Recomiendan ajuste de dosis según niveles plaquetarios; en pacientes con plaquetas entre 50000 y 100000 se deberá usar dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular, en pacientes con plaquetas entre 30000 y 50000 se deberá reducir la dosis en un 50%, mientras que en aquellos pacientes con niveles plaquetarios menor a 30000 se deberá utilizar heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas, también se recomienda el uso de anticoagulantes en pacientes con COVID positivo que tengan niveles de dímero D normales o ligeramente elevados con heparina no fraccionada, salvo que tenga un recuento plaquetario por debajo de 25000 o fibrinógeno menor a 0.5 g/L como indica la sociedad americana de hematología⁷⁸.

Para aquellos pacientes con COVID y niveles elevados de dímero D se puede utilizar heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, tomando en cuenta que la heparina también posee propiedades antiinflamatorias con respecto a COVID-19, las dosis se pueden iniciar de 40 mg/día SC para la heparina de bajo peso molecular y 4000UI/día de heparina no fraccionada en personas con peso menor o igual a 100kg, y 60 mg vía subcutánea en pacientes con peso mayor de 100kg, en pacientes con antecedente de trombocitopenia inducida por heparina se puede optar por fondaparinux 2.5mg/día vía SC si el FG es mayor 50ml/min y en pacientes con FG entre 20 y 50ml/min 1.5mg/día, o como alternativa argatran o bivalirudina a dosis habitual, en FG menor a 30ml/min nadroparina 0.3 ml cada 24hrs y en FG menor 15ml/min 5000UI de HNF⁷⁹.

En cuanto al tratamiento en pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda asociada a COVID-19, diversos estudios avalan el inicio del tratamiento con heparina de bajo peso molecular debido a sus ventajas que ya se ha abordado en los apartados anteriores, existen diversos fármacos de primera elección en estas situaciones en las que la enoxaparina figura como una buena alternativa a dosis de 1 mg/kg dos veces al día o 1.5 mg/kg cada 24hrs, en el contexto intrahospitalario con o sin indicios de embolia pulmonar, y en aquellos pacientes ambulatorios que no tengan indicios de embolia pulmonar se deberá usar dosis de 1mg/kg cada 12 horas por al menos 5 días y luego se puede continuar con dabigatrán a dosis estándar⁷⁸.

Los pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos con neumonía por infección por SARS COV-2 tienen un riesgo elevado para presentar eventos tromboembólicos incluso después del alta hospitalaria por lo que es importante iniciar tratamiento ambulatorio con anticoagulantes, entre la familia de los inhibidores directos de la trombina, las heparinas de bajo peso molecular son una opción razonable, debido a que estas por lo regular no requieren ajuste de dosis y el riesgo de sangrado es menor respecto a la heparina no fraccionada⁸⁰.

8. CONCLUSIONES

1. Las heparinas como inhibidores directos de la trombina constituyen los fármacos de primera línea en el tratamiento de fase aguda de la trombosis venosa profunda asociada a COVID 19.
2. La enfermedad de TVP asociada a COVID 19 afecta a ambos géneros, el género femenino suele tener la incidencia más alta de infección y el género masculino posee más reportes de muerte.
3. Las heparinas de bajo peso molecular suelen preferirse en la mayoría de casos de trombosis venosa profunda, esto debido a sus ventajas respecto a la heparina de alto peso molecular, lo que la constituye en uno de los fármacos de primera elección en la profilaxis y el tratamiento de la TVP asociada a COVID-19.
4. El dabigatrán como único fármaco de administración oral es una excelente alternativa para el tratamiento ambulatorio de la TVP asociada a COVID 19, sin embargo, solo se recomienda en terapia dual, iniciando con heparinas de bajo peso molecular por vía parenteral por al menos cinco días.
5. El fondaparinux es una alternativa efectiva en pacientes con trombocitopenia inducida por heparinas, ya que evita este efecto adverso y además se puede administrar una vez al día.
6. El síndrome posttrombótico constituye la complicación a largo plazo de la TVP. La tromboembolia pulmonar, flegmasía cerúlea dolorosa y el síndrome compartimental constituyen las complicaciones agudas, cada una de ellas prevenibles al iniciar la terapia anticoagulante de manera oportuna.

9. RECOMENDACIONES

A los hospitales y centros de atención medica del sector público y privado

1. Implementar medidas profilácticas con anticoagulantes en pacientes con diagnóstico de COVID-19, en especial aquellos que requieren tratamiento intrahospitalario, incluyendo aquellos que requieren ingreso a unidad de cuidados intensivos, ya que la inmovilización en estos pacientes es un factor clave para la aparición de eventos trombóticos.
2. Iniciar tratamiento profiláctico anticoagulante inmediato en aquellos pacientes con niveles elevados de dímero D que este asociado a infección grave por el virus del SARS COV-2, para disminuir el riesgo de complicaciones graves como la embolia pulmonar.
3. En pacientes con sospecha clínica de trombosis venosa profunda, que este o no asociado a COVID19 se deberá estadificar (escala de Wells), realizar estudios de laboratorio e imágenes para el diagnóstico temprano de esta enfermedad y así iniciar el tratamiento de fase aguda de manera precoz.
4. Fomentar la movilización temprana en aquellos pacientes con cirugías recientes o pacientes hospitalizados es fundamental para promover el adecuado flujo sanguíneo y así evitar la formación de coágulos, principalmente en el sistema venoso.
5. Para el tratamiento de fase aguda de la trombosis venosa profunda se recomienda el uso de HNF en el entorno hospitalario con vigilancia estricta de los tiempos de coagulación, también se puede usar HBPM que suelen ser más seguras y con la misma eficacia, el fondaparinux es una adecuada opción terapéutica en este contexto. Se sugiere iniciar el tratamiento por vía parenteral en la fase aguda para luego continuar con tratamiento por vía oral a largo plazo y así evitar recidivas.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 2. Cronograma de actividades de la monografía medica

ACTIVIDADES	AÑO 2024																AÑO 2025																														
	FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				ENERO				FEBRERO				MARZO		
SEMANA	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2									
Elección del tema																																															
Búsqueda del asesor																																															
Elaboración de punto de tesis monografía																																															
Aceptación de estudio por asesor																																															
Presentación a COTRAG																																															
Elaboración de enmiendas																																															
Aprobación del Plan																																															
Asignación del revisor																																															
Presentación a la COTRAG																																															
Solicitud de seminario I																																															
Seminario I																																															
Elaboración del Cuerpo de la Monografía																																															
Revisión del Informe Final de Monografía																																															
Solicitud seminario II																																															
Entrega del Informe Final																																															

Fuente: elaboración propia, 2025.

11.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gutierrez Q. Venas, tratado de anatomia humana. vigesimo tercera ed. Quiroz , editor. Mexico: Porrua; 2018.
2. Ross M, Pawlina W. Arterias, Histologia correlacion con biologia molecular y celular. Septima ed. Wojciech , editor. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
3. Gutierrez Q. Arterias, Tratado de anatomia humana. vigesimo tercera ed. Quiroz , editor. Mexico: Porrua; 2018.
4. Ross M, Pawlina W. Venas, Histologia correlacion con biologia celular y molecular. septima ed. Pawlina W, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
5. Ross M, Pawlina W. Capilares; Histologia correlacion con biologia celular y molecular. Septima ed. Paulina W, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
6. Moore K, Dalley A, Agur A. Drenaje venoso del miembro inferior, Anatomia con orientacion clinica. octava ed. Mendoza C, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
7. Moore K, Dalley A, Agur A. Drenaje linfatico del miembro inferior, anatomia con orientacion clinica. octava ed. Mendoza C, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
8. Bauer K, Lip , Gregory , Mandel J, Douketis JD, Finlay G. Resumen de las causas de la trombosis venosa;UptoDate. [Online].; 2023 [cited 2024 Mayo 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/1361/print>.
9. Takhviji V, Zibara K, Maleki A, Azizi E, Hommayoun S. A case control study on factor V Leiden: an independent, gender dependent risk factor for venous thromboembolism. [Online].; 2021 [cited 2024 Abil 25]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00328-0>.
10. Wang Z, Wu H. The Association of Prothrombin Gene G20210A Mutation with Recurrent Venous Thromboembolism: Evidence from a Meta-Analysis. [Online].; 2024 [cited 2024 Agosto 28]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.06.044>.
11. Kalogeras K, Kyvelou SM, Vythoulkas-Biotis N, Pesiridis T, Vogiatzi G, Katsianos E, et al. Diffuse LAD and LV Thrombus as Possible Manifestation of Protein-S Deficiency in a Young Patient. [Online].; 2023 [cited 2024 Agosto 26]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2023.101939>.

12. Luitel P, Paudel S, Shrestha A, Gyawali P, Gaireb R, Santosh D. Acute mesenteric ischemia due to superior mesenteric artery thrombosis in a patient with protein S deficiency: A case report. [Online].; 2024 [cited 2024 Septiembre 24]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.110080>.
13. Liang H, Xu C, Xu JY. Cerebral venous sinus thrombosis and dural arteriovenous fistula associated with protein S deficiency: a case series study. [Online].; 2022 [cited 2024 Septiembre 18]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02693-3>.
14. Puri S, Grover AK, Narula AK, Choudhry PN, Gupta AP. Atypical presentation of pulmonary embolism and deep vein thrombosis due to protein S deficiency in a young female with chest pain. [Online].; 2022 [cited 2024 Agosto 25]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43162-022-00124-w>.
15. Brouns SL, Tullemans BM, Bulato C, Perrella G, Campello E, Spiezia L, et al. Protein C or Protein S deficiency associates with paradoxically impaired platelet-dependent thrombus and fibrin formation under flow. [Online].; 2022 [cited 2024 Septiembre 10]. Available from: <https://doi.org/10.1002/rth2.12678>.
16. Cao Q, Hao Z, Li C, Chen X, Gao M, Jiang N, et al. Molecular basis of inherited protein C deficiency results from genetic variations in the signal peptide and propeptide regions. [Online].; 2023 [cited 2024 Agosto 26]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.06.021>.
17. Xu W, Tang W, Yang W, Sun L, Li W, Shouqing Er, et al. Acute liver failure as initial presentation in a Chinese patient with Budd-Chiari syndrome due to protein C deficiency: A case report and literature review. [Online].; 2024 [cited 2024 Agosto 15]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29776>.
18. Xu F, Zhang K, Xu QY, Ye A, Zeng M, Jin Y, et al. Analysis of PROC mutations and clinical features in 22 unrelated families with inherited protein C deficiency. [Online].; 2023 [cited 2024 Septiembre 09]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05487-w>.
19. Cherrabi H, Oukhouya M, Smahi F, Melllouki M, Ghazy K, Aznague Y, et al. Protein C deficiency in a child with inferior vena cava thrombosis following abdominal trauma. [Online].; 2022 [cited 2024 Agosto 10]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2022.102449>.
20. Morena-Barrio Bdl, Orlando C, Sanchis-Juan A, García JL, Padilla J, Morena-Barrio MEdl, et al. Molecular Dissection of Structural Variations Involved in Antithrombin Deficiency. [Online].; 2022 [cited 2024 Septiembre 08]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.01.009>.

21. Togashi T, Nagaya S, Meguro-Horike M, Matsumoto H, Imai Y, Yamaguchi K, et al. Identification of two de novo variants causing inherited antithrombin deficiency by quantitative analysis of variant alleles. [Online].; 2024 [cited 2024 Agosto 24]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.11.016>.
22. Kumar R, Panadero N, Dawson J, Al-Mughairy A, Stanek J, Dunn A, et al. Impact of SERPINC1 mutation on thrombotic phenotype in children with congenital antithrombin deficiency—first analysis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis pediatric antithrombin deficiency database and biorepository. [Online].; 2023 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.01.037>.
23. Smith N, Warren BB, Smith J, Jacobson L, Armstrong J, Kim J, et al. Antithrombin deficiency: A pediatric disorder. [Online].; 2021 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.02.029>.
24. Yanyang R, Zhang J, Zhao L, Du Y, Dafang L. Acute arterial thrombosis in a patient with nephrotic syndrome and antithrombin deficiency on steroid therapy: A case report and literature review. [Online].; 2023 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsur.2022.100152>.
25. Hudefi N, Chung J. Perioperative Venous Thromboembolism. [Online].; 2021 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-86713-3_4.
26. Kent A, Leiderman K, Nelson AC, Sindi SS, Stadt MM, Xiong L, et al. Studying the Effects of Oral Contraceptives on Coagulation Using a Mathematical Modeling Approach. [Online].; 2024 [cited 2024 Septiembre 09]. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-031-58516-6_4.
27. Manta B, Sarkisian AG, García-Fontana B, Pereira-Prado V. Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. [Online].; 2021 [cited 2024 Agosto 09]. Available from: [10.22592/ode2022n39e312](https://doi.org/10.22592/ode2022n39e312).
28. Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, Henke PK, Wakefield TW. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. [Online].; 2020 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.08.030>.
29. Sobhiyeh MR, Salimi Y, Tardeh Z. A systematic review of the venous thromboembolism prevalence and related risk factors in patients with Covid-19. [Online].; 2023 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43162-023-00239-8>.

30. Khanna AK, Khanna D. Venous Thromboembolism and COVID-19—an Epidemiological Perspective. [Online].; 2022 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12262-022-03423-2>.
31. Kaye AD, Cornett EM, Brondeel KC, Knight HE, Erwin A, Urits I, et al. Biology of COVID-19 and related viruses: Epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. [Online].; 2021 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.12.003>.
32. Chengliang C, Zhang YJ, Bai L. Extensive upper extremity deep venous thrombosis after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A case report. [Online].; 2024 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.07.138>.
33. Espitia O, Tissot A, Miossec A, Pistorius MA, Richard R, Raimbeau A, et al. Upper extremity venous thrombosis in hospitalized patients: A prospective epidemiological study. [Online].; 2024 [cited 2024 Agosto 05]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.11.026>.
34. Walusimbi M, Dossa AY, Faryar K, Markert RJ, McCarthy MC. Upper Extremity Deep Venous Thrombosis Risk Factors, Associated Morbidity and Mortality in Trauma Patients. [Online].; 2022 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06383-y>.
35. Noriega AEY, Duchicela GFY, Núñez JTZ, Andagana VVT, Yáñez GCA. Trombosis venosa profunda de miembros superiores. Correo científico médico. 2020 Abril; 24(4).
36. Chan SM, Desai KR. Acute and Chronic Lower Extremity Deep Venous Thrombosis. [Online].; 2024 [cited 2024 Septiembre 08]. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-031-52546-9_10.
37. Han X, Zhao P, Zhu W, Ji X, Zhao MP. Acute lower extremity arterial thrombosis associated with nephrotic syndrome in adults: case series and literature review. [Online].; 2023 [cited 2024 Agosto 09]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03374-0>.
38. Chen H, Libing Sd, Xiangyan K. Risk assessment scales to predict risk of lower extremity deep vein thrombosis among multiple trauma patients: a prospective cohort study. [Online].; 2023 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12873-023-00914-7>.
39. Panpikoon T, Chuntaroj S, Maryland , Chansanti O, Bua-ngam C. Ecografía venosa de las extremidades inferiores en pacientes con prueba de dímero D positiva y sin probabilidad de TVP. [Online].; 2022 [cited 2024 Agosto 10]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.06.028>.

40. Ávila L, Amiri N, De R, Vincelli J, Pullenayegum E, Williams S, et al. Characteristics of upper- and lower-extremity deep vein thrombosis and predictors of postthrombotic syndrome in children. [Online].; 2021 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004727>.
41. Santos T. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. [Online].; 2020 [cited 2024 Abril 25]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.009>.
42. Parada-Guzmán M, Sierra MA, Olivares-Cruz S, Balderrama CA. Frecuencia y factores de riesgo de trombosis venosa profunda asociada a pacientes con COVID-19. [Online].; 2022 [cited 2024 Agosto 09]. Available from: 10.24875/RMA.21000035.
43. Freire JFB, Flores SST, Guerrero MAB. SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. Notodoesnuevo. [Online].; 2020 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00173>.
44. Marone EM, Bonalumi G, Curci R, Arzini A, Chierico S, Marazzi G, et al. Characteristics of Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients: A Multicenter Experience from Northern Italy. [Online].; 2020 [cited 2024 Agosto 09]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.07.007>.
45. Baselga MT, Fernández ML, Marín A, Fernández-Capitán C, Lorenzo A, Martínez-Alés G, et al. Trombosis y COVID-19: revisión de alcance. [Online].; 2020 [cited 2024 Agosto 08]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.09.002>.
46. Go AS, Reynolds K, H G, Prasad PA, Sung SH, Garcia E, et al. COVID-19 and Risk of VTE in Ethnically Diverse Populations. [Online].; 2021 [cited 2024 Agosto 09]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.025>.
47. Chen S, Zhang D, Zheng T, Yu Y, Jiang J. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. [Online].; 2020 [cited 2024 Agosto 09]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02181-w>.
48. Scatularo CE, Juan Farina2 IMC, Pérez G, Wyss FS, Saldarriaga C, Baranchuk A. Tromboembolismo pulmonar agudo en tiempos de SARS-CoV-2: diagnóstico y tratamiento. [Online].; 2020 [cited 2024 Agosto 09]. Available from: 10.24875/ACM.20000251.
49. Santos JT, Riera-Mestre A. Enfermedad tromboembólica venosa en la COVID-19. *Thrombosis Medicine*. 2020 Enero; 2020(12).
50. Vajari MK, Shirin M, PourbagheriSigarood A, Akbari ME, Abolghasemi H, Bashash D. COVID-19-related coagulopathy: A review of pathophysiology and pharmaceutical

management. [Online].; 2021 [cited 2024 Agosto 10]. Available from: 10.1002/cbin.11623.

51. Norberto EMS, Alonso N, Arroyo A, Haro Jd, Frías M, Romera A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV. [Online].; 2020 [cited 2024 Agosto 09]. Available from: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00152>.
52. Navarrete S, Solar C, Tapia R, Pereira J, Fuentes E, Palomo I. Pathophysiology of deep vein thrombosis. [Online].; 2022 [cited 2024 Agosto 10]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00829-w>.
53. Chama-Naranjo A, Becerra-Bello J, Sánchez RAV, Huerta-Huerta H. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda. [Online].; 2020 [cited 2024 Agosto 09]. Available from: 10.24875/RMA.20000015.
54. Lip GY, Hull RD, Mandel J, Douketis JD, Finlay G. Venous thromboembolism: Initiation of anticoagulation. [Online].; 2023 [cited 2024 Febrero 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/95336/print>.
55. Añazco ICF, Valencia SEV. Actualización de criterios diagnósticos y tratamiento en trombosis venosa profunda. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar. 2023 Marzo-Abril; 7(2).
56. Sebuhyan M, Mirailles R, Crichi B, Frere C, Bonnin P, Bergeron-Lafaurie A, et al. How to screen and diagnose deep venous thrombosis (DVT) in patients hospitalized for or suspected of COVID-19 infection, outside the intensive care units. [Online].; 2020 [cited 2024 Agosto 10]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.08.002>.
57. Camarón MBG. Trombosis venosa profunda, Coronavirus 19 y aparato cardiovascular. Npunto. 2023 Abril; 6(61).
58. Schwartz , Brunicardi C, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, et al. Tromboembolia Venosa. In editores I, editor. Principios de Cirugia. Mexico: McGraw Hill; 2015. p. 919-920.
59. Zúñiga AA, Martínez IM, Miranda SG. Flegmasia cerulea dolens: una presentación olvidada de trombosis venosa profunda. Revista Medica Sinergia. 2022 Junio; 7(6).
60. Gutierrez JR, Volteas P, Skripochnik E, Tassiopoulos AK, Bannazadeh M, Brook S. A Case of Phlegmasia Cerulea Dolens in a Patient With COVID-19, Effectively Treated With Fasciotomy and Mechanical Thrombectomy. [Online].; 2021 [cited 2024 Agosto 09]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.07.034>.

61. Smith RD, Zhang D, Suneja N, Weaver MJ, Keudell AGv. Etiologies of non-traumatic extremity compartment syndrome: A multi-center retrospective review. [Online].; 2024 [cited 2024 Agosto 12]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2024.111834>.
62. Ding A, Machin M, Onida S, Davies AH. A systematic review of fasciotomy in chronic exertional compartment syndrome. [Online].; 2020 [cited 2024 Agosto 12]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.05.030>.
63. Galanaud JP, Krebs-Drouot L, Genty-Vermorel C, Geerts G, Abdulrehman J, Blaise S, et al. Very long-term risk of moderate-to-severe postthrombotic syndrome after deep vein thrombosis. [Online].; 2024 [cited 2024 Agosto 12]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.07.020>.
64. Pop CT, Gu CS, Vedantham S, Galanaud JP, Kahn SR. Exploring the Villalta scale to capture postthrombotic syndrome using alternative approaches: A subanalysis of the ATTRACT trial. [Online].; 2023 [cited 2024 Agosto 12]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100032>.
65. Stępień K, Siudut J, Zalewski J, Nowakowski T, Undas A. Elevated plasma factor XI is associated with postthrombotic syndrome. [Online].; 2024 [cited 2024 Agosto 12]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.109086>.
66. Huisman MV, Tromeur C, Gal GI, Roux PYL, Righini M. Diagnostic management of acute pulmonary embolism. [Online].; 2024 [cited 2024 Agosto 12]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2024.104241>.
67. Moumneh T, Penaloza A, Roy PM. Trombosis venosa profunda. EMC-Tratado de medicina. 2018 Enero; 1(6).
68. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. [Online].; 2021 [cited 2024 Agosto 12]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y>.
69. Morales MM, Llanes OMA, Rodríguez YT. Utilidad diagnóstica del dímero D cuantitativo. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2020 Enero; 36(4).
70. Montes-Vélez RS, Guevara-Facuy DB, Loor-Intriago MM. Trombosis venosa profunda. Revista científica, dominio de las ciencias. 2022 Julio-Septiembre; 8(3).
71. Fajardo JDG, Vaillant SB, Infante VD, Ramírez IF, Díaz JDP. Ecografía Doppler en el diagnóstico de trombosis venosa profunda de miembros inferiores. Multimed. Revista Médica. Granma. 2020 Noviembre-Diciembre; 24(6).

72. Katzung BG. Mecanismos de coagulación sanguínea. In editores I, editor. Farmacología Básica y Clínica. México: McGraw-Hill Education; 2019. p. 608-612.
73. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, John L, Keit P. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. In Brunton LL, editor. Inicio de la coagulación, Fibrinólisis. México: McGraw Hill; 2019. p. 586-587.
74. Hall JE, Hall ME. Inicio de la coagulación: formación del activador de la protrombina. In Hall JE, Hall ME, editors. Guyton y Hall, tratado de fisiología médica. Barcelona: Elsevier España; 2021. p. 481-483.
75. Sartori M, Cosmi B. Heparin-induced thrombocytopenia and COVID 19. [Online].; 2021 [cited 2024 Agosto 13]. Available from: [10.4081/hr.2021.8857](https://doi.org/10.4081/hr.2021.8857).
76. Lip GY, D R, Mandel J, Douketis JD, Finlay G. Overview of the treatment of proximal and distal lower extremity deep vein thrombosis (DVT). [Online].; 2023 [cited 2024 Abril 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/1362/print>.
77. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Guía trombosis venosa profunda. Protocolo Médico. Guatemala: Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Departamento de cirugía; 2010. Report No.: ISSN.
78. Gutiérrez-Martínez A, López-Zabala L, Moronta-Franco M, Fernández-Betances O, López-Fañás R, Arias-Díaz D, et al. Anticoagulación sostenible en COVID-19: Revisión de predicción de gravedad y razonamiento clínico. [Online].; 2020 [cited 2024 Agosto 15]. Available from: <https://doi.org/10.15446/rsap.V22n3.87321>.
79. Gómez-Limón L, Hernández-Pineda AH, Castellón CI, Cruz-Rodríguez JA. Trombopprofilaxis y anticoagulación en COVID-19. [Online].; 2022 [cited 2024 Agosto 15]. Available from: <https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.5169>.
80. Martínez-Murillo C, Vargas-Ruiz ÁG. Coagulopatía, tratamiento anticoagulante en COVID-19 y trombosis posvacunación. [Online].; 2021 [cited 2024 Agosto 15]. Available from: [10.24875/GMM.M21000483](https://doi.org/10.24875/GMM.M21000483).

12. ANEXOS

Tabla 3. Anomalías de los parámetros de la coagulación asociados a la infección por COVID-19

Aumentó
Productos de degradación de la fibrina
Dímero D
Fibrinógeno
FvW
Factor VIII
uPAR soluble (receptor del activador del plasminógeno tipo urocinasa)
Disminuyó
Antitrombina
Plaquetas

Fuente: Obi et al. 2020.

Figura 5. Flegmasia cerúlea dolorosa



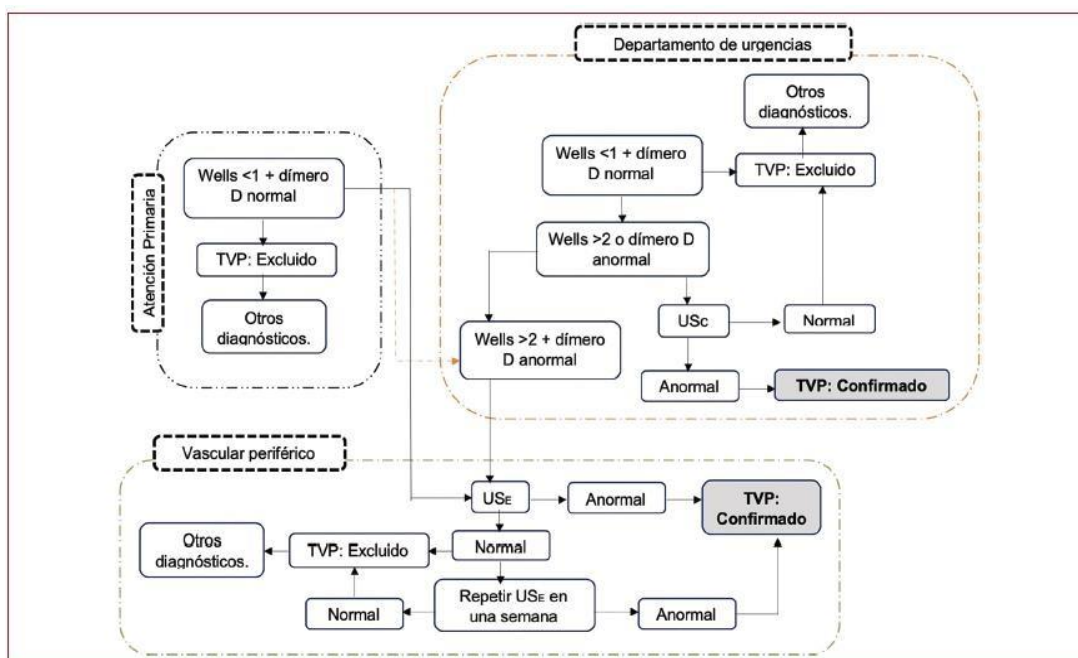
Fuente: Araya Zuñiga. 2022

Tabla 4. probabilidad previa a la prueba de trombosis venosa profunda (puntuación de Wells)

Característica Clínica	Puntaje
Cáncer activo (tratamiento en curso o dentro de los 6 meses anteriores o paliativo).	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso de las extremidades inferiores).	1
Recientemente postrado en cama por más de tres días o sometido a cirugía mayor; dentro de las cuatro semanas.	1
Dolor localizado a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo.	1
Toda la pierna hinchada	1
Hinchazón de la pantorrilla de más de 3 cm en comparación con la pierna asintomática (medida debajo de la tuberosidad tibial).	1
Edema con fóvea (mayor en la pierna sintomática).	1
Venas colaterales superficiales (no varicosas).	1
Diagnostico alternativo tan probable o más probable que el de trombosis venosa profunda.	-2
Puntaje	
Probabilidad alta	3 o más
Probabilidad moderada	1 o 2
Baja probabilidad	0 o menos
Modificación	
Este modelo clínico se ha modificado para tener en cuenta otra característica clínica: una trombosis venosa profunda (TVP) previamente documentada recibe una puntuación de 1. Utilizando este sistema de puntuación modificado, la TVP es probable o improbable, de la siguiente manera:	
TVP probable	2 o más
TVP poco probable	1 o menos

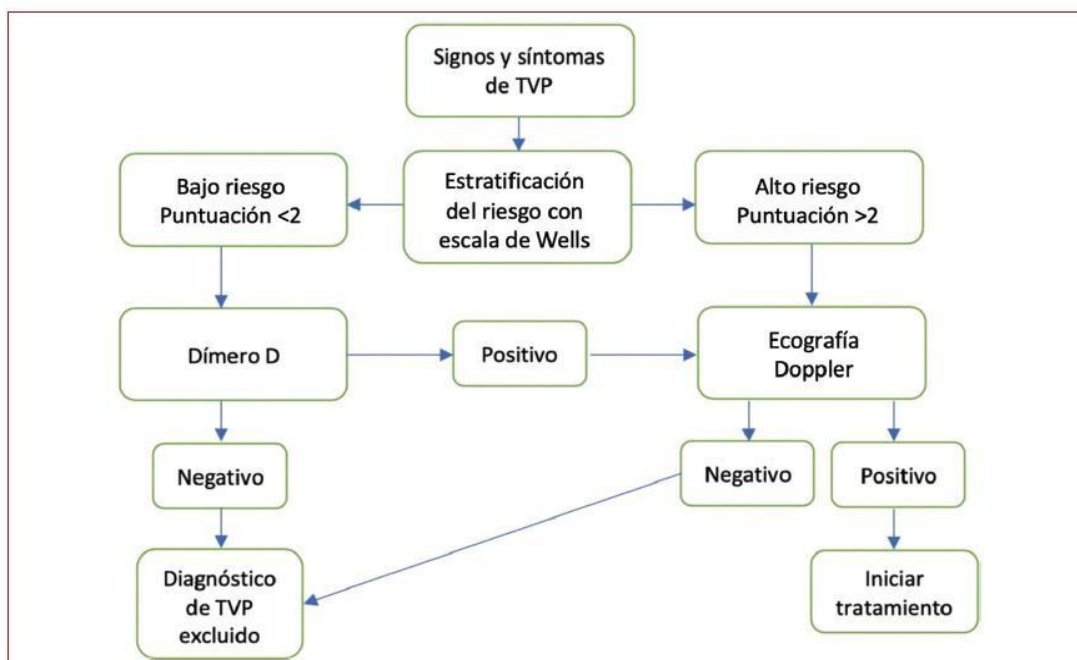
Fuente: Gregory YH . 2023

Tabla 5. Algoritmo para la valoración de pacientes sintomáticos o con sospecha de TVP



Fuente: Chama-Naranjo, 2021.

Tabla 6. Algoritmo de clasificación según escala de Wells.



Fuente: Chama-Naranjo, 2021