

Alteraciones de la coagulación en la COVID-19

Alterations in coagulation in COVID-19

Raúl Carrillo-Esper, Rebeca E. Melgar-Bieberach*, Sarahi A. Jacinto-Flores, Mauricio Tapia-Salazar y Ángela N. Campa-Mendoza

Centro Nacional de Investigación y Atención en Quemados, Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México

Resumen

La infección por el virus SARS-CoV-2 y el desarrollo de todas las manifestaciones de COVID-19 predisponen a la enfermedad tromboembólica arterial y venosa. El sistema de coagulación puede ser activado por diversos virus, entre ellos el SARS-CoV-2. El daño endotelial vascular, sumado al desarrollo de coagulación intravascular diseminada, afecta el pronóstico y la mortalidad de esta enfermedad. El tratamiento está dirigido a la prevención, la detección temprana y las intervenciones oportunas de todas las alteraciones de la coagulación generadas por la COVID-19. El anticoagulante recomendado es la heparina de bajo peso molecular, tomando en cuenta el aclaramiento de creatinina, y si se realizarán procedimientos invasivos mayores, la heparina no fraccionada es una opción segura.

Palabras clave: Coagulación intravascular diseminada. Heparina de bajo peso molecular. Inmunotrombosis. Tromboembolia venosa.

Abstract

Infection with the SARS-CoV-2 virus and the development of all manifestations of COVID-19, predisposes to arterial and venous thromboembolic disease. The coagulation system can be activated by various viruses, including SARS-CoV-2. Vascular endothelial damage, added to the development of disseminated intravascular coagulation, affects the prognosis and mortality from this disease. Treatment is aimed at the prevention, early detection and timely interventions of all coagulation disorders generated by COVID-19. The recommended anticoagulant is low molecular weight heparin, taking into account creatinine clearance, and if major invasive procedures will be performed, unfractionated heparin is a safe option.

Key words: Intravascular disseminated coagulation. Low molecular weight heparin. Immunothrombosis. Venous thromboembolism.

Correspondencia:

*Rebeca E. Melgar-Bieberach

Calzada México-Xochimilco 289

Col. Arenal de Guadalupe, Del. Tlalpan

C.P. 14389, Ciudad de México, México

E-mail: rebecaestela@gmail.com

Fecha de recepción: 30-04-2020

Fecha de aceptación: 17-06-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20000416

Cir Cir. 2020;88(6):787-793

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, representa una crisis de salud pública mundial y se reportó por primera vez en Wuhan, la capital de la provincia china de Hubei, en diciembre de 2019. Es una enfermedad altamente contagiosa y que puede predisponer a la enfermedad tromboembólica arterial y venosa debido a la inflamación excesiva, la hipoxia, la inmovilización y la coagulación intravascular diseminada (CID)¹.

El sistema de coagulación puede ser activado por distintos virus, como el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus del dengue y el virus Ébola. En el año 2003, con el virus SARS (*severe acute respiratory syndrome*) se observó daño endotelial vascular en vasos pulmonares pequeños y medianos, junto con CID, trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP), e inclusive infarto pulmonar. Dadas las similitudes entre el SARS y el SARS-CoV-2, es de esperar que se presenten complicaciones trombóticas similares a las ya descritas en los enfermos por SARS.

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) propone una escala de identificación precoz de CID asociada a la sepsis, denominada *Coagulopatía Inducida por Sepsis* (CIS), que guía la estratificación del riesgo y el uso de terapias anticoagulantes en ese escenario; incluye el tiempo de protrombina (TP), el recuento plaquetario y el puntaje en la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*)². En los casos de enfermos por COVID-19, la ISTH sugiere la utilización de la escala para CID, que además del TP y el recuento plaquetario toma en cuenta el fibrinógeno y el dímero D. Un puntaje ≥ 5 indica CID manifiesta.

La disfunción de la coagulación en los pacientes con COVID-19 es un proceso dinámico. La detección y el diagnóstico temprano, además de su prevención, son factores determinantes en la condición y el pronóstico de los enfermos.

Inmunotrombosis

Los hallazgos sugieren que las acciones protrombóticas de las células inmunitarias innatas durante una infección son procesos fisiológicos que constituyen un mecanismo inmunitario innato, conocido como «inmunotrombosis». Este mecanismo implica la formación de un trombo en los vasos sanguíneos y la activación de leucocitos y plaquetas, que en conjunto

contribuyen al reconocimiento y la destrucción de patógenos ayudando a suprimir la invasión de tejidos y su diseminación³.

Los leucocitos y las plaquetas son los principales componentes implicados en el inicio y la propagación de la formación de trombos. Los neutrófilos potencian la coagulación a través de la expresión del factor tisular, la liberación de micropartículas y la expulsión de las llamadas trampas extracelulares de neutrófilos, formadas por ADN, histonas y constituyentes granulares que expresan sustancias procoagulantes y protrombóticas⁴.

Las plaquetas secretan más de 300 sustancias activas de sus gránulos intracelulares, que tienen un papel importante tanto en la inflamación como en la formación de trombos. Por ejemplo, los gránulos alfa contienen múltiples citocinas, factores proinflamatorios y antiinflamatorios, y otras moléculas bioactivas que son reguladores esenciales del crecimiento del trombo⁵.

Las plaquetas también son una fuente del grupo caja 1 de alta movilidad (HMGB1), que es un mediador crítico para regular la activación plaquetaria, la secreción de gránulos, la adhesión y la agregación, y sus efectos están mediados por un receptor tipo Toll-4 (TLR-4) y una vía dependiente de MyD88⁶.

La desregulación de la inmunotrombosis da como resultado la formación de trombos y una inflamación excesiva, que se ve agravada por la capacidad de ambos procesos para potenciarse mutuamente⁷, representando así una etapa fisiológica inicial en el desarrollo de CID, tromboembolia venosa (TEV) y aterotrombosis.

Coagulación intravascular diseminada

La CID es común en los pacientes con insuficiencia respiratoria grave secundaria a infección por el SARS-CoV-2. En el artículo publicado por Tang, et al.⁸ ya se menciona la asociación entre la neumonía por COVID-19 y la CID, y el desarrollo de esta última se considera un fuerte predictor de mortalidad.

La CID es el resultado de la activación y la estimulación excesiva del sistema de la coagulación, ocasionando una microangiopatía trombótica por depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis secundaria⁹.

En el caso de la COVID-19, la activación excesiva del sistema inmunitario innato causa una tormenta de citocinas, ocasionando daño del sistema microvascular y activación del sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis¹⁰, lo que lleva a trastornos

generalizados de la microcirculación, contribuyendo a la falla de órganos y sistemas.

Hasta el momento se ha descrito que en los pacientes con COVID-19 los niveles de antitrombina son menores que en la población general, a diferencia de los de dímero D y fibrinógeno, que son mayores¹⁰. La gravedad de la enfermedad está relacionada con la elevación en los valores del dímero D.

Uno de los mediadores inflamatorios más estudiados es la interleucina 6 (IL-6), que puede causar trastornos de la coagulación a través de su intervención en múltiples vías, como la estimulación hepática para la síntesis de trombopoyetina y fibrinógeno, el aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, la expresión de los factores tisulares de los monocitos y la activación del sistema de coagulación extrínseco. La trombina resultante de este proceso puede generar mayor producción de IL-6 y citocinas mediante la inducción del endotelio¹⁰.

El desarrollo de CID en escenarios infecciosos estudiados previamente depende de la interacción de los elementos celulares y plasmáticos del sistema hemostático y los componentes de la respuesta inmunitaria innata al patógeno infeccioso.

La activación del endotelio vascular, las plaquetas y los leucocitos dan como resultado una generación de trombina aumentada, tanto sistémica como local en los pulmones de los pacientes con neumonía grave, lo que resulta en un depósito de fibrina con daño tisular posterior y patología microangiopática. Los efectos de la alteración de la trombina se ven aumentados por una inhibición de la fibrinólisis y el deterioro de los mecanismos anticoagulantes naturales¹¹.

Estas condiciones son la base de la teoría de la ocurrencia de una coagulopatía por consumo en los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

En el estudio publicado por Tang, et al.⁸ se midieron el TP, el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), la antitrombina, el fibrinógeno, el dímero D y los productos de degradación de la fibrina, cada tercer día durante las primeras 2 semanas de estancia hospitalaria. La mortalidad global fue del 11.5%. El 71.4% de los no sobrevivientes cumplió los criterios de la ISTH para CID, a diferencia de solo el 0.6% de los sobrevivientes. Los no sobrevivientes mostraron valores más altos de dímero D y de productos de degradación de la fibrina, y un TP más prolongado, en comparación a los sobrevivientes, al momento de la admisión hospitalaria⁸. La mayoría de los enfermos que fallecieron desarrollaron CID.

En general, los resultados de coagulación anormales en estos enfermos están asociados a pobre pronóstico.

Tromboembolia venosa

La TEV incluye la TVP y la TEP, las dos potencialmente prevenibles. Es posible que la infección por SARS-CoV-2, al provocar inflamación excesiva, hipoxia y CID¹², sumado a la inmovilización a la que se ve sometido el paciente grave, sea causante también de ambas formas de TEV.

La disfunción de la coagulación está presente en los casos graves de COVID-19 y se asocia a pobre pronóstico^{8,13}. Esto quiere decir que el paciente grave con COVID-19 tiene todos los elementos necesarios para el desarrollo de cualquier forma de TEV.

Junto a las plaquetas, los glóbulos blancos son el componente celular más importante en el inicio y la propagación de la formación del trombo. Hay micropartículas derivadas de los leucocitos, que se originan a partir de neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos, que interrumpen la homeostasis vascular a través de sus proteínas citoplasmáticas y lípidos bioactivos. Estas micropartículas tienen un papel fundamental en la reacción trombogénica¹⁴.

La inflamación exagerada descrita en la COVID-19 puede afectar la coagulación y la fibrinólisis de diversas formas, incluyendo la disminución de los niveles de proteína C y de antitrombina, y el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno 1, lo que finalmente activa la cascada de la coagulación e inhibe la reacción fibrinolítica, promoviendo así la trombosis¹⁵.

En el estudio de Cui, et al.¹³ sobre la prevalencia de TEV en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 se describieron 81 pacientes que requirieron ingreso a la unidad de terapia intensiva. Estos fueron sujetos a investigación, exámenes clínicos, pruebas de laboratorio y estudios de imágenes, entre otros.

A todos los pacientes se les realizó ultrasonido de miembros inferiores en busca de TVP. El 25% desarrolló TVP de los miembros inferiores, y de ellos, el 40% falleció. Del total de los pacientes estudiados, el 43% tenía el hábito del tabaquismo, y es conocido que este es un factor de riesgo para TEV¹⁶.

La aparición de TVP se relacionó con indicadores de gravedad de la enfermedad y con CID. La relación más relevante fue con el dímero D, un producto de la degradación de la fibrina reticulada que refleja la formación de coágulos sanguíneos y su posterior fibrinólisis.

Tiene una sensibilidad alta, pero una especificidad muy baja, para la enfermedad trombótica en general.

Cui, et al.¹³ probaron distintos valores de corte del dímero D y evaluaron su capacidad para predecir la aparición de TVP. El mejor punto de corte fue 1500 ng/ml, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 89%. Es importante mencionar que ninguno de estos pacientes recibió tratamiento anticoagulante de forma profiláctica.

En contraste con lo publicado por Cui, et al.¹³, Klok, et al.¹² evaluaron no solo la TEV, sino también el evento cerebrovascular isquémico, el infarto al miocardio y la embolia arterial sistémica. Todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica. La TEP fue la complicación trombótica más frecuente, seguida de otros eventos trombóticos venosos y por último de los eventos trombóticos arteriales.

La incidencia real de la TEP en los pacientes con COVID-19 aún es desconocida. Sin embargo, el curso clínico de los pacientes graves lleva a considerarla en el diagnóstico diferencial cuando hay deterioro respiratorio y evidencia clínica de trombosis venosa¹⁷.

Al generarse una TEP, la obstrucción brusca del árbol arterial pulmonar ocasiona un aumento súbito de su resistencia, provocando el descenso del volumen sistólico del ventrículo derecho, la dilatación aguda de este y, en los casos más graves, la caída del gasto cardíaco y de la presión arterial. La condición hemodinámica y el pronóstico del enfermo dependerán de la detección oportuna y del tratamiento dirigido a esta condición.

En la figura 1 se resume el mecanismo de la coagulopatía en la COVID-19.

Tratamiento

Los pacientes hospitalizados con una condición crítica, en este caso con COVID-19 grave, tienen alto riesgo para el desarrollo de TEV. La anticoagulación profiláctica reduce este riesgo. En los casos de COVID-19 leve o moderada se recomienda estratificar el riesgo utilizando la escala de PADUA o IMPROVE, en pacientes médicos; si se trata de pacientes quirúrgicos, la estratificación debe hacerse con la escala de CAPRINI.

Los pacientes con COVID-19 leve o moderada de manejo ambulatorio también deberán ser estratificados y se tomarán en cuenta los antecedentes personales patológicos y el perfil clínico de cada uno¹⁵.

Según Rotzinger, et al.¹⁸, todos los pacientes que requieran ingreso hospitalario deberán recibir profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular (HBPM), a menos que tengan alguna contraindicación absoluta.

La recomendación de la Organización Mundial de la Salud es la administración de HBPM diariamente o de heparina no fraccionada por vía subcutánea dos veces al día. Si la profilaxis farmacológica está contraindicada, se deberá utilizar profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente en los pacientes inmovilizados.

Según las *Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19* de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)¹⁹, todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 sin factores de mayor riesgo de trombosis deben recibir dosis profilácticas de HBPM de forma precoz, a menos que haya contraindicación. Para la profilaxis se indicará enoxaparina, tinzaparina o bemiparina a dosis usuales y tomando en cuenta el aclaramiento de creatinina¹⁹. En caso de alergia a la heparina o de trombocitopenia inducida por heparina se puede utilizar fondaparinux, tomando también en cuenta el aclaramiento de creatinina.

La SETH recomienda evaluar la presencia de otros factores de mayor riesgo para el desarrollo de trombosis, como son, en las formas de COVID-19 grave: proteína C Reactiva (PCR) > 150 mg/L, dímero D > 1500 ng/mL, ferritina > 1000 ng/mL, linfocitopenia < 800x10⁶/L, IL-6 > 40 pg/mL. En las formas no graves, se consideran factores de mayor riesgo: dímero D > 3000 ng/ml, antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica venosa, antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial, trombofilia biológica conocida, cirugía reciente, gestación y terapia hormonal sustitutiva. Los enfermos que cumplan con estos criterios deberán recibir HBPM de forma profiláctica¹⁹.

En todos los casos, la profilaxis deberá mantenerse durante la estancia hospitalaria. Luego del alta, se mantendrá la administración de HBPM en aquellos pacientes que deban permanecer encamados o con restricción de la movilidad, y en aquellos con persistencia de factores de riesgo para el desarrollo de trombosis, por lo menos 1 semana o hasta que se consiga una adecuada movilidad¹⁹.

Respecto a la enfermedad tromboembólica, se consideran pacientes con sospecha clínica aquellos que manifiesten lo siguiente:

- Aparición brusca de hipoxemia con PO₂ < 90% que no se justifica por la lesión radiológica, o taquicardia > 100 latidos por minuto o hipotensión con presión arterial sistólica < 100 mmHg, o clínica de TVP.

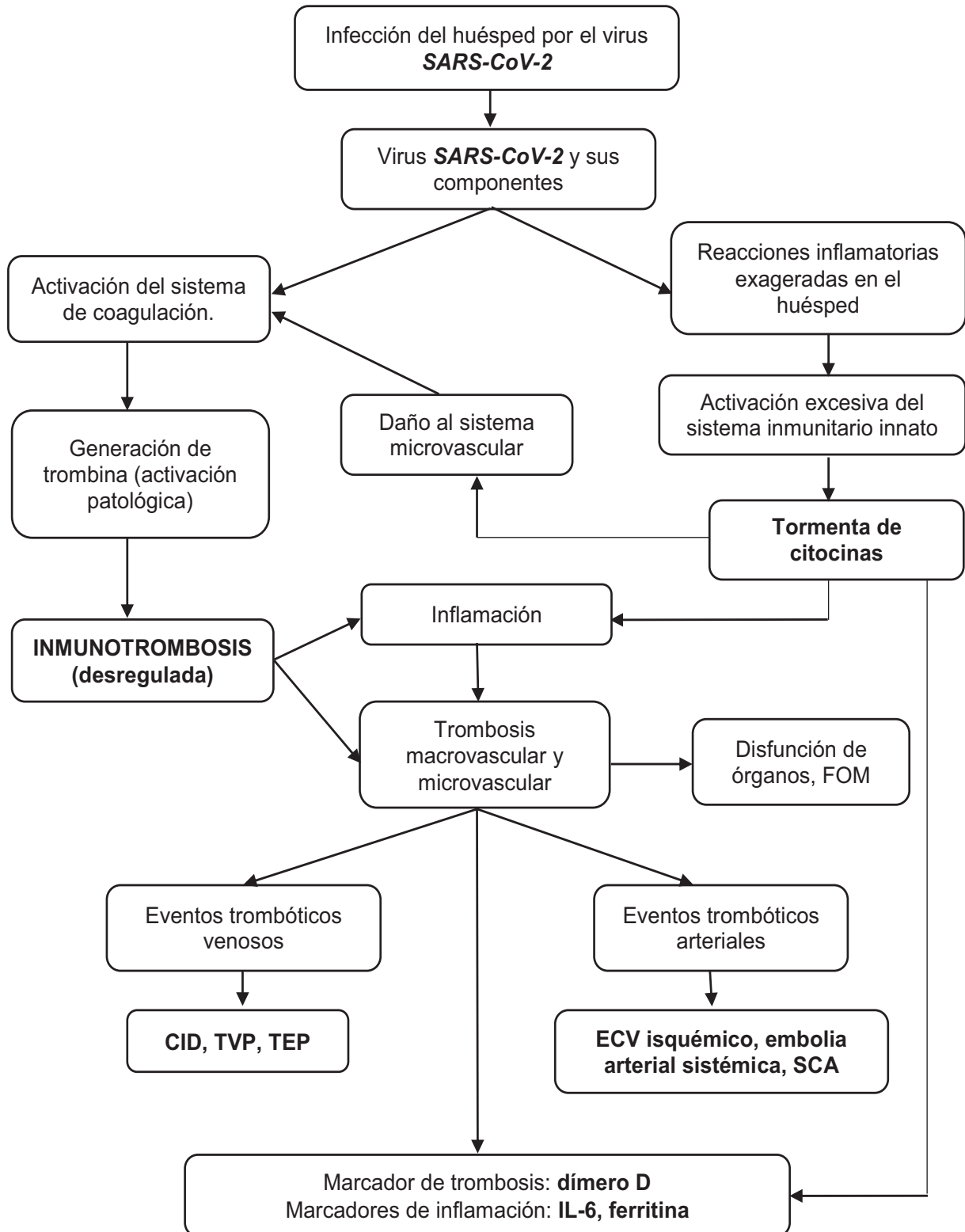


Figura 1. Fisiopatología de la coagulopatía en los pacientes con COVID-19. CID: coagulación intravascular diseminada; ECV: evento cerebrovascular; FOM: falla orgánica múltiple; IL-6: interleucina 6; SCA: síndrome coronario agudo; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

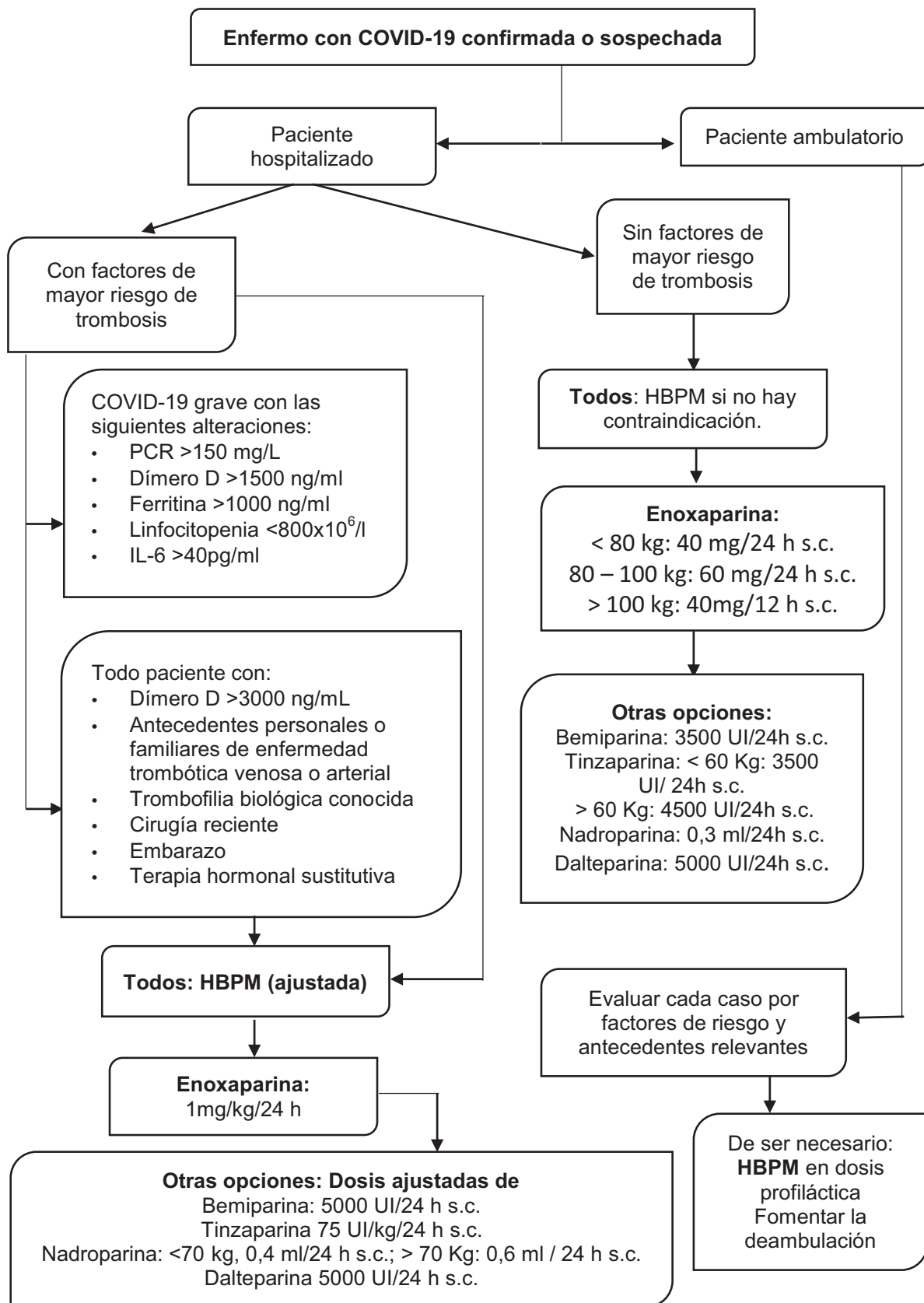


Figura 2. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en los pacientes con COVID-19. HBPM: heparina de bajo peso molecular; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; s.c.: subcutánea.

- Datos de sobrecarga ventricular, como unos valores de péptido natriurético cerebral N-terminal o de troponina elevados.
- Signos de sobrecarga ventricular derecha (VD/VE > 1) o de hipertensión pulmonar.
- Dímero D persistentemente elevado (> 3000 ng/ml) que aumenta con disociación de la evolución de los restantes reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y ferritina).

Ante la sospecha clínica debe realizarse una angiotomografía de tórax de forma urgente. Si se confirma el diagnóstico, se debe iniciar tratamiento con HBPM a dosis terapéutica.

En caso de inestabilidad hemodinámica o previsión de procedimientos invasivos inmediatos se empleará heparina no fraccionada (heparina sódica) intravenosa en infusión continua, ajustando la dosis con el TTPA. La heparina no fraccionada tiene la ventaja de que se puede revertir fácilmente con la administración de protamina²⁰. Debe monitorizarse su efecto con determinación de los niveles de anti-Xa.

Los parámetros que se deben determinar para valorar continuamente el estado de coagulación son el TP, el TTPA, el INR (*International Normalized Ratio*), el fibrinógeno, el tiempo de trombina, el dímero D y el recuento plaquetario²⁰.

En la figura 2 se resume el abordaje inicial para la elección del tratamiento anticoagulante profiláctico y terapéutico en los pacientes con COVID-19.

Conclusiones

La presencia de coagulopatía en los enfermos con COVID-19 condiciona un peor pronóstico y un aumento de la mortalidad.

El conocimiento de la fisiopatología y de los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones tromboticas es importante en la toma de decisiones tromboprolifácticas, especialmente en los pacientes admitidos en la unidad de terapia intensiva¹².

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio ni contaron con financiamientos, becas o soportes económicos para la realización del presente trabajo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9.
2. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7:e017046.
3. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:34-45.
4. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46:089-95.
5. Golebiewska E, Poole A. Platelet secretion: from haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*. 2015;29:153-62.
6. Huebener P, Pradere J, Hernández C, Gwak G, Caviglia J, Mu X, et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J Clin Invest*. 2015;125:539-50.
7. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Hematol*. 2005;131:417-30.
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-7.
9. Páramo JA. Coagulación intravascular diseminada. *Med Clin*. 2006;127:785-9.
10. Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información Científica Técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Abril 2020. (Consultado el 26 de abril de 2020.) Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200417_ITCoronavirus.pdf
11. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:786-7.
12. Klok F, Kruip M, Meer NV, Arbous M, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
13. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1421-4.
14. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018;16:231-41.
15. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziakas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost*. 2020;120:937-48.
16. Zhang G, Xu X, Su W, Xu Q. Smoking and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45:736-45.
17. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2).
18. Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanadli SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res*. 2020;190:58-9.
19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprolifaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. Abril 2020. (Consultado el 26 de abril de 2020.) Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-anticoagulacion-Covid-19.pdf>
20. Chung-Song J, Wang G, Zhang W, Li W-Q, Zhou Z. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res*. 2020;7:19.