



Implicaciones hematológicas de infección por COVID19: importancia de toma de decisiones tempranas con respecto al curso pronóstico

Hematological implications of covid 19 infection: importance of early decision making in patient's prognosis

» Camila Torres Vélez MD Esp*¹

» Gloria Ramos Ramos MD Esp¹

¹ Universidad Militar Nueva Granada

Recibido el 14 de diciembre de 2020; Aceptado el 30 de marzo de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.373>

Resumen

En diciembre de 2019, se identificó una enfermedad causada por Coronavirus (COVID 19); esta patología se encuentra asociada con un síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El primer caso, ocurrió en la ciudad de Wuhan, provincia Hubei, China. En enero 30 de 2020, la OMS la declaró como emergencia de salud pública. En febrero 14 de 2020, se identificaron miles de contagios y muertes asociadas, cambiando su estatus de emergencia a pandemia. Desde esta fecha hasta la actualidad, miles de publicaciones, investigaciones, recursos económicos y recursos humanos, han sido utilizados por los diferentes países, con el fin de vencer una carrera contra el tiempo, en la que cada día se pierden miles de vidas, impactando diferentes ejes a nivel social, psicológico y económico.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; trombosis, coagulación sanguínea, fibrina, fibrinógeno; productos de degradación del fibrinógeno.

Abstract

In December 2019, a disease caused by Coronavirus (COVID 19) was identified. This infectious disease is associated with the development of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). The first case occurred in the city of Wuhan, Hubei province, China. On January 30, 2020. The WHO declared it a public health emergency. On February 14th-2020, thousands of infections and associated deaths

* **Autor para correspondencia:** Camila Torres Vélez. Médica, Esp. Fellow en hematología y oncología.

Correo electrónico: camilita1487@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.373>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

were identified, changing their status from emergency to pandemic. From this date until present, a great number of publications, research, as well as economic and human resources have been directed towards this pandemic in order to win a race against time, in which thousands of lives are lost every day, impacting the different axes both at a social, psychological and economic level.

Keywords: Coronavirus infections; thrombosis; blood coagulation; fibrin; fibrinogen; degradation products.

Introducción

SARS-CoV-2, es un miembro de la familia Coronaviridae. La familia consiste en dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae. Los miembros de la subfamilia Coronavirinae están subdivididos en cuatro géneros: Alphacoronavirus, que contiene el coronavirus humano (HCoV)-229E; Betacoronavirus que incluye el Coronavirus del Síndrome Agudo Respiratorio Severo Humano (SARS-HCoV), y el coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV); el Gammacoronavirus incluye los virus de ballenas y aves y el Deltacoronavirus incluye virus aislados en cerdos y aves. Como se mencionó anteriormente, el SARS-CoV-2 es parte de la subfamilia de Betacoronavirus, es un virus con envoltura, ARN, monocatenario.¹

Patogénesis y Clínica

El SARS-CoV-2 se considera un nuevo Betacoronavirus, que tiene la capacidad de infectar al humano. El análisis filogenético de su genoma, indica que el virus se encuentra estrechamente relacionado con dos coronavirus similares al SARS, derivados de murciélagos recolectados en el 2018 en China, y genéticamente distinto del SARS-CoV (con aproximadamente 79 % de similitud), y MERS-CoV. Estudios han demostrado que este nuevo coronavirus se encuentra más relacionado con un coronavirus de murciélago (*Rhinolophus Affinis*), identificado y encontrado en la provincia de Yunnan. Con lo anterior, se podría concluir que el huésped original de este virus es el murciélago. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales que permitan establecer si existen huéspedes intermediarios (mamíferos),

que faciliten la transmisión a humanos. Inicialmente se tiene la sospecha que el inicio de la transmisión ocurrió en el mercado mayorista de mariscos de Huanan, sin embargo, esto no está muy claro.¹

La transmisión de persona a persona ocurre a través de gotas respiratorias, producidas cuando una persona tose o estornuda. Los fómites son una fuente de transmisión importante, ya que se ha encontrado que el SARS-CoV-2 persiste en superficies desde 96 horas hasta 9 días; esto depende y varía según el material del mismo. El periodo promedio de incubación es 5.4 días, con un periodo de ventana de 14 días.^{1,2}

El R_0 mide el número promedio de infecciones que podrían resultar de un individuo infectado, en una población susceptible. El R_0 para SARS-CoV-2 es de 3.28, en comparación con H1N1(Influenza A) en el que el R_0 es 2.4. Es importante tener en cuenta que el R_0 durante una fase aguda de un brote o una pandemia, es inestable.^{1,2}

La incidencia de SARS-CoV-2 es mayor en hombres que en mujeres, con una media de edad entre 34 y 59 años. También, este virus es propenso a infectar a personas con comorbilidades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y diabetes.^{1,2}

Cambios genéticos sutiles del huésped, pueden alterar significativamente su tropismo tisular y patogenicidad. El dominio de unión al receptor, proteína S (Spike), utiliza el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), para ingresar a las células de huésped; este mismo receptor permite que el SARS-CoV-2, infecte el epitelio de las vías respiratorias (Neumocito Tipo 2), que se encarga de la síntesis de surfactante pulmonar. Otras células que contienen este tipo de receptores son

los miocitos cardíacos, las células epiteliales intestinales y las células endoteliales. En general, la proteína Spike del coronavirus, se divide en dominios S1 y S2; el S1 es el responsable de la unión al receptor y, el dominio S2 es responsable de la fusión de la membrana celular.³

Inmediatamente posterior a la unión de su receptor, el SARS-CoV-2 ingresa a las células donde genera un estímulo del sistema inmunológico innato. Para infectar de forma efectiva al huésped, el SARS-CoV-2 debe ser capaz de evadir la respuesta inmunológica. Sin embargo, se desconocen estos mecanismos de evasión.³

La respuesta del sistema inmunitario del huésped a la infección viral, mediando la inflamación y la actividad antiviral celular es crítica, para inhibir la replicación y diseminación viral. Sin embargo, la respuesta inmune excesiva, unido a los efectos líticos del virus, dará lugar a su patogénesis, incluyendo la predisposición a eventos tromboticos. El SARS-CoV-2 desencadena la liberación de una tormenta de citoquinas: principalmente IL1, IL2, IL6, IL7, IL12, interferón gamma, TNF alfa, proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP1A), y la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1). Estos marcadores se asocian con inflamación y daño pulmonar grave, encontrándose elevados principalmente en los pacientes que se encuentran hospitalizados en Unidad de Cuidado Intensivo.^{1,3}

Los síntomas más comunes incluyen fiebre, tos seca y disnea. Otra sintomatología asociada menos frecuente: cefalea, mareo, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómito. Aproximadamente el 75 % de los pacientes con infección por COVID 19 presentaron neumonía bilateral. Muy pocos pacientes presentaron compromiso del sistema respiratorio superior (rinorrea, estornudos, o dolor de garganta), lo cual podría indicar predisposición de infectar el tracto respiratorio inferior. Por otra parte, se han identificado complicaciones graves como SDRA, hipoxemia, arritmias, shock, daño cardíaco y daño renal agudo.^{1,2,3}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha presentado definiciones de casos. Los casos sospechosos para infección por COVID-19,

son personas con infecciones respiratorias agudas graves (antecedente de tos y fiebre que requiera ingreso al hospital) y sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica, asociado a nexo epidemiológico. Sin embargo, esto con el tiempo ha cambiado, ya que nos encontramos en la actualidad en fase de mitigación. Otras definiciones posibles de caso: paciente con alguna enfermedad respiratoria aguda, y al menos uno de los siguientes criterios: durante los 14 días previos a la sintomatología, contacto con un caso confirmado o probable de infección por SARS-CoV-2, o asiste o trabaja en un centro de atención médica donde los pacientes con enfermedad respiratoria aguda confirmada o probable, por SARS-CoV-2, estaban siendo tratados.¹ Los casos probables, son aquellos con una prueba no concluyente. Un caso confirmado es el que cuenta con una confirmación de infección por SARS-CoV-2 por laboratorio, independientemente de los signos o síntomas clínicos.^{1,2,3}

Para el diagnóstico del SARS-CoV-2, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la recolección de muestras del tracto respiratorio superior, a través de un hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo y, si es posible, del tracto respiratorio inferior (esputo, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar).^{1,2,3}

Con respecto a los hallazgos de laboratorio, las anomalías más comunes incluyen linfopenia, tiempo prolongado de protrombina, Dímero D y elevación de deshidrogenada láctica (LDH). Estos hallazgos son más habituales en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidado Intensivo, y son asociados a mal pronóstico y a un aumento de la mortalidad. Adicional a esto, se pueden evidenciar elevaciones de transaminasas, Creatin Kinasa, creatinina, y PCR.^{1,2,3,4}

COVID 19: alteración en parámetros de hemostasia y coagulación intravascular diseminada

Las anomalías hematológicas más frecuentes incluyen leve trombocitopenia y elevación del dímero D, el cual es un factor

importante relacionado con incremento de la mortalidad, aumento del riesgo de ventilación mecánica invasiva, y admisión en Unidad de Cuidado Intensivo. Según la severidad de la enfermedad podría encontrarse en relación a prolongación de los tiempos de coagulación: PT (Tiempo de Protrombina), INR (Radio Internacional Normalizado) y TT (Tiempo de Trombina). Hasta el momento, es conocido que estos cambios hemostáticos son secundarios a la tormenta de citoquinas, que genera un proceso inflamatorio severo y disfunción multorgánica.⁵

Como es previamente conocido, el proceso infeccioso viral puede encontrarse relacionado y ser un factor precipitante de coagulación intravascular diseminada. Esto es secundario a la activación vigorosa hemostática, con agotamiento de factores de coagulación y sus inhibidores específicos, lo cual explicaría la prolongación de tiempos de coagulación y trombocitopenia.⁶

Inicialmente, se manifiesta por una extensa microtrombosis en la vasculatura, y, al mismo tiempo, predisposición hemorrágica secundaria a coagulopatía de consumo. Es decir, el paciente con infección por COVID 19, puede presentar dos fenotipos (trombosis y sangrado), aunque lo observado en la actualidad es que prevalecen los eventos trombóticos, secundarios a la activación de las vías de coagulación con inhibición del sistema fibrinolítico.⁶

Ahora bien, es fundamental comprender la relevancia desde el punto de vista fisiopatológico que juega la tormenta de citoquinas. La infección viral por COVID 19, como ya se mencionó anteriormente, genera una liberación importante de citoquinas y mediadores inflamatorios.^{6,7}

Inicialmente, hay activación de neutrófilos, así como liberación de citoquinas, radicales libres de oxígeno y enzimas lisosomales. Las principales citoquinas que intervienen en este proceso son: IL1, IL6 y TNF alfa. Por otra parte, hay incremento de moléculas de adhesión como la P-Selectina, considerada como un reactante de fase aguda.^{8,9}

El óxido nítrico es una molécula sintetizada en su gran mayoría por las células endoteliales. Tiene como función la regulación del tono

vascular y juega un papel protector inhibiendo la formación de microtrombos, ya que disminuye la adhesión y la agregación plaquetaria.

Por otra parte, se libera el Factor Activador de plaquetas (PAF), y esta liberación no es controlada ya que se encuentra disminuido su inhibidor que es la acetilhidrolasa, secundario al proceso infeccioso e inflamatorio.^{8,9} Además, se produce una importante liberación del FT (Factor Tisular), secundario a la lesión endotelial mediada por las elastinas de los neutrófilos, los NET (Trampas de neutrófilos extracelulares) y la inflamación severa. En una menor proporción se expresa FT en la membrana de células inflamatorias, principalmente de neutrófilos y monocitos.^{8,9}

Las plaquetas juegan un papel importante en la fisiopatología de CID (Coagulación intravascular diseminada) asociada a infección por COVID-19, ya que proveen una superficie para la activación de factores de coagulación. Su activación se puede producir directamente por la tormenta de citoquinas y por la liberación no controlada de PAF.^{8,9}

La expresión de P- Selectina, potencia a su vez la expresión de FT en los monocitos y orquesta la unión de los neutrófilos a las plaquetas en la pared del vaso. Es importante recordar que la P- Selectina, es liberada por las plaquetas desde los gránulos alfa y sus niveles se encuentran elevados, motivo por el que podría ser considerado un reactante de fase aguda.^{8,9}

Ahora bien, en este tipo de pacientes es posible la aparición de microangiopatía trombótica, secundaria a la liberación de grandes multímeros de Von Willebrand, inducida por el proceso inflamatorio severo, que a su vez se encargará de generar una mayor lesión endotelial, perpetuando de esta manera los eventos trombóticos. Como es conocido, el vWF es considerado un reactante de fase aguda, y en los procesos infecciosos, con la severidad que podría asociarse al COVID 19, se encuentran aumentados. La aparición de estos grandes multímeros de Von Willebrand y su asociación con microangiopatía puede ser explicada por el consumo de la metaloproteasa (ADAMTS 13), secundario al estado inflamatorio severo en el que las elastinas de los neutrófilos

generan un clivaje proteolítico importante de esta metaloproteasa. De acuerdo a la severidad del proceso, podría encontrarse relacionado con una disminución aproximada del 50 % de los niveles de ADAMTS13, generando un incremento de la mortalidad.^{8,9}

En condiciones normales, la coagulación se encuentra regulada por la presencia de anticoagulantes naturales como la Antitrombina III, la Proteína C, su cofactor que es la proteína S y el TFPI (Inhibidor del Factor Tisular). Durante el proceso de Coagulación Intravascular Diseminada (CID), desencadenado por la infección secundaria por COVID19, estos mecanismos reguladores se encuentran inhibidos de forma multifactorial. Principalmente, por la falla multiorgánica secundaria; entre los órganos vitales comprometidos se encuentra el hígado, disminuyendo la producción principalmente de Antitrombina III y factores Vitamina K dependientes como la proteína C y S.^{8,9,10}

La antitrombina III, es un inhibidor serín proteasa, con afinidad para el Factor IIa y Xa. Su síntesis se encuentra disminuida por lo anteriormente expuesto, y también por el clivaje secundario al aumento de las elastasas de los neutrófilos. La función de la Antitrombina, se encuentra catalizada por la Heparina. El deterioro de la formación de glicosaminoglicanos (Heparán Sulfato) en la superficie vascular puede comprometer la función de la antitrombina. Por otra parte, la antitrombina no desempeña un papel exclusivamente antitrombótico, sino que también es un regulador del proceso inflamatorio, al disminuir la expresión de receptores de citoquinas.^{8,9}

La proteína C es un factor vitamina K dependiente, que se encarga de la degradación proteolítica del cofactor Va y VIIIa, es decir, es un importante regulador de la producción de trombina. Se libera una vez se forma el complejo trombina/trombomodulina. Secundario a la liberación excesiva de citoquinas (Tormenta de citoquinas) en la infección por COVID 19, se produce una regulación negativa de la trombomodulina, generando una disminución en la Proteína C activada (APC).^{8,9}

El TFPI (Inhibidor del Factor Tisular), es

considerado un inhibidor directo del complejo tenasa extrínseco. Al encontrarse disminuido, se va a producir un exceso de fibrina, que no va a ser contrarrestado por el sistema fibrinolítico, ya que hay un incremento del inhibidor del activador del plasminógeno Tipo 1.^{8,9}

Las trampas extracelulares de los neutrófilos (NET) se encuentran presentes, secundarias al proceso inflamatorio severo. Estas promueven los eventos trombóticos y perpetúan la inflamación. Aumentan la presencia de células mononucleares, incrementando los niveles de FT (Factor Tisular). Adicional a esto, promueven la liberación de elastasas de los neutrófilos, generando lesión endotelial y produciendo mayor exposición del factor tisular. Todos estos eventos predisponen la aparición de eventos trombóticos.^{8,9}

El diagnóstico de CID en contexto de infección por COVID 19, o por otra etiología, se basa en hallazgos clínicos y pruebas de laboratorio. Clínicamente se manifiesta por eventos trombóticos (microtrombosis, tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda) y en estadios más avanzados con mayor compromiso, podría manifestarse con eventos hemorrágicos (sangrado en sitio de inserción de catéteres, púrpura fulminans o trombosis hemorrágica). Entre los parámetros de laboratorio alterados se evidencia en el hemograma trombocitopenia, prolongación de tiempos de coagulación principalmente PT, y aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (Dímero D).^{8,9}

La trombocitopenia es secundaria a una reducción importante de la producción de las plaquetas, incremento del consumo, secuestro y destrucción de plaquetas en la vasculatura del bazo y síndrome hemofagocítico (fagocitosis en médula ósea de megacariocitos y monocitos).^{8,9}

Con respecto al diagnóstico de CID, la cuantificación de factores tiene un valor limitado y no se realiza. El Factor VIII y el fibrinógeno por lo general se encuentran elevados, ya que son considerados reactantes de fase aguda y no generarán cambios en el PTT.^{8,9}

La principal escala diagnóstica es la establecida por el ISTH, la cual tiene en cuenta parámetros como recuento de plaquetas,

dímero D, prolongación de PT y niveles de fibrinógeno.^{8,9}

El dímero D es un producto de la degradación de la fibrina, y podría considerarse un índice de activación de la misma. El dímero D está conformado, como su nombre lo dice, por dos monómeros adyacentes unidos por un enlace cruzado. Bajo condiciones fisiológicas, las dos subunidades D, se encuentran unidas a la subunidad E, por enlaces no covalentes. La plasmina, se encarga de escindir estos enlaces no covalentes, liberando productos de la degradación de la fibrina.^{8,9}

Otra herramienta importante, que se debe tener en cuenta en los pacientes con infección por COVID 19, tanto en el diagnóstico como en la aproximación terapéutica es el tromboelastograma en el que las características de cada segmento proporciona información relevante de la siguiente manera: Segmento R (Factores de coagulación), segmento K y ángulo alfa (Fibrinógeno y plaquetas), AM (Amplitud máxima, el cual es un indicativo de la fuerza del coágulo, y la estabilidad del mismo) y finalmente el segmento LY (Fibrinólisis).^{8,9}

Los niveles de Dímero D, juegan un papel central, ya que niveles muy elevados del mismo se encuentran directamente relacionados con un importante incremento de la mortalidad. Aún no es claro si las alteraciones hemostáticas son consecuencia directa de la infección por SARS-CoV-2, o secundario a la tormenta de citoquinas y a la severa respuesta inflamatoria generada

por la infección.¹⁰

Ahora bien, niveles elevados de troponina son asociados con peor pronóstico. En el espectro de causas etiológicas se encuentra: miocarditis, tromboembolismo pulmonar e Infarto Agudo del Miocardio Tipo 1 y 2.¹⁰

Manejo de eventos trombóticos asociados a COVID-19

Los agentes antiplaquetarios tienen una importante interacción con los medicamentos, que hasta el momento se encontraban en investigación para el manejo del COVID-19, principalmente con los inhibidores de proteasa Lopinavir/Ritonavir que inhiben la CYP3A4. Esta inhibición pudiera generar una reducción importante en los niveles de Clopidogrel. En contraste, la inhibición de la CYP3A4 genera una elevación significativa en los niveles de Ticagrelor. Remdesivir, un inhibidor de la RNA polimerasa, análogo de nucleótidos, es un inductor de la CYP3A4, sin embargo, los ajustes en los medicamentos antiplaquetarios, no se encuentran recomendados. El boletín 289 de 2020 del Ministerio de Salud de Colombia, retiró la recomendación del uso de Hidroxicloroquina, Cloroquina, Azitromicina y Lopinavir/Ritonavir para tratar pacientes con COVID-19, en respuesta a las observaciones de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), basados en un estudio de 96.031 personas que habían sido positivas para

Tabla 1. Hallazgos radiológicos más comunes

ITEM	SCORE	ISTH
Plaquetas ($10^9/L$)	2	≤50
	1	>50-100
FDP/Dímero D	3	Incremento Fuerte.
	2	Incremento Moderado.
Fibrinógeno	1	< 100
PT (Radio PT)	2	>6 s
	1	>3 s, < 6 s
		>5 PUNTOS

COVID-19, quienes recibieron manejo con estos agentes y mostraron asociación con una mayor mortalidad durante la estancia hospitalaria, probablemente secundaria a efectos adversos cardiovasculares, principalmente arritmias.¹⁰

Los pacientes hospitalizados por COVID-19, tienen una mayor probabilidad de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), por lo anteriormente expuesto. La anticoagulación profiláctica reduce el riesgo de TEV, en los pacientes hospitalizados. Múltiples escalas son utilizadas para establecer el riesgo individual de trombosis, principalmente la escala de Padua, que establece la indicación de trombotoprofilaxis farmacológica si la sumatoria de sus variables es igual o mayor a 4 puntos y, por otra parte, se cuenta con la escala de IMPROVE que es una herramienta que establece el riesgo de sangrado, que al tener un puntaje mayor o igual a 7 puntos contraindicaría el inicio de profilaxis o anticoagulación plena.^{10,11,12}

Los pacientes con COVID-19 por lo general tienen puntajes elevados en la escala de Padua. Todos los pacientes con indicación de hospitalización en Unidad de Cuidado Intensivo requieren inicio de trombotoprofilaxis farmacológica, solo si no existe contraindicación. Los medicamentos usualmente utilizados son Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM), o Heparinas No Fraccionadas (HNF). La elección estará basada en la individualización del paciente y sus comorbilidades. Si existe contraindicación alguna para el inicio de estos medicamentos, se deberá iniciar trombotoprofilaxis mecánica (compresión mecánica intermitente).^{10,11,12}

Se podría considerar la extensión de trombotoprofilaxis una vez el paciente egresa del hospital. Sin embargo, se debe individualizar cada caso y según la estratificación de riesgo a través del uso de herramientas como la escala de Padua, se decidirá si el paciente se beneficia o no de la continuación de la terapia. Si persiste un puntaje en la escala de Padua mayor de 4 puntos, con un riesgo de sangrado bajo, el tratamiento con HBPM o HNF, debe continuarse por lo menos por un periodo de 45 días. Los pacientes con riesgo elevado de TEV (movilidad reducida, comorbilidades como cáncer activo, o Dímero D elevado dos veces

por encima de su nivel basal) tienen indicación de continuar trombotoprofilaxis, una vez egresen de la hospitalización.¹⁰ Los pacientes que no cumplan criterios de continuar trombotoprofilaxis farmacológica, deben recibir recomendaciones sobre la importancia de la deambulación temprana y actividad física en casa.^{10,11,12}

La sospecha clínica de TEV se realiza en aquellos pacientes con niveles elevados de Dímero D, ajustado a la edad, así como hipoxemia persistente o compromiso de cavidades derechas en imágenes. Sin embargo, la confirmación imagenológica no debe interferir con el inicio de la terapia, ya que en muchas ocasiones, dadas las condiciones del paciente, inestabilidad hemodinámica y pronación temprana, no será posible realizarlas o interpretarlas de forma correcta.^{10,11,12}

Secundario a las importantes alteraciones hemostáticas por COVID-19, algunos clínicos prefieren iniciar manejo con dosis intermedias o anticoagulación terapéutica (dosis plenas), ya que pudiera generar un efecto benéfico al disminuir la probabilidad de microtrombosis vascular.^{10,11,12}

La selección del anticoagulante indicado, requiere previa consideración de las comorbilidades del paciente como disfunción hepática, renal o trombocitopenia.^{10,11,12}

Ahora bien, en pacientes con diagnóstico de Tromboembolismo Pulmonar e infección por COVID-19, con contraindicación absoluta para anticoagulación plena, deberá considerarse inserción de filtro de vena cava. Por otra parte, si durante el ingreso se documenta tromboembolismo pulmonar de alto riesgo con indicación clara de trombólisis, debe ser realizada.^{10,11,12,13}

El riesgo de TEV, aumenta en los pacientes críticamente enfermos, secundario a alteraciones hemostáticas, inmovilidad, estado inflamatorio sistémico severo, ventilación mecánica y uso de catéteres venosos centrales. Deficiencias nutricionales y alteración de la función hepática pueden interferir con la síntesis de factores de coagulación. Alteraciones farmacocinéticas en los pacientes críticamente enfermos, podrían generar requerimiento de ajuste en los medicamentos anticoagulantes,

secundarias a una alteración de la absorción, metabolismo, y alteración de la función renal o hepática.^{10,11,12,13}

La anticoagulación parenteral es recomendada en la mayoría de los casos, en los que se sospeche o se documente patología trombotica. HNF puede utilizarse inicialmente en aquellos pacientes en los que se prevé requerimiento de procedimientos quirúrgicos, o en aquellos que presenten alteración de la función renal, de lo contrario, la alternativa inicial sería HBPM. En los pacientes que requieren ECMO, la anticoagulación es frecuentemente requerida con el fin de mantener la permeabilidad del circuito. Se ha documentado un porcentaje de asociación de la infección por SARS-CoV-2, con eventos tromboticos en un 53 %, y complicaciones hemorrágicas en 16 % de los pacientes.¹⁴

Ahora bien, en los pacientes en los que se documenta CID según los criterios ISTH, el primer escalón con respecto al tratamiento es el manejo de la causa de base. En el momento, las estrategias terapéuticas con las que se cuenta para el manejo de la infección viral por SARS-CoV-2 son limitadas. Posterior al diagnóstico de CID, el paciente se beneficia de tromboprofilaxis con HBPM, si no existe contraindicación para el uso de la misma. Las manifestaciones hemorrágicas son poco frecuentes en los pacientes con CID e infección por COVID 19. En caso de presentarse, el paciente se beneficia de continuar soporte transfusional, con el fin de mantener un recuento plaquetario mayor de 50.000. Si el paciente presenta sangrado activo la meta es mantener recuentos mayores a 20.000. El plasma fresco congelado (15-25 mL/kg), es una importante opción de manejo en aquellos pacientes con sangrado activo, o con evidencia de prolongación de tiempos de coagulación (PT y/o PTT), o niveles de fibrinógeno < 1.5 g/L. Si por alguna razón no es posible transfundir, se puede considerar manejo con PCC (Complejo de concentrado Protrombínico). El uso de ácido tranexámico no es recomendable en los pacientes con SARS-CoV-2.¹⁵

Ahora bien, la heparina es uno de los medicamentos más utilizados a nivel mundial. Las HNF, HBPM y heparinoides, son aprobadas

como anticoagulantes y antitrombóticos con una excelente seguridad y biodisponibilidad. Ya se mencionó el beneficio del uso de estos medicamentos en el manejo y profilaxis trombotica. Por otra parte, se ha identificado un papel antiviral, antiinflamatorio e inmunomodulador de las heparinas. Este beneficio ha sido demostrado en infecciones virales por: SARS-CoV-2, Herpes, Influenza y HIV. Los glucosaminoglicanos (Heparan Sulfato), se unen a la superficie del CoV-2 y esto facilita la infección a células target.^{16,17,18}

El heparán sulfato es un importante componente de las membranas celulares y de la matriz extracelular. El heparán sulfato y la heparina son polisacáridos, lineales, que comprenden unidades repetidas de disacáridos (Ácido urónico y D-glucosamina). Se encuentran unidos por enlaces 1-5 glucosídicos. Las propiedades anticoagulantes de la heparina surgen predominantemente de su interacción con las serín proteasas; particularmente potencia la actividad de la Antitrombina III, una proteasa hepática, que pertenece a la familia de las serpinas. El complejo Heparina-Antitrombina inhibe el IIa, IX, Xa, XI, XII, y calicreína. Las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de la heparina son discutidas; múltiples estudios han demostrado que disminuyen niveles de IL-6, IL-8, TNF y Proteína C reactiva (PCR). La heparina se une a la P-Selectina e inhibe la adhesión de leucocitos y neutrófilos a las células endoteliales; de esta manera, se previene la liberación de radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas. Adicional a esto, se ha identificado un papel anticomplemento y antiangiogénico. Todas estas propiedades adicionales de la heparina, son de gran importancia en el manejo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.^{16,17,18}

Conclusiones

La rápida propagación del SARS-CoV-2 (Ro: 3.8), representa un importante desafío en la actualidad para las autoridades sanitarias a nivel mundial. No existe hasta el momento, un tratamiento efectivo para prevenir, tratar y/o mitigar sus efectos devastadores. La

reutilización de los medicamentos, ha sido la estrategia más utilizada.

El SARS-CoV-2 tiene una gran capacidad de invasión celular, principalmente de las células que contienen receptores para la enzima convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), al actuar como cerradura para la proteína Spike del virus, con un compromiso importante de órganos vitales pulmón, intestino y corazón principalmente. Hasta el momento, se cuenta con marcadores que permiten una aproximación pronóstica como la LDH, ferritina, Troponina I, recuento linfocitario y Dímero D. Se resalta la importancia del Dímero D como un marcador directo de mortalidad, que permite tomar decisiones desde el punto terapéutico, ya que según su elevación sobre el basal, indicará junto con escalas de riesgo (Padua), el requerimiento de inicio de trombotoprofilaxis o anticoagulación plena en caso de documentación de TEV.

Es de vital importancia el papel relevante desde el punto de vista fisiopatológico de la tormenta de citoquinas, y la gran respuesta inflamatoria desencadenada por la infección por SARS-CoV-2, lo cual al generar lesión endotelial, desencadena una serie de eventos catastróficos, produciendo una importante alteración en los parámetros hematológicos, predisposición a CID, aumento en el riesgo de trombosis y en una menor proporción de eventos de sangrado.

El SARS-CoV-2, es una infección viral que genera alteración multisistémica, con una alta morbilidad y mortalidad, generando un cambio drástico en los aspectos: salud pública, social y económico. En este artículo se resalta, la

importancia de la instauración de conductas tempranas, como el inicio de trombotoprofilaxis, que son fundamentales para cambiar el curso de una enfermedad catastrófica que ha cambiado el curso de la cotidianidad.

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no hay relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Camila Torres Vélez. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Gloria Ramos Ramos. Contribuyó con la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Biografía de autores

Camila Torres Vélez. Fellow Primer Año Hemato Oncología, Universidad Militar Nueva Granada. Médico Internista, Universidad El Bosque, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Médico Universidad de La Sabana.

Gloria Ramos Ramos. Especialista en Epidemiología Universidad El Rosario. Especialista en Hemostasia, Hospital Militar Central, Especialista en Docencia Universitaria Universidad Militar Nueva Granada. Delegada para Colombia del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis CLAHT.

Referencias

- Harapan H. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Literature Review. *J. Infect. Public Health*. [Internet]. 2020;13:667-673. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. *J Med Virol*. [Internet]. 2020; 92(4):401-402. Disponible en <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
- Gorbalenya AEA: Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Biorxiv*. [Internet]. 2020;(1)1-15. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Hui DS, E IA, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, McHugh TD, Memish ZA, Drotten C et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. [Internet]. 2020;91:264-266. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
- Bikdeli B, Madhavan, M, Jiménez D, et al. Covid 19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. [Internet]. 2020;75(23): 2950-2973. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Marcel L. Disseminated intravascular coagulation: An update on pathogenesis and diagnosis. *Rev Hematol*. [Internet]. 2018;11(8):663-672. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1500173>
- Burrell C, Howard C, Murphy F. Fenner and White's Medical Virology. 5th Edition. United States: Academic Press; 2016.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. [Internet]. 2020; 395(10224):565-574. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8)
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. [Internet]. 2020;579(7798):270-273. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. [Internet]. 2019;17:1989-1994: Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14578>
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *J Thromb Haemost*. [Internet]. 2020;120(5):876-878: Disponible en <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709650>
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. [Internet]. 2020;58(7):1131-1134. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
- Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. [Internet]. 2020;92(7):791:796. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. [Internet]. 2020;382:e38. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmc2007575>
- Wang T, Chen R, Liu C et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. [Internet]. 2020;7(5):e362-e363: Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30109-5).
- Trybala E, Liljeqvist JA, Svennerholm B, Bergstrom T. Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Differ in Their Interaction with Heparan Sulfate. *J. Virol*. [Internet]. 2000;74(19):9106-9114. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.9106-9114.2000>.
- Vicenzi, E. et al. Coronaviridae and SARS-associated Coronavirus Strain HSR1. *Emerg Infect Dis*. [Internet]. 2004;10(3):413-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid1003.030683>
- Jin, L. et al. The anticoagulant activation of antithrombin by heparin. *Proc Natl Acad Sci*. [Internet]. 1997;94(26):14683-14688. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14683>.