

Monográfico COVID-19. Especial Bleeding news

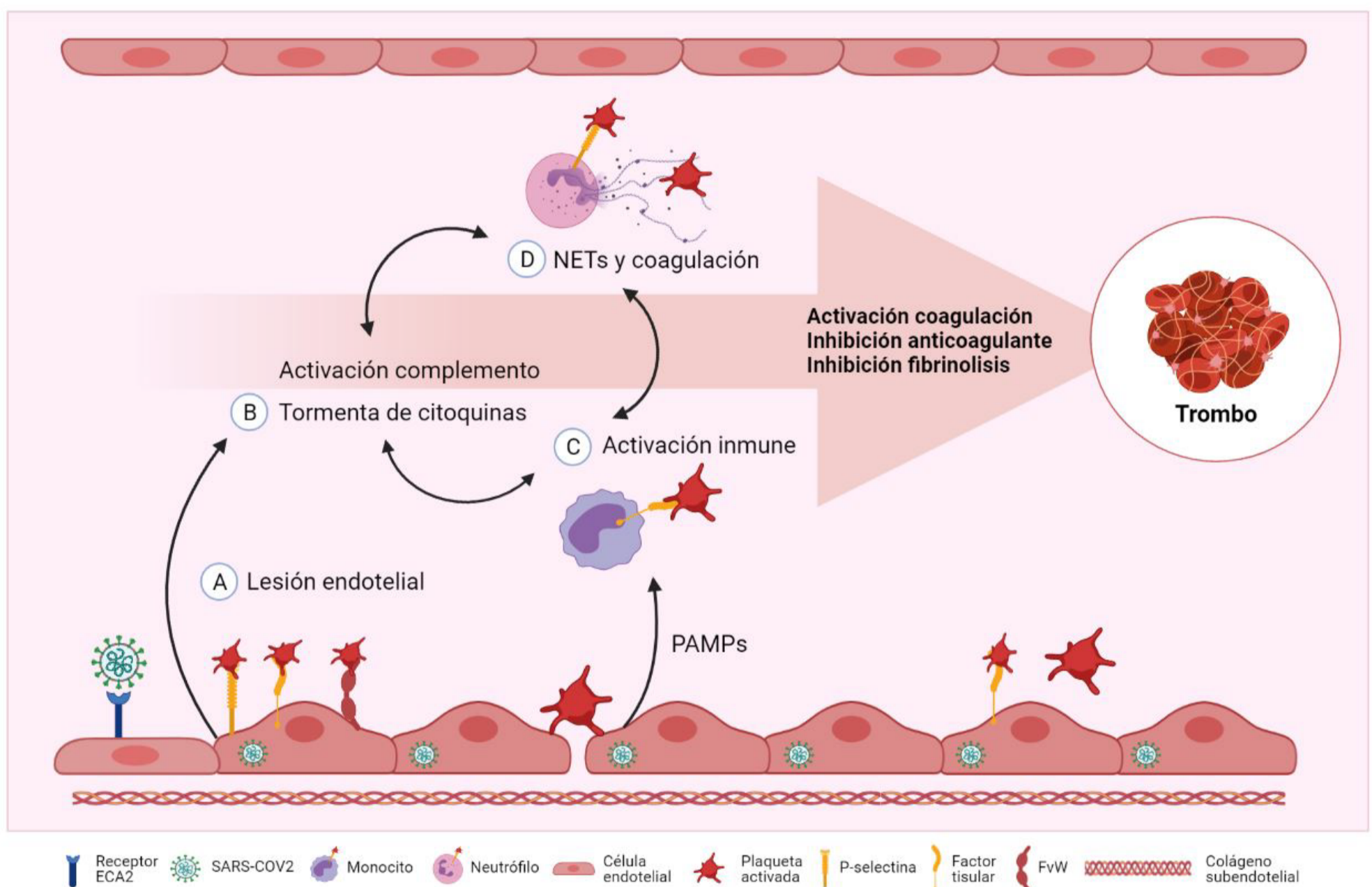
Autora: Dra. Raquel Ferrandis Comes.

FEA Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.
Miembro del grupo de trabajo SEDAR-COVID.

INMUNOTROMBOSIS y COVID-19

El concepto de **inmunotrombosis** se lo debemos a Engelmann y Massberg quienes, en 2013, describieron la relación entre la coagulación y el sistema inmune como una simbiosis ante una infección. La inmunotrombosis explica como, a partir de la activación del sistema inmune por distintos patógenos, se activa el sistema de coagulación. Según esta teoría, la producción de microtrombos haría “efecto barrera” y limitaría la diseminación del patógeno.

La pandemia por COVID-19 ha puesto de relevancia el concepto de inmunotrombosis, dada la importancia que la alteración de la coagulación ha supuesto en la mortalidad de estos pacientes. La unión del SARS-CoV2 a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) y la entrada en la célula endotelial genera una modificación del endotelio (A) que comporta el aumento de los niveles de angiotensina II, y dispara un estado hiperinflamatorio y una tormenta de citoquinas (B), en el que la IL-6 ha mostrado un papel central. La activación de los macrófagos (C) retroalimenta la tormenta de citoquinas y activa los neutrófilos originando la formación de NETs (D). Todo ello conducirá a un estado procoagulante.



A Lesión endotelial. Un endotelio íntegro se caracteriza por ser anticoagulante. La lesión endotelial por la infección supone la disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio y el paso a un estado proinflamatorio, procoagulante y proliferativo. Esta disfunción endotelial también se produce como respuesta a la hipoxia.

A nivel de la coagulación se produce:

- disminución de la síntesis de glicosaminoglicanos, que en condiciones normales actúa como inhibidor de la trombina.
- activación de los factores regulados por la proteína C, como son FVa y FVIIIa.
- exposición del factor tisular y el colágeno de la matriz subendotelial.
- activación del complejo Factor tisular-FVIIa
- liberación de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno) inhibiendo la fibrinólisis.

B Tormenta de citoquinas. La infección por COVID-19 produce un importante aumento de IL-6, IL-2R, IL-10 y TNFalfa, así como de Proteína C Reactiva (PCR) y ferritina. El grado de aumento de citoquinas se ha relacionado con un aumento de la mortalidad de estos pacientes.

La relación de las citoquinas con la coagulación es compleja y dinámica. Cabe destacar su intervención en la activación plaquetar, la liberación de factor tisular por los monocitos o la inhibición de las vías de anticoagulación o fibrinólisis.

C Activación inmune. Interacción leucocitos-plaquetas. La activación de leucocitos y plaquetas es bidireccional. La activación de los leucocitos por los PAMPs (*Pathogen-associated molecular patterns*) produce la liberación del factor activado de plaquetas (conocido por sus siglas en inglés PAF, *platelet-activating factor*). Se producen agregados de plaquetas y leucocitos por interacción de la P-selectina de la superficie plaquetar con su correspondiente ligando en la superficie de los leucocitos (PSGL-1). Esta interacción aumenta el reclutamiento de leucocitos e incrementa la expresión de factor tisular en los monocitos. Al mismo tiempo, la activación plaquetar supone su degranulación y agregación, creando una superficie de adhesión para nuevos factores de coagulación y amplificando la respuesta.

D NETs y coagulación. Los NETs (siglas en inglés de *neutrophil extracellular traps*) son “trampas extracelulares” formadas por una malla de ADN que encierra histonas y proteínas antimicrobianas. Los neutrófilos reconocen y se unen a la P-selectina de la superficie de plaquetas activadas por el PSGL-1, desencadenando el proceso conocido como NETosis. También se han descrito en mastocitos o eosinófilos. Los NETs además de su función defensiva son una plataforma con resultado protrombótico por acción de:

- degradación de la trombosmodulina por proteasas.
- inactivación por proteólisis del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).
- generación de trombina a partir de protrombina por la histona H4.
- activación del factor XII a FXIIa.

Bleeding news



COAGULOPATÍA ASOCIADA AL COVID-19

La infección por SARS-CoV2 se caracteriza por una importante respuesta inmune asociada a un estado de hipercoagulabilidad. Las principales características que describen la que se ha denominado como Coagulopatía Asociada al COVID (CAC) son un marcado aumento del dímero D, y en menor grado del fibrinógeno, junto a la formación de microtrombos y trombos tanto en el sistema arterial como venoso. La fisiopatología responsable de la CAC no parece ser una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) ni una Coagulopatía Asociada a Sepsis (CAS), con las que presenta importantes diferencias. A este respecto, los datos publicados son relativamente contradictorios, pasando de un estudio con 71% de los pacientes COVID-19 que cumplían criterios de CID, frente a otras publicaciones con solo el 9% de casos.

PARÁMETRO	CID	CAS	CAC
Plaquetas	↓↓↓↓	↓↓	↓ = ↑↑
TP	↑↑↑↑	↑↑	=
TTPA	↑↑↑↑	↑↑	=
Fibrinógeno	↓↓↓↓	↓↓	↑↑↑
Dímero D	↑↑	↑↑	↑↑↑↑
Trombosis	+	++	++++
Sangrado	++++	+	+/-

CID: Coagulación Intravascular Diseminada; CAS: Coagulopatía Asociada a Sepsis; CAC: Coagulopatía Asociada al COVID; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada,

Dímero D: el gran protagonista

Numerosos estudios se han centrado en la descripción de las alteraciones analíticas y, entre ellas, el importante aumento del Dímero D (DD), hasta 4-6 veces el rango de normalidad y su relación con el pronóstico de los pacientes. Si bien es cierto que la calidad de los estudios no es la deseable en ocasiones, los metanálisis hechos con posterioridad siguen presentando el incremento de DD como reflejo de la gravedad del cuadro y factor pronóstico de mortalidad de estos pacientes.

El DD también se ha propuesto como guía para "titular" el estado procoagulante y así, la necesidad de tromboprofilaxis. No obstante, dada la escasa evidencia de la que disponemos el significado del DD, el valor umbral y su interpretación siguen siendo motivo de estudio.

Monitorización de la coagulación: laboratorio y test viscoelástico

Los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina, TP, y tiempo de tromboplastina parcial activada, TTPA) muestran mínimos cambios en estos pacientes, sin que se haya demostrado relación pronóstica. El recuento plaquetario también es variable y de significado incierto, aunque algunos estudios han asociado la trombocitopenia a un peor pronóstico.

Respecto a los test viscoelásticos, algunos autores han referido un estado de hipercoagulabilidad por aumento de la firmeza/amplitud del coágulo visto en el tromboelastograma, pero no se han descrito valores de referencia, ni puede, con el conocimiento actual, aplicarse una actitud terapéutica.

Riesgo trombótico

La incidencia descrita de eventos trombóticos en pacientes COVID-19 varía según diferentes estudios entre el 2% y el 70%, según el criterio diagnóstico utilizado, siendo muy baja en base a sospecha clínica y aumentando la incidencia cuando se realiza ultrasonografía reglada de miembros inferiores o en necropsias. Así, por ejemplo, en un metanálisis sobre 2928 pacientes observó una incidencia de trombosis venosa profunda del 16%, según sospecha clínica, que superaba el 50% cuando se realizaba una ecografía sistemática. Este mismo estudio recoge una incidencia del 12.6% de embolismo pulmonar.

Según la severidad del proceso, los eventos trombóticos son más frecuentes en los pacientes más graves. La incidencia observada en pacientes ingresados en UCI de eventos trombóticos se sitúa en torno al 30%, con aproximadamente un 20% de trombosis pulmonares. También cabe tener en cuenta que el desarrollo de un evento trombótico implica un peor pronóstico.

Riesgo hemorrágico

Dada la relevancia que tienen los eventos trombóticos en los pacientes COVID-19 y la recomendación de ampliar la tromboprofilaxis, no debemos menospreciar el riesgo hemorrágico. La incidencia de eventos hemorrágicos es desconocida, pero podría situarse en torno al 10%. Es interesante destacar que los eventos hemorrágicos parecen darse con posterioridad a los eventos trombóticos. Ante esta observación se ha postulado que el proceso de inmutrombosis asociado al COVID 19 podría presentar una evolución bifásica, con disminución de la respuesta inmune y del riesgo trombótico (disminución del DD o del fibrinógeno) en una segunda fase, que podría coincidir con dosis altas de HBPM, lo que facilitaría el desarrollo de eventos hemorrágicos.

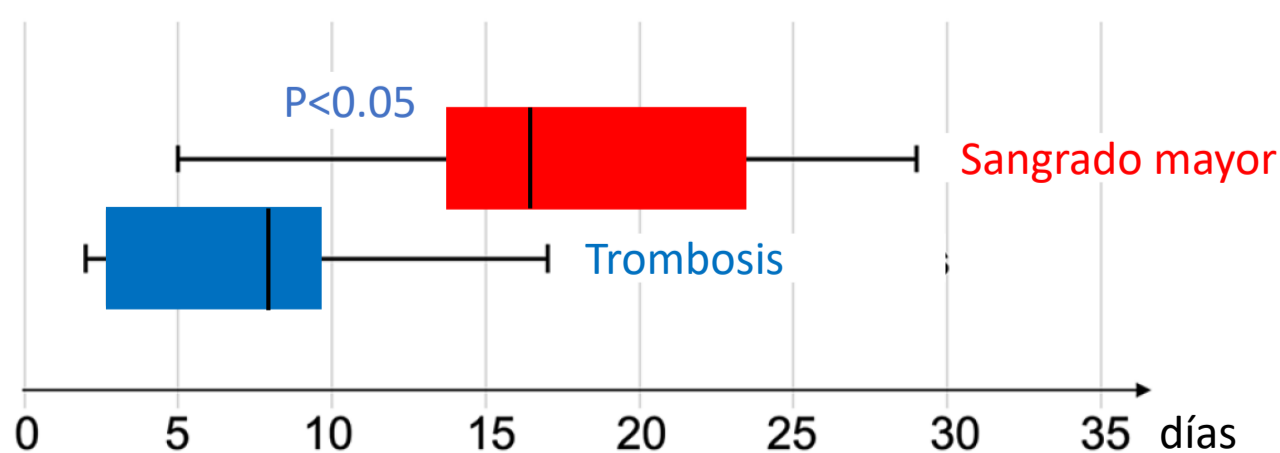
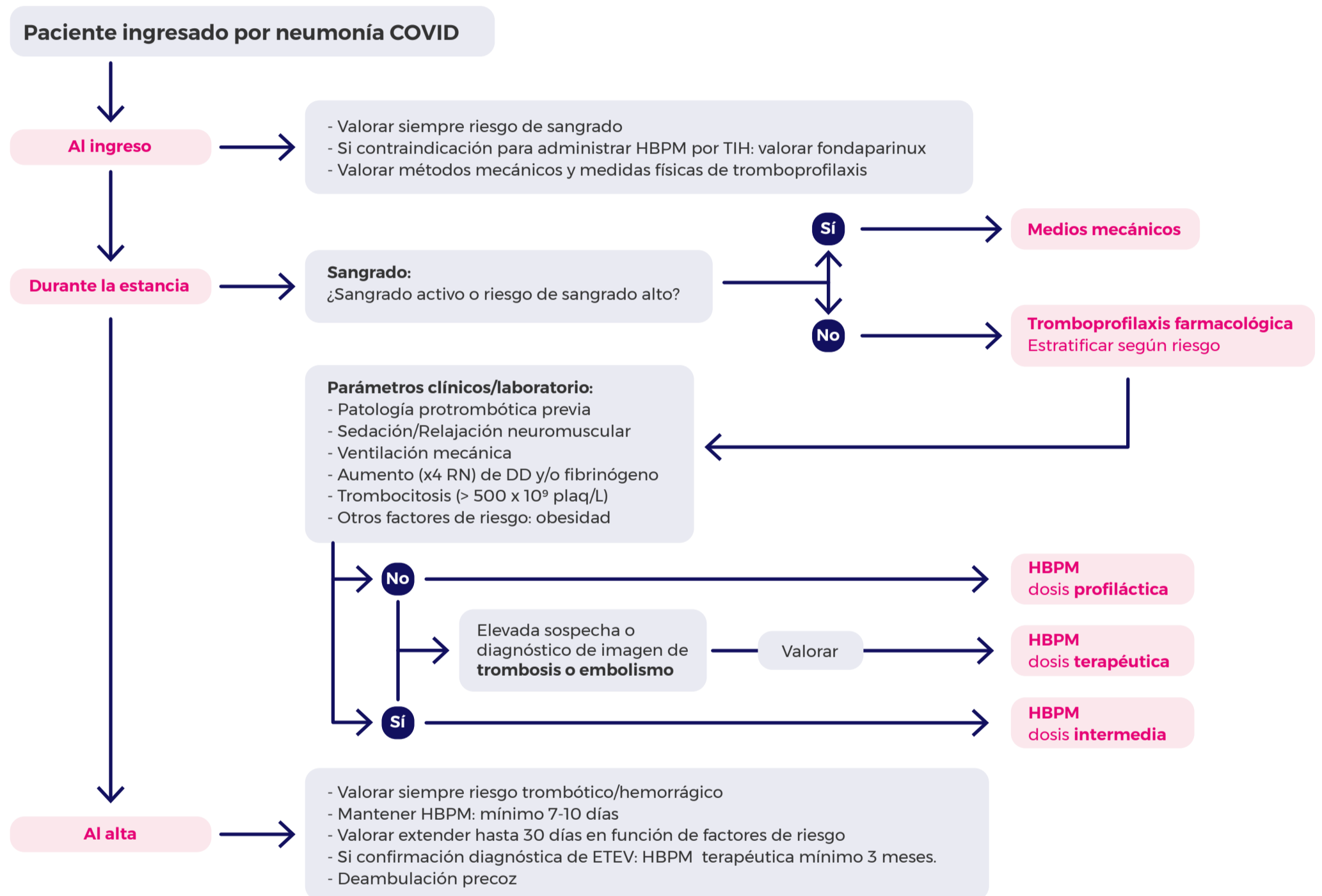


Imagen modificada de Godier A, et al. J Thromb and Thrombolysis 2021; doi.org/10.1007/s11239-021-02403-9

Bleeding news

PROPUESTA DE MANEJO DE TROMBOPROFILAXIS

El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa debe valorarse en todo paciente ingresado en el hospital para tomar las medidas de tromboprofilaxis adecuada según las guías actuales. Ahora bien, el paciente COVID presenta un nuevo escenario, con un mayor riesgo trombótico y que, aún sin evidencia, ha movido a los diferentes grupos de trabajo a proponer un manejo específico. La propuesta que aquí presentamos es una adaptación del consenso de las sociedades de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) y Medicina Intensiva (SEMICYUC).



HPBM: heparina bajo peso molecular; TIH: trombopenia inducida por heparina; RN: rango de normalidad; DD: dímero D; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

¿Cuándo sospechar una complicación trombótica?

Uno de los principales problemas para el manejo de las complicaciones trombóticas relacionadas con el COVID-19 es la dificultad de diagnóstico. Cuando no es posible un diagnóstico de imagen, se han propuesto 2 “indicadores”:

- 1) Una elevación del dímero D (DD) discordante, es decir un aumento brusco del DD, sin la elevación de otros parámetros inflamatorios (PCR, IL-6, ferritina). Algunos documentos han propuesto un umbral para el DD (3000 ng/ml), otros, como en el que proponemos, el aumento 3-4 veces el rango de normalidad.
- 2) Hipoxemia refractaria, brusca, no explicable por causas respiratorias y que podría ser reflejo de una trombosis pulmonar arterial

¿Es eficaz la tromboprofilaxis?

Los resultados a este nivel son contradictorios. Si bien la administración de tromboprofilaxis farmacológica supone un efecto protector, la dosificación adecuada sigue siendo motivo de controversia. De forma global, parece que el aumento de la dosis de heparina (pasando de una tromboprofilaxis a dosis intermedias o anticoagulantes) no supone una disminución de la mortalidad. Sin embargo, sí se ha descrito una menor mortalidad cuando este aumento de dosis se aplica a pacientes con mayor riesgo trombótico, siendo la identificación de estos pacientes el mayor problema.

BIBLIOGRAFÍA

- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2012;13(1):34-45. doi:10.1038/nri3345
- Eugenio D, Hottz, Isaclaudia G, Azevedo-Quintanilha, Lohanna Palhinha, Livia Teixeira, Ester A. Barreto, Camila R. R. Pão, Cassia Righy. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1330-1341
- Sergio Franco, Thiago M. L. Souza, Pedro Kurtz, Fernando A. Bozza, and Patricia T. Bozza. Demystifying pulmonary vascular complications in severe coronavirus disease-19 pneumonia (COVID-19) in the light of clinico-radiologic-pathologic correlation. *Thrombosis Research* 196 (2020) 559–560
- Apoorva Jayarangaiah, Pramod Theetha Kariyanna, Xiaoyi Chen, Amog Jayarangaiah, and Abhishek Kumar. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis Volume 26: 1-11* 2020
- Panagiotis Skendros, Alexandros Mitsios, Akrivi Chrysanthopoulou, Dimitrios C. Mastellos, et al. Complement and tissue factor–enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis
- Joan Loo,¹ Daniella A Spittle,² Michael Newnham. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax* 2021;76:412–420. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216243.
- Gerwyn Morris, Chiara C. Bortolasci, Basant K. Puri, Lisa Olive, Wolfgang Marx, et al. Preventing the development of severe COVID-19 by modifying immunothrombosis. *Life Science* <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118617>
- Lucas C. Godoy MD, Ewan C. Goligher MD PhD, Patrick R. Lawler MD MPH, Arthur S. Slutsky MD MSc, Ryan Zarychanski. Anticipating and managing coagulopathy and thrombotic manifestations of severe COVID-19. *CMAJ* 2020 October 5;192:E1156-61. doi: 10.1503/cmaj.201240; early-released August 17, 2020
- 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* (DOI: 10.1111/jth.14768).
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, et al. Recomendaciones de consenso SEDAR-SEMICYUC sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección por COVID-19. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2020;67(7):391-399
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb and Haem* 2020; 18 (7). Doi: 10.1111/jth.14850
- Jenner WJ, Kanji R, Mirsadraee S, et al. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. *J Thrombosis and Thrombolysis* <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02394-7>
- Porfidia A, Valeriani E, Pola R, et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020; 196; 67–74
- Kloka FA, Kruijb MJ, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-7
- Godier A, Clause D, Meslin S, et al. Major bleeding complications in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *J Thromb and Thrombolysis* 2021; doi.org/10.1007/s11239-021-02403-9
- McBane RD, Torres VD, Niven AS, et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance. *Mayo Clin Proc* 2020;95(11):2467-2486
- Ferrandis R, Llau JV, Quintanta M, et al. COVID-19: opening a new paradigm in thromboprophylaxis for critically ill patients? *Crit Care* 2020; 24: 332
- Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and Anticoagulant Therapy During the COVID-19 Pandemic: Interim Clinical Guidance from the Anticoagulation Forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(1):72-81