



Fisiopatología de Tromboembolia en el Paciente con SARS-CoV-2

Anestesia en México 2021; 33(2):

Enrique Hernández-Cortez
Comisionado Editorial de la Revista Anestesia en México.
Federación Mexicana de Colegios de Anestesiología AC

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 se demostró que la enfermedad no se limita a una afección respiratoria, sino que se produce una respuesta inflamatoria sistémica. Algunos órganos y sistemas pueden sufrir más que otros. El COVID-19 se caracteriza por varios síntomas respiratorios agudos, como dolor de garganta, fiebre, dolor intenso de cabeza, tos seca y, en casos más graves, dificultad para respirar.

Las partículas de virus pueden ser inhaladas a través del aparato respiratorio e invadir las células alveolares pulmonares; sin embargo, en algunos pacientes las complicaciones severas incluyen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y consecuentemente producir choque. Esta presentación es particularmente entre varios grupos de riesgo, incluyendo pacientes mayores, aquellos con hipertensión arterial, obesidad, enfermedad cardiovascular, pulmonar, renal y trastornos autoinmunitarios o cáncer.

La proporción de pacientes con COVID-19 a los que se les diagnostica síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) oscila entre el 20% y el 67%. El SDRA es una forma de lesión pulmonar que se produce en respuesta a diversos eventos y se caracteriza por inflamación, aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y pérdida de tejido pulmonar aireado. La reducción de la distensibilidad pulmonar se relaciona linealmente con el deterioro de la oxigenación: esto indica que la pérdida de aireación es un mecanismo causante de la hipoxemia, que es el sello distintivo más importante de la fisiopatología del SDRA (1).

Un porcentaje pequeño de pacientes críticos de COVID-19 desarrollan enfermedad trombótica, tanto micro como macrovascular, incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, trombosis arterial pulmonar primaria, embolismo pulmonar, etc. Los accidentes tromboembólicos (TEB) se presentan como una complicación grave que produce un aumento de la morbimortalidad (2).

El diagnóstico de COVID-19 es microbiológico y se realiza habitualmente mediante identificación del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa), generalmente en muestras nasofaríngeas.

Otros aparatos que también pueden ser afectados por este virus son los siguientes. En el aparato digestivo puede presentar vómito y diarrea (3). En el sistema nervioso puede haber anosmia o disminución de la capacidad para percibir los olores.

Coagulopatía asociada a covid-19

Etiopatogenia

El desarrollo de la coagulopatía es una consecuencia de la intensa respuesta inflamatoria, asociada a hipercoagulabilidad, activación plaquetaria y disfunción del endotelio. La coagulopatía es principalmente trombótica, inicialmente en pulmón y posteriormente sistémica, macro y microvascular, asociada al daño endotelial, inflamación, trampas extracelulares de neutrófilos (TENS), activación de macrófagos y tormenta de citocinas que perpetúan el círculo vicioso de trombosis



e inflamación. La fisiopatología de las complicaciones trombóticas es compleja, existen múltiples factores protrombóticos, entre los que se han descrito una respuesta inflamatoria severa con la producción de un conjunto de citocinas, así como hipoxia, inmovilización prolongada y coagulación intravascular difusa (4).

El SARS-CoV-2 utiliza los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) para infectar las células del pulmón. También lo hace en las células endoteliales donde se produce un daño tisular liberando citocinas, factor de necrosis tumoral (TNF-alfa; IL1, IL 2, IL6) que activan la cascada de la coagulación. En la primera etapa de la infección, disminuye la ECA2, por consumo por parte del propio virus. Esto hace que aumente varias veces la concentración plasmática de angiotensina 2, que a su vez produce vasoconstricción, activación plaquetaria y liberación de citocinas (5). La ECA 2 se localiza principalmente en los neumocitos, en el endotelio y en los macrófagos, aunque su expresión no está limitada al pulmón; se ha detectado también en otras células del sistema respiratorio, enterocitos, células musculares lisas, entre otras (6).

El SARS-CoV-2 penetra en las células epiteliales alveolares a través del receptor de superficie de la ECA2. La replicación viral desencadena la activación del complemento, con formación de C3a y C5a, capaces de reclutar neutrófilos, macrófagos, linfocitos y monocitos, responsables a su vez de la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (IL1, IL-6, IL-8 e interferón-) que favorecen la expresión del factor tisular (FT) de trombosmodulina y de moléculas de adhesión endotelial, y activan la fibrinólisis, entre otros (7). El aumento en la expresión del FT es responsable de la activación del sistema hemostático. Asimismo, la activación endotelial y plaquetaria ocasiona un desequilibrio entre la producción de trombina, con el consecuente depósito de fibrina, producción de microangiopatía y daño tisular.

Por definición, la trombosis es una respuesta hemostática exagerada, que lleva a la formación de trombos que obstruyen el flujo sanguíneo local. Una embolia ocurre cuando el trombo se desprende del sitio donde se originó, viaja por el torrente sanguíneo y obstruye un vaso sanguíneo en otro tejido u órgano. Middleton y colaboradores encontraron hallazgos de que las plaquetas activadas liberan factor plaquetario 4, el cual a su vez

atrae y activa a los neutrófilos, que responden formando NETs; es decir que forman agregados leucocito-plaquetas (8).

Varios estudios sugieren que la infección por SARS-CoV-2 predispone a fenómenos trombóticos de localización venosa, siendo el tromboembolismo pulmonar (TEP) el más frecuente. Este diagnóstico se ha descrito en autopsias de pacientes infectados por SARS-CoV-2 (9).

La TEP se presenta con más frecuencia entre los 9 y 12 días de inicio de los síntomas. Se ha observado que hasta el 23% de los pacientes que recibían tromboprofilaxis presentan TEP. Hasta el momento no hay evidencia que relacione el desarrollo de embolia pulmonar y mayor tiempo de intubación en pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2 (10).

La manifestación clínica más importante de la coagulopatía son los eventos TEB, tanto arteriales como venosos, la incidencia de accidentes TEB es de 7,7% a pesar anticoagulación profiláctica; de estos, el 57% fueron accidentes venosos y el 43% accidentes arteriales. La incidencia es mayor en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados críticos, donde la frecuencia va del 15% al 85%.

La fisiopatología que relaciona el TEP con la infección por SARS-CoV-2 parece estar relacionada con un estado de hipercoagulabilidad. La respuesta inflamatoria sistémica y el daño endotelial asociados a la infección vírica, activarían la coagulación, con aumento de la generación de trombina y disminución de los anticoagulantes. Hace años se acuñó esta interrelación entre el sistema inmune y el sistema de coagulación como respuesta a una infección con el término inmunotrombosis (11).

En el caso del TEP se estima que ocurre en el 11,6% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 a pesar de tromboprofilaxis, que aumenta al 15,7% en aquellos pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (12).

Los estudios confirman la alta prevalencia de TEP que es de 26% (IC95%, 21.7-30,1%), acorde con la literatura científica. La prevalencia de TEP en pacientes con COVID-19 es mayor que en aquellos pacientes que no presentan la enfermedad 16%, lo que confirma los datos publicados de otras series (13).

Se deberá sospechar TEP en pacientes hospitalizados



que presentan exacerbación de disnea de inicio súbito, incremento en el requerimiento de oxígeno, inestabilidad hemodinámica y disociación entre las manifestaciones clínicas y el estado respiratorio y hemodinámico. La disnea puede presentarse de forma severa y aguda, principalmente en embolismo de ramas principales; sin embargo, en casos de TEP distal la disnea puede ser ligera y transitoria (14).

En la coagulopatía por este tipo de virus, los pacientes pueden presentar inicialmente niveles elevados de fibrinógeno y dímero D, con cambios mínimos en el tiempo de protrombina y el recuento de plaquetas. La coagulopatía puede diagnosticarse por aumento del dímero D, niveles elevados de fibrinógeno (el fibrinógeno que primero aumenta en la fase aguda y en los pacientes con peor pronóstico, después baja hasta niveles por debajo de 100 mg/dL). El tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y recuento de plaquetas se presentan relativamente normales (15).

El principal factor de riesgo para el desarrollo de embolia pulmonar es el incremento en el dímero D. El incremento en el dímero D de más de 6 µg/mL, se asocia al desarrollo de TEP con un OR 4.8 (IC 3.2- 7.2).

La elevación del dímero D se ha asociado a una evolución de la enfermedad a estados más graves, con requerimientos de cuidados críticos y a un aumento de la mortalidad, esto parece deberse a la fibrinólisis que se produce en la vía aérea y los alveolos. Esta fibrinólisis extravascular parece ser el mecanismo por el cual invaden las células inflamatorias el tejido pulmonar; del deterioro de la fibrina se elevan los niveles de dímero D, esto justifica la correlación con la gravedad de la enfermedad pulmonar y no sólo debido a eventos TEB. La concentración del dímero D, un fragmento proteico presente en la sangre que resulta de la degradación del coágulo que se encuentra comúnmente en pacientes con sospecha de trastornos trombóticos, aumenta significativamente en el líquido del edema de pacientes con SDRA (16).

La infección y la inmovilización del enfermo tiene, un efecto sumatorio sobre el riesgo TEB; sin embargo, la hospitalización con la infección es un fuerte estímulo TEB también en pacientes no inmovilizados, incluyendo el embolismo pulmonar.

Tomografía axial computarizada

La tomografía pulmonar es el método de elección en pacientes con sospecha de embolia pulmonar, debido a que permite una adecuada visualización de las arterias pulmonares hasta las regiones subsegmentarias. El 51% de los émbolos están alojados en la sección segmentaria, lobar 31%, central 13% y subsegmentaria 5.5% (17).

La tomografía mantiene aproximadamente una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de embolia pulmonar y demostró que una angiogramografía negativa tenía un alto valor predictivo negativo.

Conclusión

En conclusión, la insuficiencia respiratoria grave que desarrollan los pacientes con COVID-19 podría explicar en parte una microangiopatía trombótica pulmonar, consecuencia de una respuesta inmune exagerada del huésped.

Referencias

1. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136:730-6.
2. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020.
3. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69:1002- 1009. doi:10.1136/gutjnl-2020-32092.
4. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection.* 2020;53(3): 368-370. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>.
5. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020 ;135(23):2033-2040.
6. Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, et al. Influenza and SARS-Coronavirus Activating Proteases TMPRSS2 and HAT Are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts.



- Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM 2012;7(4):e35876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035876>.
7. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427.
 8. Middleton E, He XA, Denorme F, Campbell RA, David N, Salvatore SP, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Contribute to Immunothrombosis in COVID-19. Acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007008>.
 9. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14869>.
 10. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis Research*. 2020; 192, 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039>.
 11. Klok FA, Kruip MJHA, Van Der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
 12. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14830>.
 13. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan. Italy. *Thromb Res*. 2020;191:914, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
 14. Rezaie, S. COVID-19: Thrombosis and hemoglobin. *Rebel EM. Emergency Medicine Blog*. 2020. <https://rebelem.com/covid-19-thrombosis-and-hemoglobin/>
 15. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2020 Aug;(January). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289620302684>.
 16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger E, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1065-75.
 17. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 Pneumonia detected by pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020; 296(3): 186-188.