

Anticoagulación en COVID-19

SOFÍA DELUCCHI S¹, CECILIA TREJO R²

Servicio de Reumatología
Hospital San Juan De Dios
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Palabras clave

Tromboprofilaxis
Anticoagulación
COVID-19

Keyword

Thromboprophylaxis
Anticoagulation
COVID-19

RESUMEN

La vida del mundo cambió como la conocíamos, desde diciembre de 2019, por una nueva pandemia viral, el “Coronavirus 2”. Virus de alta contagiosidad y gravedad por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS CoV-2) provocando alta morbimortalidad, desbordado las Unidades de Cuidados Intensivos del mundo, para atender a estos pacientes cuyo cuadro es primariamente respiratorio. Actualmente, además se enfrenta a una segunda amenaza, el aumento sustancial en comparación a otros pacientes hospitalizados (no COVID-19) de las complicaciones tromboembólicas.

Esta publicación pretende realizar una revisión de la información actualizada disponible respecto a la epidemiología, fisiopatología y manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes con COVID-19 hospitalizados.

SUMMARY

The life of the world changed as we knew it, since december 2019, due to a new viral pandemic, the “Coronavirus 2”. Virus of high contagiousness and severity due to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS CoV-2) causing high morbidity and mortality, overwhelmed the Intensive Care Units of the world, to care for these patients whose primarily respiratory symptoms. Currently, it also faces a second threat, the substantial increase compared to other hospitalized patients (not COVID-19) of thromboembolic complications.

This publication aims to review the updated information available regarding the epidemiology, pathophysiology, and management of thromboembolic disease in hospitalized COVID-19 patients.

Correspondencia:

Dra. Sofía Delucchi Suárez
Santa Rosa 1234, Santiago
sofia.delucchi@gmail.com

Introducción

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades de Wuhan, provincia de Hubei, China, reportaron 27 casos de síndrome de distrés respiratorio agudo de causa no precisada. El 7 de enero de 2020, se informa de la identificación de un nuevo coronavirus denominado Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV2). El 3 de marzo de 2020, fue detectado el primer caso en Chile, en la ciudad de Talca. La Organización Mundial de la Salud (OMS) denomina la enfermedad por SARS-CoV2, COVID-19 (Coronavirus Disease 19) el 11 de marzo de 2020 ^{1,3}.

COVID-19 corresponde a la nueva gran pandemia, que el mundo ha tenido que enfrentar desde la gripe española (influenza H1N1) en 1918, la cual dejó un saldo de más de 50 millones de fallecidos².

Desde entonces el virus se ha esparcido por nuestro país y el resto del mundo. A la fecha aproximadamente 154 millones de personas han sido afectadas, falleciendo hasta el momento 3,22 millones de ellas¹.

En Chile más de 1.2 millones de personas se han infectado, de las cuales 26.457 han fallecido, principalmente en la Región Metropolitana (actualizado al 2 mayo 2021) ³.

La infección por SARS-CoV2 corresponde a una enfermedad bifásica, con un periodo de incubación viral de 5,2 días, con aparición de los síntomas de 2 a 14 días tras la exposición¹. Dentro de los síntomas incluye fiebre, tos seca, disnea, anosmia, ageusia, fatiga y mialgias como principales síntomas. El espectro de presentación es enorme, desde asintomáticos hasta un síndrome de distrés respiratorio agudo fatal en la fase de respuesta inflamatoria del huésped, donde presentan una tormenta inflamatoria o manifestaciones de profunda inmunosupresión^{1,4}.

Se estima que cerca del 5 al 25% de los pacientes afectados requerirán hospitalización, y de estos entre el 5 al 15% requerirán de una unidad de paciente crítico, lo que se traduce en el requerimiento de entre 17 a 210 millones de camas críticas a nivel mundial ⁴.

Dentro de los pacientes hospitalizados por COVID-19, se ha observado un aumento en las complicaciones tromboembólicas¹.

Virología

El virus SARS-CoV2 corresponde a un virus ARN monocatenario de la familia coronavirusidae. Presenta en su membrana múltiples proteínas dentro de las cuales destaca la glicoproteína Espiga (Spike (S) en inglés), la cual tiene alta afinidad por receptores de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) y sus subunidades S1 y S2 ⁴.

La ECA2 se encuentra presente principalmente en los neumocitos tipo II a nivel alveolar, así como también a nivel cardiaco, renal y endotelio vascular ^{1,4}.

La subunidad S1 se une a la ECA2 y la S2 activa la proteasa serina transmembrana 2 (TMPRSS2), presente en la superficie del huésped, resultando en la fusión de la membrana viral con la membrana celular del huésped. Se produce la reproducción viral de forma intracelular, y luego los viriones maduros son exocitados y liberados desde las células infectadas ⁴.

Se han detectado un aumento de marcadores inflamatorios como IL-6, IL-8, IL-1 β , activación de la cascada de coagulación con aumento del Dímero D, reclutamiento de neutrófilos, deficiencia de IFN- α y - β y activación de linfocitos T, entre otras ⁵.

Trombosis y COVID-19

Entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, se ha observado un aumento en la cantidad de eventos tromboembólicos, presentándose desde el 5 al 30%, en comparación con los eventos tromboembólicos en pacientes no COVID-19 (del 0,3 al 5,6%)⁸. Estos eventos podrían afectar tanto al sistema venoso, arterial o a la microcirculación, cuya causa no está bien dilucidada aún.

La mayoría de los eventos corresponderían a tromboembolismos pulmonares in situ (no secundarios a trombosis venosa profunda), de predominio periférico y basal principalmente ⁸.

Fisiopatología

Se postula que la predisposición a enfermedad tromboembólica (ETE) se debería a una "endoteliopatía", causada por la invasión directa del endotelio por el virus, favorecida por los receptores ECA2, lo que provocaría una hiperactivación del sistema inmune con objeto de

controlar la viremia, provocando una desregulación de la reparación de tejidos y a la fibrosis ⁷.

La replicación activa del virus en las células epiteliales (alveolares y endoteliales) lleva finalmente a la “suprapiroptosis” (apoptosis altamente inflamatoria) lo que genera gran liberación de Patrones Moleculares Asociados a Patógeno (PAMP) y Patrones Moleculares Asociados a Daño (DAMP)⁷, los cuales son detectados por los macrófagos alveolares y sus receptores de reconocimiento de patrones (RRP), estimulando una hipersecreción de IL-1 β , IL-6, interferón, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y activación del complemento ⁶.

Otra vía patogénica implicaría las trampas extracelulares de neutrófilos (Neutrophil Extracellular Traps o NETs), que protegen contra patógenos y también están involucradas en la “tromboinflamación” al activar la vía de la coagulación con generación de trombina ⁶.

Finalmente, se ha demostrado que la desregulación de la activación del complemento, contribuye a la coagulopatía, no solo por sus efectos inflamatorios, sino también, por su efecto protrombótico directo, a través de la activación de las plaquetas y células endoteliales, aumentando el factor tisular, factor VIII, factor de von Willebrand, fibrinógeno y dímero D⁶.

Adicionalmente la inmovilidad, comorbilidades y características propias de los pacientes (edad avanzada y obesidad especialmente), contribuyen al estado de hipercoagulabilidad.

Paralelamente se ha observado, cambios hematológicos en estos pacientes. Se estimula el reclutamiento a nivel pulmonar de macrófagos y monocitos, con infiltración de la vía respiratoria de linfocitos T, lo que explicaría la leucopenia presente en el 80% de los pacientes con COVID-19 ⁹.

Factores de riesgo para tromboembolia en COVID-19

Actualmente no se dispone de herramientas validadas para evaluar el riesgo de tromboembolia en pacientes con COVID-19, sin embargo, se ha observado que algunos parámetros clínicos y de laboratorio que se asocian a mayor prevalencia de ETE.

La edad avanzada (mayores de 65 años), SDRA o la elevación de Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de eritrosedimentación (VHS), la elevación del Dímero D,

trombocitopenia y disminución de fibrinógeno con prolongación del tiempo de protrombina aumentan el riesgo de complicaciones tromboembólicas¹⁰⁻¹².

Laboratorio

Dímero D: Estudios han demostrado que el aumento de la concentración de dímero D, se asocia a un aumento en el riesgo tromboembólico y mortalidad, con sensibilidad del 85% y especificidad 88%, valor predictivo positivo 70% y valor predictivo negativo 94% ¹³.

Debe ajustarse según edad del paciente, utilizando la fórmula (edad x 10).

Fibrinógeno: Generalmente se encuentra elevado en la fase inflamatoria de la enfermedad, sin embargo, en estadios más avanzados de ella, puede disminuir su concentración (<1gr/L) lo que se ha objetivado como un factor de mal pronóstico y se asocia a mayor riesgo de ETE ¹⁴.

TTPa y Tiempo de Protrombina: pueden encontrarse prolongados por presencia de anticoagulante lúpico¹⁵.

Prevención de enfermedad tromboembólica

La Sociedad Americana de Hematología (SAH) publicó en febrero de 2021, una guía para anticoagulación y tromboprolifaxis de pacientes con COVID-19, en la cual realiza dos recomendaciones en base a opinión de expertos, con un nivel bajo de evidencia, debido a que por el momento no se dispone de estudios multicéntricos de gran poder estadístico¹⁶.

Diferenció a los pacientes en dos grupos, Críticos y Agudos, y comparó tres intensidades de anticoagulación: profiláctica, intermedia y terapéutica, Tabla 1 ¹⁶.

Los pacientes en estado crítico, se definieron como aquellos que se encuentren en riesgo vital, con requerimientos de soporte hemodinámico, ventilatorio o que requieran terapia de reemplazo renal, no se exigió la hospitalización en Unidades de Paciente Crítico, ya que se consideró la alta demanda de camas críticas producto de la pandemia, y que estas unidades no siempre estaban disponibles¹⁶.

Los pacientes Agudos, fueron definidos como pacientes con COVID-19 que requieran hospitalización en sala de medicina, sin soporte vital y con leve a moderada hipoxemia.

La SAH hizo dos sugerencias, (que consisten en evaluar alternativas de manejo apropiado para cada paciente con la finalidad de reducir la incidencia de ETE en pacientes con COVID-19):

1. En paciente Crítico con COVID-19, sugiere utilizar anticoagulación de intensidad profiláctica por sobre intensidad intermedia o terapéutica. Nivel de evidencia: muy baja certeza.

Esto requiere de una evaluación individualizada del riesgo de trombosis y hemorragia. Sin embargo, postula que, en pacientes de alto riesgo tromboembólico, y bajo riesgo de sangrado iniciar anticoagulación de alta intensidad. Además, esta sugerencia no aplica para pacientes

que requieran anticoagulación por alguna otra causa, como es el caso de uso de un sistema de Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO) o terapia de reemplazo renal continua.

2. En pacientes Agudos con COVID-19, sugiere utilizar anticoagulación de intensidad profiláctica por sobre intensidad intermedia o terapéutica. Nivel de evidencia: muy baja certeza¹⁶.

Actualmente se están llevando a cabo tres estudios randomizados, multiplataforma (REMAP-CAP, ACTIV-4, ATTACC) que comparan la anticoagulación de intensidad profiláctica por sobre intensidad intermedia o terapéutica. Hasta la fecha (12 de marzo 2021) los resultados preliminares orientan a que el uso de anticoagulación de intensidad terapéutica no disminuiría los días de hospitalización, o de soporte vital comparados con la intensidad profiláctica (resultados que coinciden con las sugerencias realizadas por la SAH)¹⁷.

Tabla 1. Diferentes Intensidades de Anticoagulación

Profiláctica	Intermedia	Terapéutica
Dalteparina 5000 U/día sc	Dalteparina 5000U c/12h sc	Dalteparina 100 U/Kg c/12h sc
Enoxaparina 40 mg/día sc	Enoxaparina 40 mg c/12h sc	Enoxaparina 1 mg/Kg c/12h sc
Enoxaparina 30 mg/día sc (VFG 15-30)	Enoxaparina 60 mg c/12h sc (VFG >30 e IMC >40)	HNF infusión continua iv
Enoxaparina 40 mg c/12h sc (IMC ≥40)		Acenocumarol INR 2-3
HNF 5000 U c/8-12h sc		Warfarina INR 2-3
HNF 7500 U c/12h sc (IMC ≥40)		Rivaroxaban 15 mg c/12h vo
Rivaroxaban 10 mg/día vo		Rivaroxaban 15 mg c/día (VFG 15-50)
		Rivaroxaban 20 mg c/día vo

Corresponden solo a algunos de los regímenes sugeridos por la SAH (17).

HNF: heparina no fraccionada; IMC: índice de masa corporal; INR: International Normalized Ratio; iv: intravenoso; sc: subcutáneo; VFG: velocidad de filtración glomerular; vo: vía oral

Conclusión

En pacientes hospitalizados por COVID-19 (agudos o críticos), se ha visto un aumento significativo respecto a la incidencia de enfermedad tromboembólica.

Tanto la Sociedad Americana de Hematología, como los resultados preliminares de tres estudios randomizados en curso, coinciden en sugerir el uso de anticoagulación de intensidad profiláctica, por sobre la intensidad intermedia o terapéutica para la prevención de complicaciones tromboembólicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, et al. M. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [Internet]. 2020 [citado el 3 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acti.2020.10.007>
2. Historia de la pandemia de influenza de 1918 [Internet]. Cdc.gov. 2019 [citado el 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/1918-pandemic-history.htm>
3. Chile: WHO Coronavirus disease (COVID-19) dashboard with vaccination data [Internet]. Who.int. [citado el 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/region/amro/country/cl>
4. Wrapp D, Wang N, Corbett K, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367:1260-3.
5. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2100048.
6. Benalcázar Freire JF, Tipantaxi Flores SS, Benítez Guerrero MA. SARS-CoV-2 and venous thromboembolic disease. Not everything is new. *Angiología*. 2020;72(6):286-97.
7. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.
8. Antithrombotic Therapy [Internet]. Nih.gov. [citado el 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy/>
9. Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis (Berl)*. 2020;7(4):357-63.
10. Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. *CMAJ*. 2020;192(21):E583.
11. Henry, BM, de Oliveira, MHS, Benoit, S, Plebani, M, Lippi, G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1021-8.
12. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a new hematologic disease? *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(1):4-8.
13. 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(4):844-7.
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
15. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38.
16. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaar R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):872-88.
17. The REMAP-CAP, Zarychanski R, ACTIV-4a, ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation in critically ill patients with Covid-19 – preliminary report [Internet]. bioRxiv. 2021 [citado el 3 de mayo de 2021]. p. 2021.03.10.21252749. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.10.21252749v1>. Consultado el 3 abril marzo 2021.