

## COMENTARIO EDITORIAL

# Covid-19. ¿Una enfermedad infecciosa o inmuntrombótica?



Ricardo Iglesias

Ricardo Iglesias

El año 2020 es un momento bisagra en la historia del mundo: una minúscula pelotita de unas 70 millonésimas de milímetro, dura como una roca, volátil y mutante, estremece al mundo y mantiene a la comunidad científica internacional sumida en una carrera contra varios relojes.

En la actual cultura tecnificada se le exige al médico y al investigador certezas y absoluta seguridad en los diagnósticos y en las estrategias terapéuticas, pero no se reconoce que la incertidumbre es inherente a la práctica de la medicina.

Esta verdad es más imperiosa en la actualidad, ya que no terminamos de entender esta enfermedad después de varios meses desde la llegada del virus.

Cada vez tenemos más respuestas, pero también tenemos más preguntas, miles de investigadores a través del mundo consagran su tiempo para salvar a una humanidad angustiada, enferma y al borde del colapso.

Esta situación generó las condiciones para desarrollar una medicina reactiva, "hay que hacer", produciendo información confusa o peligrosa.

El registro de datos y la producción de investigación sobre el coronavirus es prácticamente inabarcable en todo el mundo desde enero pasado. La pandemia es, probablemente, uno de los fenómenos que más conocimiento generó en menor tiempo en la historia reciente. Aun así, los misterios sobre la Covid-19 siguen siendo mucho mayores que las certezas e, incluso, las investigaciones arrojan muchas veces resultados contradictorios. (1-2-3)

Dada la limitación de evidencias científicas serias y controladas, el actual documento publicado en JACC: "COVID-19 y la enfermedad trombótica o tromboembólica: implicancias para la prevención, la terapia antitrombótica y el seguimiento", cobra un papel fundamental para comprender, actuar y orientar ante esta severa complicación. (4) Se realizó un gran esfuerzo para proporcionar un profundo estudio de la evidencia publicada, en un momento donde la información evoluciona rápidamente.

El escrito es un trabajo internacional de médicos clínicos e investigadores donde se resume la patogenia, la epidemiología, el tratamiento y el seguimiento de los eventos trombóticos relacionados con la enfermedad producida por el SARS-CoV-2. El comité directivo eligió varias preguntas que consideraban las más desafiantes y relevantes para la atención del paciente (5). Estas preguntas fueron enviadas a todo el grupo de autores dos veces.

El método Delphi fue implementado para proveer una guía base para el consenso. Este método es una técnica de comunicación estructurada, desarrollada como un método sistemático e interactivo que se basa en un panel de expertos. Y tiene como objetivo lograr un consenso basado en la discusión entre expertos mediante un proceso interactivo. (6) Su funcionamiento se basa en la elaboración de un cuestionario que debe contestar cada experto. Una vez analizados los resultados globales, se vuelve a realizar otro cuestionario que deberán contestar los mismos expertos, tras darles a conocer los resultados obtenidos en la consulta anterior. El proceso puede repetirse varias veces hasta alcanzar cierto nivel de consenso.

Los autores, con un claro y meritorio objetivo docente, organizaron el escrito en las 3 vías por lo cual la pandemia COVID-19 puede afectar la prevención y el manejo de la enfermedad trombótica.

- La primera analiza los efectos directos del virus o indirectos de la infección, predisponiendo a la trombosis.
- La segunda desarrolla las interacciones farmacológicas entre las terapias en investigación para tratar al COVID-19 y las drogas antitrombóticas (antiplaquetarios/anticoagulantes).
- La tercera describe el impacto de la cuarentena en el abandono de la medicación y la falta de controles hematológicos o clínicos.

## MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL ESTADO PROTROMBÓTICO

La actual pandemia provocada por el coronavirus SARS-CoV-2 representa un buen ejemplo de infección vírica asociada a una respuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación en los pacientes sintomáticos. (7)

En los últimos años, se ha acuñado el concepto de inmutrombosis para describir la interacción entre el sistema inmune y el sistema de coagulación como respuesta a la infección por microorganismos.

La enfermedad infecciosa viral por SARS-CoV-2, en la mayoría de los pacientes (aproximadamente 80%), transcurre su evolución en forma asintomática o sufren un cuadro pseudogripal con síntomas leves como fiebre, tos y cierto grado de disnea.

En otro muy bajo número de pacientes se presenta la enfermedad inmutrombótica, producida por la respuesta del huésped a la infección. El concepto de inmutrombosis es la interacción entre el sistema inmune y el sistema de coagulación como respuesta a la infección, cuando estos mecanismos se activan en forma indiscriminada, se produce el cuadro denominado coagulación intravascular diseminada (CID), lo que conlleva daño orgánico y empeora el pronóstico de los pacientes. (8)

Diversos estudios han demostrado un nexo entre la severidad de la coagulopatía, la disfunción orgánica y la mortalidad en pacientes con sepsis. (9)

La fisiopatología de la coagulopatía es compleja y obedece a la interrelación entre elementos celulares y plasmáticos del sistema hemostático con componentes de la respuesta inmunitaria innata.

La activación de células del sistema inmunitario y la inducción de citoquinas inflamatorias generan la consiguiente activación del sistema hemostático. Además, se suman la activación del endotelio, las plaquetas y otros elementos leucocitarios que también van a producir un desequilibrio en la producción de trombina con el consiguiente daño microangiopático y tisular (10). Las manifestaciones clínicas de este fenómeno inflamatorio, son el desarrollo de un cuadro neumónico, un síndrome de distrés respiratorio, shock séptico, acidosis metabólica o una coagulopatía que puede desembocar en un cuadro que comparte algunas características con la CID y el fracaso multiorgánico (11).

## MARCADORES HUMORALES

Los autores proponen, al igual que la ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis), la determinación y la monitorización de 4 parámetros, para estratificar a los pacientes e identificar a aquellos con mal pronóstico, con el objeto de someterlos a una monitorización más intensiva e incluso modificar su tratamiento:

- Dímero D
- Tiempo de protrombina
- Recuento de plaquetas
- Fibrinógeno

Los casos severos se asocian a la prolongación del tiempo de protrombina (TP), y al tiempo de trombina (TT), caída del recuento plaquetario, descenso del fibrinógeno y una exagerada elevación de los niveles de dímero-D. Este estadio se asemeja al de una CID. (12-13-14)

## ESCENARIOS CLÍNICOS

El consenso plantea diferentes escenarios clínicos y sus respectivas medidas de prevención y tratamiento.

**DOMICILIO.** Las medidas más importantes y prácticas en esta situación clínica a mi entender son las siguientes:

- En el paciente que se encuentra anticoagulado con antagonistas de la vitamina K es razonable la transición a un anticoagulante oral directo. Es una medida de protección hacia el paciente y para el personal de salud al no tener que realizarse los periódicos controles de coagulación. Las heparinas de bajo peso pueden ser una alternativa para pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas.
- Es necesario insistir en que los pacientes no abandonen su medicación habitual antitrombótica (agente antiagregante/anticoagulante), pues las mismas no incrementan el riesgo de padecer la infección viral.

En este grupo de pacientes con enfermedades crónicas y anticoagulación permanente es importante implementar en el seguimiento un sistema de visitas virtuales. (15)

**HOSPITALIZADOS.** Los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE), especialmente los ingresados en una unidad de cuidados intensivos. La edad avanzada, el reposo prolongado, la respuesta inflamatoria, la injuria endotelial, la hipoxia y las anormalidades hematológicas son condiciones frecuentes las cuales pueden incrementar la incidencia entre un 20 y 30%. (16-17-18)

Por lo tanto, estos pacientes son candidatos a recibir trombopprofilaxis con heparina.

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) protege a los pacientes críticos contra la ETE. (19) Además, se ha demostrado que la HBPM tiene propiedades antiinflamatorias que pueden tener un beneficio adicional en la infección por COVID, donde las citoquinas proinflamatorias están marcadamente incrementadas (20).

Las opiniones de los expertos con respecto a las dosis no son coincidentes, para la mayoría se recomendó enoxaparina 40 mg día o dalteparina 5,000 U día. Un tercio estu-

vo a favor de una dosis intermedia de anticoagulación (enoxaparina 1 mg/kg/día, o enoxaparina 40 mg dos veces al día, o heparina no fraccionada (aPTT de 50–70 segundos) y un 5% consideró una anticoagulación terapéutica.

Es interesante remarcar que no hay evidencias suficientes para considerar en forma rutinaria dosis terapéuticas o intermedias.

Si la profilaxis se encuentra contraindicada por alto riesgo de sangrado es razonable indicar compresión neumática mecánica.

**HOSPITALIZADO EN CUIDADOS INTENSIVOS.** Para pacientes graves con sospecha o confirmación de CID y sin sangrado se debe indicar profilaxis. No habiendo suficientes datos para considerar rutinariamente una terapéutica anticoagulante, salvo que el paciente se encuentre con tratamiento anticoagulante crónico.

La utilización de tratamiento anticoagulante completo en forma empírica, con la hipótesis de prevenir la trombosis microvascular, tiene escasa evidencia. Sin embargo, recientes hallazgos, en registros retrospectivos sugieren un beneficio en pacientes con niveles muy elevados de dímero-D. (21-22)

El rutinario cribado de ETEV se reserva ante una sospecha clínica:

- Aparición brusca de hipoxemia con  $PO_2 < 90\%$ , que no se justifica por la lesión radiológica, o taquicardia  $> 100$  ppm o hipotensión con TAS  $< 100$  mmHg) o clínica TVP.
- Marcadores de sobrecarga ventricular elevados (NT-proBNP, troponina).
- Signos de sobrecarga ventricular derecha (relación VD/VE  $> 1$ ) o de hipertensión pulmonar (velocidad de regurgitación tricúspidea  $> 2,8$  m/s) en ecocardiograma.
- Dímero D persistentemente elevado ( $> 3000$  ng/mL) que aumenta con disociación de la evolución de los restantes reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, ferritina).

Ante la sospecha de ETEV se ha de realizar una angioTC pulmonar urgente para confirmar el diagnóstico. Si se confirma, debe iniciarse anticoagulación completa seleccionando el agente y la dosis dependiendo de las comorbilidades del paciente (función renal, trombocitopenia, disfunción hepática, etc.)

Al alta hospitalaria se recomienda continuar con HBPM o anticoagulantes orales directos.

## SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

El nivel elevado de troponinas está asociado con un pobre pronóstico. La causa de elevación de las mismas no sólo depende de un evento coronario, también se pueden hallar en otras manifestaciones clínicas del Covid-19 (in-

juria miocárdica no específica, insuficiencia renal, miocarditis o tromboembolismo pulmonar) (23)

La pandemia no debería comprometer el acceso a una reperfusión temprana en pacientes cursando un infarto con elevación del segmento ST. El tratamiento ideal sigue siendo la angioplastia primaria, con las precauciones y cuidados del personal de salud interviniente. Se reserva la utilización de la terapia trombolítica en aquellos centros de menor complejidad. (24)

El tratamiento antitrombótico no debe modificarse, aunque es razonable el control periódico del recuento plaquetario. Se recomienda continuar con la terapia antiplaquetaria dual si el recuento plaquetario es  $> 50.000$ , reducir a un solo antiplaquetario si el recuento es entre  $> 25.000$  y  $< 50.000$  y suspender si el recuento es  $< 25.000$ .

## MANEJO DEL SANGRADO

Afortunadamente el sangrado es poco común en pacientes con Covid-19.

De presentarse está frecuentemente asociado a CID. En esta situación es aconsejable infundir un concentrado de plaquetas, plasma fresco, complejo de concentrado de protrombina o crioprecipitados en pacientes con severa hipofibrinogenemia. (25). Las referencias de las drogas especificadas y las dosis para la implementación de cada uno de ellas están claramente especificadas en el escrito.

## INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS Y LOS FÁRMACOS PARA TRATAR LA COVID-19

Actualmente no se dispone de tratamientos específicos contra el SARS-CoV-2, una serie de fármacos se encuentran en investigación y, de hecho, tienen uso compasivo en la práctica clínica.

Es fundamental consultar el listado de drogas que puede producir interacciones de los fármacos antitrombóticos con los principales tratamientos utilizados contra el virus. (26)

Un ejemplo son los fármacos antirretrovirales como el lopinavir/ritonavir que son potentes inhibidores del citocromo CYP3A4, por lo que pueden aumentar la concentración de los anticoagulantes orales de acción directa, fundamentalmente rivaroxaban y apixaban, así como del ticagrelor y el clopidogrel, lo que desaconseja su uso. El uso concomitante con dabigatrán, edoxabán y fármacos antagonistas de la vitamina K exige precaución.

## CONCLUSIÓN

El artículo que tuve el honor de comentar es un excelente documento para entender el complejo problema hematólogo que inicia la infección por SARS-CoV-2.

Ante las limitaciones y falta de evidencias, este trabajo brinda una excelente herramienta para comprender, actuar y orientar en forma adecuada para mejorar y reducir la mortalidad relacionada a Covid-19.

Además de los aspectos estrictamente técnicos, considera el problema en forma más universal, entendiendo que es fundamental involucrar a todo el sistema de salud (estado, agencias de financiación, instituciones, investigadores y sociedades científicas) para brindar una atención integral de los pacientes con enfermedad tromboembólica.

Rescato también de los autores la enumeración de los aspectos que faltan aún resolver como la real incidencia del problema, el tiempo óptimo de duración de la anticoagulación profiláctica, la utilización rutinaria de anticoagulación en pacientes gravemente enfermos, entre otros.

Esta enfermedad nos ha enseñado a ser humildes y aceptar que desconocemos muchos aspectos del complejo mundo de la biología.

**‘Cuando creíamos que teníamos todas las respuestas nos cambiaron las preguntas’. (27)**

## BIBLIOGRAFÍA

- Gautret P, Lagier JC., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Vol. 56, Issue 1, July 2020, 1-6
- Mehra M., Desai S., Ruschitzka F., Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *www.thelancet.com* Published online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, et al. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 2020;S0140-6736(20):S0140-6736-6. Available from: [10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
- Bikdeli B., Madhavan M., Jimenez D., et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75(23):2950-2973
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
- Adler, Michael & Erio Ziglio (1996) *Gazing Into the Oracle: The Delphi Method and Its Application to Social Policy and Public Health*. Jessica Kingsley Publishers, 1996.
- 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.
- Iba T., Arakawa M., Di Nisio M. et al. Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality. *Journal of Intensive Care Medicine*. Published May 2, 2018 <https://doi.org/10.1177/0885066618773679>
- Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Fox S., Lameira F., Rinker E., et al. Cardiac Endothelitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/L20-0882>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost* 2020 Apr 3 [E-pub ahead of print].
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 16 [E-pub ahead of print].
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-8.
- Vivas D., Roldán V., Esteve-Pastor A. y col. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Revista Española de Cardiología*. DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.recesp.2020.04.006>
- Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020 Apr 9 [E-pub ahead of print].
- Cui S, Chen S, Li X., et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14.
- Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20247.
- Paschoa AF. Heparin: 100 years of pleiotropic effects. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:636-43.
- Tang N., Bai H. Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. 27 March 2020. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Paranjpe I., Fuster V., Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>.
- Chapman A., Bularga A., Mills N. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*. 2020;141:1733-1735. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-77.
- Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370:847-59.
- University of Liverpool. Evaluating the drug-drug interaction risk of experimental COVID-19 therapies. Disponible en: [https://www.covid19-druginteractions.org/rails/active\\_storage/blobs/eyJfcmFpbHMiOnsibWVzc2FnZSI6IkJBaHB-Fdz09liwiZkhwIjpuclJwXsLcJwXliOiJibG9iX2lk-In19-5739411482bbb0cad1060caf5d-9731441fdbe2/Covid\\_Metabolism\\_Web\\_2020\\_Apr03.pdf](https://www.covid19-druginteractions.org/rails/active_storage/blobs/eyJfcmFpbHMiOnsibWVzc2FnZSI6IkJBaHB-Fdz09liwiZkhwIjpuclJwXsLcJwXliOiJibG9iX2lk-In19-5739411482bbb0cad1060caf5d-9731441fdbe2/Covid_Metabolism_Web_2020_Apr03.pdf). Consultado 8 Abr 2020.
- Graffiti en un muro de la Ciudad de Quito. Ecuador.