



**UNIVERSIDAD EUROPEA
MIGUEL DE CERVANTES**

**COVID-19 Y TROMBOSIS.
AL FILO DE LO DESCONOCIDO**

DRA. M^a LOURDES DEL RIO SOLÁ

**LECCIÓN INAUGURAL DEL
CURSO ACADÉMICO 2020-2021**

VALLADOLID, 2020

**LECCIÓN INAUGURAL
CURSO ACADÉMICO 2020-2021**

**COVID Y TROMBOSIS.
AL FILO DE LO DESCONOCIDO**

Profesor Dra. M^a Lourdes del Río Solá

Pronunciada el 2 de octubre de 2020



Mª LOURDES DEL RÍO SOLÁ

Doctor por la Universidad de Valladolid y Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid.

Especialista en Angiología y Cirugía Vascul. Jefe de Unidad en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascul del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

European Board of Vascular Surgery.

Profesor de Patología General, Patología Quirúrgica y Afecciones Médicas y Geriátricas en la Universidad Europea Miguel de Cervantes (UEMC).

Profesor en el Programa de Doctorado en Investigación en Actividad Física y Salud en Poblaciones Especiales.

Profesor Asociado en la Facultad de Ciencias de la Salud (Grado de Medicina) de la Universidad de Valladolid.

Profesor en el Máster en impresión 3d y fabricación avanzada (MIFA).

Doctor acreditado como Profesor contratado Doctor y como Profesor de Universidad Privada por la Agencia para la Calidad del Sistema Universitario de Castilla y León (ACSUCyL).

Académico Corresponsal de la Real Academia de Medicina de Valladolid.

Máster en Gestión Sanitaria por la Universidad de Barcelona.

Diplomado postgrado en Diplomatura en Estadística en Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Máster en Dirección y Administración de Empresas (MBA) por la Universidad Europea Miguel de Cervantes.

Cursando Máster en Dirección en Marketing Digital en la Universidad Europea Miguel de Cervantes.

Coordinador de Formación Continua en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Presidente de la Comisión de Seguridad del Paciente en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Presidente de la Unidad Funcional de Riesgos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Miembro de la Comisión de Docencia de Atención Especializada y Atención Primaria.

Miembro del Comité Científico de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul.

Miembro del Comité Científico del Capítulo de Flebología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul.

Miembro de la Junta Directiva del Capítulo de Cirugía Endovascular de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul. Vocalía de Radioprotección.

Agente de calidad en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Responsable del Sistema de Calidad ISO 9001 en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascul en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Responsable de la implantación del sistema ISO 9001 en la Unidad de Formación Continuada del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Gestor de Riesgos en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Gestor de Riesgos en el área quirúrgica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

13 premios de investigación. Investigador principal en 6 proyectos de investigación de financiación competitiva.

Autor de 6 libros, 89 capítulos de libros, 137 artículos en revistas y 74 ponencias.

Autora: Dra. Mª Lourdes del Río Solá

Título: COVID-19 y trombosis. Al filo de lo desconocido

Colección Lidera, nº 25

ISBN: 978-84-120614-4-4

DL: VA 502-2020

Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad Europea Miguel de Cervantes (UEMC)

Imprime: Gráficas Lafalpoo

A MI FAMILIA Y AMIGOS.

Saber no es suficiente; tenemos que aplicarlo.
Tener voluntad no es suficiente: tenemos que implementarla.

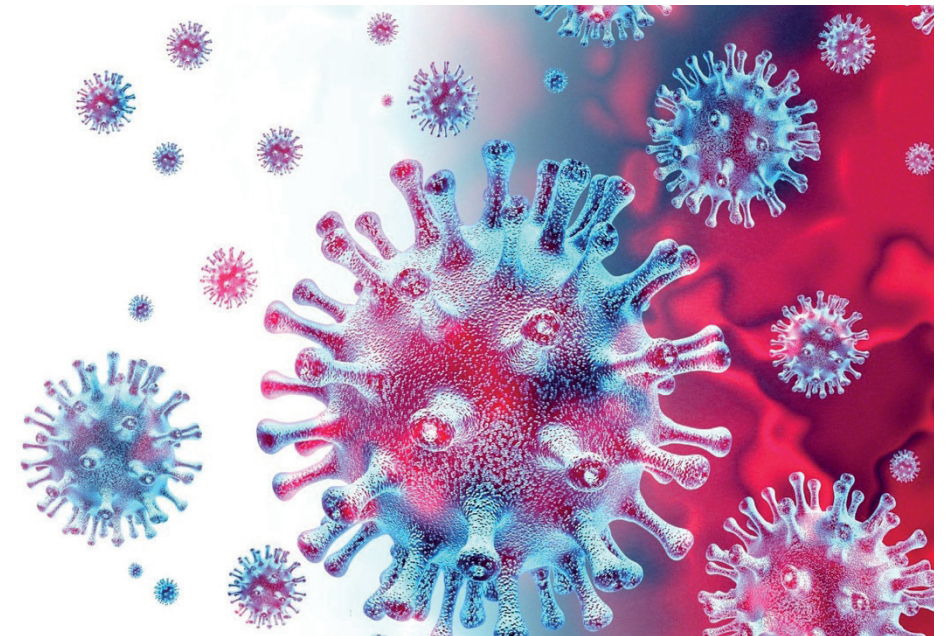
Goethe

COVID Y TROMBOSIS. AL FILO DE LO DESCONOCIDO

RESUMEN	17
ABSTRACT	18
ANTECEDENTES	19
EL VIRUS:	21
1. CLASIFICACIÓN Y ORIGEN	21
El virus	21
Transmisión	23
Factores de riesgo.....	25
Patogénesis y respuesta inmune	24
2. SINTOMATOLOGÍA.....	29
3. COMPLICACIONES	33
4. DIAGNÓSTICO.....	34
Resultados de las pruebas de laboratorio.....	34
Resultados de la radiología	34
Estudio molecular del método 2019-nCoV	36
5. FALSO-NEGATIVO Y FALSO-POSITIVO EN EL DIAGNÓSTICO	43
6. PRONÓSTICO.....	44
Tasa de letalidad	
7. TRATAMIENTO	48
8. ESTRATEGIAS DE CONTROL Y PREVENCIÓN.....	50
9. BIBLIOGRAFÍA.....	52
COAGULOPATÍA INDUCIDA POR SEPSIS Y LA COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA.....	57
1. INTRODUCCIÓN	57
2. DIAGNÓSTICO DE CID Y SIC ASOCIADOS A SEPSIS.....	58
2.1 Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia CID (ISTH CID).....	58
2.2 Coagulopatía inducida por sepsis (SIC)	60
3. TRATAMIENTO PARA CID Y SIC	62
3.1 Heparina no fraccionada (UFH) y heparina de bajo peso molecular (LMWH)	62
3.2 Antitrombina.....	63
3.3 Trombomodulina	64
4. GANGRENA PERIFÉRICA SIMÉTRICA.....	64
5. BIBLIOGRAFÍA.....	65

COAGULOPATÍA EN COVID-19.....	69
1. INTRODUCCIÓN	69
2. ALTERACIÓN DE LA COAGULACIÓN EN EL COVID-19.....	72
3. MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS	75
4. MARCADORES DE COAGULACIÓN EN LA ADMISIÓN.....	76
5. MARCADORES DE COAGULACIÓN DE SEGUIMIENTO	79
6. BIBLIOGRAFÍA.....	79
LA COAGULACIÓN DE LA SANGRE EN LA INMUNOTROMBOSIS: EN LA PRIMERA LÍNEA DE LA INMUNIDAD INTRAVASCULAR	83
1. INTRODUCCIÓN: LA INMUNOTROMBOSIS, UN ANTIGUO Y CONSERVADO MECANISMO DE DEFENSA DEL HUÉSPED	83
2. LA CASCADA DE COAGULACIÓN	84
3. ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS REDES DE FIBRINA	86
4. LA PLAQUETA MULTIFUNCIÓN - UN REGULADOR CLAVE DE LA INMUNOTROMBOSIS	88
5. LEUCOCITOS - INICIADORES Y PROPAGADORES DE LA COAGULACIÓN	90
6. INMUNOTROMBOSIS - UN ARMA DE DOBLE FILO: DEFENSA INMUNOLÓGICA CONTRA EL DAÑO DEL HUÉSPED.	91
7. BIBLIOGRAFÍA.....	
INMUNOTROMBOSIS EN EL COVID-19.....	101
BIBLIOGRAFÍA.....	104
TRATAMIENTO DE LA ALTERACIÓN DE LA COAGULACIÓN	107
1. MONITORIZACIÓN DE LA COAGULACIÓN	107
2. PROFILAXIS DE LA ETEV.....	108
3. TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS MICROVASCULAR	109
4. PREVENCIÓN DE LA TROMBOSIS MICROVASCULAR.....	111
5. INDICACIONES CLÍNICAS PARA LA ANTICOAGULACIÓN TERAPÉUTICA.....	111
6. BIBLIOGRAFÍA.....	114
DESPEDIDA.....	119

COVID Y TROMBOSIS.
AL FILO DE LOS DESCONOCIDO



Permítanme que mis primeras palabras de hoy sean de agradecimiento.

Agradezco a nuestro actual Rector, el Sr. Rector Magfco, Dr. David García López, y a la ex Rectora Dra. Dña. Imelda Rodríguez Escanciano, por haber depositado en mí la confianza de impartir la Lección Inaugural del Curso Académico 2020-2021.

Agradezco a la Universidad Europea Miguel de Cervantes por brindarme todos los recursos y herramientas necesarias para desarrollar mi vertiente docente e investigadora. No podría ser realidad sin su incondicional ayuda.

Gracias a mis compañeros de la Universidad Europea Miguel de Cervantes y mi familia, por su apoyo constante aún cuando mis ánimos han decaído. En especial, quiero hacer mención al Dr. Alejandro Santos Lozano, fuente inagotable para renovar las energías.

Es para mí un honor y una gran responsabilidad representar al excelente claustro de profesores/as de la Universidad Europea Miguel de Cervantes y espero cumplir las expectativas que cada uno de ustedes se merecen.

Muchas gracias a todos.

Mi triple perfil como médico, docente e investigador es quizá el responsable de que hoy tenga el honor y la oportunidad de estar delante de ustedes.

Mi especialidad de Angiología y Cirugía Vascular me da la oportunidad de desarrollar mi actividad asistencial en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, al igual que me permite impartir las asignaturas de Patología General y Patología Quirúrgica en el Grado de Odontología y la asignatura de Afecciones Médicas y Geriátricas en el Grado de Terapia Ocupacional.

Es una especialidad joven con gran implicación en la sociedad por la prevalencia y la gravedad de los problemas que resuelve, que ofrece la posibilidad de seguir avanzando en el conocimiento de la patología a través de la investigación.

Cuando los profesores y los alumnos nos reunimos por primera vez en el aula lo hacemos para conquistar el futuro.

El objetivo es que el nuevo curso sea un acto de creación, cuya meta sea poner la energía vital en debates formales y discusiones informales sobre el conocimiento al servicio de la instauración de un escenario educativo que estimule de forma personal y profesional de los alumnos.

Comenzamos un año académico diferente caracterizado por un entorno educativo distinto, en donde las herramientas digitales y la ciberrealidad están incuestionablemente presentes, formando siempre parte del sistema docente.

Indudablemente, el espacio digital constituye un elemento importante de la calidad de una institución universitaria, pero el primer componente del valor de una universidad es la calidad de las relaciones entre las personas, que permiten generar estímulos en un mundo compartido.

La razón por la que este curso académico se inaugura con un perfil distinto no es otra que la actual pandemia causada por el virus SARS-CoV-2.

Si algo caracteriza esta situación es la imprevisibilidad y la dificultad para establecer un escenario a futuro, y para enmarcar y entender el presente.

A lo largo de la historia, la humanidad ha sufrido numerosas pandemias, y todas ellas han tenido como consecuencia, más allá del coste en vidas humanas y las implicaciones sanitarias, un impacto tanto en la forma de vida como en la economía y, como consecuencia de esto último, en el equilibrio global.

La determinación del origen del virus es un tema espinoso, difícil y complicado y, probablemente, algo que jamás sabremos. Entre otras cosas, por las implicaciones que tendría reconocer que su procedencia no fuera completamente responsabilidad de la naturaleza. Pero este asunto, en el punto en que nos encontramos, es casi el menos importante. Lo que cuenta es que ya está aquí, los efectos que está provocando y los que va a provocar.

Es interesante, para enmarcar la situación y llevarnos al planteamiento de los posibles escenarios que habremos de enfrentar, realizar una relación de hechos objetivos: El virus causante de la COVID-19 tiene su origen en China, concretamente en la provincia de Hubei, cuya capital es Wuhan. La población de dicha provincia es de algo más de 60 millones de habitantes. China, durante las últimas dos décadas ha sido asimismo el origen de virus similares como el SARS.

En dicha ciudad se encuentra uno de los laboratorios con el nivel más alto de bioseguridad del mundo. Su origen se remonta a 2017 y, con su creación, China conseguía convertirse en uno de los países con capacidad para la investigación y empleo de la tecnología necesaria para combatir virus como el Ébola.

Los médicos, expertos e investigadores estamos atónitos e incluso confundidos con la variedad de síntomas y consecuencias que desata la COVID-19 en los pacientes.

Cada día se confirma que se sabe muy poco de la enfermedad. Es más que una neumonía grave, es una enfermedad que ataca diversos órganos y además deja secuelas.

Una de las afectaciones más importantes que provoca en la alteración de la homeostasia, uno de los principales sistemas de defensa de nuestro organismo. Alterando la homeostasia, el individuo entra en un proceso extremadamente grave con riesgo de mortalidad.

Entender cómo el COVID-19 es capaz de activar la inflamación y provocar el desarrollo de trombos será el objetivo de la presente Lección Inaugural.

COVID Y TROMBOSIS. AL FILO DE LOS DESCONOCIDO

RESUMEN

La infección inducida por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARVS CoV-2), enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19) puede asociarse con una coagulopatía. Este hecho va ligado a un estado de inflamación crónica ligada a la infección vírica.

La falta de inmunidad previa a la COVID-19 ha dado lugar a un gran número de pacientes infectados en todo el mundo, una enfermedad con graves complicaciones cuyo tratamiento sigue siendo incierto.

Los pulmones son el órgano diana de COVID-19. Los pacientes desarrollan una lesión pulmonar aguda que puede evolucionar hacia una insuficiencia respiratoria, aunque también puede producirse una afectación multiorgánica.

La coagulopatía inicial de COVID-19 se presenta con una prominente elevación del dímero D y de los productos de degradación de la fibrina/fibrinógeno, mientras que las anomalías de otros parámetros que indican el estado de la coagulación en nuestro organismo como el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina y el recuento de plaquetas son relativamente poco frecuentes en las presentaciones iniciales de la infección.

Es por este motivo, que ante la infección por SARVSCoV-2 se deben monitorizar los niveles plasmáticos de Dímero D y fibrinógeno, para comprobar la alteración de la coagulación en el contexto de la enfermedad.

La coagulopatía asociada a COVID-19 en pacientes críticos se debe tratar siguiendo las pautas para pacientes hospitalizados en unidades de cuidados críticos con CID o sepsis de otro origen: profilaxis tromboembólica y cuidados de apoyo para aquellos con coagulopatía inducida por la sepsis o CID.

Esta coagulopatía asociada a COVID-19, no se ha asociado a manifestaciones hemorrágicas, ni siquiera en los pacientes con CID.

ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARVS CoV-2), coronavirus 2019 (COVID-19) induced infection may be associated with coagulopathy. This is linked to a state of chronic inflammation linked to the viral infection.

The lack of prior immunity to COVID-19 has resulted in a large number of infected patients worldwide, a disease with serious complications whose treatment remains uncertain.

The lungs are the target organ of COVID-19. Patients develop an acute lung lesion that may progress to respiratory failure, although multi-organ involvement may also occur.

Initial coagulopathy of COVID-19 presents with a prominent elevation of D-dimer and fibrinogen/fibrinogen degradation products, while abnormalities of other parameters indicating the state of coagulation in our body such as prothrombin time, partial thromboplastin time and platelet count are relatively rare in initial presentations of the infection.

For this reason, plasma levels of D-dimer and fibrinogen must be monitored in the event of SARVSCoV-2 infection, to check the alteration of coagulation in the context of the disease.

Coagulopathy associated with COVID-19 in critical patients should be treated following the guidelines for patients hospitalized in critical care units with DIC or sepsis of another origin: thromboembolic prophylaxis and supportive care for those with sepsis-induced coagulopathy or DIC.

This coagulopathy associated with COVID-19 has not been associated with hemorrhagic manifestations, even in patients with DIC.

ANTECEDENTES

La pandemia de la enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19) nos ha asediado con su implacable afectación mundial y su alta morbi-mortalidad. Se han notificado más de 3,4 millones de casos de COVID-19 en todo el mundo, con más de 242.000 muertes [1]. Aunque los informes iniciales son importantes, las tasas de eventos actuales siguen cambiando en función de múltiples factores que incluyen el aumento de la disponibilidad de pruebas, el sesgo de selección con una representación excesiva de pacientes en estado crítico y otras variables para las que no se controla.

El 31 de diciembre de 2019, la Autoridad Sanitaria de China alertó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a varios casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei en China central. Los casos se habían notificado desde el 8 de diciembre de 2019, y muchos pacientes trabajaban o vivían en los alrededores del hospital local de Huanan, en un mercado mayorista de mariscos, aunque otros casos tempranos no tuvieron exposición a este mercado [2].

El 7 de enero, un nuevo coronavirus, originalmente abreviado como 2019-nCoV por la OMS, fue identificado del exudado faríngeo de un paciente [3]. El 12 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recibió el genoma secuenciado del nuevo virus causante de una enfermedad y lo nombró temporalmente 2019-nCoV, del inglés 2019-novel coronavirus (nuevo coronavirus). Posteriormente rebautizado como coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) por el Grupo de Estudio de Coronavirus [4]. El 11 de febrero de 2020, la OMS anunció que COVID-19 sería el nombre oficial de la enfermedad. El nombre es un acrónimo de "Coronavirus Disease 2019" (enfermedad por coronavirus 2019, en español). Se procuró que el nombre no contuviera nombres de personas o referencias a ningún lugar, especie animal, tipo de comida, industria, cultura o grupo de personas, en línea con las recomendaciones internacionales, para evitar que hubiera estigmatización contra algún colectivo.

A partir del 30 de enero, 7736 confirmados y se habían notificado 12.167 casos sospechosos en China y se habían detectado 82 casos confirmados en otros 18 países [5]. Ese mismo día, la OMS declaró que el brote de SARS-CoV-2 como una Emergencia de Salud Pública de Interés Internacional (PHEIC) [5].

Según la Comisión Nacional de Salud de China, la tasa de mortalidad entre los casos confirmados en China fue del 2,1% en febrero [6] y la tasa de mortalidad fue del 0,2% entre los casos fuera de China. Entre los pacientes admitidos en los hospitales, la tasa de mortalidad varió entre el 11% y el 15% [8, 9].

COVID-19 es moderadamente infeccioso con una tasa de mortalidad relativamente alta.

EL VIRUS:

1. CLASIFICACIÓN Y ORIGEN

El virus

El SARS-CoV-2 es un miembro de la familia Coronaviridae y el orden Nidovirales.

La familia consiste en dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae y los miembros de la subfamilia Coronavirinae se subdividen en cuatro géneros:

- a) El alfacoronavirus contiene el coronavirus humano (HCoV)-229E y HCoV-NL63;
- b) El betacoronavirus incluye el HCoV-OC43, el virus coronario humano del síndrome respiratorio agudo (SARS-HCoV), HCoV-HKU1, y Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV);
- c) El virus de los mamíferos incluye los virus de las ballenas y las aves y;
- d) El deltacoronavirus incluye virus aislados de cerdos y aves [10].

El SARS-CoV-2 pertenece al Betacoronavirus junto con dos altamente virus patógenos, SARS-CoV y MERS-CoV. El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de una sola hebra envuelto y con sentido positivo (+ssRNA) [11].

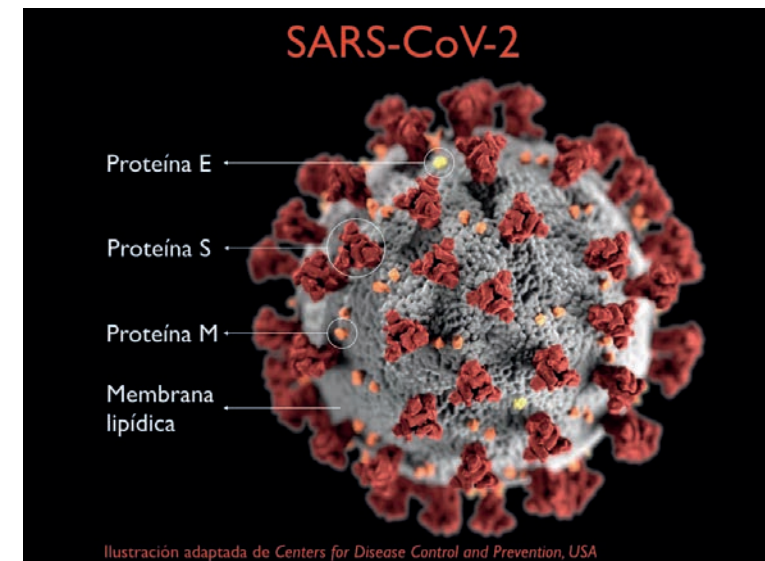


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 se considera un nuevo virus Betacoronavirus que infecta a los humanos [10]. El análisis filogenético del genoma del SARS-CoV-2 indica que el virus está estrechamente relacionado (con un 88% de identidad) con dos coronavirus similares al SARS, derivados de murciélagos, recogidos en 2018 en el este de China (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21) y genéticamente distinto del SARS-CoV (con un 79% de similitud) y el MERS-CoV [12]. Usando las secuencias del genoma del SARS-CoV-2, RaTG13, y SARS-CoV [13], un estudio posterior encontró que el virus está más relacionado a BatCoV RaTG13, un coronavirus de murciélago que fue detectado previamente en *Rhinolophus affinis* de la provincia de Yunnan, con un 96,2% en total identidad de la secuencia del genoma [13].

Un estudio encontró que no hay evidencia de eventos de recombinación detectados en el genoma del SARS-CoV-2 de otros virus procedentes de murciélagos como el BatCoV RaTG13, el SARSCoV y el SARSr-CoV [13]. En conjunto, estos resultados sugieren que los murciélagos podrían ser el huésped original de este virus [12, 13].

Sin embargo, se necesita un estudio para dilucidar si algún huésped intermedio ha facilitado la transmisión del virus a humanos. Es poco probable que los murciélagos sean el animal directamente responsable de la transmisión del virus a los humanos por varias razones [12]:

- 1) había varios animales no acuáticos (incluyendo mamíferos) disponible para su compra en el Mercado Mayorista de Mariscos de Huanan pero no se vendieron o encontraron murciélagos;
- 2) el SARS-CoV-2 y sus parientes cercanos, el batSL-CoVZC45 y el bat-SL-CoVZXC21, tienen una rama relativamente larga (identidad de la secuencia de menos del 90%), lo que sugiere que esos virus son no son antepasados directos del SARS-CoV-2; y
- 3) en otros coronavirus donde el murciélago es el reservorio natural como el SARS-CoV y el MERS-CoV, otros animales han actuado como huéspedes intermedios (civets y posiblemente camellos, respectivamente).

Sin embargo, los murciélagos no siempre necesitan un huésped intermediario para transmitir virus a los humanos. Por ejemplo, El virus Nipah en Bangladesh se transmite a través de la muda de murciélagos en savia de palmera datilera en bruto [14].

Transmisión

El papel del Mercado Mayorista de Mariscos de Huanan en la propagación de enfermedades no está claro. Muchos de los primeros casos de COVID-19 estaban vinculados a este mercado, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 se transmitió desde de animales a humanos [15]. Sin embargo, un estudio genómico ha proporcionado pruebas de que el virus fue introducido por otro, pero ubicación desconocida, en el mercado donde se propagó más rápidamente, aunque la transmisión de persona a persona puede haber ocurrido antes [16].

Los grupos de familiares y trabajadores médicos infectados han confirmado la presencia de la transmisión de persona a persona [17]. Después del 1 de enero, menos del 10% de los pacientes tuvieron exposición al mercado y más del 70% no tuvieron exposición al mercado [15]. Se cree que la transmisión de persona a persona ocurre entre contactos cercanos principalmente a través de gotas respiratorias producidas cuando una persona infectada tose o estornuda. Los fómites pueden ser una gran fuente de transmisión, ya que se ha descubierto que el SARS-CoV persiste en superficies de hasta 96 h [18] y otros coronavirus hasta 9 días [19].

La transmisión desde pacientes asintomáticos es controvertida.

Un estudio más reciente publicado el 21 de febrero también defendía la transmisión asintomática [20], pero cualquier estudio de este tipo podría estar limitado por errores en los síntomas autoinformados o el contacto con otros casos y fómites.

Los hallazgos sobre las características de las enfermedades están cambiando rápidamente y sujetos a un sesgo de selección. Un estudio indicó que el periodo de incubación fue de 5,2 días (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]: 4,1-7,0) [13]. Pero posteriormente se ha evidenciado que puede llegar a ser de hasta 19 o 24 días [21,22], aunque las definiciones de los casos se basan típicamente en un período de 14 días [23].

El número básico de reproducción (R_0) mide el número promedio de infecciones que podrían resultar de un individuo infectado en una población totalmente susceptible [24]. Estudios de brotes anteriores encontraron que R_0 era 2.7 para el SARS [25] y 2.4 para la pandemia H1N1 de 2009 influenza [26]. En un estudio se estimó que esa gripe reproductiva básica El número (R_0) fue 2.2 (95% CI: 1.4-3.9) [13]. Sin embargo, más adelante en un análisis adicional de 12 estudios disponibles se encontró que el R_0 era 3.28 [26].

En el embarazo, un estudio de nueve mujeres embarazadas que desarrollaron COVID-19 en la última etapa del embarazo sugirió que COVID-19 no condujo a síntomas sustancialmente peores que en las personas no embarazadas y no hay pruebas de que la infección intrauterina causada por la transmisión [27].

En el ámbito hospitalario, un estudio con 138 COVID-19 sugirió que la transmisión del SARS-CoV-2 asociada a un hospital se produjo en 41% de los pacientes [28]. Además, otro estudio sobre 425 pacientes encontró que la proporción de casos en los trabajadores de la salud aumentaba gradualmente con el tiempo [15].

Fuera de China, al 12 de febrero de 2020, había 441 casos confirmados de COVID-19 notificados en 24 países [7], de los cuales el primer caso de importación se notificó en Tailandia el 13 de enero, 2020 [7, 29]. Entre esos países, 11 países han comunicado transmisión local con el mayor número de casos notificados en Singapur con 47 casos confirmados [7].

¿Cómo se transmite el coronavirus?

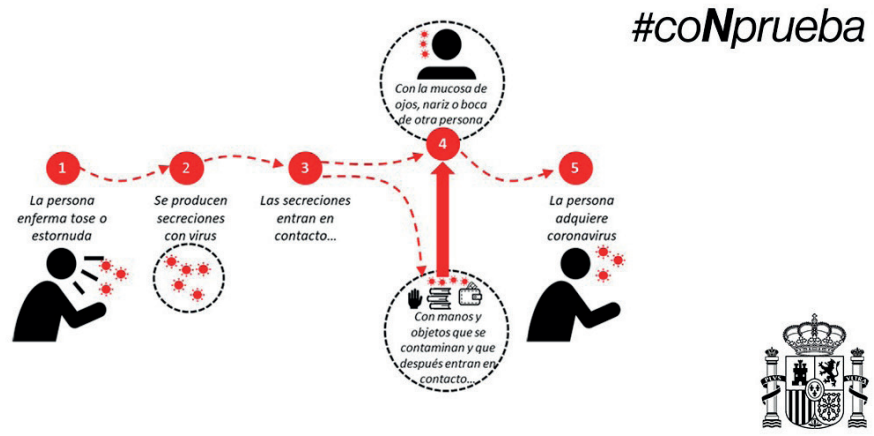


Figura 2. Transmisión de SARS-CoV-2

Factores de riesgo

La incidencia de la infección por SARS-CoV-2 se observa con mayor frecuencia en los pacientes varones adultos con la edad media de los pacientes fue entre 34 y 59 años [8, 20, 28]. El SARS-CoV-2 es también más que probablemente infecten a personas con comorbilidades crónicas como enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y diabetes [9]. La proporción de casos graves más elevada se produce en adultos ≥ 60 años, y en aquellos con ciertas condiciones subyacentes, como las cardiovasculares y enfermedades cerebrovasculares y diabetes [20,28]. Las manifestaciones severas pueden también estar asociadas con coinfecciones de bacterias y hongos [9].

Se han reportado menos casos de COVID-19 en niños menores de 15 años [8, 20,28]. En un estudio de 425 pacientes de COVID-19 en Wuhan, publicado el 29 de enero, no hubo casos en niños menores de 15 años [15, 30]. Sin embargo, 28 niños se han reportado pacientes para enero de 2020 [31]. Las características clínicas de los pacientes pediátricos infectados varían, pero la mayoría han tenido leves síntomas sin fiebre o neumonía, y tener un buen pronóstico [31]. En resumen, los niños pueden tener menos probabilidades de estar infectados o, si están infectados, presentan manifestaciones más leves que los adultos; por lo tanto, es posible que sus padres no buscarán un tratamiento que lleve a subestimar la incidencia de COVID-19 en este grupo de edad.

Patogénesis y respuesta inmune

Como la mayoría de los otros miembros de la familia de los coronavirus, el Betacoronavirus exhibe una alta especificidad de especies, pero una sutil genética los cambios pueden alterar significativamente su tropismo tisular, el rango del huésped, y la patogenicidad.

Un ejemplo sorprendente de la adaptabilidad de estos es la aparición de enfermedades zoonóticas mortales en la historia de la humanidad causadas por el SARS-CoV [32] y el MERS-CoV [33]. En ambos virus, los murciélagos servían como la reserva natural y los humanos eran el anfitrión terminal, con la civeta de palma y el camello dromedario como huésped intermediario del SARS-CoV y del MERS-CoV, respectivamente [34, 35].

Debido al potencial pandémico del SARSCoV-2, la vigilancia cuidadosa es inmensamente importante para monitorizar la futura adaptación del huésped, la evolución viral, la infectividad, la transmisibilidad, y la patogenicidad.

La gama de huéspedes de un virus está gobernada por múltiples interacciones, incluyendo la interacción con los receptores. El pico de la envoltura (S), el dominio de unión de los receptores de proteínas del SARS-CoV-2, se ha mostrado estructuralmente similar al del SARS-CoV, a pesar de la variación de los aminoácidos en algunos residuos clave [10]. Un análisis estructural más extenso sugiere firmemente que el SARS-CoV-2 puede utilizar el receptor del huésped la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para entrar en las células [36], el mismo receptor que facilita el SARS-CoV para infectar el epitelio de las vías respiratorias y los neumocitos alveolares de tipo 2 (AT2), células pulmonares que sintetizan el surfactante pulmonar [37].

En general, la proteína de punta del coronavirus se divide en el dominio S1 y S2, en el que S1 es responsable de la unión de los receptores y el dominio S2 es responsable de fusión de la membrana celular [12]. El dominio S1 del SARS-CoV y el SARSCoV-2 comparten alrededor de 50 aminoácidos conservados, mientras que la mayoría de los virus derivados de murciélagos mostraron más variación [12]. Además, identificación de varios residuos clave (Gln493 yAsn501) que rigen la unión del dominio de unión del receptor del SARS-CoV-2 con el ACE2 apoyan además que el SARS-CoV-2 ha adquirido capacidad para la transmisión de persona a persona [36]. Aunque, la secuencia de la proteína de punta de la unión del receptor SARS-CoV-2 es más similar a la del SARSCoV, a nivel de todo el genoma el SARS-CoV-2 está más estrechamente relacionado a bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21 [12].

Sin embargo, el reconocimiento del receptor no es el único determinante de especificidad de la especie. Inmediatamente después de unirse a su receptor, el SARS-CoV-2 entra en las células huéspedes donde se encuentran con la respuesta inmune innata.

Con el fin de infectar productivamente el nuevo huésped, el SARS-CoV-2 debe ser capaz de inhibir o evadir al huésped innato señalización inmunológica. Sin embargo, se desconoce en gran medida cómo el SARSCoV-2 logra evadir la respuesta inmunológica y conducir a la patogénesis.

Dado que COVID-19 y SARS tienen características clínicas similares [8], el SARS-CoV-2 puede tener un mecanismo de patogénesis similar al del SARSCoV.

En respuesta a las infecciones de SARS-CoV, el interferón de tipo I (IFN) induce la expresión de los genes estimulados por IFN (ISG) a inhibir la replicación viral. Para superar esta actividad antiviral, el SARSCoV codifica al menos 8 antagonistas virales que modulan la inducción del IFN y las citoquinas y evitan la función de efector ISG [38].

La respuesta del sistema inmunológico del huésped a la infección viral mediando la inflamación y la actividad antiviral celular es crítica para inhibir la replicación y la diseminación del virus. Sin embargo, el exceso de una respuesta inmune junto con los efectos líticos del virus en las células huésped dan lugar a su patogénesis.

Los estudios han demostrado que los pacientes que sufren de neumonía severa, con fiebre y tos seca como síntomas comunes al comienzo de la enfermedad [8, 9]. Algunos pacientes progresaron rápidamente hacia el Síndrome de Estrés Respiratorio Agudo (SDRA) y el shock séptico, que fue finalmente seguido de un fallo multiorgánico, de los cuales fallecieron el 10% [9].

La progresión del SDRA y el extenso daño pulmonar en COVID-19 son otros indicios de que el ACE2 podría ser una vía de entrada para el SARS-CoV-2 ya que esta enzima se haya muy presente en los cilios de las células del epitelio de las vías respiratorias y las células alveolares de tipo II (responsables de la síntesis del surfactante pulmonar) en los humanos [39].

Los pacientes con SARS y COVID-19 tienen patrones similares de daño inflamatorio. En el suero de los pacientes diagnosticados con SARS, hay un aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina (IL)-1, IL6, IL12, interferón gamma (IFN), IFN-proteína 10 inducida (IP10), proteínas inflamatorias de los macrófagos 1A (MIP1A) y la proteína 1 del quimiotáctica de monocitos (MCP1), que se asocian con la inflamación pulmonar y con grave daño pulmonar [40].

Del mismo modo, los pacientes infectados con SARS-CoV-2 se informa de que tienen niveles plasmáticos más elevados de citoquinas proinflamatorias incluyendo IL1, IL-2, IL7, TNF-, GSCF, MCP1 [8].

Es importante que los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) tienen un nivel significativamente más alto de GSCF, IP10, MCP1, y TNF que los pacientes que no están en la UCI, lo que sugiere que una tormenta de citoquinas que podría ser una causa subyacente de la gravedad de la enfermedad [8]. Inesperadamente, las citoquinas antiinflamatorias como la IL10 y la IL4 también fueron aumento de los pacientes [8], lo cual no es un fenómeno común para una infección viral en fase aguda. Otro hallazgo interesante, como explicado anteriormente, fue que el SARS-CoV-2 ha demostrado infectar preferentemente a los varones adultos mayores con casos raros reportados en niños [8, 9]. La misma tendencia se observó en los modelos de primates del SARS-CoV donde se encontró que el virus tenía más probabilidades de infectar a Cynomolgus de edad avanzada macaco que los adultos jóvenes [41]. Es necesario realizar más estudios para identificar los factores de virulencia y los genes huéspedes del SARS-CoV-2 que permite que el virus cruce la barrera específica de la especie y causan enfermedad letal en los humanos.

2. SINTOMATOLOGÍA

Las personas infectadas pueden estar asintomáticas o presentar un cortejo de síntomas que oscilan desde leves a muy graves, entre ellos fiebre, disnea y tos seca. La diarrea y otros síntomas de rinofaringe, como estornudos, rinorrea, faringitis, son menos frecuentes [8]. Aunque las personas de avanzada edad son más vulnerables a la enfermedad, los jóvenes también pueden tener complicaciones e incluso llegar a la muerte por el virus [42].

Los síntomas de la COVID-19 son inespecíficos y su presentación, según la OMS, puede incluso carecer de síntomas (asintomático). En base a una muestra estadística de 55.924 casos confirmados por laboratorio, la frecuencia de presentación de los síntomas en la población china es la presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Síntomas más frecuentes de la enfermedad COVID-19.

Síntoma presente	Frecuencia (%)
Fiebre	87,9
Tos seca	67,7
Fatiga	38,1
Producción de esputo	33,4
Disnea	18,6
Mialgias o artralgias	14,8
Dolor faríngeo	13,9
Cefalea	13,6
Escalofríos	11,4
Náuseas o vómitos	5
Congestión nasal	4,8
Diarrea	3,7
Hemoptisis	0,9
Congestión conjuntival	0,8
Anosmia	

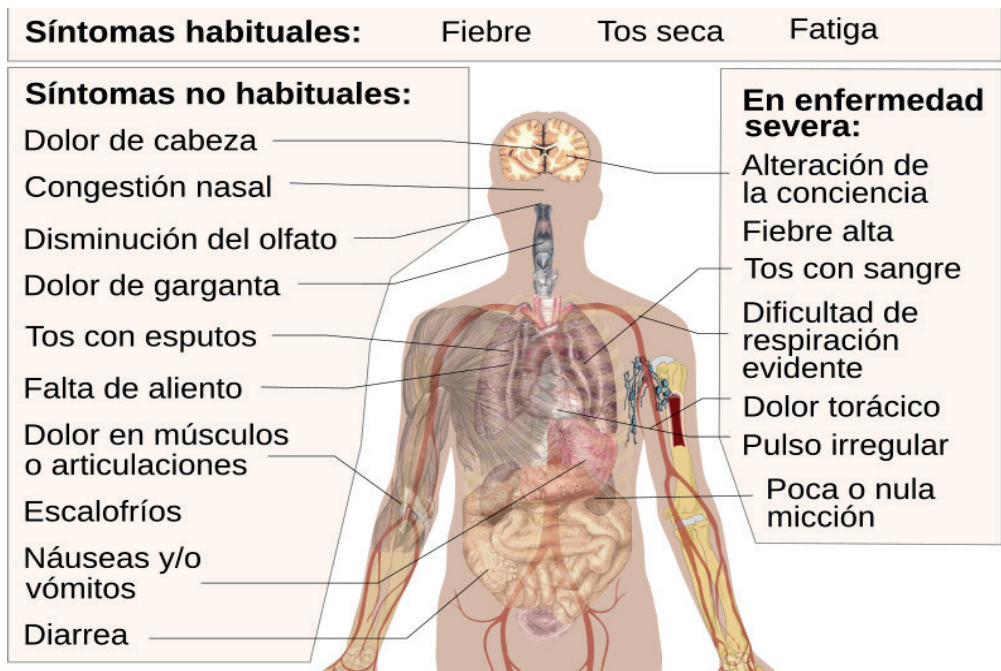


Figura 3. Síntomas más frecuentes de la enfermedad COVID-19.

El 80% de los pacientes diagnosticados tienen anosmia (pérdida completa del olfato) y el 88% presentan algún tipo de alteración del gusto [8].

Los síntomas más frecuentes son fiebre en el 90 % de los casos, malestar y tos seca en el 80 % de los casos, y dificultades respiratorias en el 20 % de los casos [3].

Los síntomas de las vías respiratorias superiores son notablemente infrecuentes [3].

Huang C et al [8] publicaron un estudio de los primeros 41 casos de pacientes con diagnóstico confirmado, desde el 16 de diciembre de 2019 al 2 de enero de 2020. De ellos, menos del 50% asociaban comorbilidad, como diabetes mellitus, hipertensión arterial y/o enfermedad cardiovascular. Los síntomas más comunes al inicio de la enfermedad fueron fiebre, tos seca

y mialgias o fatiga; los síntomas menos comunes fueron la expectoración productiva, cefalea, hemoptisis y diarrea. La disnea se desarrolló en el 55% de los pacientes con una mediana del tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el inicio de la sintomatología de 8 días. La linfopenia se presentó en el 63% de los pacientes. Todos los pacientes tuvieron neumonía con hallazgos anormales en la tomografía computerizada de tórax [43].

Se ha denominado COVID-19 grave a aquella situación patológica provocada por el virus SARS-CoV-2 que cursa una frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min, saturación de oxígeno <93%, PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg.

3. COMPLICACIONES

Las complicaciones más importantes de la infección son el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SARVS CoV-19) por neumonía bilateral, lesión cardíaca aguda (miocarditis), infección secundaria y fallo multiorgánico, que en ocasiones provocan la muerte [3].

En el proceso de investigación se ha encontrado unos niveles elevados de citoquinas en plasma en pacientes críticos, por lo que se ha asociado esta situación con la gravedad de la enfermedad [26].

Además, el COVID-19 puede predisponer a la enfermedad tromboembólica arterial y venosa debido a un proceso inflamatorio excesivo, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular diseminada (CID).

El conocimiento preciso de la aparición de complicaciones trombóticas en pacientes con COVID-19 es importante para realizar un tratamiento correcto en relación con dosis de heparina que se debe administrar a los pacientes, especialmente. A los pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos, que ya que éstos tienen un riesgo mayor.

En un estudio publicado el 11 de abril de 2020, se evidenció que había un 31% de complicaciones trombóticas en pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI [44].

Las causas más frecuentes de fallecimiento tras la infección por COVID-19 son la coagulopatía intravascular pulmonar generalizada, trombosis y hemorragia microvascular pulmonar (PIC), tromboembolismo arterial y venoso, incluidos infartos cerebrales, coagulopatía intravascular diseminada (CID), linfocitosis hemofagocítica secundaria, y síndrome disfuncional multiorgánico.

4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico constituye uno de los pilares fundamentales para el correcto manejo de los pacientes.

El diagnóstico se basa en la clínica, las pruebas de laboratorio, estudios radiología y los estudios de microbiología.

Ante una sospecha clínica, la OMS [23] recomienda que se descarten las causas más frecuentes de enfermedades respiratorias. Si el resultado es negativo, la muestra debe ser enviada a un laboratorio de microbiología para la detección del SARS-CoV-2.

Definición de caso sospecho, caso probable, caso confirmado según la OMS:

- 1.- **Caso sospechoso** de COVID-19 es aquella persona que tenga una infección respiratoria aguda severa (con fiebre y tos que requieran hospitalización) y sin ninguna otra etiología que explique completamente la presentación clínica y un historial de viajes o residencia en China durante los 14 días antes de la aparición de los síntomas; o que tenga, al menos uno de los siguientes síntomas en los 14 días anteriores a la aparición de los síntomas: contacto con un caso confirmado o probable de infección por el SARS-CoV-2 o trabajadores en un centro de atención médica donde hay pacientes SARS-CoV-2 positivos tratados.
- 2.- **Caso probable** son aquellos para los que las pruebas de SARS-CoV-2 no son concluyentes o que tienen resultado positivo utilizando una prueba de pan-coronavirus y sin pruebas de laboratorio de otros patógenos respiratorios.
- 3.- **Caso confirmado** es un paciente con una confirmación de laboratorio de la infección por SARS-CoV-2, independientemente de signos y síntomas clínicos.

Para los pacientes que cumplen con los criterios de diagnóstico para la prueba del SARS-CoV-2, el CDC recomienda la recogida de muestras de la parte superior las vías respiratorias (hisopo nasofaríngeo y orofaríngeo) y, si es posible, el tracto respiratorio inferior (esputo, aspirado traqueal, o lavado broncoalveolar) [45].

Resultados de las pruebas de laboratorio

Entre los pacientes de COVID-19, las alteraciones de las hematimetría y bioquímica sanguínea más frecuentes son la linfopenia [9, 20, 28], el tiempo prolongado de protrombina, y una deshidrogenasa láctica elevada [28]. Las alteraciones de las pruebas de laboratorio fueron más frecuentes en los pacientes de la UCI [8, 28]. Algunos pacientes describen alteraciones en los niveles plasmáticos de la enzima aspartato aminotransferasa, creatina quinasa, creatinina y proteína C reactiva [8, 20, 46]. La mayoría los pacientes han mostrado niveles normales de procalcitonina sérica [8, 20, 28]. Los pacientes de COVID-19 tienen altos niveles de IL1, IFN-, IP10, y MCP1 [8]. Los pacientes admitidos en la UCI tienden a tener una mayor concentración del factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), IP10, MCP1A, MIP1A, y TNF- [8].

Resultados de la radiología

Los resultados de la radiología pueden variar según la edad del paciente, la progresión de la enfermedad, el estado de inmunidad, la comorbilidad y el diagnóstico médico inicial [47].

La tomografía computarizada (TC) de tórax es una de las formas efectivas de detectar la infección viral en los individuos sospechosos, que puede ser especialmente útil en como método complementario a los métodos moleculares en aquellos pacientes sin síntomas clínicos, haciendo el diagnóstico más efectivo [48].

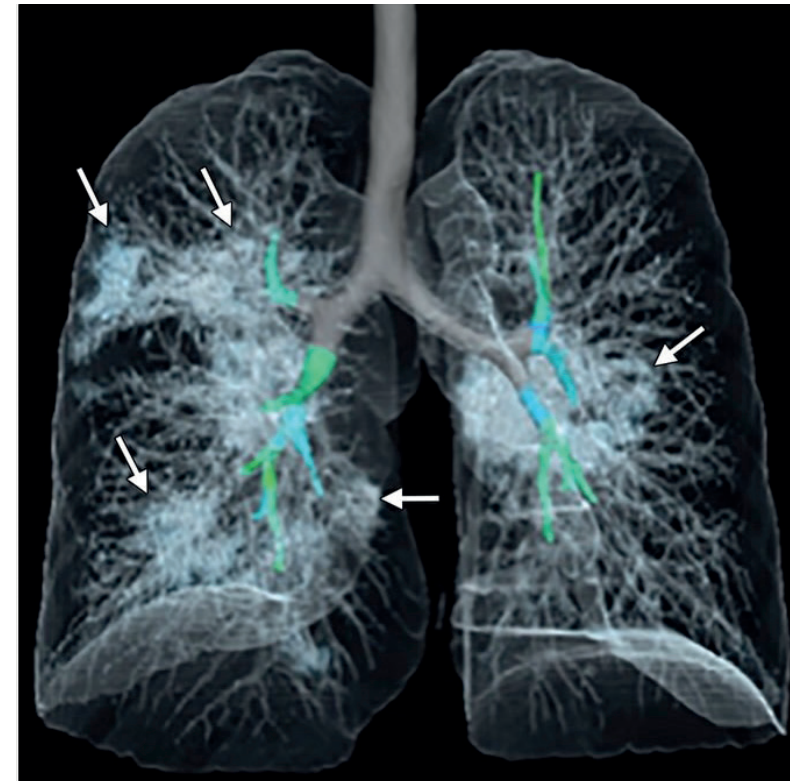
Las imágenes radiológicas de los pulmones de los pacientes con el virus del SARS-CoV-2 pueden proporcionar información completa sobre la gravedad de la infección.

Las alteraciones más frecuentes en el TC de los pacientes incluyen opacidades en vidrio esmerilado, consolidaciones, nódulos centrilobulares, distorsión arquitectónica, engrosamiento de la pared bronquial, agrandamiento vascular, bronquiectasia por tracción, reticulación, agrandamiento de los nódulos linfáticos intratorácicos y bandas subpleurales [49, 50].

El estudio realizado por Bernheim et al. [51] en TAC torácicas de 121 pacientes con SARS-CoV-2 confirmado mostró que el 60% de los pacientes tenían enfermedad pulmonar bilateral y el 10,7% de los pacientes sólo tenían

afectación del pulmón derecho y el 5,7% de los pacientes sólo tenían afectación del pulmón izquierdo. Las alteraciones más frecuentes de estos pacientes incluyen patrón de vidrio deslustrado, consolidación, engrosamiento de la pared bronquial y distribución periférica [51].

El SARS-CoV-2 puede infectar varios lóbulos pulmonares dependiendo de su gravedad. Por ejemplo, el estudio realizado por Chung y otros sobre 21 pacientes infectados con 2019- nCoV, mostró que el 5% de los pacientes tenía un lóbulo afectado, el 10% tenía dos lóbulos afectados, el 14% tenía tres lóbulos afectados, el 19% tenía cuatro lóbulos afectados y el 38% tenía los cinco lóbulos afectados [52]. En este estudio, el lóbulo superior derecho fue afectado en el 67% de los pacientes, el lóbulo medio derecho fue afectado en el 57%, el lóbulo inferior derecho fue afectado en el 76%, el lóbulo superior izquierdo fue afectado en el 67% y el lóbulo inferior izquierdo fue afectado en el 67% de los pacientes y la tasa de enfermedad pulmonar bilateral fue más que unilateral.



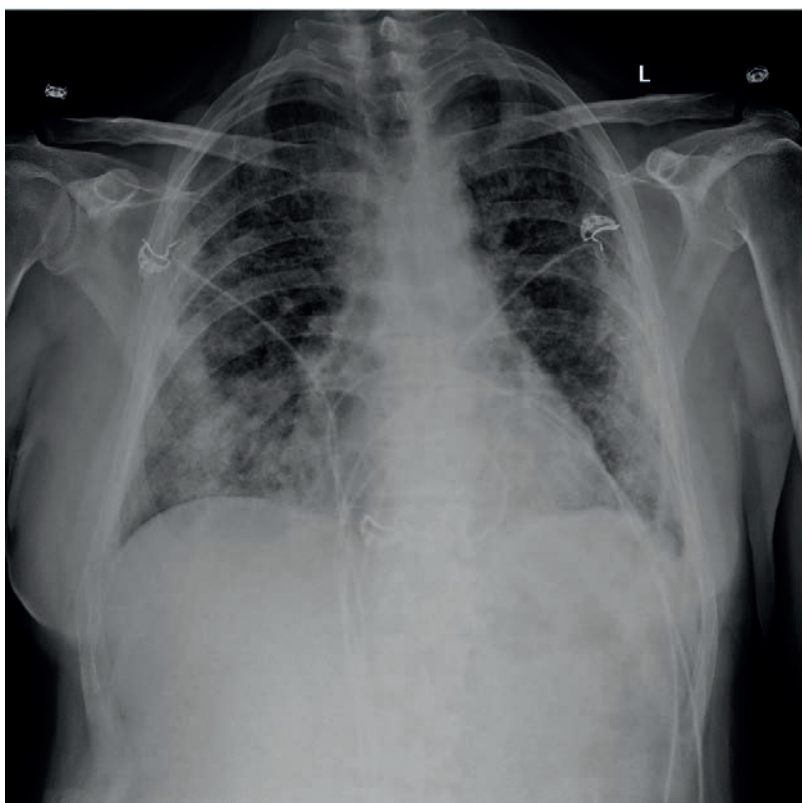


Imagen por tomografía computarizada de una neumonía en ambos pulmones provocada por la COVID-19

Estudio molecular del método 2019-nCoV



Material de laboratorio necesario para la realización de PCR en tiempo real, una técnica para el diagnóstico de la infección.

El 5 de enero de 2020, un equipo del Centro Clínico de Sanidad Pública de Shanghái consiguió secuenciar el ARN del nuevo virus. Este hecho permitió a los investigadores desarrollar pruebas de detección frente al virus.

Métodos serológicos para el diagnóstico de 2019-nCoV:

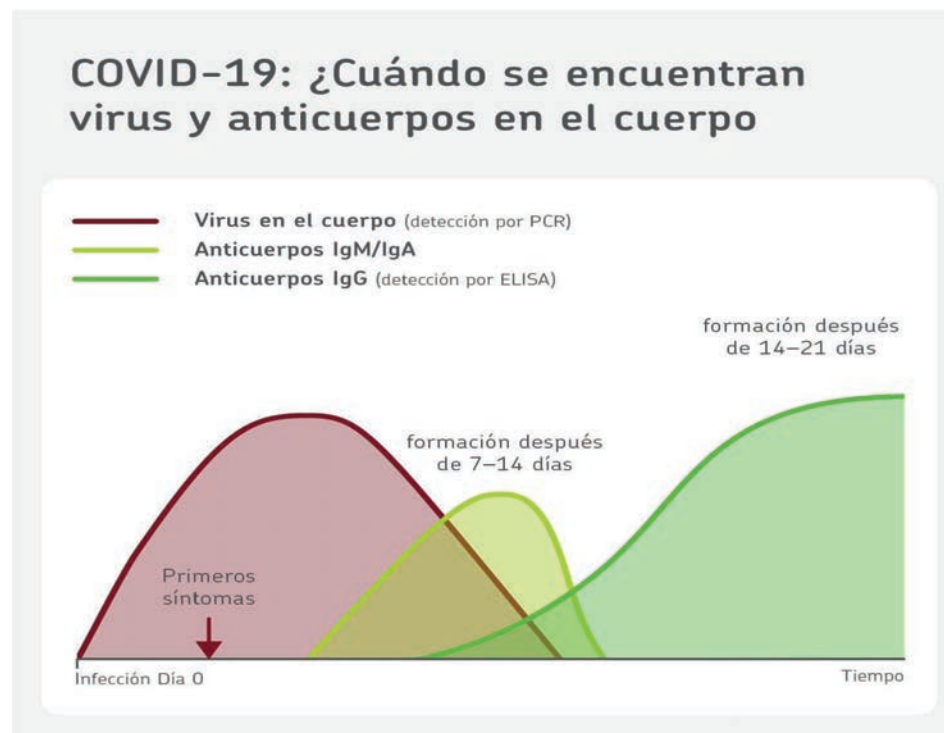
1.-ELISA DEL 2019-nCoV:

Los kits ELISA que contienen nucleoproteínas para el análisis serológico del 2019-nCoV, también se pueden utilizar para detectar inmunoglobulinas como IgM e IgG [53].

Esta prueba no es útil para diagnosticar una nueva infección activa, pero pueden identificar a los pacientes que han sido infectados con la infección por COVID-19 al menos 1 a 3 semanas antes, ya que están diseñadas para detectar anticuerpos producidos en respuesta al SARS-CoV-2 [54].

Dado que casi el 30% de los adultos y un gran número de niños infectados por COVID-19 son asintomáticos, la realización de un ELISA con una simple muestra sanguínea obtenida por punción digital sería una opción rentable para la detección masiva o poblacional [54].

Hay que tener en cuenta que la tasa anticuerpos es baja o indetectable en los primeros días del diagnóstico, pero hubo un aumento de la tasa de anticuerpos IgM e IgG en los últimos días de la infección [55].



2.-Método basado en la PCR

La PCR es un método enzimático para producir numerosas copias de un gen mediante la separación de las dos cadenas del ADN que contiene el segmento del gen, marcando su ubicación con un imprimador, y utilizando una polimerasa de ADN para ensamblar una copia junto a cada segmento y copiar continuamente las copias [56]. Se utiliza ampliamente para amplificar cantidades mínimas de materiales biológicos a fin de proporcionar especímenes adecuados para su estudio en el laboratorio [57].

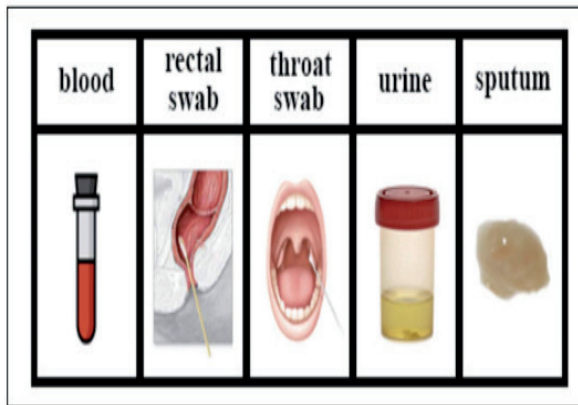
Debido a su amplia gama de aplicaciones, su alta sensibilidad y su gran especificidad de secuencia, se ha convertido en una técnica rutinaria y fiable para la detección de coronavirus. Generalmente, el ARN del coronavirus se transfiere al ADN complementario (ADNc) mediante transcripción inversa [58]. Posteriormente, la PCR se realiza y va seguida de la detección del producto de la PCR mediante métodos o instrumentos de detección específicos. Entre ellos, la visualización en gel y la secuenciación después de la PCR son los métodos convencionales para la detección de coronavirus [59]. La detección de la PCR por transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) es actualmente preferible para la detección de coronavirus debido a sus ventajas como ensayo cuantitativo específico y sencillo [60].

Además, la RT-PCR en tiempo real es más sensible que el ensayo RT-PCR convencional, lo que ayuda mucho al diagnóstico en la infección temprana [61]. Para el estudio molecular de 2019-nCoV, se analizan varios especímenes como el frotis faríngeo y los frotis rectales [55]. En el estudio de Zhang et al. [55] los resultados de las pruebas de frotis faríngeos y rectales de los pacientes muestran que el virus puede detectarse en ambas muestras. El 50% de las muestras faríngeas y el 25% de las rectales dieron positivo en la primera muestra para el diagnóstico. En los días posteriores, la tasa de hisopado rectal positivo (75%) fue mayor en comparación con los hisopados faríngeos positivos (50%), lo que demuestra que, en comparación con los hisopados rectales, los hisopados faríngeos tienen más probabilidades de ser positivos en los primeros días de la infección y, por el contrario, los hisopados rectales tienen más probabilidades de ser positivos en el último período de la infección.

En el estudio de Qian et al. [62] sobre 91 pacientes con 2019-nCoV confirmado, para garantizar la detección del virus en pacientes asintomáticos, utilizaron un hisopo anal y un hisopo orofaríngeo, cuyos resultados demostraron que el hisopo anal era positivo incluso en pacientes cuyo hisopo oral era negativo.

El estudio de Peng y et al. [63] sobre diferentes muestras de pacientes, incluidos hisopos de sangre, orina, anal y orofaríngeo analizados por RT-PCR, demostró que este virus puede infectar todos los sistemas respiratorio, digestivo, urinario y hematológico, lo que indica que deben tenerse en cuenta los signos clínicos en todas las partes del cuerpo al diagnosticar la enfermedad y se recomienda tomar muestras de diferentes partes del cuerpo (figura 3).

Figure 3 - The most important samples for diagnosis of SARS-CoV-2 (COVID-19).



3.-Método basado en el LAMP

La amplificación isotérmica mediada por un lazo (LAMP) es una técnica única de amplificación de ácido nucleico isotérmico de alto rendimiento. Se utiliza para la amplificación de ADN y ARN, mostrando una gran sensibilidad y alta especificidad debido a su función de amplificación exponencial y 6 secuencias objetivo especiales diagnosticadas por 4 cebadores únicos simultáneamente, respectivamente.

El ensayo LAMP es rápido y no requiere reactivos o dispositivos de alto precio. Por consiguiente, la aplicación del ensayo LAMP podría ayudar a reducir el costo de la detección del coronavirus [65].

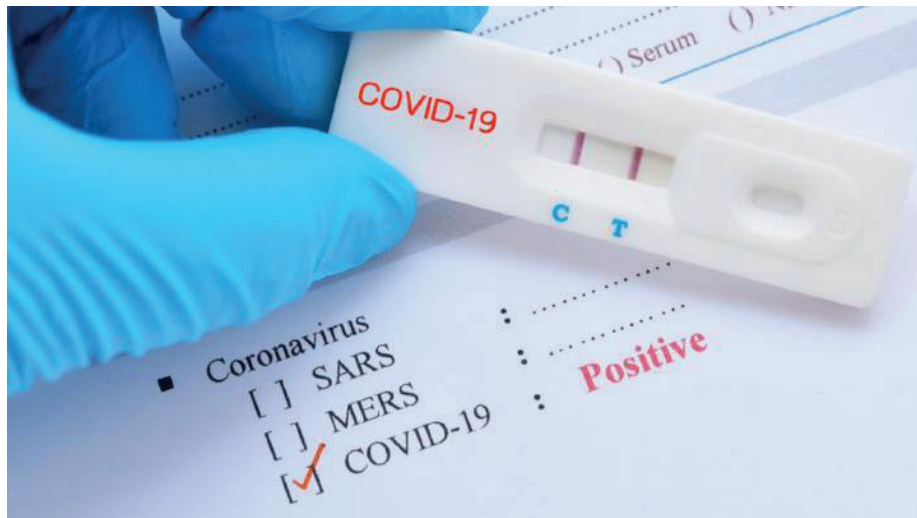
A continuación, se describirán algunas estrategias de detección de coronavirus totales basadas en el LAMP que han sido avanzadas e implementadas en el pronóstico clínico. La electroforesis en gel se utilizó generalmente para investigar los productos amplificados para la detección final. Poon et al. [66] informaron de un sencillo ensayo LAMP para el análisis del SARS y comprobaron la viabilidad del uso de esta tecnología para la detección del SARSCoV. Se eligió el lugar ORF1b del SARS-CoV para el diagnóstico del SARS y se amplificó mediante la respuesta del LAMP con 6 cebadores, y posteriormente, los productos amplificados se analizaron mediante electroforesis en gel. Los costos de detección y la sensibilidad del SARS-CoV dentro del ensayo LAMP son similares a los de los métodos tradicionales basados en la PCR.

4.- Métodos basados en Microarray

El microarray es una técnica de detección con un rendimiento rápido y excesivo. La tecnología de microarrays es una tecnología para estudiar la expresión de muchos genes a la vez.

Para su desarrollo, se obtiene primero un ADNc a partir del ARN vírico mediante una sonda específica a través de la transcripción inversa [67]. Este ADNc pueden ser hibridados con oligonucleótidos de fase sólida fijados en el microarray. El apareamiento de las bases complementarias entre la muestra y las secuencias de genes en el chip produce una cantidad de luz que se puede medir. Las áreas del chip que producen luz identifican los genes que se expresan en esa muestra.

Debido a su superioridad, el ensayo de microarray se ha utilizado ampliamente dentro de la detección de coronavirus [68].



5.-Métodos basados en secuenciación de la próxima generación (NGS)

Los virus del ARN son de gran diversidad y son los agentes etiológicos de muchas enfermedades infecciosas importantes para los seres humanos y los animales, como la gripe, la rabia, varios tipos de hepatitis infecciosa, el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), la peste porcina clásica, la peste bovina y la bronquitis infecciosa aviar (IB) [69].

El término secuenciación de nueva generación (NGS) hace referencia a las tecnologías diseñadas para analizar gran cantidad de ADN de forma masiva y paralela. Las pruebas basadas en NGS han revolucionado el estudio de los genomas, pues permiten la lectura de millones de secuencias de ADN de forma masiva y paralela en un menor lapso y a menor costo por base. Estas pruebas incluyen la secuenciación de panel de genes, la secuenciación completa del exoma y la secuenciación completa del genoma. El análisis de sus resultados es complejo y requiere un proceso bioinformático y clínico exhaustivo para su adecuada interpretación. Las limitaciones de las pruebas NGS incluyen aspectos técnicos como cobertura, profundidad y longitud de las secuencias, las cuales se pueden solventar implementando buenas prácticas de laboratorio. Las pruebas basadas en la secuenciación por NGS son herramientas diagnósticas que deben partir de una aproximación clínica adecuada para su uso razonado, correcta interpretación y toma de decisiones acertadas.

La secuenciación de la próxima generación (NGS) y la tecnología del microscopio electrónico desempeñan un papel en el diagnóstico temprano.

Sin embargo, sus valores diagnósticos se han debilitado con el descubrimiento de la tecnología específica de detección de ácido nucleico [70]. Es importante señalar que mediante la detección de NGS se puede conocer si el patógeno ha mutado o no.

5. FALSO-NEGATIVO Y FALSO-POSITIVO EN EL DIAGNÓSTICO

Cabe señalar que a veces el virus puede detectarse en los hisopos de sangre y rectales, pero puede no encontrarse en la muestra faríngea, por lo que estos pacientes pueden actuar como portadores y transmitir la infección a otras personas, lo que demuestra la importancia de analizar muestras de diferentes fuentes para confirmar la infección [55].

La RT-PCR puede asociar falsos negativos en la fase inicial de la enfermedad (días 1-4) ya que la carga viral suele ser baja y también en pacientes que se están recuperando de la infección, pero que aún pueden ser infecciosos [71]. Otra razón para un resultado falso negativo es una muestra almacenada de forma prolongada antes de ser procesada, lo que da como resultado la degeneración del ARN del virus.

Por otro lado, la contaminación de la muestra con superficies que contienen alta carga viral como guantes o el contacto con secreciones de otros pacientes verdaderos positivos puede producir resultados falsos positivos.

La infografía explica el funcionamiento de los tests de coronavirus en cuatro pasos:

- 1. Toma de muestra:** Se toma un frotis de la parte interna de la nariz o del fondo de la garganta del paciente. La muestra se lleva a analizar al laboratorio.
- 2. Extracción y purificación:** Se extrae el ARN del virus y se purifica. Una enzima llamada transcriptasa inversa convierte el ARN en ADN.
- 3. Amplificación:** El ADN obtenido se mezcla con cebadores, unos fragmentos de ADN diseñados para unirse a zonas características del genoma del virus. Al calentar y enfriar repetidamente una mezcla del ADN del virus, los cebadores y una enzima que sintetiza ADN, se producen millones de copias del ADN viral.
- 4. Detección:** Las moléculas de tinte fluorescente se unen al ADN del virus durante la copia. Al unirse producen más luz, que se usa para confirmar la presencia del virus en la muestra.

Además, la infografía aborda los problemas con los tests:

- ESCAZOS DE REACTIVOS:** La alta demanda y algunos problemas con los reactivos han retrasado los test en algunos países.
- LOS TEST SON LENTOS:** Los resultados del test tardan varias horas en llegar, lo que limita el número de test que se realizan.
- FALSOS POSITIVOS Y NEGATIVOS:** En algunos casos, el deterioro o la contaminación de la muestra pueden alterar los resultados.

Se muestran también los tipos de test:

- TEST POSITIVOS Y NEGATIVOS:** Se ilustra con gráficos de fluorescencia. Un test positivo muestra una curva que supera un umbral de fluorescencia a medida que aumenta el número de copias. Un test negativo muestra una curva que permanece por debajo del umbral.
- FUTUROS TEST:** Se mencionan tests que detectan anticuerpos (que indican infección pasada o recuperación) y tests que detectan proteínas en la superficie del virus (más rápidos pero menos fiables).

En la parte inferior, se menciona la neutralización de la infección por anticuerpos.

© Andy Brunning/Compound Interest 2020 - www.compoundchem.com | Traducido: Claudia Blanco Gallardo y Fernando Gomollón Bel. Este gráfico está publicado bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0

6. PRONÓSTICO

De entre los 41 primeros casos de COVID-19 que fueron tratados en hospitales de Wuhan, 13 (32 %) necesitaron cuidados intensivos y 6 (15 %) murieron [8]. Muchos de los que fallecieron presentaban patologías previas como hipertensión arterial, diabetes o enfermedad cardiovascular que debilitaron sus sistemas inmunológicos.

En estos casos tempranos que acabaron en fallecimiento, la mediana de la duración de la enfermedad fue de 14 días y el rango total fue de 6 a 41 días. De los casos confirmados, 80,9 % fueron clasificados como casos leves [72].

Tasa de letalidad

Datos globales

Según un estudio de los fallecimientos por COVID-19 en la provincia china de Hubei, sobre un total de 72.314 registros de pacientes, 44.672 (61,8 %) fueron confirmados como casos de COVID-19. Entre ellos se registraron 1.023 muertes, lo que supone un índice de mortalidad del 2,3% [73]. Este dato, sin embargo, puede ser una sobreestimación de la mortalidad real debido a que muchas personas asintomáticas podrían no haber sido contabilizadas.

Otros estudios indican que la mortalidad fue mayor en las primeras etapas del brote (17,3 % para casos sintomáticos entre el 1 y 10 de enero), y que se fue reduciendo con el tiempo a 0,7 % para pacientes con aparición de síntomas después del 1 de febrero de 2020.

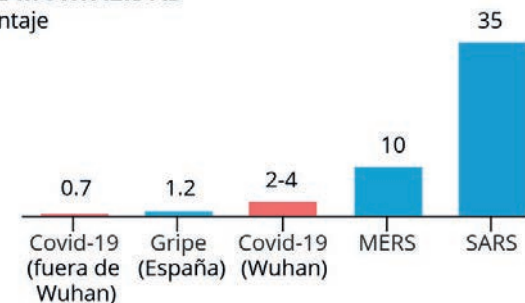
Corea del Sur, que es el único país del mundo donde se han realizado análisis sistemáticos de grandes conjuntos de población, desde el inicio de la pandemia, se ha constatado una tasa de mortalidad inferior.

Según cifras del director de la OMS, a fecha del 3 de marzo de 2020, fallecieron 3.110 de los 90.892 casos comunicados de COVID-19 (3,4 %), a nivel global.

Covid-19 comparado con otros virus

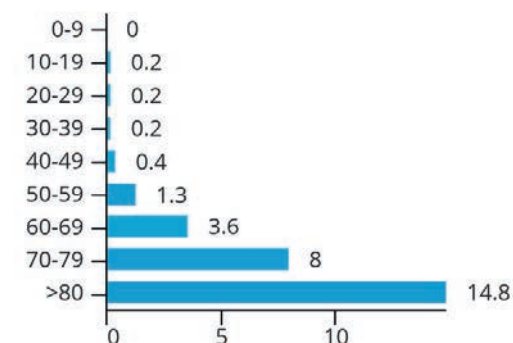
TASA DE MORTALIDAD

En porcentaje



TASA DE MORTALIDAD, POR EDADES

Solo en China. En porcentaje



Fuente: OMS y CSIC. Datos hasta el 26 de febrero

ABC

Tasa de letalidad según edad y patologías previas

En Italia al 31 de marzo de 2020, se constató que la edad mediana de los fallecidos por COVID-19 fue de 79 años. El 69 % de los fallecidos eran hombres y sólo un 2 % no asociaron comorbilidades previas a la infección.

En China se observó también que la mortalidad aumentaba con la edad y era más alta entre los hombres que en las mujeres (4,7 % frente al 2,8 %). Mientras que los pacientes sin patologías previas tenían una tasa de mortalidad del 1,4 %,

aquellos que sí tenían comorbilidades fallecían con tasas mucho más altas: 13,2 % para enfermedades cardiovasculares, 9,2 % para diabetes mellitus, 8,4 % para hipertensión arterial, 8,0 % para enfermedad respiratoria crónica y 7,6 % para cáncer [74].

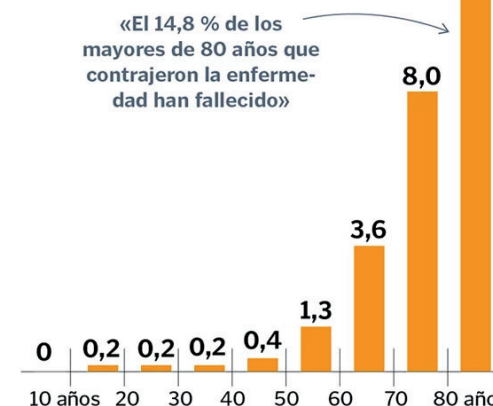
En relación con la población menor de 18 años, el 50% de los niños tuvieron síntomas leves, como fiebre, fatiga, tos seca, congestión y posiblemente náuseas o diarrea. Alrededor del 39% se enfermó moderadamente, con síntomas adicionales que incluyen neumonía o problemas pulmonares revelados por la CT tórax, pero sin disnea asociada. Cerca del 4 % fueron asintomáticos. El 6 %, desarrollaron una enfermedad muy grave, lo cual está asociado a insuficiencia respiratoria severa, fracaso multiorgánico e incluso el fallecimiento [75].

Tabla... Tasa de letalidad en Italia (hasta el 17 de marzo) y China (hasta el 11 de febrero) [(Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. JAMA. 2020;10.1001)]

Edad (años)	Letalidad en Italia (%)	Letalidad en China (%)
0–9	0	0
10–19	0	0,2
20–29	0	0,2
30–39	0,3	0,2
40–49	0,4	0,4
50–59	1,0	1,3
60–69	3,5	3,6
70–79	12,8	8,0
80 o mayores	20,2	14,8

La tasa de mortalidad del coronavirus

Tasa de mortalidad por edades



Porcentaje de fallecimientos sobre el total de casos detectados en cada grupo

Por tipo de enfermedad preexistente

La tasa es más elevada en individuos que presentaban una condición médica antes de contraer el virus



Fuente: Worldometer

LA VOZ

7. TRATAMIENTO

Al igual que el MERS-CoV y el SARS-CoV, todavía no hay un tratamiento antiviral para COVID-19 [76].

El esfuerzo en la gestión inicial de COVID-19 debe ser dirigido al reconocimiento temprano del caso sospechoso y evitar la propagación de la enfermedad mediante el aislamiento inmediato y el control de la infección [77].

El manejo de la enfermedad es, en su mayor parte medidas de soporte.

Es necesario el aislamiento de los pacientes y aplicar medidas de soporte, entre las que se incluyen oxigenoterapia, fluidoterapia y antibioterapia, ante la presencia de infecciones bacterianas secundarias [78].

Se debe dar apoyo respiratorio a los pacientes con insuficiencia respiratoria hipóxica y síndrome de dificultad respiratoria aguda [79]. La primera medida a adoptar será la administración de oxígeno mediante gafas nasales, si no es suficiente se procede a la administración de oxígeno con mascarilla. Si no es efectiva, se pautará ventilación no invasiva (VNI). Si la insuficiencia respiratoria no responde, se procederá a la intubación.

Habrà que añadir tratamiento del SDRA y el shock séptico, si estas circunstancias se presentan [8, 9]. Si se identifica la sepsis, se debe administrar un antibiótico empírico sobre la base de los datos clínicos, diagnóstico e información sobre la epidemiología local y la susceptibilidad.

No se recomienda la administración rutinaria de glucocorticoides salvo que exista otra indicación [80]. El uso sistémico de glucocorticoides sea cauteloso [81]. La metilprednisolona se puede usar como apropiado para pacientes con progresión rápida de la enfermedad o infección severa. En consonancia con la gravedad de la enfermedad, se pueden considerar entre 40 y 80 mg de metilprednisolona por día, y la dosis total diaria no debe exceder de 2 mg/kg [82]. Las investigaciones relacionadas con el tratamiento del SRAS demostraron que el uso oportuno de corticoesteroides y de estrés no invasivo y continuo en las vías respiratorias es un método eficaz para el aumento de las opacidades pulmonares y el aumento de la disnea [83]. El uso adecuado de glucocorticoides puede mejorar profundamente los signos y síntomas clínicos de los pacientes con SARS, reducir el grado de desarrollo del trastorno y acelerar la absorción de las lesiones pulmonares.

El uso de la vía intravenosa de inmunoglobulina puede ayudar a los pacientes gravemente enfermos [9].

En general, no hay pruebas sólidas de que los antivirales puedan mejorar significativamente los resultados clínicos. Los medicamentos antivirales como el oseltamivir combinado con el tratamiento antibiótico empírico también se han utilizado para tratar a los pacientes de COVID19 [8].

Algunos estudios retrospectivos y sin gran evidencia de calidad científica han señalado que la combinación de lopinavir/ritonavir solo o en combinación con antivirales produce ciertas ventajas en el tratamiento del SRAS y el MERS, entre las que se incluye la disminución de la incidencia o la mortalidad del SRAS [84]. Una evaluación sistemática reciente confirmó que el efecto anticoronavírico del lopinavir/ritonavir se observaba especialmente en su aplicación temprana, para reducir la mortalidad de las personas afectadas y disminuir el consumo de glucocorticoides. Sin embargo, si se descuida la ventana de tratamiento temprano, puede no haber un efecto significativo de su aplicación tardía [85].

Remdesivir que fue desarrollado para el virus del Ébola, se ha utilizado para tratar los casos de COVID-19 importados en los Estados Unidos [86]. Ramsedivir, un antivirico de amplio espectro ha demostrado in vitro e in vivo contra el SARS-CoV-2 y también ha iniciado su ensayo clínico [87].

Actualmente, no hay ninguna vacuna disponible, pero, aunque hubiera una disponible, su rendimiento podría ser subóptimo.

8. ESTRATEGIAS DE CONTROL Y PREVENCIÓN

COVID-19 es claramente una enfermedad grave de preocupación internacional.

Al igual que el SARS-CoV y el MERS-CoV, la interrupción de la cadena de transmisión se considera clave para detener la enfermedad, pero, desafortunadamente, los entornos sanitarios son una fuente importante de transmisión viral.

Aplicando el triaje, siguiendo las medidas correctas de control de la infección, aislando los casos y el rastreo de contactos son clave para limitar la propagación ulterior del virus en el entorno sanitario [88].

Los casos sospechosos que se presentan en los centros de salud con síntomas de infecciones respiratorias (por ejemplo, secreción nasal, fiebre y tos) deben usar una mascarilla para contener el virus y seguir estrictamente el procedimiento de triaje. No se les permitirá esperar con otros pacientes que busquen atención médica en las instalaciones. Deben ser colocados en un lugar separado, completamente ventilado y aproximadamente a 2 m de distancia de otros pacientes con un acceso conveniente a los suministros de higiene respiratoria [89]. Además, si hay un caso confirmado de COVID-19 que necesite hospitalización, deben ser colocados en una habitación de un solo paciente con presión de aire negativa, con un mínimo de seis cambios de aire por hora. El aire agotado tiene que ser filtrado a través de aire de partículas de alta eficiencia (HEPA) y el personal médico que entre en la sala debe llevar equipo de protección personal (PPE) como guantes, bata, N95 desechable y protección ocular.

Una vez que los casos se recuperen y se den de alta, la habitación debe ser desinfectada y el personal que entra en la habitación necesitan usar PPE (mascarilla, bata, protección ocular [89]).

En un entorno comunitario, aislar a las personas infectadas es la medida primaria para interrumpir la transmisión. Por ejemplo, entre las medidas inmediatas adoptadas por las autoridades sanitarias cabe citar aislar a las personas infectadas y poner en cuarentena a las personas sospechosas y a sus contactos cercanos [90]. Además, como todavía hay conflictos supuestos sobre los orígenes animales del virus (es decir, algunos estudios relacionaron el virus con el murciélago [91] mientras que otros asociaron el virus con la serpiente [92]), los contactos con estos fluidos o tejidos animales o el consumo de carne de animales salvajes capturados debe ser evitado.

Además, es importante realizar educación de la sociedad para que reconozca los síntomas inusuales como la tos crónica o la falta de gusto para que puedan solicitar atención sanitaria temprana del virus.

Si se produce una transmisión comunitaria a gran escala, hay que mitigar las reuniones sociales, realizar el cierre temporal de las escuelas, el aislamiento de los hogares, la vigilancia estrecha de la persona sintomática, la provisión de soportes vitales (por ejemplo, suministro de oxígeno, ventilador mecánico), la higiene personal de las manos y el uso de equipo de protección personal como la mascarilla [93].

Los viajes en avión deben limitarse para los casos, a menos que se requieran atenciones médicas severas.

El control de la temperatura es obligatorio en el aeropuerto y en la frontera para identificar los casos sospechosos.

La investigación continua del virus es fundamental para rastrear el origen del brote y proporcionar pruebas para futuros brotes [93].

COVID-19 (CORONAVIRUS / SARS-COV-2)
Medidas generales de prevención

CLÍNICA
Hospital Universitari

- Lávete las manos frecuentemente con agua y jabón o soluciones alcoholicas.** (Icono de manos lavadas)
- Al toser o estornudar, tápote la boca y la nariz con pañuelos desechables o con la cara interna del codo y lávate las manos enseguida.** (Icono de persona tosiendo)
- Procura mantener una distancia de seguridad (entre 1 y 2 metros) entre personas.** (Icono de dos personas con una línea de 1-2m entre ellas)
- Evita tocarle zonas con mucosas (nariz, ojos y boca) sin lavarte las manos previamente.** (Icono de nariz y ojos)
- Evita todo contacto físico innecesario.** (Icono de manos estrechándose)
- Protege los más vulnerables, evita las visitas a personas de edad avanzada o con enfermedades crónicas.** (Icono de persona con silla de ruedas)
- Si tienes tos o estás resfriado, ponte la mascarilla, especialmente en centros hospitalarios.** (Icono de persona con mascarilla)
- Ante el riesgo de transmisión comunitaria, limita tu vida social y evita aglomeraciones de gente y los espacios cerrados y/o concurridos.** (Icono de grupo de personas)
- Evita desplazamientos que no sean estrictamente necesarios.** (Icono de persona corriendo)
- Si presentas fiebre, tos, malestar general y/o sensación de ahogo quédate en casa y contacta con el 061.** (Icono de persona en una casa)

RECUERDA: Es fundamental mantenerse informado/a sobre el COVID19. **CONFÍA SOLO EN CUENTAS OFICIALES.**
Más información en clinicbarcelona.org y canalsalut.gencat.cat/coronavirus

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Layton DS, Choudhary A, Bean AGD. Breaking the chain of zoonoses through biosecurity in livestock. *Vaccine*. 2017;35(44):5967-5973.
2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401-402.
3. Hui D.S., E I.A., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O. 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*. 2020; 91:264–266.
4. Gorbalenya A.E.A. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*. 2020
5. Burki TK. Coronavirus in China. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):238.
6. NHS press conference, February 4, 2020. Beijing, China. National Health Commission (NHC) of the People's Republic of China. <http://www.nhc.gov.cn/xcs//xwbd/202002/235990d202056cfcb202043f202004a202070d202007f209703b202113c202000.shtml>.
7. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020. WHO: coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 23. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-20200223-ncov.pdf?sfvrsn=20200241e-20200219fb20200278_20200212.
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
10. Burrell C., Howard C., Murphy F. 5th ed. Academic Press; United States: 2016. Fenner and White's medical virology.
11. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-971.
12. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
13. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
14. Hughes J., Wilson M., Luby S., Gurley E., Hossain M. Transmission of human infection with Nipah virus. *Clin Infect Dis*. 2009;49(11):1743–1748. [
15. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–1207.
16. Yu WB, Tang GD, Zhang L, Corlett RT. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2 / HCoV-19) using whole genomic data. *Zool Res*. 2020;41(3):247-257.
17. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523.
18. Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006; 6:130.
19. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents [published correction appears in *J Hosp Infect*. 2020 Jun 17. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246-251.
20. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Feb 21]. *JAMA*. 2020;323(14):1406-1407.
21. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
22. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem*. 2020;66(4):549-555.
23. World Health Organization; 2020. Global surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV).
24. Bauch C., Oraby T. Assessing the pandemic potential of MERS-CoV. *Lancet*. 2013;382(9893):662–664.
25. Riley S., Fraser C., Donnelly C.A., Ghani A.C., Abu-Raddad L.J., Hedley A.J. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science*. 2003;300(5627):1961–1966.
26. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020;27(2): taaa021.
27. Chen H.E.A. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
28. 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;323(11):1061-1069.
29. Sookaromdee P., Wiwanitkit V. Imported cases of 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infections in Thailand: mathematical modelling of the outbreak. *Asian Pac J Trop Med*. 2020;13(3):139–140.
30. Liu W., Zhang Q., Chen J., Xiang R., Song H., Shu S. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1370–1371.
31. Shen KL, Yang YH. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020;16(3):219-221.
32. Peiris J.S.M., Guan Y., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med*. 2004;10(12): S88–S97.
33. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–1820.
34. Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q., Liu X.L., Zhuang Z.X., Cheung C.L. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*. 2003;302(5643):276–278.
35. Alagaili A.N., Briese T., Mishra N., Kapoor V., Sameroff S.C., Burbelo P.D. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio*. 2014;5(2) e00884-00814.
36. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020 JVI.00127-00120.
37. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454.
38. Totura A.L., Baric R.S. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol*. 2012;2(3):264–275.

39. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637.
40. Wong C.K., Lam C.W., Wu A.K., Ip W.K., Lee N.L., Chan I.H. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95–103.
41. Smits S.L., de Lang A., van den Brand J.M., Leijten L.M., van I.W.F., Eijkemans M.J. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog.* 2010;6(2): e1000756.
42. OMS: Los jóvenes no son invencibles al coronavirus». *El Mundo CR.* 24 de marzo de 2020.
43. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 29;:]. *Lancet.* 2020;395(10223):470-473.
44. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.
45. Patel A., Jernigan D.B. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak—United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69:140.
46. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-523.
47. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S., Cheng H., Deng T., Fan Y.P. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Mil Med Res.* 2020;7(1):4.
48. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296(2): E32-E40.
49. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology.* 2020;296(2):E41-E45.
50. Lee KS. Pneumonia Associated with 2019 Novel Coronavirus: Can Computed Tomographic Findings Help Predict the Prognosis of the Disease? *Korean J Radiol.* 2020; 21, 257-8.
51. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020;295(3):200463.
52. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202-207.
53. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273.
54. Abbasi J. The Promise and Peril of Antibody Testing for COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *JAMA.* 2020.
55. Zhang W, Du R-H, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microb Infect.* 2020; 9, 386-9.
56. Balboni A, Gallina L, Palladini A, Prosperi S, Battilani M. A real-time PCR assay for bat SARS-like coronavirus detection and its application to Italian greater horseshoe bat faecal sample surveys. *Scientific World J.* 2012; 989514.
57. Uhlenhaut C, Cohen JI, Pavletic S, et al. Use of a novel virus detection assay to identify coronavirus HKU1 in the lungs of a hematopoietic stem cell transplant recipient with fatal pneumonia. *Transp Infect Dis.* 2012; 14, 79-85.
58. Adachi D, Johnson G, Draker R, et al. Comprehensive detection and identification of human coronaviruses, including the SARS-associated coronavirus, with a single RT-PCR assay. *J Virol Method.* 2004; 122, 29-36.
59. Setianingsih TY, Wiyatno A, Hartono TS, et al. Detection of multiple viral sequences in the respiratory tract samples of suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus patients in Jakarta, Indonesia 2015–2016. *Intern J Infect Dis.* 2019; 86, 102-7.
60. Wan Z, Zhang Yn, He Z, et al. A Melting CurveBased Multiplex RT-qPCR Assay for Simultaneous Detection of Four Human Coronaviruses. *Intern J Mol Sci.* 2016; 17, 1880.
61. Noh JY, Yoon S-W, Kim D-J, et al. Simultaneous detection of severe acute respiratory syndrome, Middle East respiratory syndrome, and related bat coronaviruses by real-time reverse transcription PCR. *Arch virol.* 2017; 162, 1617-23.
62. Qian G-Q, Yang N-B, Ding F, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *medRxiv.* 2020.
63. Peng L, Liu J, Xu W, et al. 2019 Novel Coronavirus can be detected in urine, blood, anal swabs and oropharyngeal swabs samples. *medRxiv.* 2020.
64. Chu DK, Pan Y, Cheng S, et al. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin Chem.* 2020; Jan 31 [Online ahead of print].
65. Enosawa M, Kageyama S, Sawai K, et al. Use of loop-mediated isothermal amplification of the IS900 sequence for rapid detection of cultured *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis.* *J Clin Microbiol.* 2003; 41, 4359-65.
66. Poon LL, Leung CS, Tashiro M, et al. Rapid detection of the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus by a loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin Chem.* 2004; 50, 1050-2.
67. Shen M, Zhou Y, Ye J, et al. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *J Pharm Anal.* 2020.
68. Chen Q, Li J, Deng Z, Xiong W, Wang Q, Hu Y-q. Comprehensive detection and identification of seven animal coronaviruses and human respiratory coronavirus 229E with a microarray hybridization assay. *Intervirol.* 2010; 53, 95-104.
69. Orílio AF, Lucinda N, Dusi AN, Nagata T, Inoue-Nagata AK. Complete genome sequence of arracacha mottle virus. *Arch Virol.* 2013; 158, 291-5.
70. Gaudin M, Desnues C. Hybrid capture-based next generation sequencing and its application to human infectious diseases. *Front Microbiol.* 2018; 9, 2924.
71. Corman V.M., Landt O., Kaiser M. Detection of 2019 novel coronavirus by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3).
72. Xinhua / huaxia, ed. (9 de enero de 2020). «New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert». www.xinhuanet.com.
73. Zhang, Yanping et al. Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades, ed. «The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020.
74. WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), ed. (28 de febrero de 2020). «Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)». pp. 11-12.
75. Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center’s observational study. *World J Pediatr.* 2020;16(3):251-259.

76. Tang JW, Tambyah PA, Hui DSC. Emergence of a novel coronavirus causing respiratory illness from Wuhan, China. *J Infect.* 2020;80(3):350-371.
77. Organization WH. 2020. Global surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV).
78. Habibzadeh P, Stoneman E.K. The novel coronavirus: a bird's eye view. *Int J Occup Environ Med.* 2020;11(2):65-71.
79. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020; 395, 497-506.
80. Wang K-C, Chen G-Q, Jiang W-M, et al. Complete genome sequence of a hemagglutination-negative avian paramyxovirus type 4 isolated from China. *Gen Ann.* 2013; 1, e00045-13.
81. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 102433.
82. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Milit Med Res.* 2020; 7, 4.
83. Khan PA, Nousheen B, Maryam N, Sultana K. Middle east respiratory syndrome (mers): a systematic review. *Intern J Pharm Sci Res.* 2018; 9, 2616-25.
84. Meyer B, Basra A, Aberle S, et al. 1225: MERS-COV disease associated ARDS - a case report. *Critical care medicine.* 2015; 43, 308.
85. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *The Lancet Infect Dis.* 2014; 14, 1090-5.
86. Lau SK, Woo PC, Li KS, et al. Complete genome sequence of bat coronavirus HKU2 from Chinese horseshoe bats revealed a much smaller spike gene with a different evolutionary lineage from the rest of the genome. *Virology.* 2007; 367, 428-39.
87. Noyes NR, Weinroth ME, Parker JK, et al. Enrichment allows identification of diverse, rare elements in metagenomic resistome-virulome sequencing. *Microbiom.* 2017; 5, 142.
88. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Ped.* 2020; 9, 51.
89. Wei J, Xu H, Xiong J, et al. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia: Serial Computed Tomography Findings. *Korean J Radiol.* 2020; 21.
90. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiol.* 2020; 200274.
91. Lee KS. Pneumonia Associated with 2019 Novel Coronavirus: Can Computed Tomographic Findings Help Predict the Prognosis of the Disease? *Korean J Radiol.* 2020; 21, 257-8.
92. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *American J Roentgenol.* 2020; 1-6.
93. Diao K, Han P, Pang T, Li Y, Yang Z. HRCT imaging features in representative imported cases of 2019 novel coronavirus pneumonia. *Prec Clin Med.* 2020.

COAGULOPATÍA INDUCIDA POR SEPSIS Y LA COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

1. INTRODUCCIÓN

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) definió en 2001 la congestión intravascular diseminada (CID) como “un síndrome adquirido caracterizado por la activación intravascular de la coagulación con pérdida de localización derivada de diferentes causas que pueden originarse y causar daño a la microvasculatura, que, si es lo suficientemente grave, puede producir disfunción orgánica”[1]. La información actual respalda el concepto de que la CID en la sepsis es un trastorno de la coagulación inducido por una infección, pero también representa una respuesta inflamatoria sistémica aguda que conduce a una disfunción endotelial [2, 3]. En la sepsis, la lesión endotelial y la lesión tisular posterior debido a anomalías circulatorias causan insuficiencia multiorgánica, y la CID subsiguiente es una respuesta tromboinflamatoria que afecta los resultados del paciente [4].

La efectividad del tratamiento anticoagulante para la CID asociada a sepsis es controvertida a pesar de los múltiples ensayos controlados aleatorios (ECA); sin embargo, estos estudios se realizaron en pacientes con sepsis, pero no de manera consistente con CID concomitante. Estudios recientes informan que el tratamiento con anticoagulantes puede mejorar los resultados en pacientes sépticos con coagulopatía o CID, [5, 6] y análisis de subgrupos similares del tratamiento con anticoagulantes en ECA a gran escala informaron tendencias hacia una mayor reducción del riesgo de la mortalidad solo en el subgrupo con coagulopatía o CID [7, 8]. Como resultado, creemos que identificar a los pacientes sépticos con coagulopatía es fundamental para dirigir la terapia anticoagulante [9].

Sin embargo, el cribado de todos los pacientes con múltiples pruebas de coagulación es costoso y, como resultado, el Comité Científico y de Estandarización (SSC) ha propuesto criterios de diagnóstico simples y fáciles de usar sobre la CID de los criterios de diagnóstico de la ISTH para la CID manifiesta [9]. El cribado de CID manifiesta el día de la admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) se asoció con una menor mortalidad, y la asociación se hizo más fuerte si el cribado se repitió 2 días después, lo que sugiere que el cribado de CID por sí solo podría conducir a mejores resultados [10]. Sin embargo, los pacientes con coagulopatía avanzada, incluidos muchos con CID manifiesta según los

Los criterios ISTH, pueden tener una progresión de la enfermedad que ya no es susceptible de beneficiarse de la terapia anticoagulante [11]. Por lo tanto, el CID SSC propuso una nueva categoría que identifica una fase anterior de la CID, llamada “coagulopatía inducida por sepsis” (SIC) [12]. Los criterios de diagnóstico de SIC son importantes para la práctica clínica para facilitar el reconocimiento temprano y proporcionar una guía para los criterios de inclusión para futuros estudios de CID. En este documento de orientación, describimos las diferentes características de la CID abierta y la SIC, y describimos un enfoque secuencial de dos pasos que utiliza ambos sistemas para diagnosticar la coagulopatía asociada a sepsis. También actualizamos las estrategias diagnósticas y terapéuticas del informe de orientación ISTH CID anterior publicado en 2013[13].

2. DIAGNÓSTICO DE CID Y SIC ASOCIADOS A SEPSIS

2.1 Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia CID manifiesta (ISTH CID manifiesta)

La CID reduce el recuento de plaquetas y los niveles de factor de coagulación debido a la activación patológica de la hemostasia y la coagulopatía de consumo [14]. En 1983, el Ministerio de Salud y Bienestar de Japón creó los primeros criterios de diagnóstico para la CID que comprenden tanto las características clínicas como los parámetros de laboratorio, incluido el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina (TP), los productos de degradación de fibrina / fibrinógeno (FDP) y el fibrinógeno. Posteriormente, el ISTH CID SSC recomendó criterios para la CID [1] manifiesta que enfatizaba los marcadores de laboratorio, incluida la actividad de dímero D como otro marcador relacionado con la fibrina además de la FDP (Tabla 1). Se redujo la importancia relativa del recuento de plaquetas, mientras que aumentó la importancia de los marcadores relacionados con la fibrina. Aunque los criterios de CID abierta de ISTH se utilizan ampliamente. También se emplean otros 4 sistemas de puntuación CID. En particular, los criterios de diagnóstico CID de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM) se utilizan comúnmente en Japón para diagnosticar la CID y para iniciar la terapia anticoagulante [11, 15]. JAAM CID está diseñado específicamente para el inicio agudo de la CID que ocurre en la CID asociada a sepsis y traumatismo, donde se elimina la puntuación del fibrinógeno, pero se agrega la puntuación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). A diferencia de los criterios ISTH, los cambios en el recuento de plaquetas también pueden influir en la puntuación. Los informes anteriores han comparado las

diferencias y los beneficios potenciales entre estos sistemas de puntuación [11]. Sin embargo, debido a que no existe un estándar de oro para el diagnóstico de CID, la comparación definitiva de la precisión del diagnóstico de diferentes sistemas de puntuación es un desafío [16]. Se han realizado intentos para evaluar la precisión diagnóstica comparando el valor predictivo de mortalidad [17]. Sin embargo, esto es problemático porque los criterios de diagnóstico de DIC no evalúan directamente la gravedad de la enfermedad, a diferencia de medidas como los sistemas de puntuación de la evaluación de la salud crónica y fisiología aguda (APACHE) o la evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA).

Tabla 1. Sistemas de puntuación ISTH abiertos CID y SIC

Artículo	Puntuación	ISTH abierta CID	SIC
		Rango	Rango
Recuento de plaquetas ($\times 10^9 / L$)	2	<50	<100
	1	$\geq 50, <100$	$\geq 100, <150$
FDP / dímero D	3	Fuerte aumento	-
	2	Incremento moderado	-
Tiempo de protrombina (relación PT)	2	$\geq 6 s$	(> 1,4)
	1	$\geq 3 s, <6 s$	(> 1,2, $\leq 1,4$)
Fibrinógeno (g / mL)	1	<100	-
Puntaje SOFA	2	-	≥ 2
	1	-	1
Puntaje total para CID o SIC		≥ 5	≥ 4

ISTH, Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia; CID, coagulación intravascular diseminada; SIC, coagulopatía inducida por sepsis; SOFA, evaluación secuencial de insuficiencia orgánica; La puntuación SOFA es la suma de 4 ítems (SOFA respiratorio, SOFA cardiovascular, SOFA hepático, SOFA renal).

La importancia de estos métodos de puntuación es determinar qué pacientes podrían beneficiarse de una terapia específica y evaluar el efecto del tratamiento. Por ejemplo, un análisis post hoc reveló que los pacientes con CID manifiestan ISTH que fueron tratados con proteína C activada recombinante (APC) mostraron una mayor reducción relativa del riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes sin tratamiento; sin embargo, no se observó beneficio en pacientes sin CID manifiesta [8]. Este ejemplo apoya el concepto de que los criterios de CID abiertos son apropiados no solo como herramienta de diagnóstico, sino también como identificación de grupos de pacientes en los que las terapias dirigidas pueden ser más efectivas.

2.2 Coagulopatía inducida por sepsis (SIC)

Un rasgo distintivo de la CID asociada a sepsis es la supresión excesiva de la fibrinólisis causada por la sobreproducción del inhibidor del activador del plasminógeno-1 [18, 19] con potencial de efectos protrombóticos asociados [20, 21]. Por el contrario, tal supresión rara vez se observa en la CID asociada a malignidad [22]. Como resultado, la disfunción orgánica a menudo se desarrolla en la CID asociada a sepsis debido a la perfusión tisular reducida, mientras que la hemorragia sistémica es una característica más común en la CID de fenotipo fibrinolítico (sin sepsis) [22]. En consecuencia, la hipofibrinogenemia no es común en la sepsis y la elevación de los marcadores relacionados con la fibrina no se asocia con la gravedad de la sepsis [23]. Por el contrario, la disminución del recuento de plaquetas y la prolongación del TP se correlacionan con un aumento de la mortalidad en la sepsis [23].

Sobre la base de estas consideraciones, los miembros del CID SSC del ISTH desarrollaron los criterios SIC en 2017 para categorizar a los pacientes con “sepsis y trastornos de la coagulación” [12]. Estos criterios también se diseñaron para ser relevantes para los criterios actualizados de Sepsis-3 que definían la sepsis como una “disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección” [24]. En este contexto, la puntuación SOFA se utiliza para el diagnóstico de disfunción orgánica y, por lo tanto, la SIC debe definirse como “disfunción orgánica y coagulopatía inducida por infección”. Los criterios de diagnóstico de la SIC son simples e incluyen solo tres elementos: recuento de plaquetas, índice normalizado internacional PT (INR) y puntaje SOFA. Se incluyó la puntuación SOFA para confirmar la presencia de sepsis, pero no refleja la gravedad de la sepsis; por lo tanto, la puntuación de SOFA se limitó a dos puntos, incluso si la puntuación de SOFA era más de dos. Con respecto a la evaluación de la disfunción orgánica, el uso de SOFA es preferible en situaciones de emergencia y se debe examinar su eficacia.

Los miembros del ISTH DIC SSC compararon los sistemas de puntuación SIC e ISTH abierta CID en pacientes con sepsis y coagulopatía [25]. Se encontró que casi todos los pacientes con CID manifiestan también cumplían los criterios para SIC, y que SIC precedió a CID manifiesta en todos los casos. En otro estudio, los criterios SIC parecieron identificar un grupo de pacientes similar al identificado utilizando los criterios JAAM CID [26]. El resultado fue interesante porque en los criterios SIC, FDP / dímero-D adoptado por los criterios JAAM CID fue eliminado y la puntuación SIRS se reemplazó por la puntuación SOFA. Otro estudio de validación [27, 28] reportaron la utilidad de los criterios SIC basados en una cohorte japonesa de pacientes sépticos. Este estudio encontró que la frecuencia para cumplir con los criterios positivos para la CID manifiesta de ISTH fue solo aproximadamente la mitad de la de la CID, mientras que las tasas de mortalidad para ambos conjuntos de criterios fueron relativamente altas y comparables. Además, los efectos beneficiosos de la terapia anticoagulante se observaron en pacientes que cumplían con los criterios para SIC o para ISTH CID manifiesta. En consecuencia, proponemos un sistema de puntuación secuencial simplificado de «dos pasos» para la detección precoz de la CID, que consiste en el cribado primero con la puntuación SIC, y en pacientes que cumplen los criterios de SIC, calculando la puntuación CID manifiesta como segundo paso [29] (Figura 1). Creemos que este enfoque aumentará el potencial para identificar de manera oportuna a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de la terapia anticoagulante y lo discutiremos posteriormente.

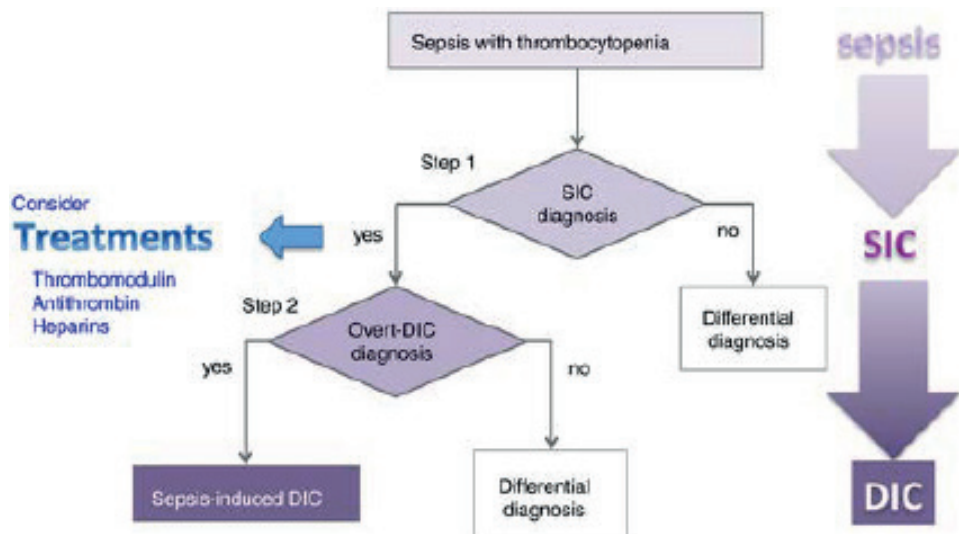


Figura 1

Diagnóstico de dos pasos para la CID asociada a sepsis. La figura muestra un algoritmo para diagnosticar la coagulopatía inducida por sepsis (SIC) y la coagulación intravascular diseminada manifiesta (CID). Los pacientes con sepsis con trombocitopenia (recuento de plaquetas $<150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$) se examinan mediante el uso de los criterios de diagnóstico de SIC (paso 1) y luego mediante el uso de criterios de diagnóstico de CID abiertos (paso 2). El fundamento de este enfoque es que la SIC y la CID manifiesta representan un continuo en el que el inicio de la SIC generalmente precede al de la CID manifiesta, y donde la intervención terapéutica temprana con terapia anticoagulante es más probable que sea beneficiosa.

3. TRATAMIENTO PARA CID Y SIC

3.1 Heparina no fraccionada (UFH) y heparina de bajo peso molecular (LMWH)

La eficacia del tratamiento anticoagulante para la CID asociada a la sepsis sigue siendo controvertida y la tromboprolifaxis no es un tratamiento común en un contexto internacional. En la guía anterior de la ISTH, la HBPM se calificó más alta que la HNF para el tratamiento de la trombosis y la profilaxis de la trombosis venosa sin el apoyo de pruebas de alta calidad [13]. En realidad, la HNF y la HBPM son difíciles de estudiar en parte porque también se administran comúnmente para la tromboprolifaxis venosa. El efecto de la HNF para la sepsis

se examinó en un ECA y no se informó ningún beneficio de supervivencia [30]. Sin embargo, este estudio se realizó en pacientes con sospecha de sepsis y que no necesariamente tenían CID asociada. Dos ECA han comparado la heparina con otros agentes anticoagulantes en pacientes con CID séptica. Aikawa y col. [31] realizaron un subanálisis de un estudio de fase 3 que examinó el efecto de la trombomodulina soluble recombinante (rsTM). En 80 casos de sepsis, la mortalidad fue del 21,4% en el grupo rsTM y del 31,6% en el grupo de heparina (intervalo de confianza del 95%: -9,1% a 29,4%). Aoki et al [32] compararon UFH (grupo control) con APC. Examinaron la mortalidad en 49 pacientes tratados con APC y 55 pacientes tratados con HNF, e informaron una supervivencia significativamente mejor en el grupo de APC (20,4% versus 40%, $P < 0,05$). Por el contrario, Liu et al [33] examinó el efecto de la heparina en dosis bajas en 37 pacientes pre - CID asociada a sepsis e informó una mejoría en el estado de hipercoagulabilidad, disfunción multiorgánica y período de hospitalización. Sin embargo, estos estudios fueron demasiado pequeños para llegar a conclusiones definitivas. En resumen, se deben considerar dosis terapéuticas de heparina en pacientes coagulopáticos para evitar la progresión de la coagulopatía a CID, y se prefiere el uso de HBPM al uso de HNF.

3.2 Antitrombina

La antitrombina es un anticoagulante fisiológico importante que circula en el plasma en concentraciones relativamente altas de aproximadamente $2.57 \mu\text{mol} / \text{L}$ (0.125 a $0.160 \text{ mg} / \text{mL}$) e inhibe la trombina, así como las reacciones inflamatorias agudas [34]. Sin embargo, en la sepsis, los niveles de antitrombina disminuyen por el aumento de la permeabilidad vascular (extravasación), consumidos por la coagulación activada patológicamente y escindidos por proteasas [34], pero también se produce una disminución de la síntesis hepática con disfunción hepática aguda que a menudo se observa en la sepsis. Por lo tanto, la suplementación con antitrombina para el tratamiento de la CID séptica se usa a menudo a pesar de que su eficacia no se ha establecido en un estudio de alta evidencia. KyberSept, un ensayo de fase 3 de gran tamaño que examinó los efectos de la antitrombina en dosis altas para la sepsis, no mostró ningún beneficio (pero mostró un aumento del sangrado) [35]. Este ensayo no se dirigió específicamente a pacientes con CID; sin embargo, un subanálisis demostró que la antitrombina en dosis altas podría ser eficaz para los pacientes sépticos con coagulopatía (que no fueron tratados también con heparina), 7 con un metanálisis posterior que incluyó el estudio KyberSept que mostró un beneficio de supervivencia estadísticamente significativo [36]. Varios estudios

observacionales grandes han demostrado consistentemente efectos favorables de la suplementación con antitrombina en pacientes sépticos con CID [37]. En consecuencia, las Guías de práctica clínica japonesas para el manejo de la sepsis y el choque séptico recomiendan el uso de antitrombina en pacientes con CID con actividad antitrombina disminuida [38], aunque esta práctica no es común fuera de Japón.

3.3 Trombomodulina

La trombomodulina es un cofactor anticoagulante endotelial que promueve la activación de la proteína C mediada por la trombina. Debido a que la expresión de trombomodulina está regulada negativamente durante la sepsis, el uso terapéutico de rTM se desarrolló en Japón. Posteriormente, se examinó la eficacia de rTM en la coagulopatía inducida por sepsis en un estudio aleatorizado de fase 2b, y se mostró una diferencia de mortalidad no significativa del 3,8% [39]. Después de este estudio, se llevó a cabo un estudio multinacional de fase 3 y se informaron los resultados [40]. Se reconoció una reducción no significativa de la mortalidad del 2,6% en 800 pacientes sépticos con coagulopatía. Además, se observaron mejoras en los niveles de dímero D, complejo trombina-antitrombina y fragmento de protrombina F₁₊₂ niveles y recuentos de plaquetas. Yamakawa et al [41] realizaron un metanálisis que incluyó el último estudio de fase 3 e informaron una reducción aproximada del 13% en la mortalidad con rTM; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (riesgo relativo, 0,87; intervalo de confianza del 95%, 0,74 a 1,03; $p = 0,10$; $I^2 = 0\%$). Las complicaciones hemorrágicas graves no aumentaron con el tratamiento. A la espera de pruebas definitivas de ECA prospectivos, la rTM puede convertirse en un tratamiento potencial para la CID asociada a sepsis.

4. GANGRENA PERIFÉRICA SIMÉTRICA

Una posible consecuencia devastadora de la sepsis y la CID es la pérdida acral (extremidad distal) de la extremidad debido a la trombosis microvascular, conocida como “gangrena periférica simétrica” (SPG) [42]. Los estudios que evalúan el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis generalmente se enfocan en el punto final de la mortalidad, por lo que el impacto de las estrategias anticoagulantes (HNF, LMWH, antitrombina, rTM, APC) en el tratamiento o la prevención del GAP sigue siendo incierto. En los últimos años, se ha observado el papel prodrómico de la disfunción hepática aguda (“hígado de choque”) en la predisposición a SPG, como consecuencia de la síntesis hepática deficiente de los anticoagulantes naturales cruciales, la antitrombina y la proteína C [42, 43].

En teoría, la administración oportuna de heparina y antitrombina podría reducir el riesgo de microtrombosis y SPG asociado en pacientes en riesgo, aunque rTM podría no ser efectivo si los niveles de proteína C están severamente reducidos debido a disfunción hepática. Dado que la mayoría de los pacientes con GAP asociada a sepsis mueren, una posible consecuencia paradójica de la mejora de las tasas de mortalidad en la sepsis podría ser una mayor proporción de supervivientes que manifiestan GAP.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, WadaHLeviM et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86:1327–30.
2. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17:407–20.
3. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost.* 2018; 16:231–41.
4. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2:16037.
5. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, Yuhara H, Fujimi S. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2016; 14:518–30.
6. Iba T, Gando S, Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. *J Thromb Haemost.* 2014; 12:1010–9.
7. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin with-out concomitant heparin in patients with severe sepsis with or with-out disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:90–7.
8. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:1924–33.
9. Gando S, Meziani F, Levi M. What’s new in the diagnostic criteria of disseminated intravascular coagulation? *Intensive Care Med.* 2016; 42:1062–4.
10. Umemura Y, Yamakawa K, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. Screening itself for disseminated intravascular coagulation may reduce mortality in sepsis: A nationwide multicenter registry in Japan. *Thromb Res.* 2018; 161:60–6.

11. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med*. 2006; 34:625–31.
12. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7: e017046.
13. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intra-vascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013; 11:761–7.
14. Levi M Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999; 341:586–92.
15. Gando S, Saitoh S, Ogura H, Fujishima S, Mayumi T, Araki T, et al. A multicenter prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17: R111.
16. Toh CH, Alhamdi Y. Current consideration and management of disseminated intravascular coagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013:286–91.
17. Singh RK, Baronia AK, Sahoo JN, Sharma S, Naval R, Pandey CM, et al. Prospective comparison of new Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) DIC and International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) DIC score in critically ill septic patients. *Thromb Res*. 2012;129: e119–25.
18. Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, Koinuma T, Wada M, Sakata A, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. 2014;18: R13.
19. Hack CE. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2001; 27:633–8.
20. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13:34–45.
21. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*. 2019; 9:19.
22. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care*. 2014; 2:20.
23. Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, et al. A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24:439–45.
24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315:801–10.
25. Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, Gando S, Anan H, Sato K, et al. Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality. *J Intensive Care Med*. 2018; 885066618773679.
26. Iba T, Arakawa M, Levy JH, Yamakawa K, Koami H, Hifumi T, et al. Sepsis-Induced Coagulopathy and Japanese Association for Acute Medicine DIC in Coagulopathic Patients with Decreased Antithrombin and Treated by Antithrombin. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24:1020–6.
27. Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. External Validation of the Two Newly Proposed Criteria for Assessing Coagulopathy in Sepsis. *Thromb Haemost*. 2019; 119:203–12.
28. Ding R, Wang Z, Lin Y, Liu B, Zhang Z, Ma X. Comparison of a new criteria for sepsis-induced coagulopathy and International Society on Thrombosis and Haemostasis disseminated intravascular coagulation score in critically ill patients with sepsis 3.0: a retrospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018; 29:551–8.
29. Iba T, Levy JH, Yamakawa K, Thachil J, Warkentin T, Levi M. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019; 17:1265–68.
30. Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, Fortich F, Arango C, Aguirre D, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study). *Crit Care Med*. 2009; 37:1185–96.
31. Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, Saito H, Maruyama I, Ohno R, et al. Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. *Shock*. 2011; 35:349–54.
32. Aoki N, Matsuda T, Saito H, Takatsuki K, Okajima K, Takahashi H, et al. CTC-111-IM Clinical Research Group. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2002; 75:540–7.
33. Liu XL, Wang XZ, Liu XX, Hao D, Jaladat Y, Lu F, et al. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: a prospective clinical study. *Exp Ther Med*. 2014; 7:604–8.
34. Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb Haemost*. 2016; 115:712–28.
35. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Opal SM. Caring for the critically ill patient. High dose antithrombin III in severe sepsis, a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286:1869–78.

36. Wiedermann CJ. Antithrombin concentrate use in disseminated intravascular coagulation of sepsis: meta-analyses revisited. *J Thromb Haemost.* 2018; 16:455–7.
37. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost.* 2014; 2:1470–9.
38. Nishida O, Ogura H, Egi M, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med Surg.* 2018;5: 3–89.
39. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pachl J, Aikawa N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2013; 41:2069–79.
40. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients with Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 321:1978.
41. Yamakawa K, Murao S, Aihara M. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced coagulopathy: an up-dated systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2019; 119:56–65.
42. Warkentin TE. Ischemic limb gangrene with pulses. *N Engl J Med.* 2015; 373:642–55.
43. Warkentin TE, Pai MP. Shock, acute disseminated intravascular coagulation, and microvascular thrombosis is 'shock liver' the unrecognized provocateur of ischemic limb necrosis: reply. *J Thrombi Haemost.* 2016; 14:2317–9.

COAGULOPATÍA EN COVID-19

1. INTRODUCCIÓN

Los cambios de la coagulación asociados al COVID-19 se han denominado Coagulopatía asociada al COVID-19 (CAC).

En los pacientes más graves, la infección de Covid-19 es capaz de activar una respuesta inflamatoria y de coagulación sistémica que pueden conducir a un cuadro clínico extremadamente grave denominado **coagulación intravascular diseminada (CID)** [1, 2].

Los microorganismos son capaces de unirse a los receptores de las células diana. Esta unión es reconocida por las células inmunes, las cuales inducen la expresión del factor tisular en los monocitos y los macrófagos [3, 4]. A partir de aquí, se producen más citoquinas proinflamatorias que tiene efectos pleiotrópicos como es la activación de la coagulación, lo cual puede dar lugar a una coagulopatía por consumo o CID.

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) ha desarrollado y validado una puntuación de coagulopatía inducida por sepsis (CIS) [5-7] (Tabla 1) Los cambios de coagulación asociados con la CIS son menos graves y se producen antes en el contexto de la sepsis que en la CID. Si la etiología que ha causado la CIS se mantiene, ésta progresará hacia una CID [6-8].

Tabla 1. ISTH, Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia; DIC, coagulación intravascular diseminada; SIC, coagulopatía inducida por sepsis; SOFA, evaluación secuencial de insuficiencia orgánica; La puntuación SOFA es la suma de 4 ítems (SOFA respiratorio, SOFA cardiovascular, SOFA hepático, SOFA renal).

Determinación	Puntuación	ISTH abierta DIC	SIC
		Rango	Rango
Recuento de plaquetas ($\times 10^9 / L$)	2	<50	<100
	1	$\geq 50, <100$	$\geq 100, <150$
FDP / dímero D	3	Fuerte aumento	-
	2	Incremento moderado	-
Tiempo de protrombina (relación PT)	2	$\geq 6 s$	(> 1,4)
	1	$\geq 3 s, <6 s$	(> 1,2, $\leq 1,4$)
Fibrinógeno (g / mL)	1	<100	-
Puntaje SOFA	2	-	≥ 2
	1	-	1
Puntaje total para DIC o SIC		≥ 5	≥ 4

Ambas patologías, tanto la CIS como la CID, han sido descritas en el contexto de la enfermedad por Covid-19 [9, 10].

Durante la fase temprana de la infección por SARS-CoV-2, se observan anomalías en las pruebas de coagulación, pero no dan lugar a hemorragias clínicas. En este momento se desconoce si los cambios de coagulación iniciales observados en los pacientes infectados pueden progresar hacia la CIS y luego hacia la CID como resultado de la infección por el SARS-CoV-2, por qué y cuando.

El virus del SARS-CoV-2 no parece tener por sí mismo efectos procoagulantes intrínsecos, aunque todavía se necesita más información.

Es muy probable que el desarrollo de las alteraciones de la prueba de coagulación observadas en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 sea el resultado de una respuesta inflamatoria severa.

La “coagulopatía asociada a COVID-19” en las primeras etapas de la infección refleja alteraciones de las pruebas de laboratorio, pero no cumple con la definición usual de una coagulopatía clínica en la que el deterioro de la capacidad de coagulación provoca hemorragias.

Las elevaciones marcadas en los sustratos protrombóticos pueden ser provocadas tanto por un aumento de la generación de trombina como por el aumento de la fibrinólisis; aunque no se disponen de datos que evalúen la generación de trombina y la fibrinólisis en el contexto de la infección COVID-19.

2. ALTERACIÓN DE LA COAGULACIÓN EN EL COVID-19

En los estudios publicados a raíz de la infección en China, se observaron una alteración de parámetros de coagulación asociados con COVID-19.

Las características de los primeros 99 pacientes hospitalizados en Wuhan consistieron en que el 6% tenía un tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) elevado, el 5% de los pacientes presentaban un tiempo de protrombina (PT) elevada, el 36% de dímero-D elevado y un aumento en los biomarcadores de inflamación, incluyendo la interleucina-6 (IL-6), la tasa de sedimentación de eritrocitos y la proteína C reactiva [11]. La trombocitopenia se produjo sólo en el 12%, 5 pacientes tuvieron otras coinfecciones (1 bacteriana, 4 fúngicas), y 4 tuvieron un shock séptico [11].

Informes adicionales de hospitales de Wuhan sobre los primeros 138 pacientes encontraron aPTT normal con una elevación mínima de TP [12]. De los pacientes que requirieron admisión en la UCI, el 26% tenía niveles elevados de dímero D y el 9% sufría de shock. Las características de los 5 no supervivientes comparados con los 28 supervivientes incluían el aumento del dímero D, linfopenia progresiva y disfunción renal [12].

En un análisis de 191 pacientes de 2 de los principales hospitales de Wuhan, se informó de que la mortalidad fue del 28% (54 pacientes) [13]. Los factores asociados con la mortalidad incluyeron en el momento de la admisión un dímero D elevado $>1,0 \mu g/mL$, aumento del PT, elevaciones en la IL-6, niveles elevados de troponina y comorbilidades como edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes mellitus y coronariopatía. Los 54 pacientes que no sobrevivieron presentaron septicemia, y el 50% tenía evidencia de coagulopatía definida como un aumento de 3 segundos de PT o un aumento de 5 segundos de aPTT. La mitad de estos pacientes también tuvieron infecciones secundarias, pero la CID no fue evaluada.

Los niveles plasmáticos de dímero-D > 1,0 mg/mL en el momento del ingreso se asoció con un aumento de la mortalidad, con una odds ratio de 18,42 (2,64-128,55; P = 0,003), siguiendo un estudio de regresión logística multivariable con los 171 pacientes (53 no supervivientes y 118 supervivientes) [13].

Guan et al. [14] realizaron un estudio para estudiar los factores de mal pronóstico en los pacientes COVID-19 positivos. El ingreso en UCI, necesidad de asistencia respiratoria o la muerte, se produjo en el 6,1% (67 pacientes) (end-point primarios), siendo la mortalidad del 1,4% (15 pacientes). Los investigadores observaron que la función respiratoria comprometida y una mayor gravedad en el momento del ingreso, asociaron peores resultados. De los 173 pacientes que presentaron neumonía grave en el momento del ingreso, según los criterios de la Sociedad de Cirugía Torácica Americana, el 25% (43 de 173) experimentó un evento del end-point primario en comparación con el 3,6% en el grupo no grave [15]. Cuando el dímero D se dicotomizó en <0,5 mg/L ó >0,5 mg/L, un mayor número de pacientes con enfermedad grave y un end-point primario tuvieron niveles de dímero-D >0,5 mg/L [15].

Posteriormente, se realizó una evaluación más completa de los parámetros de coagulación en 183 pacientes con COVID-19 positivos que había sobrevivido al menos 14 días desde su ingreso hospitalario. En este estudio se incluyeron los niveles plasmáticos de dímero D, el PT, el aPTT, el fibrinógeno y la antitrombina III [9]. De ellos, finalmente, 78 pacientes (42,6%) fueron dados de alta hospitalaria, 21 pacientes (11,5%) habían fallecido, y los 84 restantes (45,9%) seguían hospitalizados en el momento de la publicación de los resultados. 15 de 21 pacientes fallecidos presentaron CID según los criterios de la ISTH, con una mediana de inicio a los 4 días (1-12 días) del ingreso, frente a 1 de los 78 pacientes dados de alta que tuvieron CID diagnosticado. Durante su hospitalización, los no supervivientes tuvieron pruebas de una CID progresiva con disminución del fibrinógeno, aumento del dímero D y aumento del PT que se produjo 10 días después del ingreso. En los pacientes fallecidos, los niveles de antitrombina III disminuyeron a lo largo del ingreso, pero en ningún caso adquirieron niveles normales [9].

Tang et al. analizaron 449 pacientes diagnosticados de COVID-19 grave. 99 pacientes (22%) recibieron tratamiento anticoagulante en dosis profiláctica frente a la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) durante al menos 7 días, de los cuales 94 pacientes fueron tratados con enoxaparina 40 a 60 mg por día, y 5 tratados con heparina no fraccionada (HNF) 10.000 a 15.000 U por día [10]. De los 449 pacientes incluidos en el estudio, el 22% (n = 97) tuvieron un score

de ISTH CIS de ≥ 4 , y el 29,8% de los pacientes (n=134) fallecieron en el momento que se publicaron los resultados. Aunque no se observó ninguna diferencia en la mortalidad a 28 días entre los pacientes tratados con heparina y los no tratados con heparina, la estratificación por la puntuación del CSI identificó una menor mortalidad en los pacientes tratados con heparina cuando la puntuación del CSI fue ≥ 4 (40,0% vs 64,2%; P = 0,029) en comparación con una puntuación del CSI <4 (29,0% vs 22,6%; P = 0,419). Se observó una reducción del 20% en la mortalidad cuando los pacientes con dímero D superiores a 3,0 $\mu\text{g/mL}$ fueron tratados con dosis profilácticas de heparina (32,8% vs 52,4%; P = 0,017). Sin embargo, los pacientes con un dímero D >6 veces el límite superior de los niveles plasmáticos normales, fueron pacientes con COVID-19 grave (161 de 446; 35,9%) [10].

Las alteraciones de la coagulación que se asocian con un resultado más grave en la infección por COVID-19 son la prolongación del tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), elevaciones de dímero D, fibrinógeno y productos de degradación de fibrina (FDP) y niveles reducidos de antitrombina III [16]. Se recomienda que todos los pacientes diagnosticados de infección por COVID-19 tengan un valor inicial de PT / aPTT, dímero D y recuento de plaquetas [16]. El aPTT puede ser menos prolongado en la infección por COVID-19 en comparación con la coagulopatía intravascular diseminada (CID) inducida por sepsis típica debido al aumento de los niveles de factor VIII [16]]. El factor de von Willebrand, que también es un reactante de fase aguda, aumenta cuantitativamente. Un estudio que constaba de 216 pacientes con infección por COVID-19 mostró que el 91% de los pacientes que tenían un aPTT prolongado eran positivos para el anticoagulante lúpico (LA) [15]. El aPTT se prolongó a pesar de las elevaciones significativas del factor VIII. La presencia de LA se asocia frecuentemente con la deficiencia de factor XII que puede ocurrir como consecuencia de la presencia de inhibidores del factor XII, que también es otra causa de prolongación del aPTT [17]. Curiosamente, tanto la presencia de LA como la deficiencia de factor XII no están asociadas con la tendencia al sangrado. Además, el factor XII no es necesario para la hemostasia. El papel de la LA en la patogenia trombótica de la enfermedad no está claro, a diferencia de las tendencias trombóticas bien documentadas que se observan en el contexto del síndrome antifosfolípido [18].

A medida que avanza la enfermedad, los niveles de fibrinógeno pueden descender dando como resultado un estado fenotípico hipocoagulable, lo que aumenta el riesgo de hemorragia. La CID abierta (puntuación diagnóstica de 5 y superior de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia-ISTH) se observa con más frecuencia en los no supervivientes [18]. También es interesante

observar que un aumento de cuatro veces en el dímero D predice la mortalidad en la infección por COVID-19 debido al mayor riesgo de trombosis venosa y tormenta de citosinas [20]. El dímero D se define como una proteína sintética del producto de degradación de fibrina que contiene dos fragmentos D de la proteína de fibrina. Se han utilizado ensayos de coagulación global, incluida la tromboelastometría / tromboelastografía rotacional viscoelástica (ROTEM / TEG) y el ensayo de generación de trombina (TGA) para proporcionar información sobre la coagulación y la fibrinólisis, pero el uso para guiar a los médicos sobre la terapia de anticoagulación aún está bajo investigación.

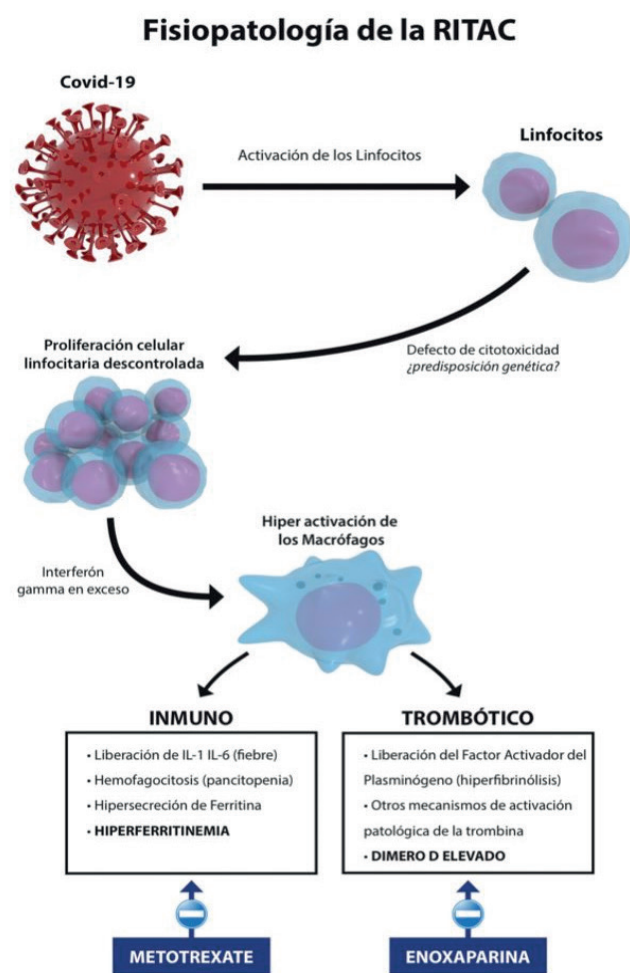


Figura 1. Coagulopatía en el COVID-19

3. MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Se han descrito cambios hematológicos en los pacientes con enfermedad COVID-19. La Tabla.... ilustra los diversos estudios y hallazgos de importantes parámetros hematológicos en la enfermedad COVID-19.

Con frecuencia se observan leucopenia o recuento total de glóbulos blancos normal, linfopenia (definida como recuento absoluto de linfocitos $<1,0 \times 10^9/L$) y trombocitopenia leve a moderada (recuento de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$) [21]. La linfopenia y la trombocitopenia parecen predecir la gravedad de la enfermedad por COVID-19. Se cree que el SARS-CoV-2 inhibe la hematopoyesis de la médula ósea lo que da lugar a linfopenia y trombocitopenia [22]. Otros mecanismos que podrían explicar la trombocitopenia sería la estimulación de autoanticuerpos antiplaquetarios por el SARS-Cov-2, que desencadena la destrucción de plaquetas mediada por el sistema inmunitario. Los anticuerpos y complejos inmunes depositados en la superficie de las plaquetas predisponen a las plaquetas a una fácil destrucción por parte del sistema reticuloendotelial [22]. También es interesante observar que la presencia de linfocitosis relativa a menudo se asocia con una enfermedad más leve y un inicio más rápido de la recuperación espontánea. Estas características se demostraron en un estudio de 51 pacientes con COVID-19 en un centro de la India que demostró un porcentaje medio de linfocitos del 40,6% y todos los pacientes solo requirieron tratamiento sintomático [23].

Otros marcadores bioquímicos asociados con una presentación más grave son las elevaciones del lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, troponina T, creatinina y enzimas hepáticas. La LDH es producida por casi todas las células humanas y su nivel elevado denota daño a cualquier tipo de célula que exprese LDH. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda producido por el hígado en respuesta a la inflamación.

Tabla 1. Las principales alteraciones hematológicas en los pacientes con SARS-CoV-2 (COVID-19).

ELEVACIÓN	CREATININA
NEUTRÓFILOS	CREATIN-KINASA
DÍMERO-D	IgM & IgG
PROTEINA C REACTIVA	DISMINUCIÓN
LDH	LINFOCITOS
ALT	PLAQUETAS
AST	ALBÚMINA

4. MARCADORES DE COAGULACIÓN EN LA ADMISIÓN

Uno de los problemas clave reconocidos con el tratamiento de la infección por COVID-19 ha sido el gran volumen de pacientes que se presentan a los centros de salud u hospitales. Abruja claramente las capacidades humanas y mecánicas disponibles, en particular la necesidad de apoyo en cuidados críticos. Como tal, las medidas de estratificación del riesgo serían claramente útiles. Actualmente, esto se basa en las características clínicas de la neumonía grave y un hallazgo constante de linfopenia en la mayoría de los pacientes [24].

Además, uno de los hallazgos de laboratorio más comunes en los pacientes con COVID-19 que requirieron hospitalización ha sido el aumento del dímero-D [25].

Las personas mayores y las que tienen comorbilidades tienen más probabilidades de morir a causa de la infección por COVID-19 y ambos grupos tienden a tener un dímero D más alto.

En el análisis más grande de casos clínicos publicado hasta la fecha, que incluyó datos sobre 1099 pacientes con COVID-19 de más de 550 hospitales de China, en los que se recogieron las características analíticas. Se observó un dímero D $\geq 0,5$ mg/L en 46,4% pacientes evaluados, de ellos, el 43% fueron casos no graves y el 60% fueron casos graves [26]. Tang et al. han identificado el dímero D marcadamente elevados como uno de los predictores de mortalidad [25]. Observaron una presentación de dímero D de 2,12 $\mu\text{g} / \text{mL}$ (rango 0,77-5,27 $\mu\text{g} / \text{mL}$) en los no supervivientes, mientras que fue de 0,61 $\mu\text{g} / \text{mL}$ (rango 0,35-1,29 $\mu\text{g} / \text{mL}$) en los supervivientes con el laboratorio normal rangos de $< 0,50$ $\mu\text{g} / \text{mL}$ [25]. De manera similar, Huang y colaboradores demostraron que el nivel de dímero D al ingreso era más alto en los pacientes que necesitaban apoyo en cuidados intensivos (nivel medio de dímero D 2,4 mg / L [0,6-14,4]) que aquellos pacientes que no lo necesitaban (nivel medio nivel 0,5 mg / L [0,3-0,8], $P = 0,0042$) [27]. Por estas razones, los pacientes que tienen dímero D marcadamente elevados (que pueden definirse arbitrariamente como un aumento de tres a cuatro veces), el ingreso al hospital debe considerarse incluso en ausencia de otros síntomas graves porque esto claramente significa un aumento en la generación de trombina.

Las otras pruebas de diagnóstico que se realizan habitualmente en cualquier paciente enfermo son el tiempo de protrombina (TP) y el recuento de plaquetas. En el estudio Tang, el TP también se prolongó en los no supervivientes

al ingreso, pero *solo de forma bastante moderada* (15,5 segundos [rango 14,4–16,3 segundos] en los no supervivientes versus 13,6 segundos [13,0-14,3 segundos] en los supervivientes; rango normal [11,5 –14,5 segundos]) [3]. El TP también se prolongó levemente en el momento del ingreso en aquellos que necesitaban apoyo en cuidados intensivos versus la cohorte de pacientes no ingresados en la UCI (12,2 segundos [rango 11,2-13,4] versus 10,7 segundos [rango 9,8-12,1], respectivamente) [27]. Es de destacar que es probable que estos cambios sutiles no se detecten si el tiempo de protrombina se informa como razón internacional normalizada (INR), que ocurre en muchos centros (INR no es lo mismo que razón PT).

La trombocitopenia a menudo se considera un indicador de mortalidad por sepsis [28]. Curiosamente, este no es el caso en el momento de la admisión en muchos de los pacientes con COVID-19. En el estudio de 41 pacientes publicado en *The Lancet*, sólo se observó un recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9 / \text{L}$ en 5% pacientes con uno en la categoría de UCI y fuera de UCI mientras que $< 150 \times 10^9 / \text{L}$ se observó en 95% con números similares que necesitaban o no necesitaban apoyo en cuidados críticos [27]. En un metaanálisis [6] de nueve estudios que incluyeron pacientes con COVID-19 con casi 400 pacientes con enfermedad grave identificó que la trombocitopenia en el momento del ingreso puede ser un pronóstico, pero no consistente.

Según la bibliografía actualmente disponible, se recomendaría medir el dímero-D, el tiempo de protrombina y el recuento de plaquetas (en orden decreciente de importancia) en todos los pacientes que presentan infección por COVID-19. Esto puede ayudar a estratificar a los pacientes que pueden necesitar ingreso y vigilancia estrecha o no (Figura 1). Cualquier afección subyacente (p. Ej., enfermedad hepática) o medicación (p. Ej., anticoagulantes) que pueda alterar los parámetros debe tenerse en cuenta al utilizar el algoritmo

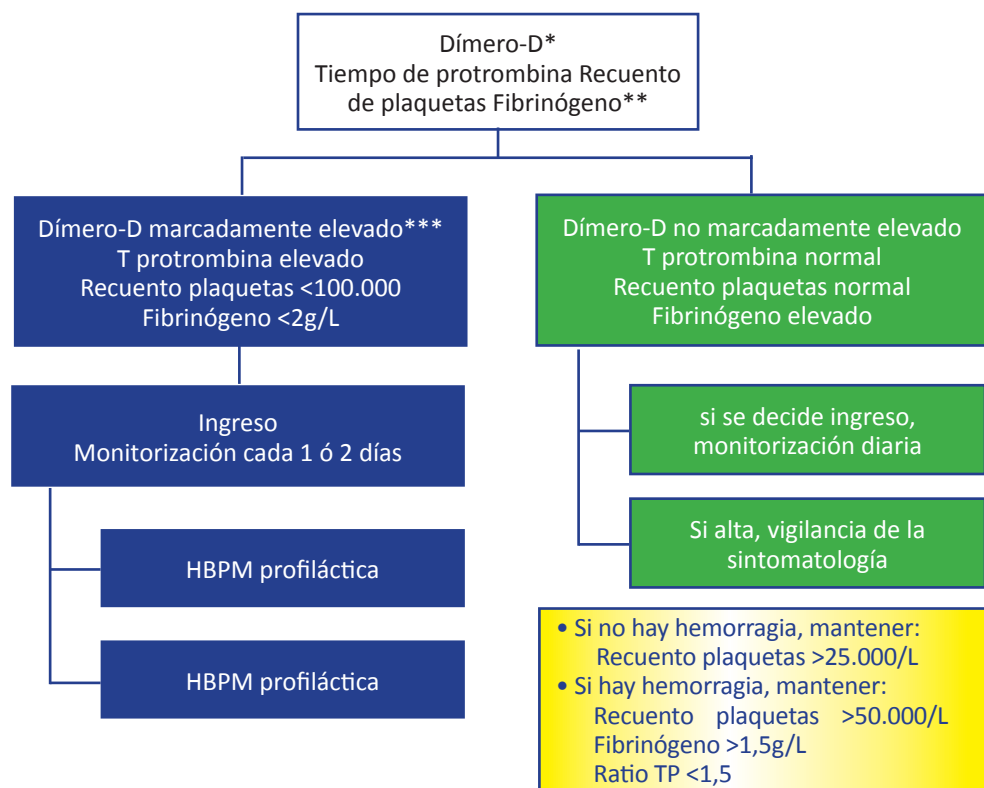


Figura 2

Algoritmo para el tratamiento de la coagulopatía en COVID - 19 basado en marcadores de laboratorio simples.

* La lista de marcadores se da en orden decreciente de importancia.

** La realización de ensayos de fibrinógeno puede no ser factible en muchos laboratorios, pero la monitorización de los niveles puede ser útil después de la admisión del paciente.

*** Aunque no se puede definir un punto de corte específico, un aumento de tres a cuatro veces en los valores del dímero D puede considerarse significativo. Cualquiera de los valores de esta tabla puede considerarse significativo

5. MARCADORES DE COAGULACIÓN DE SEGUIMIENTO

Es una práctica común en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos monitorizar los marcadores hemostáticos para identificar el empeoramiento de la coagulopatía. Además del recuento de plaquetas, el TP y del dímero-D, puede ser útil medir el fibrinógeno, según recomendaciones de la guía de la ISTH sobre coagulación intravascular diseminada (CID) [29].

Con respecto a la infección por COVID-19, esta es un área que aún no ha sido bien estudiada excepto por Tang et al. [3] que han observado que los pacientes fallecidos desarrollaron un CID en el 4º día del ingreso a diferencia de los pacientes que sobrevivieron, que sólo se desarrolló en un 0,6%. Los investigadores también observaron un aumento estadísticamente significativo en los niveles de dímero D y TP, y una disminución en los niveles de fibrinógeno en los pacientes fallecidos en los días 10 y 14.

Según este estudio y la experiencia de la literatura publicada sobre coagulopatía séptica, la monitorización del TP, el dímero D, el recuento de plaquetas y el fibrinógeno puede ser útil para determinar el pronóstico en los pacientes con COVID-19 que requieren ingreso hospitalario [30-32]. Si hay un empeoramiento de estos parámetros, se justifica un apoyo de cuidados intensivos más agresivo y se debe considerar la posibilidad de terapias más “experimentales” y apoyo de hemoderivados, según corresponda. Si estos marcadores son estables o mejoran, da la confianza adicional para reducir el tratamiento si se corrobora con la condición clínica.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Iba T, Levy JH, Thachil J, Wada H, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis . The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. *Thromb Res.* 2019; 179:11-14.
2. Iba T, Levy JH, Wada H, Thachil J, Warkentin TE, Levi M; Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):415-419.
3. Woei-A-Jin FJ, van der Starre WE, Tesselaar ME, et al. Procoagulant tissue factor activity on microparticles is associated with disease severity and bacteremia in febrile urinary tract infections. *Thromb Res.* 2014;133(5):799-803.
4. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):231-241.

5. Suzuki K, Wada H, Imai H, Iba T, Thachil J, Toh CH; Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1442-1444.
6. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1989-1994.
7. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-1330.
8. Iba T, Levy JH, Yamakawa K, Thachil J, Warkentin TE, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(8):1265-1268.
9. 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):844-847.
10. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099.
11. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.
12. 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;323(11):1061-1069.
13. 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(10229):1054-1062.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
15. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7): e45-e67.
16. Tang N., Li D., Wang X. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb Haemostasis.* 2020;18(4):844-847.
17. Bowles L, Platton S, Yartey N, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(3):288-290.
18. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17): e38.
19. Lillcrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J. Thromb. Haemostasis.* 2020;18(4):786-787.
20. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020; 95:304-307.
21. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
22. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1205-1208.
23. Ish P, Malhotra N., Agrawal S. Relative lymphocytosis in COVID-19-a ray of hope. *Adv. Respir. Med.* 2020;86(4).
24. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3): e11-e12.
25. 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):844-847.
26. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
27. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395:497-506.
28. Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis. *Chest.* 2013;144(4):1207-1215.
29. Wada H, Thachik J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2013.
30. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86:1327-1330.
31. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009; 145:24-33.
32. di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res.* 2012;129(5): e177-e184.

LA COAGULACIÓN DE LA SANGRE EN LA INMUNOTROMBOSIS: EN LA PRIMERA LÍNEA DE LA INMUNIDAD INTRAVASCULAR

1. INTRODUCCIÓN: LA INMUNOTROMBOSIS, UN ANTIGUO Y CONSERVADO MECANISMO DE DEFENSA DEL HUÉSPED

Los vertebrados poseen un sistema circulatorio cerrado que bombea sangre a través de una red de vasos recubiertos por una barrera de células endoteliales con un total de unos 7 m² en los humanos adultos [1]. La lesión vascular es una amenaza para la vida y el mantenimiento de la integridad vascular es por lo tanto crucial para la supervivencia del individuo. La hemostasia es la respuesta fisiológica a la lesión vascular que previene el sangrado excesivo y mantiene la integridad vascular.

En los mamíferos hay dos mecanismos principales implicados en la hemostasia: el inicio de la coagulación de la sangre y la activación de las plaquetas.

Dada la urgencia de la respuesta hemostática, las plaquetas son los primeros elementos formes que se localizan en el foco de la lesión y, junto con la formación de una malla fibrina rápida, constituyen la primera línea de defensa del huésped. De hecho, un antiguo vínculo entre la hemostasia y la defensa del huésped fue sugerido por estudios comparativos analizando sangre más primitiva de invertebrados. Por ejemplo, el cangrejo herradura del Atlántico (*Limulus polyphemus*) es un artrópodo marino cuyo origen se remonta a más de 400 millones de años [4]. Los cangrejos herradura que viven en aguas oceánicas se enfrentan a un entorno colonizado por un gran número de microorganismos potencialmente patógenos y cualquier lesión en su exocitosqueleto no sólo provoca la pérdida inmediata de la hemolinfa, sino que también aumenta considerablemente el riesgo de infección. Sin embargo, 400 millones de años de supervivencia han demostrado ciertamente, que estos animales han desarrollado estrategias altamente eficientes para hacer frente a estas amenazas constantes. En contraste con la complejidad de la hematopoyesis de los mamíferos, el *Limulus polyphemus* posee una sola célula sanguínea circulante, aunque multicompetente, el amebocito [2]. Después de la lesión, los amebocitos migran a la herida, se agregan y se retraen para sellar la lesión mientras que al mismo tiempo encapsulan y fagocitan los

patógenos invasores [2]. Así pues, Limulae emplean un sistema de coagulación basado en células para proporcionar tanto hemostasia como contención de los invasores patógenos. Por el contrario, la mayoría de los factores de coagulación de los mamíferos circulan libremente dentro del plasma. No obstante, su activación eficiente y localmente restringida sigue dependiendo críticamente del reclutamiento y la activación de las células sanguíneas. Las plaquetas se encuentran entre las primeras células que encuentran sitios de lesión vascular y, de hecho, muestran muchas similitudes con los antiguos amebocitos (revisado por Levin en [2]). Asimismo, su activación desencadena una importante formación de fibrina [3]. Además, se ha demostrado que los leucocitos inician y modulan la coagulación [4, 5].

Por lo tanto, la iniciación y la regulación de sus sistemas de coagulación comparten claramente principios comunes [6]. Por consiguiente, es tentador especular que la activación de la coagulación, frecuentemente acompañada por la inflamación en los mamíferos, podría representar un remanente evolutivo de la respuesta inmunológica innata a los invasores patógenos. Aquí revisaremos los mecanismos moleculares y celulares de la formación de coágulos inducidos por la inflamación, un proceso fisiológico implicado en la defensa del huésped, que recientemente definimos como inmunotrombosis [7].

2. LA CASCADA DE COAGULACIÓN

En los mamíferos, la sangre se bombea a través de un circuito vascular cerrado para realizar sus múltiples funciones fisiológicas en todo el cuerpo, incluyendo el suministro de oxígeno y la vigilancia inmunológica. Si bien la fluidez de la sangre es fundamental para su transporte de energía eficiente, se vuelve perjudicial cuando un vaso se lesiona y la sangre comienza a filtrarse. Las plaquetas y la fibrina, que median la respuesta hemostática, forman instantáneamente un coágulo para sellar la fuga y mantener la integridad vascular. La fibrina es el principal producto final, parecido a un pegamento, del sistema de coagulación y forma una matriz extracelular provisional que consiste en una red tridimensional ramificada de fibras.

La formación de fibrina se inicia con la activación secuencial de las proteasas serínicas transmitidas por la sangre y sus cofactores [16]. En resumen, la conversión del fibrinógeno en fibrina requiere la acción proteolítica de la

trombina (factor IIa), un mediador central de la hemostasia. La trombina circula como un zimógeno inactivo (protrombina o factor II) y su activación requiere el ensamblaje del complejo de protrombinasa que comprende el factor X activado por la proteasa serina (FXa) y el factor V activado por los cofactores (FVa), el calcio y las membranas fosfolípidas cargadas negativamente.

Se han descrito dos vías de coagulación para activar el complejo de protrombinasa. La vía intrínseca o de contacto requiere la activación por contacto con una superficie cargada negativamente e involucra al kininógeno, la calicreína y los factores de coagulación XII, XI, IX, VIII y V, mientras que la vía extrínseca involucra al factor tisular expuesto a la circulación y al factor de coagulación VII. Aunque cada vía puede medirse por separado en las pruebas clínicas de coagulación mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (vía intrínseca) y el tiempo de protrombina (vía extrínseca), respectivamente, actualmente se acepta que esta separación artificial no refleja plenamente la situación in vivo [8]. Sobre la base de nuestra mejor comprensión de los acontecimientos moleculares que desencadenan la formación de fibrina in vivo, una visión actualizada de la cascada de coagulación pone de relieve la importancia crucial del factor tisular como principal iniciador de la coagulación (véase la Fig. 1).

El factor tisular es una glicoproteína unida a la membrana que se expresa por medio de células de la pared del vaso que no están expuestas a la sangre (como los fibroblastos adventiciales) y por medio de células de tejido no vascular [9]. La barrera endotelial intacta segrega el factor tisular y los factores de coagulación de la sangre circulante, lo que garantiza que la cascada de coagulación sólo se inicie cuando se interrumpe la pared del vaso. Expuesto a la sangre, el factor tisular interactúa con un factor de coagulación basado en la sangre denominado factor VIIa y forma el complejo de tenasa extrínseco (TF: FVIIa) en las superficies fosfolípidas de la membrana portadora del factor tisular. TF: FVIIa que activa el factor IX (FIXa) así como el factor X (FXa). Como parte del complejo de protrombinasa, este último inicia la conversión de pequeñas cantidades de trombina, suficientes para desencadenar la fase de amplificación de la coagulación activando las plaquetas, así como los factores de coagulación V (a FVa), VIII (a FVIIIa) y XI (a FXIa).

Esto produce FIXa adicional que se ensambla con FVIIIa en las membranas plaquetarias para formar el complejo de tenasa intrínseco (FIXa: FVIIIa), aumentando así la eficiencia de la activación FX.

En consecuencia, el bucle de amplificación de la coagulación aumenta tanto la cantidad de FXa como de FVa ensamblados en la superficie de las plaquetas activadas (complejo de protrombinasa) y, por lo tanto, desencadena un estallido de trombina.

A fin de evitar la coagulación incontrolada o diseminada, el organismo ha desarrollado “roturas” naturales para autolimitar los procesos mencionados al lugar de la lesión.

Como tal, se han descrito por lo menos tres anticoagulantes naturales, entre ellos el inhibidor de la vía del factor tisular (IFT), la proteína C dependiente de la vitamina K y la antitrombina [10]. De hecho, cuando estos frenos se liberan, el riesgo de coagulación intravascular diseminada desencadenada por una lesión tisular, así como por patógenos invasores aumenta significativamente [11-13].

3. ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS REDES DE FIBRINA

La formación de coágulos de fibrina es un proceso que da lugar a la polimerización organizada del precursor soluble fibrinógeno [14]. La conversión inicial del fibrinógeno en monómeros de fibrina requiere una proteólisis limitada por la trombina. Esta división facilita el ensamblaje intermolecular de los monómeros de fibrina [15]. Los ratones con una cadena de fibrinógeno A mutado no forman fibrina in vivo y están protegidos de la formación de trombos oclusivos, pero no logran eliminar eficazmente las bacterias en un modelo de peritonitis por *Staphylococcus aureus* [16]. Este hecho enfatiza claramente la función de la fibrina como un importante mecanismo de defensa en la inmunidad innata.

En consecuencia, la estructura de los coágulos varía enormemente en función de las condiciones (fisiopatológicas o fisiológicas) en las que se forma un coágulo [26]. Por ejemplo, los pacientes con niveles reducidos de trombina (por ejemplo, durante el tratamiento anticoagulante) forman coágulos gruesos con fibras gruesas y pocos puntos de ramificación [18]. Es importante señalar que la estructura de un coágulo de fibrina es un determinante clave de sus propiedades viscoelásticas y define tanto su resistencia a las tensiones mecánicas como su permeabilidad [19]. Por ejemplo, los coágulos con una red muy ramificada de fibras finas de fibrina son más rígidos y menos permeables en comparación con los coágulos compuestos de fibras gruesas que tienen poros más grandes, lo que resulta en una mayor permeabilidad. En consecuencia, estos últimos son más accesibles a los factores fibrinolíticos, con lo que el tiempo de lisis es más corto [17, 19].

En conjunto, la disposición estructural de la fibrina dentro de un coágulo predetermina su estabilidad y vida media, contribuyendo así de manera crucial al éxito de la respuesta hemostática. Además de la disposición estructural de las fibras de fibrina en una red tridimensional, se han descrito otros mecanismos para modular críticamente la estabilidad mecánica. Así, la rigidez del coágulo aumenta drásticamente cuando las redes de fibrina se entrecruzan por la acción del factor XIIIa, una transglutaminasa activada por la trombina que forma enlaces para estabilizar la red [20].

En consecuencia, los pacientes con deficiencia de factor XIII forman coágulos inestables y presentan graves problemas de hemorragia [21, 22]. Curiosamente, también se ha demostrado que el factor XIII de la coagulación entrecruza las bacterias con las fibras de fibrina, fomentando así el atrapamiento de patógenos y amortiguando eficazmente la diseminación bacteriana en un modelo de ratón de infección cutánea por estreptococos [23]. Además, la interacción de la fibrina con las células sanguíneas reclutadas influye en gran medida en las propiedades mecánicas de un coágulo. En particular, la incorporación de plaquetas en los andamios de fibrina da lugar a una importante compactación y endurecimiento del gel [24]. Recientemente, las fuerzas contráctiles de las plaquetas individuales ejercidas sobre un gel de fibrina se han medido en un nivel celular único utilizando la microscopía de fuerza atómica [25]. Estas mediciones no sólo revelaron fuerzas contráctiles notablemente altas generadas por las plaquetas individuales (que van de 1,5 a 79 nN), sino que también demostraron que las plaquetas son capaces de adaptar la contractilidad a la rigidez local de su microambiente. En consecuencia, las fuerzas de contracción aumentan con una mayor rigidez. Por consiguiente, la contracción de plaquetas adaptada a la rigidez puede facilitar una contracción más uniforme de los coágulos de fibrina heterogéneos [25].

De hecho, cuando se analizó la retracción de los coágulos en presencia de eritrocitos, las fuerzas de contracción derivadas de las plaquetas y transmitidas a la red de fibrina dieron lugar a la formación de paquetes de eritrocitos homogéneamente comprimidos, rodeados de agregados de plaquetas y de red de fibrina en el exterior, lo que contribuyó de manera decisiva a la arquitectura general de los coágulos [26].

Curiosamente, los propios eritrocitos también se han identificado como participantes activos en la formación de trombos. En particular en el escenario de la trombosis venosa, donde las tasas de cizallamiento de la sangre son bajas en comparación con las arterias, su incorporación dependiente del factor XIIIa en los trombos modula la disposición estructural de los coágulos [27-29].

Curiosamente, los eritrocitos a su vez apoyan la generación de trombina [30] y la supresión de la plasmina [22] y, por lo tanto, amplifican aún más la estabilidad del trombo. Mientras que se reconoce ampliamente su papel como transportadores pasivos de oxígeno, los eritrocitos también han demostrado participar en la defensa del huésped [32]. Es tentador especular que su reclutamiento en los coágulos sanguíneos no sólo conforma la arquitectura del trombo, sino que también sirve para apoyar activamente la respuesta inmunológica innata durante la inmunotrombosis, por ejemplo, apoyando el atrapamiento de patógenos.

Afinar las propiedades mecánicas de un coágulo podría no sólo aumentar la resistencia a las fuerzas de cizallamiento, sino también regular el reclutamiento y la función de otros tipos de células durante la tumorigénesis y la cicatrización de heridas y promover el atrapamiento de patógenos en el contexto de la inmunotrombosis [33]. La arquitectura de los coágulos podría influir directamente en la acumulación de numerosos péptidos antimicrobianos secretados por las plaquetas [34], así como por los leucocitos reclutados [35], generando así un compartimento distinto que refuerza la eficacia de la respuesta del huésped.

Sin embargo, aunque la mayor parte de nuestros conocimientos sobre las características estructurales y funcionales de los coágulos de fibrina se basan en el análisis de los tapones hemostáticos, su papel fisiológico como andamiaje en la inmunotrombosis, así como los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a la coagulación en el contexto de la defensa del huésped son todavía poco apreciados.

4. LA PLAQUETA MULTIFUNCIÓN - UN REGULADOR CLAVE DE LA INMUNOTROMBOSIS

Las plaquetas se encuentran entre las primeras células reclutadas en el lugar donde se lesiona el vaso sanguíneo en un proceso que pone en marcha la adhesión y agregación plaquetaria. Durante la formación del coágulo, las plaquetas y la cascada de coagulación se comunican y se apoyan mutuamente (véase también la Fig. 1).

En consecuencia, las plaquetas ejercen potentes funciones procoagulantes principalmente mediante la liberación de factores de coagulación y la exposición de fosfolípidos cargados negativamente. Estos fosfolípidos son importantes cofactores de las reacciones proteolíticas desencadenadas por los factores de coagulación [53]. Más recientemente, se ha demostrado que las plaquetas

aceleran la activación del factor V [36], e inician la vía de activación por contacto de la coagulación in vivo mediante la activación del factor XII (FXIIa) [37].

Si bien es insignificante para la hemostasia, la coagulación mediada por el FXIIa está críticamente involucrada tanto en la trombosis como en la inflamación y la inhibición del FXIIa agrava la diseminación bacteriana [37]. Por lo tanto, las plaquetas podrían actuar como un andamiaje que vincula la coagulación y la inflamación (véase la Fig. 2).

La coagulación a su vez fomenta la activación de las plaquetas y el reclutamiento de plaquetas en el coágulo de fibrina (ver Fig. 1). Un ejemplo prototípico de un bucle de amplificación involucra a la trombina proteasa, que no sólo inicia la formación de fibrina, sino que también promueve la activación y agregación plaquetaria [38].

La fibrina sirve como un sustrato adhesivo para las plaquetas circulantes [39]. La interacción con el receptor plaquetario promueve la retracción del coágulo mediada por la acto-miosina, así como la liberación de gránulos de plaquetas [40]. Curiosamente, esta respuesta plaquetaria depende en gran medida de la rigidez del sustrato de fibrina, lo que indica aún más el importante papel de las señales mecánicas en la regulación de la formación de coágulos de fibrina y plaquetas [41].

Además de su indiscutible función de amplificación y estabilización de la formación de coágulos en la lesión vascular, las plaquetas han desarrollado otras funciones adicionales que establecen su importante función en la respuesta inmunológica del huésped. En consecuencia, se ha demostrado que las plaquetas activadas actúan como potentes iniciadores y propagadores de la cascada del complemento. Curiosamente, el sistema del complemento a su vez es un fuerte disparador de la coagulación y la activación de las plaquetas [42].

Por lo tanto, la interacción de ambos sistemas también contribuye probablemente a la inmunotrombosis. También se ha demostrado que las plaquetas modulan la respuesta inmunitaria adaptativa. En consecuencia, las plaquetas transportan las bacterias sistémicas a las células dendríticas CD8⁺ esplénicas, un proceso que es esencial para la inducción de la inmunidad antibacteriana adaptativa y que requiere la unión del complemento mediada por GPIb [43]. Además, recientemente se ha demostrado que las plaquetas coordinan el transporte de las células T efectoras CD8⁺ al hígado en un modelo de hepatitis viral mediada por el VHB [44]. Las plaquetas se unen a los microorganismos mediante varios mecanismos, incluida la unión directa a las

proteínas de la superficie de la bacteria, así como la unión indirecta a través de las proteínas plasmáticas que se asocian tanto con las bacterias como con las plaquetas, o mediante la unión a productos bacterianos secretados [45].

La unión plaqueta-bacteria puede iniciar la formación de coágulos mediante la agrupación de bacterias y la activación tanto de las plaquetas como de la cascada de coagulación, facilitando así el atrapamiento de los agentes patógenos y apoyando directamente la eliminación de patógenos mediante la secreción de péptidos antimicrobianos [46]. En consecuencia, la proliferación bacteriana puede actuar dentro de un microambiente protegido por una barrera multicapa de plaquetas y fibrina que protege contra las células inmunitarias invasoras y forma parte de la pseudocápsula de abscesos típicamente inducida por este patógeno. Además, las plaquetas liberan numerosos mediadores que apoyan la acumulación de leucocitos y fomentan sus actividades microbicidas [34].

En resumen, las plaquetas cumplen una importante función reguladora en la inmunotrombosis, ya que reconocen y destruyen a los patógenos, apoyan y modulan el atrapamiento de patógenos dependientes de la coagulación, guían a las células inmunitarias innatas a los sitios de infección y mejoran sus funciones antimicrobicidas.

5. LEUCOCITOS - INICIADORES Y PROPAGADORES DE LA COAGULACIÓN

Los leucocitos son un importante componente celular que participa en el inicio y la propagación de la formación de trombos y que un gran número de ellos invade los trombos venosos y arteriales de los grandes vasos, así como las oclusiones microvasculares durante las enfermedades tromboinflamatorias [47]. Aunque la dinámica del reclutamiento de leucocitos durante la trombosis es variable, es interesante que su aparición coincida con el inicio de la coagulación [47].

La fibrina formada como matriz extracelular provisional proporciona un andamiaje para la adherencia y la migración de los leucocitos [48]. Curiosamente, los leucocitos han desarrollado mecanismos específicos de las células para potenciar la coagulación y la formación de fibrina (véase la Fig. 2). Los leucocitos activados (incluidos los neutrófilos, los eosinófilos y, en particular, los monocitos) y las microvesículas que liberan, expresan el factor tisular intravascular (también conocido como factor tisular de las células sanguíneas) y, de ese modo, promueven la vía extrínseca de la coagulación de la sangre durante el desarrollo de los trombos en el interior de los vasos sanguíneos [49].

Es importante señalar que la activación de la coagulación sanguínea dependiente de los neutrófilos no sólo desencadena la oclusión de grandes vasos durante la trombosis arterial, sino que representa una herramienta fisiológica de defensa antimicrobiana innata [50].

En resumen, los leucocitos han desarrollado importantes comunicadores entre la respuesta inmunitaria y la coagulación de la sangre, mejorando así la eficacia de dos importantes sistemas de protección del huésped, la hemostasia y la inmunidad innata.

6. INMUNOTROMBOSIS - UN ARMA DE DOBLE FILO: DEFENSA INMUNOLÓGICA CONTRA EL DAÑO DEL HUÉSPED.

Se sugiere que la formación de trombos estrechamente controlada es una respuesta fisiológica del organismo para apoyar el reconocimiento del patógeno y la defensa del huésped. Sin embargo, si se liberan los frenos en entornos patológicos, la formación de coágulos aberrantes se vuelve perjudicial para el huésped.

En consecuencia, las pruebas actuales indican que la inmunotrombosis no controlada constituye un proceso biológico importante que subyace a diferentes formas de trombosis patológica, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID) durante la sepsis, así como el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y la trombosis venosa profunda.

La sepsis es un síndrome clínico que resulta de una respuesta inflamatoria sistémica desregulada a la infección y a menudo se asocia con la CID, una condición de coagulación sanguínea alterada y trombosis de microvasos en varios órganos [51].

Los microtrombos formados durante la sepsis y la CID están compuestos por depósitos de fibrina, plaquetas, neutrófilos y redes, por lo que se asemejan a las características de la inmunotrombosis [12]. Además, el inicio de la formación de microtrombos durante la CID está impulsado en gran medida por moléculas específicas de la trombosis, incluido el factor tisular procoagulante. En consecuencia, los ratones con coagulación dependiente del factor tisular farmacológica o genéticamente alterada quedaron protegidos de la DIC en un modelo de endotoxemia [52], aunque corrían el riesgo de propagación bacteriana en la fase inicial de la infección [53].

Iniciación (derecha): al producirse el daño endotelial, el factor de tejido subendotelial (TF) se expone al torrente sanguíneo y se une al factor VII, que se activa al factor VIIa. El complejo TF: VIIa permite la subsiguiente activación del factor X. El factor Xa activado interactúa con el factor Va para formar el complejo de “protrombinasa” en la superficie de las células portadoras de TF y convierte la protrombina en trombina. **Amplificación (derecha):** pequeñas cantidades de trombina activan las plaquetas a través de los receptores y activarán el bucle de retroalimentación del factor XIa-IXa en la superficie de las plaquetas adheridas/agregadas. El factor IXa con el factor VIIIa forma el complejo de “tenasa” que luego activará el factor X adicional. Simultáneamente, los rastros de trombina activarán los factores XIa, VIII (cofactor al factor IX) y V (cofactor al factor X), lo que aumenta drásticamente la actividad catalítica de los factores IX y X. Por último, la activación de la trombina (factor IIa) lleva a la formación de fibrina dentro del tapón hemostático, que puede ser estabilizada aún más por el factor XIII activado por la trombina (no se muestra). En paralelo, la liberación de polifosfato local (polipropileno) por las plaquetas activadas estimula la vía de contacto de la coagulación mediante la activación del factor XII.

Tomado de F. Gaertner, S. Massberg / Seminars in Immunology 28 (2016) 561–569

Los monocitos se activan mediante patrones moleculares asociados a los patógenos (PAMP) o a los daños (DAMP) e inician la vía extrínseca de coagulación expresando el factor de tejido activado y liberando las microválvulas portadoras del factor de tejido. Los neutrófilos activados expulsan trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), redes compuestas por ADN e histonas que apoyan la coagulación de la sangre por varios mecanismos. Los NETs se unen al factor tisular activado, localizando así la vía extrínseca a los sitios de infección e inflamación. Los NETs también proporcionan una superficie para la activación del factor XII, iniciando así la vía de contacto de la coagulación. Además, la coagulación es alimentada indirectamente por enzimas de neutrófilos que se inmovilizan y concentran en los NETs. En consecuencia, la elastasa de neutrófilos corta los anticoagulantes naturales, incluido el inhibidor de la vía del factor tisular (IFT), propagando así aún más la coagulación. El FvW unido a los NET y las histonas H3, H4 fomentan el reclutamiento y la activación de las plaquetas. A su vez, las plaquetas facilitan el NET al interactuar con los neutrófilos mediante la P-Selectina y la PSGL. Las plaquetas tienen funciones de apoyo adicionales durante la inmunotrombosis. En consecuencia, los polifosfatos secretados por las plaquetas (polipropileno) activan el factor XIIa e inician la fase de contacto de la coagulación. Además, la proteína disulfuro isomerasa (PDI) derivada de las plaquetas y las células endoteliales probablemente apoya la activación del factor de tejido intravascular derivado de los leucocitos y las microválvulas. El sistema del complemento (incluyendo C3a y C5a) también apoya la inmunotrombosis, por ejemplo, activando la activación de las plaquetas.

Tomado de F. Gaertner, S. Massberg / Seminars in Immunology 28 (2016) 561–569

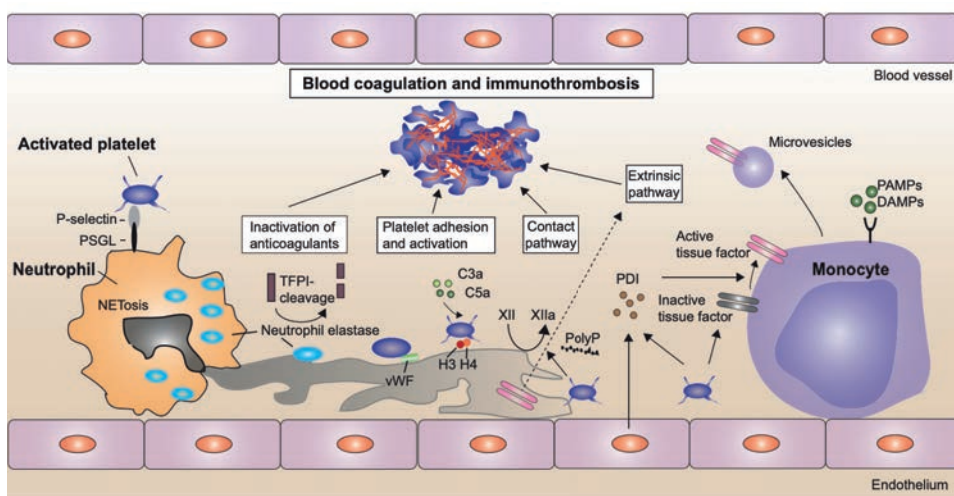


Fig. 2. Las plaquetas, los neutrófilos y los monocitos desencadenan cooperativamente la coagulación de la sangre y la inmunotrombosis en los vasos sanguíneos intactos durante la respuesta inmunológica innata.

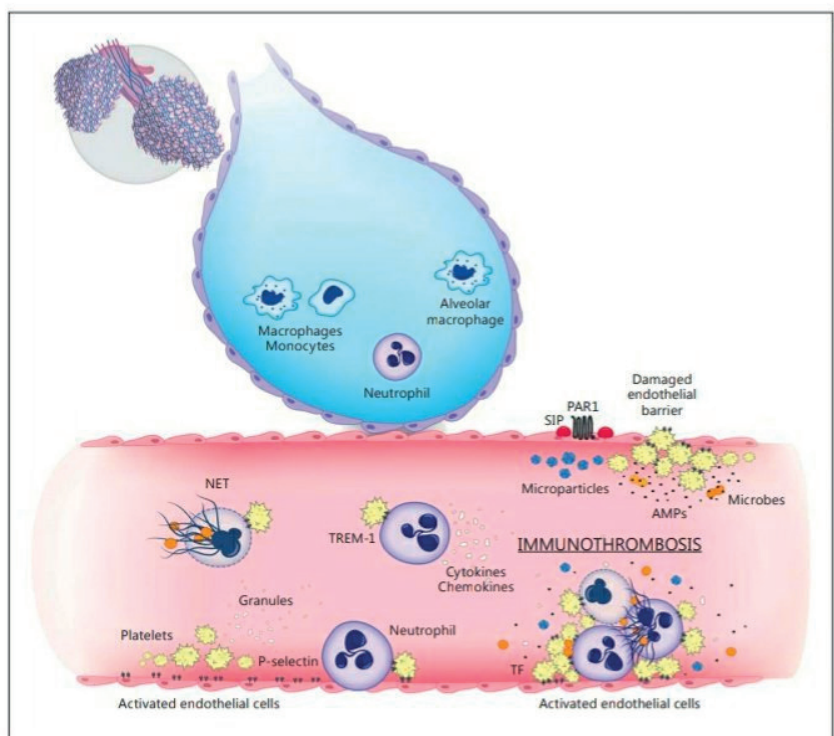


Figura 3. Mecanismo de la inmunotrombosis

7. BIBLIOGRAFÍA

1. D.B. Cines, E.S. Pollak, C.A. Buck, J. Loscalzo, G.A. Zimmerman, R.P. McEver, J.S. Pober, et al., Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders, *Blood* 91 (10) (1998) 3527–3561.
2. J. Levin, Chapter 1 – the evolution of mammalian platelets, in: A.D. Michelson (Ed.), *Platelets* (Second Edition), Academic Press, Burlington, 2007, pp. 3–22.
3. [3] S. Falati, P. Gross, G. Merrill-Skoloff, B.C. Furie, B. Furie, Real-time in vivo imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse, *Nat. Med.* 8 (10) (2002) 1175–1180.
4. C.A. Stetson, R.A. Good, Studies on the mechanism of the Shwartzman phenomenon: evidence for the participation of polymorphonuclear leucocytes in the phenomenon, *J. Exp. Med.* 93 (1) (1950) 49–64.
5. J. Niemetz, T. Muhlfelder, M.E. Chiarego, B. Troy, Procoagulant activity of leukocytes*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 283 (1) (1977) 208–217.

6. U. Theopold, O. Schmidt, K. Söderhäll, M.S. Dushay, Coagulation in arthropods: defence, wound closure and healing, *Trends Immunol.* 25 (6) (2004) 289–294.
7. B. Engelmann, S. Massberg, Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity, *Nat. Rev. Immunol.* 13 (1) (2013) 34–45.
8. H.H. Versteeg, J.W.M. Heemskerk, M. Levi, P.H. Reitsma, New fundamentals in hemostasis, *Physiol. Rev.* 93 (1) (2013) 327–358.
9. J.N. Wilcox, K.M. Smith, S.M. Schwartz, D. Gordon, Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 86 (8) (1989) 2839–2843.
10. C.T. Esmon, The interactions between inflammation and coagulation, *Br. J. Haematol.* 131 (4) (2005) 417–430.
11. A.A. Creasey, A.C. Chang, L. Feigen, T.-C. Wün, J. Taylor, F.B.L.B. Hinshaw, Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from escherichia coli septic shock, *J. Clin. Invest.* 91 (6) (1993) 2850–2860.
12. J. Xu, Y. Ji, X. Zhang, M. Drake, C.T. Esmon, Endogenous activated protein c signaling is critical to protection of mice from lipopolysaccharide-induced septic shock, *J. Thromb. Haemost.* 7 (5) (2009) 851–856.
13. M. Yanada, T. Kojima, K. Ishiguro, Y. Nakayama, K. Yamamoto, T. Matsushita, K. Kadomatsu, et al., Impact of antithrombin deficiency in thrombogenesis: lipopolysaccharide and stress-induced thrombus formation in heterozygous antithrombin-deficient mice, *Blood* 99 (7) (2002) 2455–2458.
14. J.W. Weisel, R.I. Litvinov, Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications, *Blood* 121 (10) (2013) 1712–1719.
15. M.W. Mosesson, Fibrinogen and fibrin structure and functions, *J. Thromb. Haemost.* 3 (8) (2005) 1894–1904.
16. J.M. Prasad, O.V. Gorkun, H. Raghu, S. Thornton, E.S. Mullins, J.S. Palumbo, Y.-P. Ko, et al., Mice expressing a mutant form of fibrinogen that cannot support fibrin formation exhibit compromised antimicrobial host defense, *Blood* (2015).
17. A. Undas, R.A. Ariens, Fibrin clot structure and function: a role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31 (12) (2011) e88–e99.
18. M. Blombäck, S. He, N. Bark, H.N. Wallen, M. Elg, Effects on fibrin network porosity of anticoagulants with different modes of action and reversal by activated coagulation factor concentrate, *Br. J. Haematol.* 152 (6) (2011) 758–765.
19. J.W. Weisel, Structure of fibrin: impact on clot stability, *J. Thromb. Haemost.* 5 (2007) 116–124.
20. R.A.S. Ariens, T.-S. Lai, J.W. Weisel, C.S. Greenberg, P.J. Grant, Role of factor xiii in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms, *Blood* 100 (3) (2002) 743–754.
21. N.J. Mutch, J.S. Koikkalainen, S.R. Fraser, K.M. Duthie, M. Griffin, J. Mitchell, H.G. Watson, et al., Model thrombi formed under flow reveal the role of Factor A xiii-mediated cross-linking in resistance to fibrinolysis, *J. Thromb. Haemost.* 8 (9) (2010) 2017–2024.

22. R. Palla, F. Peyvandi, A.D. Shapiro, Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment, *Blood* 125 (13) (2015) 2052–2061.
23. T.G. Loof, M. Mörgelin, L. Johansson, S. Oehmcke, A.I. Olin, G. Dickneite, A. Norrby-Te-glund, et al., Coagulation, an ancestral serine protease cascade, exerts a novel function in early immune defense, *Blood* 118 (9) (2011) 2589–2598.
24. C.J. Jen, L.V. McIntire, The structural properties and contractile force of a clot, *Cell Motil.* 2 (5) (1982) 445–455.
25. W.A. Lam, O. Chaudhuri, A. Crow, K.D. Webster, T.-D. Li, A. Kita, J. Huang, et al., Mechanics and contraction dynamics of single platelets and implications for clot stiffening, *Nat. Mater.* 10 (1) (2011) 61–66.
26. D.B. Cines, T. Lebedeva, C. Nagaswami, V. Hayes, W. Masefski, R.I. Litvinov, L. Rauova, et al., Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin, *Blood* 123 (10) (2013) 1596–1603.
27. M.M. Aleman, J.R. Byrnes, J.-G. Wang, R. Tran, W.A. Lam, J. Di Paola, N. Mackman, et al., Factor xiii activity mediates red blood cell retention in venous thrombi, *J. Clin. Invest.* 124 (8) (2014) 3590–3600.
28. J.R. Byrnes, C. Duval, Y. Wang, C.E. Hansen, B. Ahn, M.J. Mooberry, M.A. Clark, et al., Factor xiii-dependent retention of red blood cells in clots is mediated by fibrin α -chain cross-linking, *Blood* 126 (16) (2015) 1940–1948.
29. M.M. Aleman, B.L. Walton, J.R. Byrnes, A.S. Wolberg, Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis, *Thromb. Res.* 133 (0 1) (2014) S38–S40.
30. M.F. Whelihan, V. Zachary, T. Orfeo, K.G. Mann, Prothrombin activation in blood coagulation: the erythrocyte contribution to thrombin generation, *Blood* 120 (18) (2012) 3837–3845.
31. N. Wohner, P. Sotonyi, R. Machovich, L. Szabo, K. Tenekedjiev, M.M. Silva, C. Longstaff, et al., Lytic resistance of fibrin containing red blood cells, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31 (10) (2011) 2306–2313.
32. D. Morera, S.A. MacKenzie, Is there a direct role for erythrocytes in the immune response? *Vet. Res.* 42 (1) (2011) 89.
33. J. Liu, Y. Tan, H. Zhang, Y. Zhang, P. Xu, J. Chen, Y.-C. Poh, et al., Soft fibrin gels promote selection and growth of tumorigenic cells, *Nat. Mater.* 11 (8) (2012) 734–741.
34. J.W. Semple, J.E. Italiano, J. Freedman, Platelets and the immune continuum, *Nat. Rev. Immunol.* 11 (4) (2011) 264–274.
35. O. Levy, Antimicrobial proteins and peptides of blood: templates for novel antimicrobial agents, *Blood* 96 (8) (2000) 2664–2672.
36. S.A. Smith, N.J. Mutch, D. Baskar, P. Rohloff, R. Docampo, J.H. Morrissey, Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103 (4) (2006) 903–908.
37. [37] F. Müller, N.J. Mutch, W.A. Schenk, S.A. Smith, L. Esterl, H.M. Spronk, S. Schmidbauer, et al., Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo, *Cell* 139 (6) (2009) 1143–1156.
38. [38] S.R. Coughlin, Thrombin signalling and protease-activated receptors, *Nature* 407 (6801) (2000) 258–264.
39. S. Niewiarowski, E. Rogoeczi, G.J. Steward, A.F. Senyi, J.F. Mustard, Platelet interaction with polymerizing fibrin, *J. Clin. Invest.* 51 (3) (1972) 685–700.
40. Z. Li, M.K. Delaney, K.A. O'Brien, X. Du, Signaling during platelet adhesion and activation, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30 (12) (2010) 2341–2349.
41. Y. Qiu, A.C. Brown, D.R. Myers, Y. Sakurai, R.G. Mannino, R. Tran, B. Ahn, et al., Platelet mechanosensing of substrate stiffness during clot formation mediates adhesion, spreading, and activation, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111 (40) (2014) 14430–14435.
42. R. Silasi-Mansat, H. Zhu, N.I. Popescu, G. Peer, G. Sfyroera, P. Magotti, L. Ivanciu, et al., Complement inhibition decreases the procoagulant response and confers organ protection in a baboon model of escherichia coli sepsis, *Blood* 116 (6) (2010) 1002–1010.
43. A. Verschoor, M. Neuenhahn, A.A. Navarini, P. Graef, A. Plaumann, A. Seidlmeier, B. Nieswandt, et al., A platelet-mediated system for shuttling blood-borne bacteria to cd8[alpha]+ dendritic cells depend on glycoprotein gpib and complement c3, *Nat. Immunol.* 12 (12) (2011) 1194–1201.
44. L. Guidotti, D. Inverso, L. Sironi, P. Di Lucia, J. Fioravanti, L. Ganzer, A. Fiocchi, et al., Immunosurveillance of the liver by intravascular effector cd8+ t cells, *Cell* 161 (3) (2015) 486–500.
45. H. Tapper, H. Herwald, Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases, *Blood* 96 (7) (2000) 2329–2337.
46. C.J. Kastrop, J.Q. Boedicker, A.P. Pomerantsev, M. Moayeri, Y. Bian, R.R. Pompano, T.R. Kline, et al., Spatial localization of bacteria controls coagulation of human blood by 'quorum acting', *Nat. Chem. Biol.* 4 (12) (2008) 742–750.
47. M.-L. von Brühl, K. Stark, A. Steinhart, S. Chandraratne, I. Konrad, M. Lorenz, A. Khandoga, et al., Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo, *J. Exp. Med.* 209 (4) (2012) 819–835.
48. J.D. Loike, J. el Khoury, L. Cao, C.P. Richards, H. Rascoff, J.T. Mandeville, F.R. Maxfield, et al., Fibrin regulates neutrophil migration in response to interleukin 8, leukotriene b4, tumor necrosis factor, and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, *J. Exp. Med.* 181 (5) (1995) 1763–1772.
49. R. Darbousset, G.M. Thomas, S. Mezouar, C. Frere, R. Bonier, N. Mackman, T. Renne, et al., Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation, *Blood* 120 (10) (2012) 2133–2143.
50. S.L. Massberg Grahl, M.-L. von Bruehl, D. Manukyan, S. Pfeiler, C. Goosmann, V. Brinkmann, et al., Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases, *Nat. Med.* 16 (8) (2010) 887–896.
51. D.C. Angus, T. van der Poll, Severe sepsis and septic shock, *N. Engl. J. Med.* 369 (9) (2013) 840–851.
52. [52] R. Pawlinski, B. Pedersen, G. Schabbauer, M. Tencati, T. Holscher, W. Boisvert, P. Andrade-Gordon, et al., Role of tissue factor and protease-activated receptors in a mouse model of endotoxemia, *Blood* 103 (4) (2003) 1342–1347.

53. D. Luo, F.M. Szaba, L.W. Kummer, E.F. Plow, N. Mackman, D. Gailani, S.T. Smiley, Protective roles for fibrin, tissue factor, plasminogen activator inhibitor 1, and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, but not factor xi, during defense against the gram-negative bacterium *yersinia enterocolitica*, *J. Immunol.* 187 (4) (2011) 1866–1876.
54. K. Beiter, F. Wartha, B. Albiger, S. Normark, A. Zychlinsky, B. Henriques-Normark, An endonuclease allows *streptococcus pneumoniae* to escape from neutrophil extracellular traps, *Curr. Biol.* 16 (4) (2006) 401–407.
55. S.R. Clark, A.C. Ma, S.A. Tavener, B. McDonald, Z. Goodarzi, M.M. Kelly, K.D. Patel, et al., Platelet tlr4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood, *Nat. Med.* 13 (4) (2007) 463–469.
56. M. Levi, C.H. Toh, J. Thachil, H.G. Watson, Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation, *Br. J. Haematol.* 145 (1) (2009) 24–33.
57. P. Libby, D.I. Simon, Inflammation and thrombosis. The clot thickens, *Circulation* 103 (13) (2001) 1718–1720.
58. J. Riegger, R.A. Byrne, M. Joner, S. Chandraratne, A.H. Gershlick, J.M. ten Berg, T. Adriaenssens, et al., Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. a multicenter european study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global european effort consortium, *Eur. Heart J.* (2015).
59. S.P. Jackson, Arterial thrombosis – insidious, unpredictable and deadly, *Nat. Med.* 17 (11) (2011) 1423–1436.
60. T. Palabrica, R. Lobb, B.C. Furie, M. Aronovitz, C. Benjamin, Y.-M. Hsu, S.A. Sajer, et al., Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by p-selectin on adherent platelets, *Nature* 359 (6398) (1992) 848–851.
61. S. Falati, Q. Liu, P. Gross, G. Merrill-Skoloff, J. Chou, E. Vandendries, A. Celi, et al., Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle p-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet p-selectin, *J. Exp. Med.* 197 (11) (2003) 1585–1598.
62. T. Renne, C.M. Pozgajova, S. Grüner, K. Schuh, H.-U. Pauer, P. Burfeind, D. Gailani, et al., Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor xii, *J. Exp. Med.* 202 (2) (2005) 271–281.
63. C. Kleinschnitz, G. Stoll, M. Bendszus, K. Schuh, H.-U. Pauer, P. Burfeind, C. Renne, et al., Targeting coagulation factor xii provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis, *J. Exp. Med.* 203 (3) (2006) 513–518.

INMUNOTROMBOSIS EN EL COVID-19

La infección debida a microorganismos (bacterianos, víricos o fúngicos) provoca respuestas inflamatorias sistémicas complejas debido a la inmunidad innata. La activación de los sistemas de defensa del huésped da lugar a la posterior activación de la coagulación y la generación de trombina como un elemento crítico de la unión entre las vías de amplificación humoral y celular, término que se denomina tromboinflamación o inmunotrombosis [1-3].

La coagulación es activada por la respuesta inflamatoria a través de varias vías procoagulantes. Las polifosfatos, derivados de microorganismos, activan las plaquetas, los mastocitos y el factor XII (FXII) en la vía de contacto de la coagulación, e influyen en la amplificación de la respuesta procoagulante [4]. Por otro lado, también la vía del complemento contribuye a la activación de los factores de coagulación, especialmente a la formación de trombina [5], y los efectos inflamatorios de las citoquinas activan las células endoteliales que tiene un efecto protrombótico [6,7].

Los pacientes en estado crítico, con alto riesgo de mortalidad, pueden beneficiarse de tratamientos que inhiban estas respuestas, aunque el éxito de estas intervenciones dependerá de la evolución de la infección. Los niveles plasmáticos de los inhibidores de la proteasa sérica circulante (antitrombina, el inhibidor de la esterasa C1 y la proteína C), que son sustancias anticoagulantes, disminuyen en el contexto inflamatorio de la infección [8].

Cuando se lesiona el endotelio como consecuencia de la agresión inflamatoria, se produce una trombocitopenia, una reducción de los anticoagulantes naturales y una CID trombótica. La administración de antitrombina o trombomodulina en los pacientes con sepsis y coagulopatía produce un aumento en la supervivencia [9, 10].

El consumo de los factores de la coagulación que se produce en el curso de la sepsis es la base del desarrollo de la CID, lo cual ocurre en fases avanzadas de la enfermedad y los que podría explicar por qué el dímero D elevado se asocian con la progresión de la enfermedad y con peores resultados.

Como se desprende de los datos de Tang et al. [11, 12] la CIS y la CID se produce en etapas avanzadas de la infección por COVID-19, en el contexto de la sepsis y del fallo multiorgánico.

En los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 se produce una activación de la inflamación importante. Es por este motivo que se detectan niveles plasmáticos elevados de IL-6, proteína C reactiva, fibrinógeno y de la tasa de sedimentación de eritrocitos en el momento de la presentación [13]. Los niveles plasmáticos de citoquinas fueron más elevados en pacientes que precisaron ingreso en UCI [14].

Este proceso inflamatorio asociado al COVID-19 y la subsiguiente activación de la coagulación es la causa probable del elevado nivel plasmático del dímero D. El aumento del dímero D es, con frecuencia, asociado al tromboembolismo pulmonar, pero la infección es una causa muy importante de la elevación de éste [8, 15, 16].

Dada la relación entre la inflamación y la coagulación, se puede entender el por qué de los niveles plasmáticos elevados de dímero-D. Hay pacientes que desencadenan una respuesta inflamatoria más intensa por la infección SARS-CoV-2, lo que se da en denominar tormenta de citoquinas, lo cual también se asocia a cambios más drásticos en la coagulación, y, por tanto, en los niveles plasmáticos de dímero-D [17].

Como demostraron Tang et al. [11], los niveles plasmáticos de fibrinógeno están elevados en los pacientes en el momento del ingreso hospitalario. Ranucci et al. [18] estudiaron 16 pacientes de COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que requirieron ventilación mecánica y a los que se les midió los niveles plasmáticos de fibrinógeno, dímero D e IL-6. Una importante conclusión de ese estudio fue que el aumento de los niveles de IL-6 se correlacionaba con el aumento de los niveles de fibrinógeno, lo que demostraba y confirmaba la relación entre la inflamación y los cambios procoagulantes; todos los pacientes tuvieron niveles de IL-6 elevados en el momento del ingreso hospitalario.

Existen varios mecanismos que pueden explicar la hipercoagulabilidad en COVID-19. Se sabe que las células endoteliales desempeñan un papel importante en la regulación de la hemostasia, la fibrinólisis y la integridad de la pared vascular. La lesión de las células endoteliales activa una multitud de citoquinas proinflamatorias como la interleucina (IL) -1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) [19]. Este aumento de la actividad inflamatoria contribuye a la trombosis microvascular, incluido la microvascularización del parénquima pulmonar y la probabilidad de desencadenar una embolia pulmonar. La regulación

al alza del factor tisular (TF) que se acopla con la actividad del factor VII activado (complejo TF-factor VIIa) de la vía de coagulación extrínseca se asocia con la generación de trombina y el depósito de fibrina en varios órganos, incluido el sistema broncoalveolar [20]. Por otro lado, la fibrinólisis hiperactiva conduce a un aumento de las concentraciones plasmáticas de plasminógeno y plasmina [21]. El aumento de la actividad de la plasmina podría explicar las elevaciones extremas del dímero D que se correlacionan linealmente con la gravedad de la enfermedad [21]. Estos mecanismos podrían explicar los hallazgos patológicos del tejido pulmonar observados en la autopsia que frecuentemente revelan coagulopatía intravascular pulmonar y embolia pulmonar.

Un subgrupo de pacientes con enfermedad por COVID-19 puede experimentar una tormenta de citoquinas que se caracteriza por una hipercitocinemia fatal y que a menudo conduce a un síndrome disfuncional multiorgánico. La linfopenia grave se produce en pacientes críticamente enfermos que podría explicarse por la destrucción de los ganglios linfáticos, la supresión de los linfocitos durante la acidosis láctica y la unión del SARS-CoV-2 a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 en los linfocitos [22].

También se ha encontrado que los niveles de ferritina sérica se asocian significativamente con la gravedad y el resultado de la enfermedad. Estos pacientes demuestran activación de la función T-helper-1 (Th1) debido a la mayor concentración de mediadores inflamatorios como IL-1B, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, CXCL10, CCL2 y TNF- alfa [22].

La consecuencia de la activación de la tormenta de citoquinas es el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Es importante señalar que la existencia de una lesión endotelial en la infección por SARS-CoV-2 contribuye a los cambios microcirculatorios descritos en su contexto [23].

La adhesión vírica a la célula diana se produce a través de un receptor ACE2 de las células endoteliales [24], cuya replicación vírica causa infiltración en las células inflamatorias, apoptosis de las células endoteliales y efectos protrombóticos microvasculares [25].

En estudios recientes [25] se ha demostrado la existencia de inclusiones virales en las células endoteliales y en las células polimorfonucleares y mononucleares, con signos de apoptosis endotelial en los estudios autópticos.

Desde una perspectiva clínica, además de la hipercoagulabilidad sistémica y el potencial de complicaciones tromboembólicas, la lesión endotelial microvascular descrita con la formación de coágulos microcirculatorios observada en la evaluación post mortem es coherente con una microangiopatía trombótica que puede presentarse en los pacientes infectados [25].

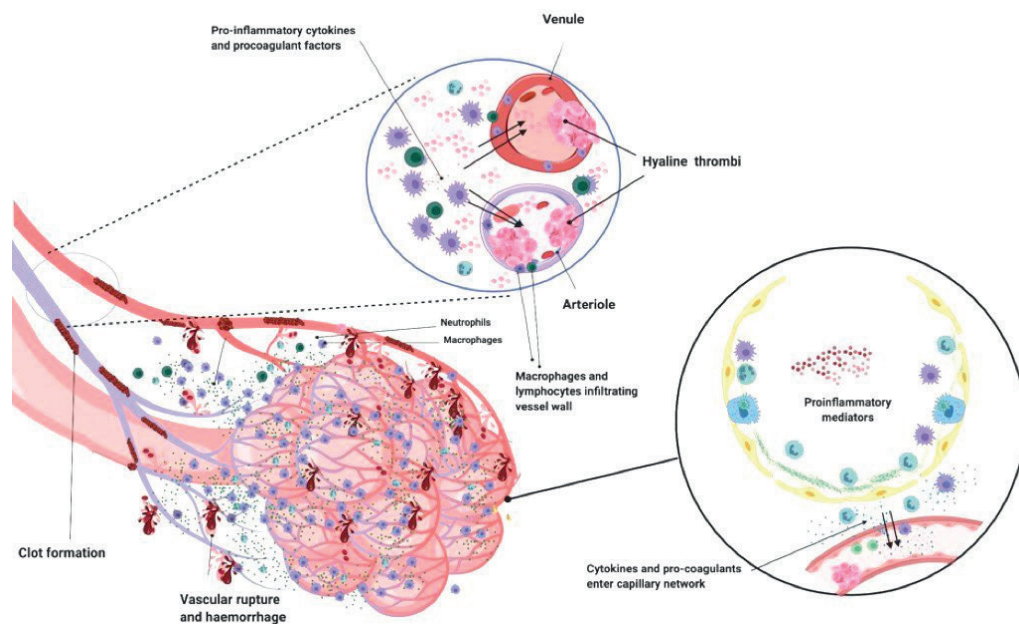


Figura 1. Mecanismo de la inmunotrombosis en el COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34-45.
2. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immuno-haemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):117.
3. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133(9):906-918.
4. Smith SA, Mutch NJ, Baskar D, Rohloff P, Docampo R, Morrissey JH. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(4):903-908.

5. Subramaniam S, Jurk K, Hobohm L, et al. Distinct contributions of complement factors to platelet activation and fibrin formation in venous thrombus development. *Blood.* 2017;129(16):2291-2302.
6. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):231-241.
7. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):283-294.
8. Iba T, Levy JH, Wada H, Thachil J, Warkentin TE, Levi M; Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):415-419.
9. Iba T, Arakawa M, Ohchi Y, et al. Prediction of early death in patients with sepsis-associated coagulation disorder treated with antithrombin supplementation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(suppl 9):145S-149S.
10. Yamakawa K, Levy JH, Iba T. Recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy (SCARLET): an updated meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):302.
11. 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):844-847.
12. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099.
13. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019 [published online ahead of print 27 March 2020]. *J Clin Invest.* doi:10.1172/JCI137244.
14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
15. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018;131(8):845-854.
16. Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellin G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):45-48.
17. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.

18. 18. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome [published online ahead of print 17 April 2020]. *J Thromb Haemost.*
19. 19. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb. Res.* 2017; 149:38–44.
20. 20. Glas G.J., Van Der Sluijs K.F., Schultz M.J. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. haemost.* 2013; 11:17–25.
21. 21. Ji H.L., Zhao R., Matalon S. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol. Rev.* 2020; 100:1065–1075.
22. 22. Zhang C., Wu J., Li J.W. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020:105954.
23. 23. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS One.* 2012;7(2): e32366.
24. 24. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605-2610.
25. 25. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [published online ahead of print 20 April 2020]. *Lancet.* doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

TRATAMIENTO DE LA ALTERACIÓN DE LA COAGULACIÓN

1. MONITORIZACIÓN DE LA COAGULACIÓN

Se debe realizar un estudio de coagulación a todos los pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 en el que se estudien los niveles plasmáticos de dímero D, el PT, el aPTT, el fibrinógeno y el recuento de plaquetas. Todas estas determinaciones pueden proporcionar información útil para el pronóstico. Se puede observar un aumento del dímero D en los pacientes que no han sobrevivido a la enfermedad, y una rápida caída del fibrinógeno asociada a la CID, pueden a los 7 a 11 días después del inicio de los síntomas o de 4 a 10 días después de la hospitalización [1-3]. El momento en que se produce el aumento del dímero D, el PT y el aPTT, con la disminución del fibrinógeno y del recuento de plaquetas, también coincide con la duración de la hospitalización, que claramente comienza entre 7 y 10 días después de la admisión, aunque el aumento del dímero D puede comenzar en el día 4. Estos pacientes están críticamente enfermos con un cuadro clínico séptico; los cambios progresivos de la coagulación pueden indicar el desarrollo de CID que puede estar relacionada no sólo con la infección por COVID-19, sino también por la hospitalización prolongada, la ventilación mecánica y la sobreinfección.

Prueba	Valores normales
Recuento de plaquetas	150 000–450 000/mL
Tiempo de sangrado (Duke)	3-7 minutos
Tiempo de coagulación (Lee-White)	5-10 minutos
Tiempo de protrombina	10-14 segundos >60%
INR	0.8-1.2
Tiempo de tromboplastina parcial activado	25-45 segundos
Tiempo de trombina	9-35 segundos
Fibrinógeno	200-400mg/dL
Productos de degradación de fibrina	0-11 (<10 mg/mL)
Dímero D	<500 ng/mL

2. PROFILAXIS DE LA ETEV

Todos los pacientes con COVID-19 confirmados o sospechosos que ingresen al hospital deben ser tratados con profilaxis farmacológica de ETEV, justificado por el elevado estado inflamatorio, salvo que existan contraindicaciones específicas.

Además, estos pacientes pueden desarrollar trombosis microvascular [4] o émbolos pulmonares (PE) [5-7]. Se ha analizado que los pacientes con COVID-19 grave en el momento del ingreso o con score ≥ 4 de la ISCTH o un dímero D elevado >6 veces el límite superior de lo normal tiene una menor mortalidad cuando se les trata con dosis profilácticas de enoxaparina o HNF.

Estudios adicionales de pacientes de la UCI con COVID-19 severo sugieren que la incidencia de ETEV es mayor que las tasas históricas de la UCI, incluso cuando se usa profilaxis estándar de ETEV. En los Países Bajos, un estudio encontró una incidencia acumulada del 27% de ETEV en pacientes COVID-19 positivos de la UCI. Un 11% (intervalo de confianza [IC] del 95%, a los 7 días del ingreso [8, 9] y del 11% (intervalo de confianza [IC] del 95%) a los 14 días [8].

El resultado de estos hallazgos fue el aumento de la dosis de anticoagulación profiláctica administrada a los pacientes.

En Francia, dos estudios también encontraron un aumento del riesgo de ETEV en los pacientes de la UCI. Un estudio observó un aumento de la ETEV en pacientes COVID-19+ con SDRA en comparación con una cohorte histórica emparejada sin COVID-19 (11,7% vs 2,1%; $P < 0,008$) [9, 10]. Otro centro en Francia también encontró una mayor prevalencia de EP con una incidencia acumulada estimada del 20,4% (IC del 95%, 13,1-28,7) a los 15 días del ingreso. La prevalencia del 20,6% fue mayor que el 6,1% encontrado en una cohorte de pacientes de la UCI del mismo período de tiempo del año anterior y el 7,5% encontrado en los 40 pacientes ingresados en la UCI con gripe en 2019. De los 22 EP que ocurrieron en los primeros 107 pacientes admitidos en la UCI, 20 ocurrieron aún cuando los pacientes estaban en tratamiento con dosis de anticoagulación profilácticas de ETEV [11].

El aumento de la incidencia de ETEV en los pacientes de COVID-19 ha generado debates sobre la dosis de anticoagulación para la profilaxis de la ETEV. Aunque la práctica basada en los resultados de los ensayos controlados aleatorios es lo ideal, el aumento del número de pacientes y de admisiones impide actualmente la realización de ensayos clínicos bien dirigidos. Muchos centros han aumentado la dosis de anticoagulación para la profilaxis a dosis de "intensidad intermedia" como 0,5 mg/kg dos veces al día de enoxaparina, utilizando una estrategia

adaptada al riesgo con dosis aumentadas basadas en los niveles plasmáticos de dímero D, fibrinógeno, localización en la UCI u otros factores asociados con el aumento del riesgo de ETEV. En un documento de consenso sobre el método Delphi se determinó que el 31,6% de los participantes apoyaban una dosis de intensidad intermedia y el 5,2% una dosis terapéutica; el resto apoyaba el uso de la dosis estándar de profilaxis de ETEV para pacientes hospitalizados con COVID-19 de gravedad moderada a grave y ausencia de CID [12].

En el caso de los pacientes obesos, los datos indican que la dosis de 40 mg/día de enoxaparina son insuficientes en el período postoperatorio, debido a que no se logran concentraciones plasmáticas adecuadas. La dosificación basada en el peso fue bien tolerada, con dosis de 7500 U de HNF 3 veces al día o 40 mg de enoxaparina dos veces al día [13, 14]. Se ha propuesto la necesidad de realizar una evaluación individualizada de los pacientes para estimar el riesgo de ETEV y establecer la dosis correcta de anticoagulación.



3. TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS MICROVASCULAR

El correcto manejo de CIS precisa un tratamiento rápido y adecuado de la infección subyacente; sin embargo, hasta la fecha no se dispone de ningún tratamiento antiviral específico para el SARS-CoV-2. Ante la circunstancia de no disponer de un fármaco antiviral específico, se deben vigilar a los pacientes con medidas de soporte y tratar las infecciones concomitantes en pacientes sépticos gravemente enfermos (SDRA) cuando este cuadro se presente.

La heparina y sus derivados para el tratamiento del ETEV son importantes, pero han demostrado una eficacia limitada en estudios previos sobre la CIS. Los anticoagulantes fisiológicos que incluyen la proteína C activada, la trombomodulina y la antitrombina, previamente estudiados en ensayos clínicos aleatorios, también demostraron una eficacia limitada.

Los análisis de bases de datos post hoc que examinan a los pacientes sépticos con CID, reportan una disminución de la mortalidad al examinar la suplementación de antitrombina y trombomodulina, y una tendencia hacia una mejor supervivencia en los pacientes sépticos [15, 16]. Sin embargo, no se ha encontrado que los niveles de antitrombina III disminuyan significativamente en los pacientes infectados con COVID-19 [1].

La trombosis microvascular también puede ser responsable del fracaso multiorgánico en pacientes con infección prolongada, pero el deterioro pulmonar inicial parece deberse a los efectos inflamatorios, reactivos y virales en el tejido pulmonar. Aunque el uso de anticoagulantes u otros agentes fisiológicos podría mitigar la trombosis microvascular y, posiblemente la disfunción de los órganos finales, en ensayos clínicos anteriores no se han encontrado ventajas de supervivencia en pacientes con sepsis, a pesar de la aparente tendencia a que la anticoagulación confiera una ventaja de supervivencia en subconjuntos pequeños de pacientes. Los pacientes con sepsis aislada o sepsis asociada a CIS o CID deben seguir recibiendo anticoagulación profiláctica.

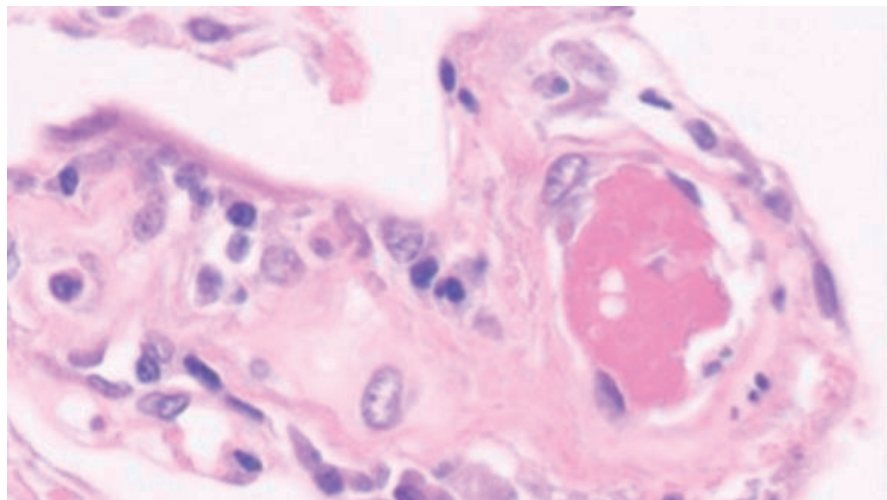


Figura 2. Trombosis microvascular

4. PREVENCIÓN DE LA TROMBOSIS MICROVASCULAR

Se ha considerado la posibilidad de usar una dosis completa de anticoagulación en pacientes con COVID-19 para prevenir la trombosis microvascular durante una infección grave.

La infección puede dar lugar al desarrollo de SDRA, en el que se forman microtrombos de fibrina y plaquetas en la microcirculación pulmonar, lo cual ha sido observado en un pulmón postmortem de un paciente infectado con COVID-19.

Sin embargo, no hay datos que apoyen la anticoagulación a dosis completa en este momento para esta indicación. Tampoco se ha evidenciado que la utilización de corticoides en el contexto del CID disminuya la mortalidad.

En investigaciones sobre la biología de los virus del SARS se observó que la heparina in vitro reduce en un 50% la infecciosidad del coronavirus SARS-CoV [17]. No está claro si ello se debe a que la heparina actúa como un polianión inespecífico que impide que la proteína del COVID-19 se una a su receptor de la célula huésped, o si se debe a la inhibición específica de la división de la proteína S en componentes activados por el Factor X de la coagulación, que facilita la entrada de la célula [18, 19].

No hay datos sobre la interacción de la heparina con el SARS-CoV-2 ni sobre la función del uso clínico de las heparinas para disminuir la infecciosidad en los pacientes.

5. INDICACIONES CLÍNICAS PARA LA ANTICOAGULACIÓN TERAPÉUTICA

Como la infección por COVID-19 se asocia de manera interesante con la trombosis arterial y venosa, todos los pacientes hospitalizados sin evidencia de hemorragia activa deben recibir anticoagulación profiláctica [20].

La tromboprolifaxis mecánica, como los dispositivos neumáticos intermitentes (DPI), solo debe usarse si la anticoagulación farmacológica está contraindicada.

Debe evitarse el uso de anticoagulación mecánica y farmacológica concomitante [20].

El PT prolongado y el aPTT sin evidencia de sangrado no deben excluir el uso de anticoagulantes.

Se cree que los pacientes que reciben oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y / o terapia de reemplazo renal continua (CRRT) tienen un mayor riesgo de tromboembolismo debido al aumento del proceso inflamatorio [21].

La anticoagulación de elección es la heparina de bajo peso molecular (HBPM), la heparina no fraccionada (HNF) o el fondaparinux subcutáneo [22].

La heparina no fraccionada es un glicosaminoglicano natural con actividad antitrombina y antiinflamatoria que tiene poca interacción con los fármacos utilizados para tratar la infección por COVID-19. Sin embargo, su uso como tromboprofilaxis a menudo no es factible en este entorno debido a la necesidad de una monitorización frecuente del aPTT en plasma. Su corta vida media favorece su uso en pacientes con alto riesgo hemorrágico o insuficiencia renal. La heparina de bajo peso molecular, como la enoxaparina 0,5 mg / kg una vez al día, es una mejor opción, ya que no requieren muestras de sangre frecuentes [23]. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min / $1,73$ m²), la HBPM requiere una monitorización del ensayo anti-factor Xa bien calibrado para asegurar la eficacia y evitar la toxicidad del fármaco [24].

El fondaparinux subcutáneo está contraindicado en insuficiencia renal avanzada.

Algunos autores abogan por el uso de anticoagulación terapéutica o de dosis de intensidad intermedia como enoxaparina subcutánea 0,5 mg / kg dos veces al día como profilaxis en pacientes sin evidencia de trombosis, en particular, los que están siendo tratados en la UCI con elevación del dímero D, fibrinógeno y factor VIII [25].

Pacientes con fibrilación auricular, válvulas cardíacas protésicas y trombosis venosa preexistente que actualmente reciben tratamiento con antagonista de la vitamina K (warfarina) o anticoagulante oral directo (ACOD), es importante tener en cuenta que estos medicamentos pueden interferir con la terapia antiviral utilizada en COVID-19. En tal contexto, sería apropiado un enfoque individual basado en el paciente y se puede tomar una decisión para cambiar el tratamiento actual del paciente a una HBPM parenteral más conveniente durante el período crítico de la enfermedad.

El grupo de trabajo COVID-19 de la Sociedad Estadounidense de Hematología recomienda que la anticoagulación profiláctica sólo se suspenda en presencia de hemorragia activa o en un recuento de plaquetas de menos de 25×10^9 /L. Mientras tanto, los pacientes con FA, válvulas cardíacas mecánicas y episodios trombóticos preexistentes deben continuar con la dosis completa de anticoagulación y sólo se les recomienda suspender dicho tratamiento con

un recuento de plaquetas inferior a 30×10^9 /L. Además, se ha sugerido el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante (r-tPA) en pacientes con hipoxemia grave que no responden a dosis terapéuticas de anticoagulación, ya que los microtrombos de la vascularización y la embolia pulmonares son a menudo los factores causales [26].

Pacientes con alto riesgo de desarrollar trombosis (puntuación de predicción de Padua para el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados) como pacientes mayores de 70 años, movilidad reducida, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), índice de masa corporal (IMC >30 kg/m²) y antecedentes de cáncer activo deben recibir anticoagulación profiláctica prolongada al alta durante 35-42 días [27].

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) como betrixabán 60 mg al día o rivaroxabán 10 mg al día serían los anticoagulantes de elección. Por otro lado, los que tienen un riesgo bajo pueden recibir únicamente profilaxis con aspirina en dosis bajas (81 mg de aspirina dos veces al día) durante no menos de 4 semanas desde el alta [28].

Existe la duda si tratar con dosis terapéuticas de heparina a los pacientes de UCI, ya que tiene elevado riesgo de ETEV y así se evitaría el traslado de pacientes ventilados mecánicamente a los escáneres de tomografía computarizada y al deseo de limitar la exposición del personal a los pacientes con COVID-19+. En este sentido, los niveles plasmáticos de dímero-D no suelen ser útiles, dado que sus niveles suelen estar elevados en ausencia de ETEV. Los hallazgos clínicos de descompensación respiratoria repentina, la evidencia de sobrecarga del ventrículo derecho en la ecocardiografía o la TVP observada en la ecografía de las extremidades inferiores realizada ante la sospecha de un embolismo pulmonar se han utilizado para aumentar la dosis terapéutica de anticoagulación. Se desconoce si esta actitud terapéutica es correcta.

La coagulopatía sin hemorragia activa no debe justificar ninguna transfusión de hemoderivados, ya que una transfusión imprudente puede provocar compromiso respiratorio y acontecimientos adversos [33]. Un paciente con enfermedad por COVID-19 con episodios hemorrágicos secundarios a CID debe tratarse como cualquier otro CID inducido por sepsis. Deben recibir glóbulos rojos, concentrados de plaquetas, crioprecipitado (1 unidad por cada 10 kg por peso corporal) y plasma inactivado viralmente para mantener un recuento de plaquetas de más de 50×10^9 /L y un nivel de fibrinógeno plasmático de 1,5 g/L [28]. En tales situaciones, deben evitarse los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico porque es necesario descomponer el exceso de fibrina. El

concentrado de complejo de protrombina de 4 factores (4F-PCC) y los concentrados de fibrinógeno serían los productos de elección en la coagulopatía asociada con insuficiencia hepática [29].

El Grupo de Trabajo de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) recomienda que los pacientes con trastornos hemorrágicos, incluida la hemofilia grave y la enfermedad de von Willebrand, hospitalizados por infección por COVID-19, reciban dosis más altas de las habituales de terapia de reemplazo de factor profiláctico para alcanzar niveles mínimos adecuados [30]. También deben recibir anticoagulación profiláctica concomitante durante su ingreso hospitalario. Aquellos que reciben profilaxis de reemplazo sin factor, como emicizumab, inhibidor de la vía antifactor tisular (anti-TFPI) y fitusiran, deben continuar con la terapia existente durante toda la enfermedad [30]. El grupo de trabajo de la FMH ha advertido contra el uso de concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC) en pacientes con hemorragia activa que reciben emicizumab, ya que esta combinación aumenta el riesgo de microangiopatía trombótica [30].

6. BIBLIOGRAFÍA

1. 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):844-847.
2. 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;323(11):1061-1069.
3. 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(10229):1054-1062
4. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):700-704.
5. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med.* 2004;116(7):435-442.
6. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1858.
7. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology. Cardiothoracic Imaging.* 2020;2(2): e200067.
8. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1995-2002.
9. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191:145-147.

10. 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;46(6):1089-1098.
11. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184-186.
12. Bikdeli B, Madhavan MV, 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;75(23):2950-2973.
13. Pannucci CJ, Fleming KI, Holoyda K, Moulton L, Prazak AM, Varghese TK Jr. Enoxaparin 40 mg per day is inadequate for venous thromboembolism prophylaxis after thoracic surgical procedure. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(2):404-411.
14. Wang TF, Milligan PE, Wong CA, Deal EN, Thoenke MS, Gage BF. Efficacy and safety of high dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost.* 2014;111(1):88-93.
15. Iba T, Arakawa M, Ohchi Y, et al. Prediction of early death in patients with sepsis-associated coagulation disorder treated with antithrombin supplementation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(suppl 9):145S-149S.
16. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al.; KyberSept Investigators. Treatment effects of high dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):90-97.
17. Vicenzi E, Canducci F, Pinna D, et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(3):413-418.
18. Du L, Kao RY, Zhou Y, et al. Cleavage of spike protein of SARS coronavirus by protease factor Xa is associated with viral infectivity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;359(1):174-179.
19. Kam YW, Okumura Y, Kido H, Ng LF, Bruzzone R, Altmeyer R. Cleavage of the SARS coronavirus spike glycoprotein by airway proteases enhances virus entry into human bronchial epithelial cells in vitro. *PLoS One.* 2009;4(11): e7870.
20. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099.
21. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026.
22. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(4):260-261.
23. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus.* 2020;18(3):167-169.
24. Smyth S.S., McEver R.P., Weyrich A.S. Platelet functions beyond hemostasis. *J. Thromb. Haemostasis.* 2009; 7:1759–1766.
25. Wang T.F., Milligan P.E., Wong C.A. Efficacy and safety of high dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb. Haemostasis.* 2014; 111:88–93.

26. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1752-1755.
27. Kreuziger L., Lee A., Garcia D. COVID-19 and VTE-anticoagulation. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
28. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines [published online ahead of print, 2013 Feb 4]. *J Thromb Haemost.* 2013;10.1111/jth.12155.
29. Levy J.H., Goodnough L.T. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood.* 2015; 125:1387–1393.
30. Dorgalaleh A, Dabbagh A, Tabibian S, et al. Patients with Congenital Bleeding Disorders Appear to be Less Severely Affected by SARS-CoV-2: Is Inherited Hypocoagulability Overcoming Acquired Hypercoagulability of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *Semin Thromb Hemost.* 2020;10.1055/s-0040-1713435.

Tabla 1

Coagulopatía asociada a COVID-19

Resumen de hallazgos

1. La coagulopatía se manifiesta con niveles plasmáticos elevados de fibrinógeno, dímero-D y con cambios mínimos en el PT, aPTT y en el recuento de plaquetas en las primeras etapas de la infección.
2. El aumento de los niveles plasmáticos de IL-6 se correlaciona con el aumento de los niveles de fibrinógeno.
3. La coagulopatía parece estar relacionada con la gravedad de la enfermedad y la tromboinflamación resultante y no con la actividad viral intrínseca.
4. El dímero D elevado en el momento de la admisión se asocia con un aumento de la mortalidad.
5. El aumento del dímero D después de la admisión precede al fallo multiorgánico y al CID:
 - a) Se va visto que se ha elevado al 4º día del ingreso en los pacientes que fallecieron.
 - b) Se ha asociado a una estancia hospitalaria más larga y al desarrollo de sepsis.
6. A pesar de la existencia de una coagulopatía, la presencia de hemorragia es infrecuente.

Tabla 2.

Estrategia terapéutica

COVID-19*		TEST COAGULACIÓN	TTO PROFILÁCTICO DE ETEV	DOSIS ESCALONADAS PROFILÁCTICAS DE ETEV*	DOSIS TERAPÉUTICA DE ANTICOAGULACIÓN
PACIENTES NO INGRESADOS		x	Considerar**		
PACIENTES INGRESADOS		x	x		
UNIDAD HOSPITALIZACIÓN		x			
UCI		x		x	
ETEV	CONFIRMADO	x			x
	SOSPECHA***	x			x
SARDS		x		x	

Sugerencias para el tratamiento anticoagulante de los pacientes de COVID-19 con coagulopatía asociada.

Todos los pacientes ingresados deben tener en el momento del ingreso un estudio de coagulación (PT, APTT, fibrinógeno, dímero D) y un recuento de plaquetas. Esto permite realizar el seguimiento de estos parámetros para conocer el estado del sistema de coagulación y la seguridad del uso de anticoagulantes.

*No hay datos que apoyen el uso de una dosis mayor de anticoagulante para la profilaxis, excepto en pacientes con obesidad. Dado el aumento de las tasas de ETEV observadas en los pacientes de la UCI infectados por COVID-19, muchos hospitales se han empleado dosis mayores de las dosis profilácticas. Las opciones terapéuticas incluyen la heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada y fondaparinux. También se han administrado anticoagulantes directos, pero la dosis correcta todavía no se ha determinado. Tanto el fondaparinux como los anticoagulantes directos deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal debido a su vida media más larga.

**Consideración para el uso de dosis profiláctica de ETEV en pacientes infectados con obesidad mórbida o antecedentes de ETEV. También para pacientes ambulatorios con alto riesgo de ETEV como pacientes inmóviles.

***Sospecha de ETEV se basa en los hallazgos clínicos de cambio en el estado respiratorio, la evidencia de alteraciones en el ventrículo derecho y la imposibilidad de obtener imágenes.

DESPEDIDA

Para finalizar, me gustaría plantear la siguiente reflexión.

El COVID-19 nos ha obligado a vivir en un entorno diferente.

Para poder superarle se necesitan empresas humanas imaginativas e idealistas.

Este valor humano, el más importante sin lugar a duda, se gesta en el ámbito universitario, en donde, los docentes tenemos la obligación de favorecer la predisposición a la investigación de los alumnos. Ello nos permitirá tener una vida más autocrítica y con más voluntad de concordia, que se comprometa con la equidad social y generar ilusión en el porvenir.

Muchas gracias.



UNIVERSIDAD EUROPEA
MIGUEL DE CERVANTES

