

**UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO**

**FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD**

**GRADO EN MEDICINA**



**UNIVERSIDAD  
ALFONSO X EL SABIO**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Revisión sobre la relación de los trombos con SARS-CoV-2 y sus vacunas.  
Hipótesis sobre el mecanismo fisiopatológico de la trombosis en relación con  
la COVID-19.**

**AUTOR: INÉS GARCÍA GÓMEZ**

**TUTOR: RAFAEL RODRÍGUEZ-ROSADO MARTÍNEZ-ECHEVARRÍA**

**Junio 2022**

## 1. ÍNDICE

1. ÍNDICE	1
2. RESUMEN	3
3. ABSTRACT	4
4. INTRODUCCIÓN	5
5. OBJETIVOS	9
6. DISCUSIÓN	10
6.1. Breve Descripción del SARS-CoV-2 y su fisiopatología.	10
6.1.1. Entrada y mecanismo fisiopatológico del virus en la célula	10
6.2. Fases de la enfermedad.	12
6.3. Clínica	14
6.4. Mecanismos fisiopatológicos trombóticos en COVID-19	17
6.4.1. Desregulación del sistema renina angiotensina aldosterona	19
6.4.2. La lesión endotelial vascular	19
6.4.3. Activación de la vía del factor de contacto y tisular:	20
6.4.4. Activación de la cascada de coagulación:	21
6.4.5. Formación de una “tormenta de citoquinas”	22
6.4.6. Formación de trampas extracelulares de Neutrófilos (NET)	22
6.4.7. Producción de fagocitos mononucleares	22
6.4.8. La inhibición de la fibrinólisis.	22
6.5. Diagnóstico y parámetros de la coagulación	23
6.5.1. Los biomarcadores en COVID-19	24
6.5.1.1. Biomarcadores hematológicos	25
6.5.1.2. Biomarcadores de coagulación	26
6.5.1.3. Biomarcadores inflamatorios	27
6.5.1.4. Biomarcadores bioquímicos	28

6.6.	Generalidades de las vacunas frente a SARS-CoV-2	29
6.6.1.	Variantes	31
6.7.	Trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna (VITT)	35
6.7.1.	Epidemiología	35
6.7.2.	Patogenia VITT	36
6.7.3.	Clínica VITT	37
6.7.4.	Diagnóstico	39
6.8.	Tratamiento anticoagulante en el COVID-19	42
6.8.1.	Manejo inicial de la anticoagulación	44
6.8.2.	Anticoagulación y vacunas frente a SARS-CoV-2	46
6.8.3.	Recomendaciones según la guía CHEST	49
7.	CONCLUSIONES	51
8.	SIGLAS Y ACRÓNIMOS	53
9.	BIBLIOGRAFÍA	55

## 2. RESUMEN

La Pandemia de COVID-19 que generó un estado de alarma por su gravedad clínica y su rápida contagiosidad, hoy en día nos presenta otros problemas como las complicaciones que origina con relativa frecuencia episodios de tromboembolismo tanto arterial como venoso. Para explicar el estado de hipercoagulabilidad generado por la infección de COVID-19 se han realizado numerosas hipótesis donde se demuestra que el SARS-CoV-2, mediante lesión endotelial, disregulación del Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), activación de la coagulación y de la agregación plaquetaria, entre otras, induce a un estado protrombótico. El diagnóstico precoz es decisivo para el pronóstico de la enfermedad. Entre otras pruebas son importantes los parámetros de coagulación como el D-dímero, TTPa, TP, marcadores inflamatorios y bioquímicos.

Este problema de la patología trombótica en relación con la COVID-19, no solo se ha relacionado con la infección natural de SARS-CoV-2 sino también con la administración de las vacunas frente a él. Especialmente se ha relacionado con las vacunas con un vector adenoviral como son Johnson & Johnson Janssen y Oxford-AstraZeneca. Este vector se une y activa a las plaquetas, liberando citoquinas que a su vez activan a las células endoteliales produciendo factor de von Willebrand, y formando agregados que darán lugar a microtrombos.

El mayor problema trombótico asociado a las vacunas se conoce como Trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna, especialmente asociado a la vacuna de AstraZeneca. La hipótesis de su patogenia más desarrollada consiste en la presencia de anticuerpos contra factor plaquetario 4 (PF4), que se unen a las plaquetas, formando agregados, un estado proinflamatorio, activando neutrófilos y finalmente generando una trombosis. El diagnóstico se hace mediante los síntomas de trombosis, el hemograma, el dímero-D y detección de los anticuerpos anti-PF4.

El tratamiento de elección de la trombosis tanto en la infección natural por SARS-CoV-2 como tras la administración de las vacunas aún no está establecido. Se recomienda tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada, debido al beneficio demostrado en los ensayos clínicos hasta el momento.

### 3. ABSTRACT

The COVID-19 Pandemic generated a state of alarm due to its fast spread and its potential clinical severity. Nowadays, it also confronts us with other complications derived from episodes of both arterial and venous thromboembolism that are relatively frequent.

To explain the state of hypercoagulability generated by the COVID-19 infection, numerous hypotheses have been proposed. SARS-CoV-2 disease induces a prothrombotic state that may be explained by several mechanisms that been reported, like endothelial injury, dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), activation of coagulation and platelet aggregation, among others. Early diagnosis is decisive for the prognosis of the disease. Among other tests, coagulation parameters such as D-dimer, aPTT, PT, inflammatory and biochemical markers are important.

This problem of thrombotic problems associated to COVID-19 has not only been related to the natural infection of SARS-CoV-2 but also to the administration of anti-COVID vaccines. It has been especially related to vaccines with adenoviral vectors, such as Johnson & Johnson, Janssen, and Oxford-AstraZeneca vaccines. This vector binds and activates platelets, releasing cytokines that in turn activate endothelial cells, producing von Willebrand factor, and forming aggregates that may induce microthrombi.

The major vaccine-associated thrombotic problem is known as Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia, especially associated with the AstraZeneca vaccine. The most developed hypothesis of its pathogenesis consists of the presence of antibodies against platelet factor 4 (PF4), which bind to platelets. It leads to the generation of aggregates and a proinflammatory state, that activates neutrophils and finally generates thrombosis. Diagnosis is made by thrombotic symptoms, blood count, D-dimer, and detection of anti-PF4 antibodies.

The treatment of choice for thrombosis both in natural SARS-CoV-2 infection, and after administration of vaccines, has not yet been established. Anticoagulant treatment with low molecular weight heparin or unfractionated heparin is recommended, due to the benefit shown in clinical trials to date.

#### 4. INTRODUCCIÓN

La emergencia de SARS-CoV-2, que ha provocado grandes consecuencias sanitarias, económicas y sociales en todo el mundo, comenzó a finales de diciembre de 2019, cuando se declara en Wuhan, provincia de Hubei (China) un brote de neumonía de origen desconocido. La mayoría de los casos, según las autoridades chinas, estaban relacionados con un mercado de mariscos y animales vivos de Huanan, mercado húmedo localizado en el centro de Wuhan.

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan lo notificó a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta nueva neumonía se extendió por otras provincias de China y el 30 de enero la OMS la declaró una emergencia de salud pública internacional. El 11 de febrero el comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró al nuevo coronavirus, causante de la enfermedad, como SARS-CoV-2, y la OMS denominó a la enfermedad como COVID-19 (1).

A finales de febrero la propagación internacional del virus se aceleró. El 11 de marzo de 2020, la OMS estableció como Pandemia el brote de COVID-19. En marzo, a pesar de que en China se había conseguido aparentemente controlar el número de contagios, las cifras en Europa, Estados Unidos y otras regiones del planeta estaban en gran aumento. En abril de 2022, se habían declarado, según la OMS, poco más de 489 millones de casos y más de 6 millones de muertes en todo el mundo.

Los coronavirus son un grupo heterogéneo de virus que pueden causar infecciones respiratorias, hepáticas, neurológicas y entéricas. Son miembros de la familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae. El SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 asociado a Síndrome Respiratorio Agudo Severo), del género Betacoronavirus es el estudiado en esta revisión. Se considera que es el séptimo coronavirus que afecta ser humano, pero es el tercer brote importante de infección por coronavirus, tras el SARS-CoV y el MERS-CoV, y es el que ha producido más mortalidad. El primer brote por SARS-CoV en 2002-2003 se propagó a 29 países y se consiguió controlar con aproximadamente 9.000 infectados y 800 fallecidos en todo el mundo. El brote por MERS-CoV (síndrome respiratorio de Oriente Medio) de 2012 se originó en Arabia Saudita y aún se siguen notificando casos hoy en día, alrededor de 3.000 en total (2).

Ya en 1996 habían aparecido los primeros coronavirus humanos (HCoV), HCoV-E229 y HCoV-OC43 causantes de infecciones respiratorias agudas estacionales. En 2005 se incluyen a HCoV-NL63 y HKU1. Y, como hemos referido más arriba, en 2002 y 2012 emergen los virus SARS-CoV y MERS-CoV produciendo síndromes respiratorios agudos severos (4).

Todos los coronavirus humanos conocidos, hasta SARS-CoV-2, tienen origen zoonótico. El reservorio natural de SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 y HCoV-229E es el murciélago, mientras que el de HCoV-OC43 y HKU1 es el roedor. Todos estos virus se transmiten de animal a humano (En el caso del SARS-CoV-2 está por demostrar su origen) y entre personas por diferentes vías, siendo la vía principal el contacto y la inhalación de gotas y aerosoles respiratorios del enfermo o portador sano. Otras vías menos importantes son el contacto con objetos contaminados o fómites o la transmisión vertical.

Las manifestaciones clínicas de la infección por COVID-19 de manera generalizada suelen aparecer a los 5 ó 6 días de incubación. A pesar de que esta enfermedad se conoce por su clínica respiratoria grave, el 80% de los pacientes permanecen asintomáticos, o presentan síntomas leves, que suelen ser: fiebre, tos seca (en un 30% de los casos con esputo), astenia y disnea. La clínica es muy heterogénea, se va modificando a medida que van apareciendo nuevas cepas y según el sistema inmunológico del enfermo, éstos también pueden referir síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), dolor de garganta, debilidad muscular, anosmia y en casos más graves síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), dolor pleurítico, sepsis, insuficiencia cardíaca, y eventos tromboembólicos venosos y arteriales (5).

Es el aumento de riesgo de estos eventos tromboembólicos producidos en un pequeño porcentaje de casos lo que pretendemos estudiar en esta revisión. La infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por un estado de hipercoagulabilidad semejante a la clásica triada de Virchow formada por la lesión endotelial al entrar el virus en las células endoteliales, la estasis sanguínea y la hipercoagulabilidad típica en estos enfermos. La trombosis es la formación o presencia de un coágulo de sangre en el interior de un vaso sanguíneo. La presencia de alteraciones en la coagulación en pacientes con infección por

COVID-19, aunque es poco frecuente, está asociada a una mayor tasa de mortalidad por lo que es importante conocer su patogénesis, diagnóstico y tratamiento.

La embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda son los eventos trombóticos más frecuentemente asociados a la infección de COVID-19. Existen otros como accidentes cerebrovasculares, síndromes coronarios, isquemia aguda de extremidades, coagulopatía intravascular diseminada por sepsis, hemorragias... Todas estas manifestaciones hematológicas no sólo se han relacionado con la propia enfermedad, sino también como efectos secundarios de algunas de las vacunas contra esta infección.

Debido a la alta tasa de contagiosidad y mortalidad de COVID-19, el desarrollo de vacunas para combatir esta infección se aceleró, pero siguiendo los criterios de seguridad de manera estricta. Existen numerosas vacunas en estudio, pero la Agencia Europea del Medicamento ha autorizado hasta el momento las siguientes:

- Dos vacunas con vector adenoviral (ChAdOx1 desarrollada por AstraZeneca y Ad26.COVS2.S producida por Janssen - Johnson&Johnson),
- Dos de ARNm (BNT162b2 producida por Pfizer-BioNTech y mRNA-1273 creada por Moderna Therapeutics) y
- Una basada en proteínas (Novavax - NVX-CoV2373).

Todas estas vacunas, que han sido capaces de disminuir el número de contagios y muertes, asocian algunos efectos adversos raros como trombocitopenia, eventos trombóticos y hemorragia, entre otros muchos (24).

Especialmente estos efectos adversos están relacionados con las vacunas de ADN, aunque todas ellas presentan riesgo. Producen un síndrome denominado trombocitopenia trombótica inmunitaria inducido por vacunas (VITT), en el que la trombosis suele preceder a la trombocitopenia. VITT es causado por anticuerpos IgG que reconocen el factor plaquetario 4 (PF4) unido a las plaquetas, dando lugar a la activación de estas, potenciando la cascada de coagulación, y provocando, en consecuencia, complicaciones tromboembólicas muy graves.

En esta revisión analizamos las evidencias que hay actualmente sobre la relación de los trombos tanto con la infección por SARS-CoV-2 como con las vacunas aprobadas

y masivamente utilizadas contra él en humanos, así como las disregulaciones inmunológicas que hacen posible este fenómeno, sus manifestaciones clínicas y su diagnóstico y tratamiento, a pesar de que aún no está claro cuál es el más eficaz.

## 5. OBJETIVOS

La pandemia causada por la infección de COVID-19 ha supuesto un antes y un después a nivel social, económico y sanitario, consiguiendo establecer un estado de alarma y paralizar el mundo en un breve periodo de tiempo. Es un tema de gran relevancia en la actualidad, una nueva enfermedad desconocida de la que hoy en día no se conoce todo sobre su mecanismo de infección, su transmisión, sus manifestaciones clínicas, su diagnóstico y tratamiento más eficaz.

No se puede limitar esta enfermedad exclusivamente al ámbito de las ciencias, al ser un problema de salud pública internacional por lo que me parecía de gran utilidad hacer una revisión sobre su literatura, en concreto de su asociación con la trombosis por ser una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

A todo esto, se suma la aparición en un breve periodo de tiempo de varias vacunas aprobadas para el ser humano. Estas han mostrado indudable eficacia en la prevención de la enfermedad, y en la reducción de su gravedad. Sin embargo, se han descrito diversas reacciones adversas tromboembólicas, en ocasiones con importante repercusión clínica, que han hecho valorar si los beneficios conseguidos son superiores a los riesgos. Es llamativo, además, que ya la propia enfermedad COVID-19 se ha asociado con frecuencia a fenómenos tromboembólicos.

Por todo eso, en esta revisión establecemos como objetivos principales:

- Conocer los mecanismos patogénicos por el cual la infección por COVID-19 consigue establecer un estado de hipercoagulabilidad.
- Comprobar y estudiar los posibles mecanismos patogénicos de la relación de las vacunas contra SARS-CoV-2 y eventos tromboembólicos.

Cómo objetivos secundarios, nos planteamos también:

- Establecer las alteraciones clínicas, hematológicas y de laboratorio producidas por la infección por COVID-19.
- Revisar lo que actualmente se conoce sobre la Trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna (VITT).
- Analizar los tipos de tratamiento actualmente utilizados en casos de coagulopatía.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Breve Descripción del SARS-CoV-2 y su fisiopatología.

Los coronavirus son virus con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo. Pertenecen al orden Nidovirus, familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae y se subdividen en cuatro géneros  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . Son los géneros  $\alpha$  y  $\beta$  los que producen infección en humanos. Dentro del género  $\beta$  es dónde se encuentra el SARS-CoV-2 (4).

Como todos los virus, contiene una proteína de nucleocápside, pero también presenta una proteína de envoltura que no podemos observar en todos los virus, una proteína de membrana y una glicoproteína de pico o spike (S) que forma la estructura en forma de corona que da nombre a estos virus. La proteína S se divide en subunidades S1 (con tres dominios A, B, C) y S2. EL SARS-CoV-2 ingresa en la célula por interacción directa con el dominio B de la subunidad S1. Este dominio B se une a su vez con los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) presente en las células del huésped (4, 6).

Según estudios, seis aminoácidos conocidos como RBD (receptor binding-domain, dominio unido al receptor), que permanecen presentes en la subunidad S1, son muy críticos para unirse a los receptores ACE2. En el SARS-CoV-2, cinco de esos seis aminoácidos son distintos a los del SARS-CoV, y le proporcionan esa alta afinidad a los receptores. Las características genómicas del virus no son sólo las mutaciones en el dominio RBD del receptor de la subunidad S1, sino también la presencia de glicanos ligados a O (un tipo de glicosilación) y al sitio de escisión polibásico de la furina (4).

El sitio de escisión polibásico de la furina (RRAR) está presente en el sitio de unión de la subunidad S1 y S2. En el SARS-CoV-2 esta secuencia cambia a PRRA, que facilita la adición de los citados glicanos ligados a O, a S673, T678 y S686 que rodean el sitio de escisión e impiden que se lleva a cabo. Esto es un rasgo único de la COVID-19.

#### 6.1.1. Entrada y mecanismo fisiopatológico del virus en la célula

El coronavirus ingresa en las células, especialmente en los neumocitos tipo 2, dónde se produce la interacción de los receptores ACE2 de las células endoteliales humanas con la

proteína del pico o “spike” viral (S), que tiene dos subunidades, llamadas S1 y S2. El primer paso consiste en la unión de S1 al dominio extracelular transmembrana de ACE2; después se produce la escisión de S1 y S2 virales por la proteasa transmembrana del huésped de serina proteasa 2 (TMPRSS2). Al desprenderse, se produce un cambio conformacional de S2, facilitando la internalización viral. La subunidad S2 facilita la fusión entre la membrana viral y la célula huésped (3, 6).

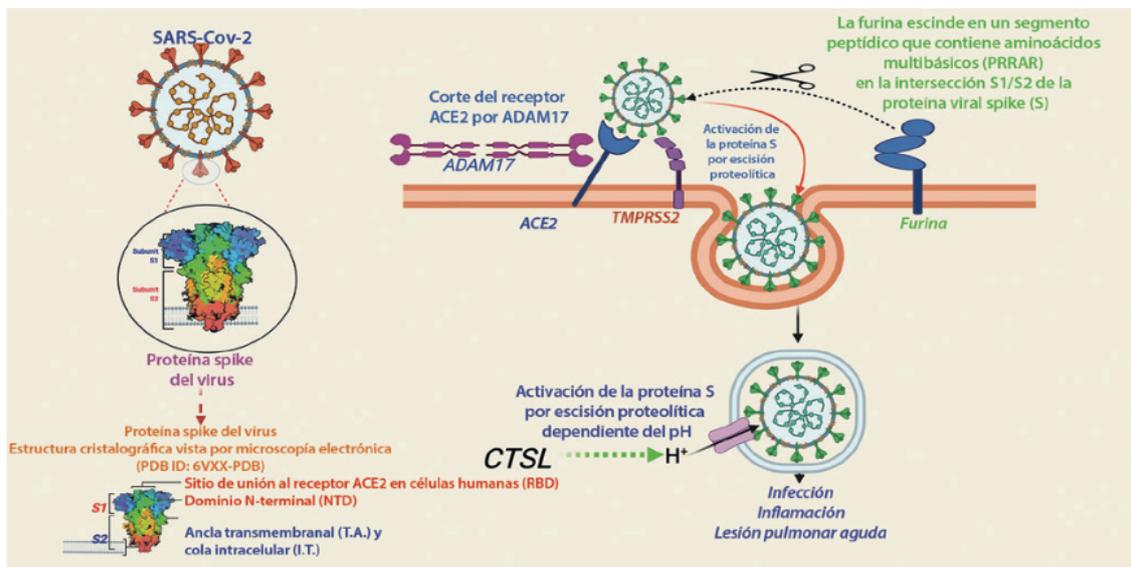
El SARS-CoV-2 tiene 4 aminoácidos que producen sitios de escisión de la furina, y éstos facilitan la unión de la glicoproteína S con el receptor ACE2. Esto conduce a una regulación a la baja de los receptores de ACE2 que hace que aumente la producción de angiotensina 2 para compensar y aumente la permeabilidad vascular pulmonar, lesionando los pulmones. Esto puede tener importancia en el daño pulmonar que se relaciona con la infección por este virus.

La proteasa transmembrana del huésped de serina proteasa 2 (TMPRSS2) lisa la proteína presente entre S1 y S2 tras su unión con el receptor ACE2. Esto provoca cambios conformacionales y aumenta la afinidad de la unión por el virus.

El ARNm, junto al nucleocápside, ingresa en el citoplasma de la célula a través de endocitosis mediada por receptor, o a través de la membrana de la célula huésped después de la unión con la proteína S. Este ARN viral tiene en un marco de lectura abierto (ORF) que codifica el gen de la replicasa. Presenta ORF1a y ORF1b que traducen 2/3 del ARN viral en poliproteínas pp1a y pp1ab, respectivamente. Otras proteasas escinden proteínas no estructurales (NSP). Estos NSP se reorganizan dentro de la membrana del retículo endoplásmico rugoso y forman el complejo de transcripción de replicasa (4).

Un tercio del genoma viral codificado para ORF restante se transcribe en ARN antisentido (3' a 5') mediante la ARN polimerasa dependiente de ARN. Este ARN antisentido se transforma en una cadena positiva de ARN genómico y sintetiza varios ARNm subgenómicos de diferentes tamaños que se traducen en proteínas estructurales (envoltura, membrana, espiga). El ARN genómico viral forma con estas proteínas nuevas nucleocápsides que salen del Aparato de Golgi y de la célula por exocitosis o por fusión con la membrana plasmática para infectar a otras células.

La desregulación del eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) por el SARS-CoV-2 está mediado por el receptor ACE2 de la célula del huésped. Este receptor se encarga de la conversión de angiotensina I en angiotensina II. Se produce un desequilibrio ACE/ ACE2, dando lugar a una regulación a la baja de la ACE2 que provoca a su vez una liberación de marcadores proinflamatorios. La desregulación del SRAA es un paso clave en la patogénesis del COVID-19 y está relacionado con la comorbilidad, la trombosis vascular y los fallos multiorgánicos (5).



**Figura 1.** Esquema de la entrada del coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en las células humanas (5).

## 6.2. Fases de la enfermedad.

En la **primera fase**, la más temprana, el virus se introduce en el parénquima pulmonar y comienza su proliferación. Codifica una proteína de la nucleocápside que se encarga de proteger el ARN del virus y tres proteínas de membrana, la glicoproteína de espiga (S), la glicoproteína de la matriz y la proteína de envoltura.

La entrada del virus se produce con la unión de la glicoproteína S al receptor de la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2), formado por la subunidad S1, responsable del receptor del virus, y la subunidad S2, responsable de la fusión del ARN viral con la membrana celular (3, 4, 6).

Se produce la escisión de la proteína S por acción de varias proteasas, responsables de la entrada del virus en las células endoteliales. Esta etapa se caracteriza por síntomas leves y comienza la respuesta del sistema inmune innato, activado por la infiltración de monocitos y macrófagos.

En la **segunda fase** se produce una vasodilatación, aumento de la permeabilidad del endotelio y reclutamiento de leucocitos por la respuesta inflamatoria del sistema inmune que genera daño tisular y lesión pulmonar con hipoxemia grave, provocando una disfunción respiratoria (que en los casos más críticos llega a producir un síndrome de dificultad o “distress respiratorio agudo” típico de esta enfermedad).

Se produce una afectación sistémica del endotelio vascular pulmonar. Presenta una cascada de coagulación rápidamente activada tanto con micro como macrotrombosis generalizadas en los pulmones y otros órganos, con niveles séricos de D dímero muy elevados. El daño endotelial afecta a la regulación de los vasos del sistema pulmonar, se produce un desajuste de ventilación-perfusión, hipoxemia y trombogénesis.

En la **última fase** va aumentando la respuesta inflamatoria del enfermo, incluso aunque la carga viral esté disminuyendo. Presenta una inflamación sistémica y daño de distintos órganos que pueden provocar un fallo multiorgánico. Aumentan el número de citoquinas (IL-6, IL-7, TNF-alfa, proteína C reactiva, factor estimulador de colonias de granulocitos G-CSF...), que junto con la lesión directa del virus provocan una inflamación microvascular sistémica localizada, que aumenta aún más las condiciones trombóticas (3).

Se han notificado casos de trombosis pulmonar aguda sintomática, ictus cerebrales, síndromes coronarios y trombosis arterial sistémica en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los niveles de D-dímero elevado y de productos de degradación de fibrina se han detectado especialmente en pacientes con formas de presentación graves como fallo multiorgánico, shock séptico, coagulopatía o hemorragia (3).

### 6.3. Clínica

La COVID19 se caracteriza por la grave clínica respiratoria que produce, en concreto el síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Sin embargo, hemos contemplado múltiples manifestaciones sistémicas por afectación de diversos órganos, incluido el sistema nervioso central. El periodo de mayor contagiosidad suele ser ente dos días antes del inicio de los síntomas hasta un día después del comienzo de la clínica (4, 5).

El periodo sintomático suele comenzar a los cinco o seis días después de la exposición al virus SARS-CoV-2. Este periodo varía según en función de la situación del sistema inmunológico del huésped y la virulencia de la cepa del virus. Las personas con síntomas leves se suelen recuperar en dos semanas, pero en casos graves, la recuperación puede alargarse hasta seis semanas.

En algunos pacientes, independientemente de la sintomatología, la enfermedad persiste entre 4 y 12 semanas, o aparece nueva clínica tras la recuperación completa, lo que se denomina COVID persistente. Algunos síntomas pueden permanecer hasta un año como la astenia, disnea, ansiedad o depresión. Es más frecuente en edad avanzada de sexo femenino y con IMC elevado (5).

En un principio se estableció que el órgano relacionado con la patogénesis de la enfermedad era el pulmón. Sin embargo, actualmente hay numerosas evidencias de que el COVID-19 es una enfermedad sistémica, debido a la distribución global de los receptores de entrada de las células huésped, el SRAA, la inflamación sistémica como respuesta a la infección y la trombosis macro y microvascular.

**El sistema respiratorio.** En el tracto respiratorio superior las principales células afectadas son las epiteliales ciliadas secretoras nasales. En el tracto respiratorio inferior son los neumocitos tipo 2 y las células endoteliales vasculares, aunque los receptores de entrada del SARS-CoV-2 también se encuentran en otras muchas células.

La lesión de los neumocitos tipo 2, encargados de producir surfactante, hace que este disminuya, y como consecuencia colapsen los alveolos. Se produce una inflamación a través de los macrófagos, neutrófilos y células T, favoreciendo la lesión ya existente. El

aumento de productos de degradación de fibrina, endotelitis vascular y elevación del D dímero con alargamiento del tiempo de protrombina incrementa el daño tisular.

**El sistema digestivo.** No se conoce del todo el mecanismo patogénico de entrada del virus, considerándose que la vía fecal-oral es la más probable. El virus es resistente a grandes rangos de pH tanto en el tracto digestivo como en el ambiente. La presencia de una inflamación intestinal previa a la infección y la alteración de la microbiota intestinal podría aumentar la susceptibilidad al virus.

Además del aparato digestivo, se lesionan el hígado (la elevación de enzimas hepáticas es un hallazgo frecuente), el bazo, la vesícula biliar y el páncreas (se presenta esto último como alteración de la glucemia, o diabetes de nueva aparición).

**El sistema nervioso.** Las células que expresan receptores ACE2 en el sistema nervioso central son, entre otras, las células del epitelio olfativo, los oligodendrocitos cerebrales que forman la vaina de mielina de los axones y dendritas en el SNC y el endotelio neurovascular en humanos. La vía de diseminación más probable a este nivel es la propagación transneuronal a través de los nervios olfatorios, mediante el receptor NRP1. Tras atravesar la barrera hematoencefálica es posible la vía hematológica (5).

La mayoría de los pacientes con COVID-19 presentan cefalea, mareo, anosmia, ageusia, náuseas y vómitos. En casos más graves podemos encontrar ataxia, convulsiones, accidente cerebrovascular, meningitis, encefalitis, variantes del síndrome de Guillain-Barré o síntomas psicóticos. Estos síntomas neurológicos pueden ocurrir por el efecto neuropático del virus, la neuroinflamación inducida por citocinas o células inmunitarias que actúan sobre las células gliales o endoteliales de la microvasculatura cerebral e inducen apoptosis celular y aumento de la permeabilidad vascular.

**El sistema cardiovascular y renal.** La expresión de receptores ACE2 y de proteasas TMPRSS2 se producen principalmente en miocitos cardiacos, endotelio de vasos coronarios y fibrocitos. La desregulación del SRAA provocada por la infección, aumenta la incidencia de tromboembolismo y de hipertensión y desequilibrio electrolítico como la hipopotasemia que puede provocar arritmias.

La inflamación de arterias coronarias acelera la formación de placas que generan obstrucción e isquemia. En pacientes críticos este estado protrombótico se ve además favorecido por la inmovilidad de los pacientes, desnutrición, la ventilación mecánica o la presencia de accesos venosos centrales.

La afectación renal es muy característica del COVID-19 por la presencia de sus receptores de entrada en las células epiteliales de los túbulos renales y de los podocitos de los glomérulos. Sin embargo, la prevalencia de daño renal es baja en comparación con el resto de los órganos. No sólo puede aparecer por la propia enfermedad sino también por causas iatrogénicas en el manejo en el paciente hospitalizado, en especial en unidades de cuidados intensivos (5).

La COVID-19 afecta a todos los sistemas, incluidos órganos sensoriales, piel, pelo y uñas. Los mecanismos patogénicos descritos son varios, algunos ya citados como la lesión directa del virus, disfunción endotelial por los receptores de entrada ACE2 que provocan una trombosis vascular o la inflamación como respuesta inmunitaria a la entrada del SARS-CoV-2.

Centrándonos en la **clínica** relacionada con la formación de trombos, esta puede ir desde trombos que pasan asintomáticos hasta otros que originan una gran disfunción orgánica que puede producir la muerte. Pueden aparecer diferentes complicaciones:

El tromboembolismo venoso (TEV): incluyendo la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son las manifestaciones clínicas relacionadas con trombosis más frecuentes en pacientes graves hospitalizados con COVID-19. Diversos estudios han señalado una mayor prevalencia en varones asociado con edad avanzada, obesidad y otras comorbilidades de cierta importancia como son enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes mellitus (14).

Los pacientes con mayor prevalencia de estos eventos trombóticos son los ingresados en UCI, si bien en el resto de los pacientes hospitalizados también es más alta la incidencia que en los pacientes ambulatorios.

En cuanto a los eventos arteriales, los más frecuentes son los accidentes cerebrovasculares, los infartos de miocardio y la isquemia de extremidades. Los factores de riesgo para la trombosis arterial son similares a los venosos, como son la edad avanzada, sexo masculino, origen hispano, antecedentes de enfermedad cardiovascular y D dímero >230 ng/ml en el debut (15).

El sangrado es menos común que las alteraciones de coagulación, pero puede ocurrir en personas de alto riesgo anticoaguladas, con sospecha de trombocitopenia inducida por heparina o pacientes con trombocitopenia inmune (PTI).

#### **6.4. Mecanismos fisiopatológicos trombóticos en COVID-19**

La infección de COVID-19 se caracteriza por un estado de hipercoagulabilidad que se asemeja a la tríada clásica de Virchow relacionada con la formación de coágulos. Son factores de riesgo para una trombosis venosa y está formada por (2).

1. Lesión endotelial: El SARS-CoV-2 invade y lesiona las células endoteliales, en especial los neumocitos tipo 2. Provoca una inflamación microvascular y una endotelitis que se manifiestan como síndrome de dificultad respiratoria aguda y la insuficiencia de distintos órganos en pacientes con COVID-19 graves.

La endotelitis conduce a la liberación por las células endoteliales de una gran cantidad del factor de von Willebrand (vWF). Es una glicoproteína localizada en el plasma sanguíneo, megacariocitos y tejido conjuntivo subendotelial, que tiene dos funciones: colabora en la adhesión de plaquetas al tejido endotelial y se une al factor de coagulación VIII. Si hay niveles elevados de vWF significa que existe disfunción endotelial, aumenta la agregación plaquetaria y activan la cascada de coagulación generando finalmente un trombo (11).

El factor de vWF se puede encontrar elevado en otras situaciones como cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica o inflamatoria por lo que los pacientes con estas comorbilidades tienen un alto riesgo de padecer una infección grave de COVID-19 con complicaciones tromboembólicas.

La respuesta inflamatoria provocada por la endotelitis reduce la luz del vaso mediante vasoconstricción, aumentando la resistencia al flujo y congestionando capilares de forma masiva, produciendo microtrombos y daño orgánico. Las arterias de menor tamaño se obstruyen por la presencia de coágulos (11).

2. Estasis: la inmovilización en pacientes graves hospitalizados puede causar un estancamiento del flujo sanguíneo.
3. Hipercoagulabilidad: favorecida por los factores protrombóticos como factor VIII, D-dímero y fibrinógeno elevado, aumento de la viscosidad, micropartículas protrombóticas circulantes, o trampas extracelulares de neutrófilos. También aparece el D-dímero elevado, que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, aunque también son comunes en personas con algunas enfermedades agudas infecciosas e inflamatorias (6, 16).

El estado proinflamatorio se consigue por la hiperinflamación extrapulmonar sistémica, también conocida como tormenta de citoquinas. Se genera mayor cantidad de trombina, se activan y agregan las plaquetas produciendo una alteración de la hemostasia.

Las citoquinas impulsan la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), lo que activa las vías de la coagulación, y como consecuencia da lugar a una mayor síntesis de trombina, y estimula a su vez la formación de citoquinas inflamatorias. El aumento de fibrinógeno, vWF, inmunoglobulinas y citoquinas genera una elevación de la viscosidad plasmática lo que supone un mayor riesgo de trombosis (11).

Además de la triada de Virchow mencionada anteriormente, en la formación del trombo intervienen gran variedad de factores biológicos y mecánicos. Se deben tener en cuenta otros factores de riesgo como la edad del paciente, su estilo de vida, y la presencia de obesidad, hipertensión, inmovilidad, embarazo, cirugía, enfermedades crónicas como el cáncer u otras enfermedades que alteren el sistema inmunológico.

El estado proinflamatorio después de la infección inducida por SARS-CoV-2 causa lesiones inicialmente en el pulmón, pero puede extenderse hacia otros órganos. La inflamación como respuesta del sistema inmune a la entrada del virus provoca una lesión endotelial que favorece la hipercoagulabilidad y el estado protrombótico, disminuyendo la fibrinólisis, estimulando la vía del factor tisular, la liberación de NET y la activación del complemento. Todo esto puede desencadenar una coagulación intravascular diseminada (CID) (8).

Existen varios mecanismos que contribuyen a mantener este estado protrombótico:

#### **6.4.1. Desregulación del sistema renina angiotensina aldosterona**

Mencionado al principio del desarrollo, este es uno de los mecanismos más importantes. El SARS-CoV-2 interactúa con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que fisiológicamente se encarga de transformar la angiotensina I en angiotensina II, con actividad vasoconstrictora. La inactivación de estos receptores, como consecuencia de su unión al virus, produce vasodilatación. Este eje se encarga de mantener el equilibrio hemodinámico fisiológico, el equilibrio electrolítico (por la aldosterona) y la resistencia vascular.

La disminución de receptores ACE2 provoca una disminución de la degradación de angiotensina 2, lo que aumenta la lesión pulmonar, uniéndose al receptor de angiotensina 1 (AT1R) produciendo vasoconstricción, aumento de la presión arterial y aumento de la síntesis de IL-6, potenciando la tormenta de citocinas típica de la infección COVID-19.

La angiotensina 2 induce la formación de factor tisular y del inhibidor de plasminógeno 1 (PAI-1) en células endoteliales mediante AT1R, dando lugar a un estado de hipercoagulabilidad (4, 10).

#### **6.4.2. La lesión endotelial vascular**

Esta es una característica importante de la infección de COVID-19. La lesión aguda de las células endoteliales también provoca la liberación de otros factores procoagulantes

como el factor de von Willebrand que aumenta la hipercoagulabilidad, el ADAMTS13 que es la enzima de escisión para el factor de von Willebrand, generando multímeros más grandes y procoagulantes (9, 10).

Al aumentar el factor de von Willebrand se potencia la unión del endotelio con la plaqueta y la agregación plaquetaria. A su vez se reduce la actividad de los factores antitrombóticos, el inhibidor de la vía del factor tisular y la proteína C. Se produce la progresión de la placa ateromatosa que puede llegar a romperse y desencadenar una trombosis.

La apoptosis y necrosis celular genera epítomos antigénicos al sistema inmune produciéndose respuestas autoinmunes que incluyen anticuerpos antifosfolípidos y activan la vía por contacto y el complemento.

#### **6.4.3. Activación de la vía del factor de contacto y tisular:**

La lesión viral directa provoca la exposición del subendotelio y del colágeno, lo que provoca una activación plaquetaria y de la vía de contacto que libera polifosfato en la desgranulación plaquetaria activando la vía intrínseca del complemento a través del factor XII. La lesión endotelial también expone el factor tisular en el subendotelio y activa la vía del factor tisular. Las interacciones de los receptores ACE2 con SARS-CoV-2 desregulan el sistema calicreína/cinina que aumenta aún más esta activación. La activación y desgranulación plaquetaria potencia más un medio protrombótico, se produce la transformación de fibrinógeno a fibrina (8).

La activación plaquetaria se inicia por agonistas como el colágeno a través de receptores de glicoproteína (GP) VI y la trombina a través de los receptores activados por proteasa (PAR) 1 y 4.

Tras la activación plaquetaria ocurre lo siguiente (11):

- El ácido araquidónico se convierte en tromboxano A<sub>2</sub>, el cuál es un potente agregante y vasoconstrictor.

- En segundo lugar, las plaquetas se desgranulan y esos gránulos densos que contiene difosfato de adenosina (ADP) se fusionan con la membrana celular. El ADP actúa sobre la plaqueta P2Y<sub>1</sub> y sus receptores P2Y<sub>12</sub>, que favorece la activación plaquetaria. Los gránulos alfa contienen selectina P, que se una a células inflamatorias y otros factores proinflamatorios, se unen a la membrana.
- En tercer lugar, con la movilización del calcio y la desfosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP), las plaquetas adquieren una forma estrellada y se agregan más fácilmente. Se produce un cambio conformacional en el receptor GP IIb/IIIa y forma enlaces cruzados con otros receptores similares, lo que intensifica la unión de las plaquetas. Algunas vesículas extracelulares exponen fosfatidilserina y provocan un aumento de 60 a 100 veces mayor de la actividad procoagulante de las plaquetas.

#### **6.4.4. Activación de la cascada de coagulación:**

Además de las plaquetas y vesículas extracelulares, se produce la activación de la cascada de coagulación. Dividida en dos vías, la activación de la vía extrínseca por el factor tisular y/o la activación de la vía intrínseca por contacto, la cascada de coagulación activa el factor X que resulta en la generación de trombina. La trombina también escinde fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, estabilizado por el factor XIII.

Existe una interacción entre plaquetas y la cascada de coagulación mediante la trombina que activa a las plaquetas a través de PAR1 y PAR4 y las plaquetas catalizan la generación de trombina por la actividad de scramblasa de membrana. La activación plaquetaria suele ser más notable mientras que en la circulación venosa predomina la activación de la cascada de coagulación (11).

La activación desregulada del complemento provoca una microangiopatía con formación de trombos en vasos pulmonares y de otros órganos y contribuye a su vez a la tormenta de citoquinas a través de las anfilotoxinas C3a y C5a que aumentan la inflamación.

#### **6.4.5. Formación de una “tormenta de citoquinas”**

Consiste en la inflamación de los vasos, que genera mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6) que aumenta los niveles de fibrinógeno plasmático, interleucina 8 (IL-8), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la ferritina sérica. Todo esto aumenta la expresión de factor tisular visto anteriormente (10).

#### **6.4.6. Formación de trampas extracelulares de Neutrófilos (NET)**

Especialmente en pacientes graves, estas sirven para atrapar el virus y exponerlo a agentes antimicrobianos, pero a su vez contribuye a las cascadas inflamatorias y de la coagulación aumentando más la resistencia de los coágulos a la fibrinólisis (10).

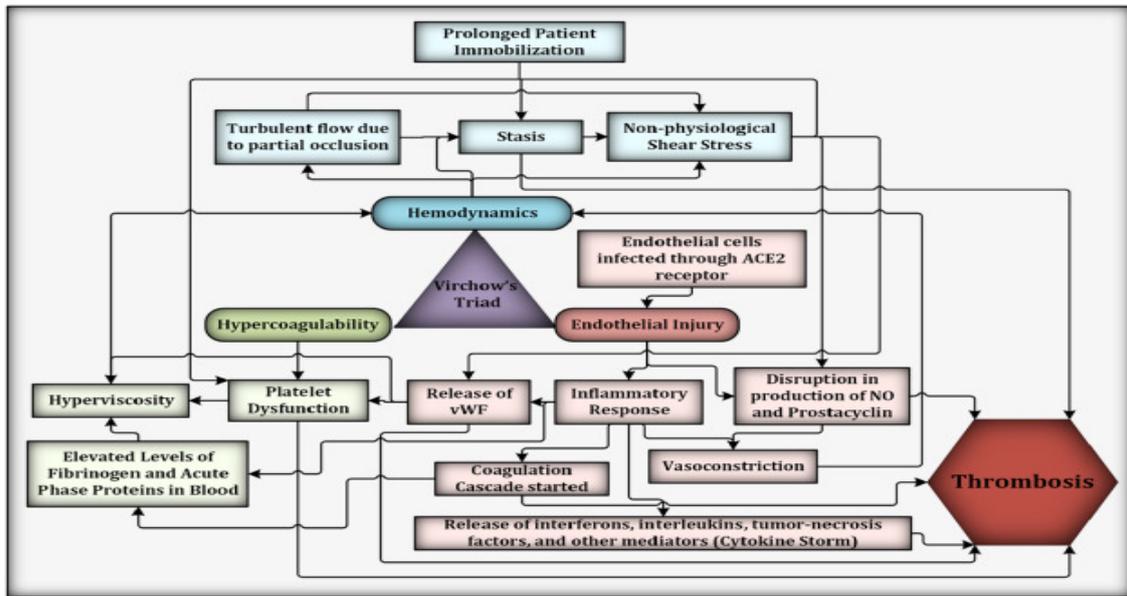
#### **6.4.7. Producción de fagocitos mononucleares**

El líquido broncoalveolar de pacientes graves está formado en su 80% por monocitos y quimiocinas que reclutan a éstos. También presentan abundantes macrófagos inflamatorios y una depleción severa de linfocitos. Los monocitos presentes producen IL-6 en sangre periférica y regulan la expresión del factor tisular, activando la cascada de coagulación generando trombina y a su vez trombos, e inflamación (10).

#### **6.4.8. La inhibición de la fibrinólisis.**

La COVID-19 es un factor de riesgo de eventos tromboembólicos. El activador del plasminógeno de tipo tisular (tPA) y el activador del plasminógeno de tipo urinario (uPA) se deterioran y disminuye su función, aumentando el inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), y perpetuando el estado protrombótico. Se puede observar en algunos casos, un aumento de la actividad fibrinolítica que provocaría sangrados.

A pesar de esto, los pacientes graves también presentan elevado el nivel de D-dímero, producto de degradación específico de la fibrinólisis. Esto se traduce en que la hiperfibrinólisis puede ocurrir localmente en toda la microcirculación del pulmón, formando D-dímero, incluso cuando la fibrinólisis sistémica medida en la prueba viscoelástica es normal (9).



**Figura 2.** La triada de Virchow y algunas vías interconectadas que contribuyen a la trombosis en casos graves de COVID-19 (13).

### 6.5. Diagnóstico y parámetros de la coagulación

La COVID-19, como ya hemos dicho, es una infección con afectación muy predominante del aparato respiratorio, pero también presenta múltiples manifestaciones sistémicas. El diagnóstico temprano es imprescindible para controlar la propagación del virus. La detección molecular del ácido nucleico del SARS-CoV-2 es el método diagnóstico de elección, si bien existen otros métodos dirigidos a los genes ORF1b, N, E o S. Los falsos negativos son frecuentes cuando empleamos hisopos orales, por lo que se recomienda emplear diversos métodos diagnósticos (19).

Las alteraciones hematológicas, aunque poco frecuentes, son de gran relevancia, y son el tema de estudio de esta revisión. Pueden presentar linfopenia, neutrofilia y trombocitopenia. La cascada de coagulación también se activa, por lo que es importante el tratamiento anticoagulante de estos pacientes. Entre las manifestaciones clínicas, se pueden presentar trombosis, tanto arteriales como venosas, como el embolismo pulmonar o el desarrollo de microtrombos. En los casos más graves podemos encontrar una coagulación intravascular diseminada que comparte semejanzas con la CID inducida que aparece en los cuadros de sepsis (17).

Las elevaciones de biomarcadores hematológicos, como LDH, dímero-D, PCR (proteína C reactiva) o ferritina indican peor pronóstico. Los parámetros analíticos y biomarcadores elevados son necesarios para un diagnóstico temprano y aumento de la supervivencia.

### 6.5.1. Los biomarcadores en COVID-19

A pesar de que el dímero-D se considera el biomarcador más importante, existen otros marcadores para el seguimiento de los pacientes especialmente en los más graves.

**Tabla I.** Biomarcadores en COVID-19 (17).

<b>BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfopenia (disminución del recuento de células T y células B)</li> <li>- Trombocitopenia</li> <li>- Neutrofilia</li> </ul>
<b>BIOMARCADORES DE COAGULACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiempo de protrombina elevado y tiempo de tromboplastina plasmática activada</li> <li>- Dímero D elevado</li> <li>- Fibrinógeno elevado (disminuido en CID aguda)</li> </ul>
<b>BIOMARCADORES INFLAMATORIOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de sedimentación de eritrocitos elevada</li> <li>- Proteína C reactiva elevada</li> <li>- Ferritina sérica elevada</li> <li>- Citocinas elevadas (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10...)</li> </ul>
<b>BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzimas cardíacas elevadas (troponinas, creatina quinasa)</li> <li>- Enzimas hepáticas elevadas (aspartato y alanina aminotransferasas, bilirrubina total)</li> <li>- Niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre y creatinina</li> </ul>

### 6.5.1.1. Biomarcadores hematológicos

**-Trombocitopenia:** es frecuente en pacientes graves por descompensación clínica, fallo orgánico y en algunos casos por progresión a CID. El recuento de plaquetas por debajo de  $140 \times 10^9/L$  se debe al aumento del consumo de plaquetas por la formación de microtrombos intravasculares, daño endotelial e hiperreactividad de las plaquetas con el resto de las células como monocitos, neutrófilos y linfocitos T. Rara vez la infección de COVID-19 provoca hemorragias, pero puede ocurrir en pacientes con plaquetas  $<50 \times 10^9/L$  (17, 21).

La trombocitopenia aumenta cinco veces más el riesgo de presentar enfermedad grave y de mayor mortalidad. Se debe tener en cuenta la trombocitopenia inducida por fármacos como la heparina. La presencia de anticuerpos heparina-PF4 en paciente críticos con COVID-19 se correlaciona con una trombocitopenia progresiva y mayor gravedad de la enfermedad. En ausencia de causa conocida para la trombocitopenia progresiva se debe sospechar progresión de la infección por SARS-CoV-2, y obliga a plantear una modificación del tratamiento (21).

**-Linfopenia:** La infección por COVID-19 se asocia a linfopenia de linfocitos T CD4+ y CD8 +. Como ya hemos explicado, el SARS-CoV-2 entra en las células a través de los receptores ACE2, los cuáles también se encuentran en la superficie de linfocitos, donde se unen y producen una lisis celular. También se liberan citoquinas que conllevan a la apoptosis de los linfocitos y atrofia de órganos linfoides, disminuyendo su capacidad de producción (17).

Además, los Linfocitos T CD4+ son esenciales en la regulación a la baja de la inflamación por lo que una disminución de estos linfocitos favorece la respuesta inflamatoria generada por el virus SARS-CoV-2. La falta de linfocitos T citotóxicos (CTL), que son células que provocan la apoptosis, y de células NK (natural-killer), que son necesarias para el control de la infección, favorece la progresión de la infección (17).

**-Neutrofilia:** La alteración del sistema inmune provoca la disminución de los linfocitos, y el aumento de la producción de los neutrófilos. La neutrofilia también puede ser secundaria a la presencia de una infección bacteriana asociada.

La inflamación característica del COVID-19, genera una producción de citoquinas que a su vez impulsan la infiltración exagerada de neutrófilos, macrófagos y monocitos en el parénquima pulmonar. Se forman masivamente trampas extracelulares de neutrófilos (NET), activando la inflamación y provocando la destrucción de tejidos y microtrombosis que dañan los sistemas necesarios para el organismo, como son el cardiovascular, pulmonar y renal (17).

La neutrofilia se asocia a un mayor riesgo de sufrir un síndrome de dificultad respiratoria e incluso la muerte. El recuento de linfocitos y la proporción de neutrófilos a linfocitos son factores pronósticos de gravedad y mortalidad.

#### **6.5.1.2. Biomarcadores de coagulación**

**-Dímero-D:** se produce por la formación y descomposición de fibrina como resultado de la lesión tisular y la inflamación, activando la cascada de coagulación y la fibrinólisis. Se puede observar en otras enfermedades, pero tiene alto valor predictivo negativo. Es un marcador pronóstico de mortalidad, se correlaciona con la gravedad y progresión de enfermedad en pacientes con infección por SARS-CoV-2. También se utiliza como predictor de recurrencia de tromboembolismo venoso (17, 18, 21).

En algunos estudios se establece que un nivel  $>2 \mu\text{g/ml}$ , que es 4 veces mayor que el valor normal podría usarse como nivel de corte, pero aún se necesita más investigación para establecer estos niveles (18).

**-Pruebas de coagulación:** el estudio básico de la coagulopatía se hace con el TP y TTPa. Algunos estudios han observado que estos están con frecuencia prolongados (TP $>3$  segundos y TTPa $>5$  segundos) en pacientes con infección COVID-19 ingresados en UCI. El TTPa está más prolongado y disminuye más lentamente que el TP (18).

A diferencia de lo que ocurre en la sepsis, el TTPa puede ser normal en pacientes con COVID-19, pero suele presentar generalmente una prolongación de éste. No suele variar entre pacientes con y sin gravedad por lo que no es un indicador muy preciso de la progresión de la enfermedad (21).

En un estudio de 216 pacientes con COVID-19 se encontró que 205 pacientes tenían el TTPa prolongado. En el 91% de los casos se objetivó la presencia de anticoagulante lúpico, y a menudo tenían una disminución del factor XII. Este último no es necesario para la hemostasia, por lo que no aumentaba el riesgo de hemorragia. La presencia de anticoagulante lúpico persistente puede asociarse a un estado trombótico dentro del síndrome antifosfolípido, pero se requieren más estudios para establecer si hay relación del anticoagulante lúpico con la patogénesis de la trombosis en pacientes con COVID-19. EL TTPa prolongado no debe ser una contraindicación para el uso de tratamiento anticoagulante en COVID-19 (39).

En casos de COVID-19 el TP suele ser normal o ligeramente elevado. En casos graves, sí que está más prolongado el TP, con un promedio alrededor de 1,9 segundos más, llegando hasta 5 segundos o más, por lo que si se considera un predictor de mortalidad (21).

**-Fibrinógeno:** Es el marcador más específico para diagnosticar CID (100%), pero es poco sensible. Está elevado en la mayoría de los pacientes con infección COVID-19, una media de 4,55 g/L, pero no se ha demostrado correlación con la mortalidad. Se correlaciona con los niveles de IL-6. La disminución progresiva de fibrinógeno está asociada a mayor mortalidad, pero no es útil en fases tempranas de la enfermedad (21).

**-Productos de división de fibrina (FSP):** La aparición de FSP suele estar precedida de un aumento del D-dímero, que se considera un marcador más sensible al inicio de la coagulopatía. La cantidad de FSP suele estar normal en la mayoría de los infectados por SARS-CoV-2 leve, o al inicio de la enfermedad, y elevada en casos graves. Se considera marcador pronóstico, siendo una elevación de FSP inversamente proporcional a la supervivencia (21).

### 6.5.1.3. Biomarcadores inflamatorios

Esta enfermedad se caracteriza por presentar un estado proinflamatorio en respuesta a la entrada del virus. Se produce un aumento de la **proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, interleucinas 2, 6 y 7 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)** cuya elevación coincide con la aparición de síntomas a los 7-14 de la infección (18).

**La lactato-deshidrogenasa (LDH)** es una enzima que cataliza la producción de piruvato a lactato y está presente en casi todas las células, el daño de las células aumenta los niveles de LDH en suero. En general, la LDH aumentada implica mal pronóstico. **La ferritina** es otro reactante de fase aguda que se sintetiza con estímulos inflamatorios como IL-6 (17).

**La procalcitonina** aumenta en infecciones bacterianas graves. El interferón gamma (IFN-gamma) que se libera después de una infección viral regula a la baja la procalcitonina. En pacientes COVID-19 no complicados la procalcitonina se mantiene en niveles normales o ligeramente aumentados. Los niveles aumentan según empeora el paciente (17).

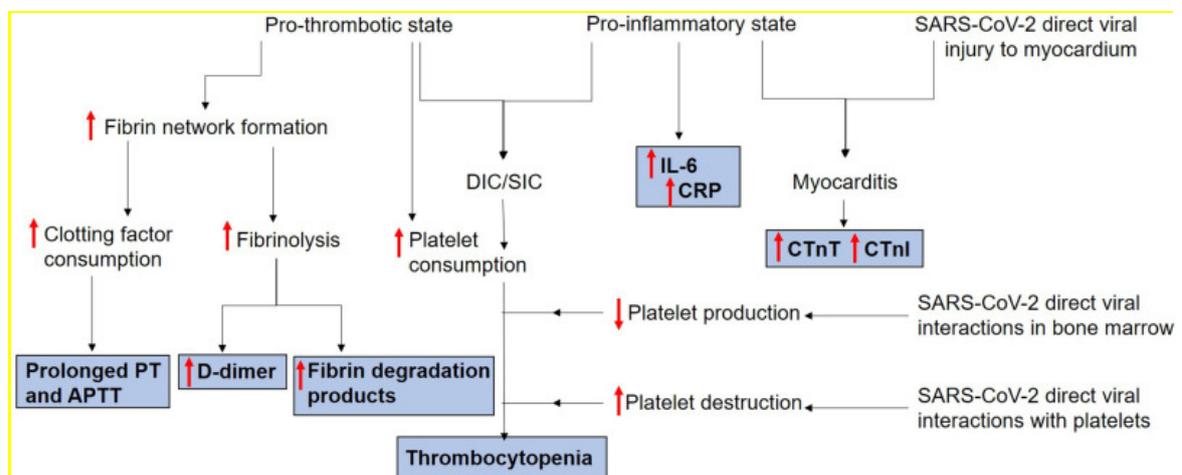
#### 6.5.1.4. Biomarcadores bioquímicos

**-Troponinas cardíacas específicas:** tras la infección de tejido cardíaco se liberan al plasma troponina T e I. tradicionalmente se asocian a infarto de miocardio, miocarditis y embolia pulmonar. En COVID-19 se consideran marcadores de mal pronóstico (18).

**-Enzimas hepáticas elevadas:** aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), y bilirrubina total.

**-Niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre y creatinina.**

En la siguiente gráfica se explica, de modo más visual, todo lo expuesto en relación a las alteraciones tromboticas observadas en la COVID-19.



**Figura 3.** Mecanismos que provocan los cambios en los biomarcadores observados en COVID-19. (18)

Mediante todos estos biomarcadores señalados, podemos encontrar diferencias entre la sepsis producida por la infección de SARS-CoV-2 y una sepsis convencional que finalmente pueden producir una coagulopatía intravascular diseminada (CID). La CID es un síndrome adquirido que activa la coagulación intravascular, con lo que se producen daños en la microvasculatura y como consecuencia una disfunción orgánica. Se produce una desregulación de la cascada de coagulación produciendo una trombosis microvascular diseminada y coagulopatía de consumo. La presentación de CID en enfermos de COVID-19 es un signo tardío y preocupante. (21)

La coagulopatía inducida por COVID-19 (CIC) puede parecerse a la inducida por una sepsis convencional, pero se observan algunas diferencias, que muestro en la tabla II.

**Tabla II.** Diferencias en los distintos parámetros de coagulación en la sepsis por COVID-19 y una sepsis clásica (21).

<b>Variable</b>	<b>sepsis por covid-19</b>	<b>Sepsis convencional</b>
TTPa	N/↑	↑↑/↑↑↑
PT	N/↑	↑↑/↑↑↑
fibrinógeno	↑↑↑/↑↑/↓	↑↑↑/↑↑/↓
Trombocitopenia	N/↓	↓↓/↓↓↓
proveedor de servicios financieros	↑/↑↑	↑↑/↑↑↑
Dímero D	↑↑/↑↑↑	↑/↑↑
Esquistocitos en frotis de sangre periférica	No presente	Frecuente

Por resumir estas diferencias, se podría generalizar que la trombocitopenia es más grave en la sepsis que en el COVID-19. Además, el consumo de factores de coagulación, la hipofibrinogenemia, la alteración de TP y TTPa es leve en pacientes con COVID-19. Tampoco se observan esquistocitos de glóbulos rojos, manifestación muy característica de la CID. Por otro lado, la elevación de dímero D es muy frecuente en pacientes con COVID-19 junto con aumento de trombina y fibrinólisis.

## 6.6. Generalidades de las vacunas frente a SARS-CoV-2

El gran impacto de la pandemia de COVID-19 ha acelerado los esfuerzos para conseguir una inmunidad colectiva. La inmunidad natural se consigue con la memoria inmunológica

que se desarrolla tras ser infectado por el virus, como respuesta inmune al antígeno viral. La duración de las células de memoria aún no se conoce bien.

La inmunización activa también ha ayudado a conseguir la inmunidad colectiva inducida mediante distintas vacunas frente a SARS-CoV-2 aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Se están desarrollando más de 200 vacunas frente al SARS-CoV-2, y están haciéndose en la actualidad ensayos clínicos más de 60. Actualmente, se están empleando vacunas de ARNm (Pfizer-BioNTech Comirnaty - BNT162b2 o Moderna - ARNm-1273), vacunas con vectores virales (Johnson & Johnson Janssen -Ad26.COV2.S, Oxford-AstraZeneca - AZD1222/ChAdOx1, Sputnik V -Gam-COVID-Vac-rAd26/rAd5) o basadas en proteínas (Novavax - NVX-CoV2373) (24).

Las nuevas vacunas se dirigen a la proteína spike (S), mientras que las vacunas inactivadas tradicionales (Sinopharm - BBIBP-CorV, Sinovac - CoronaVac, Covaxin - BBV152) atacan al todo el virus.

La principal manera de frenar la progresión de la enfermedad ha sido el desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2 en un breve periodo de tiempo. A pesar de que en los ensayos de fase III no se detectaron fenómenos trombóticos significativos, es posible que haya sido por ser muy poco frecuentes, aunque en algunas vacunas sí se detectaron eventos trombóticos en sitios inusuales que no fueron relevantes. Estos eventos ocurrieron tras la administración de la vacuna ChAdOx1 (Vaxzevria) y de la vacuna Ad26-CoV2S Johnson & Johnson (Janssen). Por el contrario, no se informaron casos en pacientes que habían recibido Pfizer BioNTech basado en ARNm y muy pocos casos tras administrar la vacuna Moderna (Spikevax) (25).

Los vectores adenovirales son virus de ADN sin envoltura. Su núcleo de nucleoproteína está encapsulado por una cápside icosaédrica de la que salen fibras proteicas que tienen un dominio del botón C-terminal en el extremo distal responsable de la unión del virus al principal receptor de la célula denominado CAR. Este receptor CAR se encuentra en las plaquetas, el vector adenoviral de la vacuna se une a las plaquetas circulantes activándolas. Estas son después atrapadas por el hígado, donde las células de Küpffer degradan los virus y los agregados de plaquetas. Las plaquetas activadas, antes

de ser captadas por el hígado, liberan citoquinas, que promueven la activación de las células endoteliales, las cuales se encargan de producir el factor de von Willebrand, con lo que se forman agregados que dan lugar a microtrombos en los sinusoides hepáticos (25).

Además de los efectos adversos de las vacunas, su éxito se ve limitado por la aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2, que suelen presentar alteraciones genómicas en regiones codificantes de la proteína S. Comprender como se originan estas variantes y su importancia en las vacunas dirigidas a la proteína S podrían facilitar la creación de vacunas mejoradas y tratamientos eficaces para frenar la propagación del virus.

#### **6.6.1. Variantes**

Las variantes del virus SARS-CoV-2 se originan por cambios de nucleótidos durante la replicación, siendo más frecuente en virus de ARN que en los de ADN. La velocidad de aparición de mutaciones no es muy alta en los virus CoV, gracias a la proteína no estructural 14 del virus, que corrige algunos errores. Cuando las alteraciones genómicas hacen que la respuesta inmune sea ineficaz para eliminar el virus, la replicación del virus mutado da lugar a las variantes. Si estas variantes cambian la virulencia y transmisión del virus, las variantes se denominan cepas (24).

Algunos viriones recombinados pueden escapar tanto de la inmunidad natural como de la inmunidad inducida por las vacunas frente a SARS-CoV-2. Existen dos tipos según la OMS: variantes de preocupación (“variants of concern” - VOC) que tienen mayor facilidad de transmisión, virulencia y resistencia a las vacunas y las variantes de interés (“variants of interest” - VOI).

Las VOC más destacadas son (24):

- Variante Alfa (b.1.1.7) se detectó en septiembre de 2020, predominaba en Reino Unido.
- Variante Beta (B.1.351): apareció en octubre de 2020, era la cepa dominante en Sudáfrica.

- Variante Delta (B.1.617.2) se encontró en diciembre de 2020 provocando una segunda ola en India y EEUU.
- Variante Gamma (P.1): se detectó por primera vez en enero de 2021, en Brasil se encontró en viajeros que fueron a Japón
- Variante Ómicron (B.1.1.529): surgió en noviembre de 2021 en Sudáfrica por primera vez, y posteriormente se ha detectado en otros muchos países.

Existen otras muchas VOI como Epsilon en California, Zeta en Brasil, Eta en Nigeria y Reino Unido, Theta en Filipinas, Iota en Nueva York Kappa y delta plus en India, Lambda en Perú y Mu en Colombia.

La aparición de tantas variantes aumenta la preocupación de cómo afectarán al mecanismo de transmisión, a la virulencia y a la tasa de reinfección al no ser efectivas las vacunas existentes o la inmunidad natural. Se caracterizan por cambios en la proteína S, destacan cuatro sustituciones de aminoácidos RBD que evalúan la virulencia y evasión inmune.

El primero de los cambios observados es el N501Y en el sitio de unión de ACE2 del RBD. Este cambio es común en las cepas Alfa, Beta, Gamma y Ómicron. La segunda sustitución E484K/Q/A y la tercera K417T/N se encuentran en las cepas Beta, Gamma y Ómicron. La última sustitución L452R es exclusiva de la cepa Delta (24).

La eficacia de las vacunas se puede ver reducida por las nuevas variantes del virus, ya que los anticuerpos neutralizantes que produce la vacuna contra la proteína S puede que no reconozcan los cambios que sufre la proteína S en las nuevas variantes.

Otro de los grandes problemas a los que se enfrenta la vacunación es la aparición de efectos adversos posteriores a las vacunas, los más destacados son anafilaxia, apendicitis, parálisis facial periférica o de Bell, mielitis transversa, encefalomiелitis, síndrome de Guillain-Barré, narcolepsia. También pueden observarse alteraciones cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, coagulación intravascular diseminada, accidente cerebrovascular, miocarditis/pericarditis o embolia pulmonar (20).

Por todo esto, es fundamental la vigilancia de las vacunas, debido al riesgo de efectos adversos que pueden no detectarse en los ensayos clínicos ya sea porque la muestra poblacional de los ensayos es demasiado pequeña o por el tiempo de evolución (20).

Un estudio de los incluidos en esta revisión (20) hace una revisión sistemática de la literatura en relación con los fenómenos trombóticos en relación con las vacunas frente a SARS-CoV-2. Los autores tratan de ver los posibles factores predisponentes a estos fenómenos trombóticos. Los autores refieren como el sexo femenino presenta estos fenómenos con mayor frecuencia, por lo que podría deberse a factores hormonales como los estrógenos, que tienen efectos protrombóticos, o el uso de anticonceptivos orales, que por sí solos aumentan el riesgo de tromboembolismo. El grupo de edad más afectado es entre los 35 y los 54 años, en pacientes que recibieron las cinco vacunas que hemos mencionado anteriormente.

La tasa de aparición de estos efectos adversos es mayor con la vacuna de AstraZeneca que con el resto. Muchos de los individuos que presentaron complicaciones cardiovasculares y hematológicas después de la vacunación tenían previamente factores de riesgo que aumentaban la posibilidad de desarrollar estos efectos adversos, aunque también hay casos de pacientes sin factores de riesgo que los presentan (20).

Los casos de **lesión cardíaca e hipertensión** arterial se han informado después de vacunas ARNm, tanto Pfizer como Moderna. También se han observado casos de miocarditis y miopericarditis con estas vacunas, mientras que después de la vacuna de AstraZeneca, se informaron más casos de infarto de miocardio y cardiopatía isquémica (20).

Las vacunas de ARNm contienen polietilenglicol (PEG), este lípido proporciona el medio lipofílico para que los activos se introduzcan en las células y active el sistema inmune. Es posible que las personas con alergia al polietilenglicol desarrollen una reacción inflamatoria que acabe desarrollando una miocarditis; por eso, en el resto de las vacunas que no son ARNm no es tan frecuente al no tener PEG (20).

Otro mecanismo sería la proteína espiga (S) del SARS-CoV-2, que se une a ACE2 y debido a su regulación a la baja cause hipertensión, lo que pudiera dar lugar al desarrollo de un infarto cardiaco. Al introducir la proteína S con las vacunas frente a SARS-CoV-2 se activa la respuesta inmune.

El infarto de miocardio tiene mayor prevalencia con la vacuna AstraZeneca. La vacuna puede inducir una púrpura trombocitopénica que genera un estado posttrombótico.

Otro efecto adverso que se ha observado es la **trombosis**. La principal complicación trombótica fue la trombosis sinusal venosa cerebral (CVST), que comprende el 34,6% de eventos trombóticos. La edad avanzada, y la falta de púrpura trombocitopénica concurrente, permiten distinguir estos casos de los VITT que explicaremos más adelante. Se notificaron casos de trombosis venosa en sitios atípicos, siendo la vena yugular la más afectada con Pfizer y Johnson and Johnson Janssen (J&J), mientras que la vena esplácnica seguida de la yugular es la más frecuente con AstraZeneca (20).

La trombosis arterial es menos frecuente y se ha descrito que puede afectar las arterias coronarias, ilíacas, esplénica, femoral, aorta y carótida interna.

La trombosis se produce debido a que la vacuna desencadena una respuesta inmunitaria desregulada, mediante la cual se liberan citoquinas inflamatorias en grandes cantidades aumentando el daño endotelial vascular que conduce a un estado trombótico por lo que se recomienda el uso de medicación anticoagulante.

En menos casos podemos observar **hemorragias**. Muchos de esos eventos hemorrágicos están asociados a trombosis. La trombosis y hemorragia se producen cuando hay una alteración en la cascada de coagulación. La presencia de una activación aumentada de la coagulación tiende a producir trombos, mientras que si es insuficiente aparecen fenómenos hemorrágicos.

En algunas ocasiones se pueden presentar simultáneamente trombosis y hemorragia, como en el caso de la trombosis del seno venoso. Los pacientes con trombosis venosa cerebral pueden presentar a la vez una hemorragia parenquimatosa

cerebral. Se debe a que, al obstruirse el vaso, aumenta la presión intravascular, con lo que los vasos friables se rompen y se produce la hemorragia posterior (20).

Otro caso sería la vasculitis de pequeño vaso asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Presentan una disfunción endotelial aumentando el riesgo de trombosis. Sin embargo, se observa también riesgo de hemorragia pulmonar, como consecuencia de una posible ruptura vascular posterior.

Por último, podemos encontrar trombocitopenia o trombosis con trombocitopenia en pacientes tras la vacunación. Esto se ha descrito especialmente tras la administración de la vacuna de AstraZeneca. Se han descrito distintos mecanismos para explicar la denominada “trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna” (VITT). Esta es la principal complicación que vamos a estudiar en esta revisión, investigando sobre su patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento.

VITT es un evento trombótico raro pero preocupante por sus rápida progresión y mortalidad tras la administración de las vacunas ChAdOx1 (AstraZeneca) y Ad26.COV2 (Janssen). Se caracteriza por trombosis en sitios inusuales, tanto venosa como arterial, con niveles elevados de dímero-D y de anticuerpos contra el factor plaquetario FP4, y niveles de fibrinógeno disminuidos (25).

## **6.7. Trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna (VITT)**

### **6.7.1. Epidemiología**

La base de datos Eudravigilance notificó a principios de abril de 2021 169 casos de trombosis del seno venoso cerebral y 53 casos de trombosis esplácnica en personas que habían recibido la vacuna de AstraZeneca en Europa y Reino Unido, con una incidencia global de 6,5 por millón de personas vacunadas. En el caso de la vacuna Ad26.COV2 la mayor incidencia de VITT fue de 11,8 casos por millón de vacunados en mujeres entre 30 y 39 años. La frecuencia de trombosis del seno venoso cerebral en pacientes con COVID-19 es de 42,8 casos por millón, incidencia que es mucho más alta que los casos relacionados con la vacuna. En personas no vacunadas la incidencia de trombosis venosa es 1 ó 2 casos cada mil personas al año. La diferencia es que la mortalidad en los casos de VITT la trombosis del seno venoso progresa rápidamente y su mortalidad es mucho

mayor que en los pacientes con trombosis de seno venoso cerebral (CVST) en general, no relacionada con la vacuna.

Los pacientes típicos con VITT son mujeres menores de 50 años, con factores de riesgo como obesidad, hipotiroidismo, terapia hormonal o anticonceptivos orales e infecciones, que no suelen tener ningún antecedente de trombosis conocido (25).

### **6.7.2. Patogenia VITT**

La patogenia del VITT se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra el PF4 en casi todos los pacientes y pueden inducir la trombosis al igual que ocurre en la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (22, 25, 26).

En la HIT, los anticuerpos anti-PF4 reconocen complejos formados por PF4 catiónico y heparina aniónica. Todo este conjunto se une a las plaquetas por receptores Fc $\gamma$ RIIA (CD32a). Estos receptores son proteínas transmembrana de tipo I que inducen la señalización, agregación y secreción de plaquetas, así como la formación de complejos de plaquetas y monocitos, y la generación de trombina. Finalmente, se activan las plaquetas y se forman coágulos sanguíneos (25, 26).

En VITT, tras la vacuna de ChAdOx1, los componentes de la vacuna se unen al PF4 de las plaquetas. A la vez, los anticuerpos anti-PF4 que se generan por el entorno proinflamatorio inducido por la vacuna se unen al complejo de los componentes de la vacuna/PF4 formando complejos inmunitarios que activan las plaquetas, la agregación de neutrófilos y finalmente dan lugar a la aparición de trombosis. Los anticuerpos anti-PF4 también activan a los neutrófilos, que producen las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) a que antes me referí, que tienen propiedades procoagulantes dependiente de PF4. La respuesta inflamatoria activada por la vacuna, el daño tisular y endotelial contribuyen a la formación de trombos (25, 26).

Podemos encontrar múltiples diferencias entre HIT y VITT. Los pacientes con VITT no han estado expuestos previamente a tratamiento con heparina, por lo que es la propia carga negativa los componentes de la vacuna la que impulsa la unión al PF4. (36) En el estudio de Singh et al. (35), se demostró que los anticuerpos anti-PF4 en VITT eran

oligoclonales mientras que en la HIT clásica eran policlonales y se unen a sitios diferentes (25).

Los componentes del vector adenoviral son importantes en el proceso de formación de complejos inmunes en VITT. Por eso se relaciona con este fenómeno la vacuna ChAdOx1 conocida como de AstraZeneca, la vacuna Ad26.COV2.S conocida como de Janssen/Johnson & Johnson, la vacuna Sputnik V (vacuna rusa) y Convidencia (vacuna del laboratorio CanSino Lab., laboratorio chino, diferente del que produce la conocida vacuna Sinovac) que tienen vectores adenovirales. El vector adenoviral de la vacuna de AstraZeneca tienen un potencial de superficie más electronegativo que las otras, por lo que la incidencia de VITT es mayor con esta vacuna (25).

Se han estudiado otros posibles mecanismos alternativos de VITT. Al administrar, con el vector de adenovirus, ADN viral en las células huésped, el ADN entra en el núcleo y se produce su transcripción. Sin embargo, el ADN derivado del virus no está optimizado para transcribirse, por lo que su lectura puede ser interrumpida, produciendo eventos de empalme. Estos eventos producen variantes de la proteína espiga (S) más cortas y solubles, causando una fuerte activación de las células endoteliales que expresan ACE2. El sistema inmunitario produce anticuerpos contra la proteína espiga, desencadenando una reacción inflamatoria y provocando así VITT (26).

Otras hipótesis incluyen la expresión aumentada del receptor Fc $\gamma$ IIa en personas susceptibles, así como la presencia previa de anticuerpos de reacción cruzada con otros coronavirus formando inmunocomplejos que activan a las plaquetas, o también la presencia de una alteración de la glicosilación de IgG como respuesta a la vacunación que hace que los anticuerpos reaccionen más al Fc $\gamma$ IIa plaquetario o la fuga del vector adenoviral a la circulación (26).

### **6.7.3. Clínica VITT**

La trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna suele aparecer tras 5 ó 30 días después de la vacunación. Suelen presentar trombosis en sitios inusuales, como la trombosis de senos venosos cerebrales, que es el sitio más común (se observa en el 40% de los casos de VITT). La trombosis venosa esplácnica es la segunda localización más

frecuente. También se ha descrito la microangiopatía trombótica (MAT) y el tromboembolismo arterial de afectación periférica y de arterias miocárdicas y cerebrales (22, 25).

El síntoma más común de una trombosis de seno venoso cerebral es un dolor de cabeza de gran intensidad y progresivo, no responde a analgésicos y puede ser debido a una microtrombosis en las venas corticales pequeñas que suelen desarrollar un CVST después de unos días. Puede ir acompañado de alteraciones visuales, náuseas y vómitos, dolor abdominal o torácico, dificultad para respirar, dorsalgia, edema de piernas, petequias o hematomas sin traumatismo previo. Esto requiere una exploración médica inmediata. En casos más graves puede aparecer una coagulopatía intravascular diseminada, o fenómenos de sangrado (25).

**Tabla III.** Criterios de definición de VITT (22).

<b>TIPO DE VITT</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
<b>VITT DEFINIDO</b>	<p>Los cinco de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inicio de los síntomas 5-30 días después de la vacunación contra el SARS-CoV-2 (o <math>\leq 42</math> días en pacientes con trombosis venosa profunda aislada o embolia pulmonar)</li> <li>2. Presencia de trombosis</li> <li>3. Trombocitopenia (recuento de plaquetas <math>&lt; 150\ 000</math> por milímetro cúbico)</li> <li>4. Nivel del D-dímero <math>&gt; 4000</math> FEU</li> <li>5. Anticuerpos anti-PF4 positivos en ELISA</li> </ol>
<b>VITT PROBABLE</b>	Nivel del D-dímero $> 4000$ FEU pero no se cumple un criterio (momento, trombosis, trombocitopenia o anticuerpos anti-PF4) o nivel de dímero desconocido o $2000-4000$ FEU y todos los demás criterios se cumplen
<b>VITT POSIBLE</b>	Nivel del D-dímero desconocido o $2000-4000$ FEU sin cumplir otro criterio, o no cumplir otros dos criterios (momento, trombosis, trombocitopenia o anticuerpos anti-PF4)
<b>VITT IMPROBABLE</b>	Recuento de plaquetas $< 150\ 000$ por milímetro cúbico sin trombosis con nivel del D-dímero $< 2000$ FEU, o trombosis con recuento de plaquetas $> 150\ 000$ por milímetro cúbico y nivel de dímero $< 2000$ FEU, independientemente del resultado de anticuerpos anti-PF4, y diagnóstico alternativo más probable

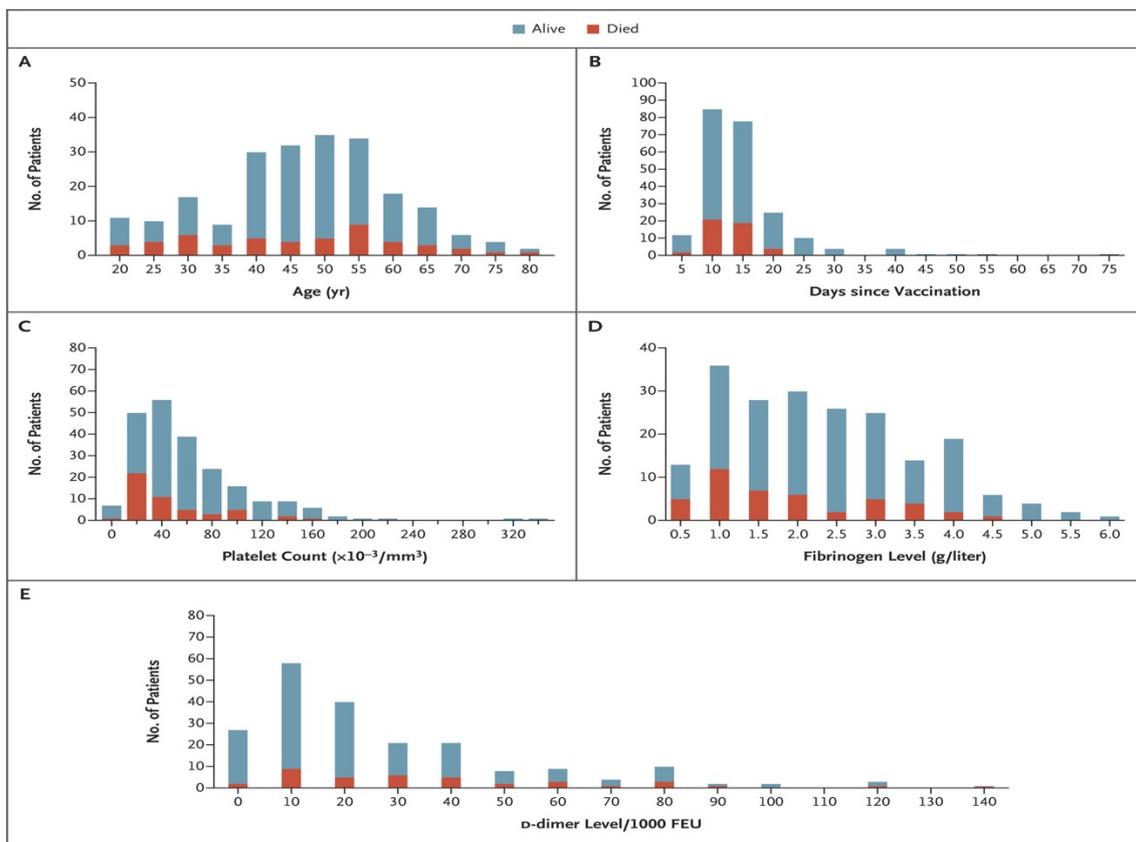
#### 6.7.4. Diagnóstico

Debe cumplir cinco criterios (25):

1. Los síntomas han comenzado entre 5 y 30 días después de la administración de la vacuna.
2. Presenta trombosis venosa o arterial.
3. En el hemograma destaca la trombocitopenia con un recuento de plaquetas  $< 150 \times 10^9/L$ .

4. Detección por ELISA de anticuerpos anti-PF4.
5. Dímero D muy elevado, 4 veces superior a su valor normal.

Mediante pruebas de imagen diagnosticamos la trombosis y la hemorragia. En el hemograma se observa trombocitopenia, con un recuento de plaquetas ente 20 y 40  $\times 10^9$  /L. Además, se suelen observar niveles de fibrinógeno disminuidos, y el dímero-D aumentado, con niveles que suelen ser superiores a 2000  $\mu\text{g/L}$ . El TTPa suele estar normal y la PCR (proteína C reactiva) en aumento (25).



**Figura 4.** Distribución de variables en pacientes con VITT (22).

En caso de sospecha de VITT los anticuerpos contra PF4 deben identificarse mediante ELISA, aunque no se detectan todos los casos. Existen otros métodos para detectar esos anticuerpos, como una prueba de agregación plaquetaria inducida por heparina (HIPA) o una activación plaquetaria inducida por PF4 (PIPA). Es importante destacar que los anticuerpos anti-PF4 se detectan entre el 25 y 50% de pacientes tras una cirugía cardiovascular. Por este motivo, aún no se ha definido la utilidad de medir estos anticuerpos en todos los pacientes que reciben la vacuna (26, 36).

Las personas que reciben vacuna con vector adenoviral y comienzan con dolor de cabeza grave, de nueva aparición o con otras manifestaciones clínicas como visión borrosa, síntomas neurológicos focales, dolor abdominal, petequias, equimosis u otros síntomas anteriormente mencionados deben recibir una evaluación médica inmediata, realizándoles un recuento de plaquetas y de dímero-D. Si presentan un recuento de plaquetas bajo, se les pueden realizar determinación de anticuerpos anti-PF4 mediante ELISA o HIPA; además, se les harán pruebas de imagen para evaluación de trombosis de los senos venosos cerebrales, vena esplácnica o una posible embolia pulmonar. Si se confirma la presencia de anticuerpos anti-PF4 se debe iniciar tratamiento anticoagulante (26).

Según un estudio, el suero de un grupo de pacientes con VITT tras vacunación con ChAdOx1 nCov-19 muestra una fuerte reactividad en el ELISA donde se añade PF4 (factor plaquetario 4) y heparina, que se unen a los anticuerpos anti-PF4 presentes en el suero del paciente. La mayoría de los sueros estudiados mostraban inhibición, en lugar de una mayor activación, al añadir heparina de bajo peso molecular, lo que indica que este es un buen tratamiento para este problema. En otro grupo de pacientes, al suero se añadió inmunoglobulina; en todos ellos se bloquearon las reacciones, lo que indica que la activación plaquetaria se produjo por receptores plaquetarios Fc $\gamma$ . Como hemos mencionado, el vector adenoviral puede unirse y activar a las plaquetas. Un posible desencadenante de los anticuerpos anti-PF4 podría ser el ADN libre de la vacuna, que da lugar a la formación de complejos con PF4, que a su vez se unen con los anticuerpos anti-PF4 (37).

Estos raros efectos adversos recuerdan a la infección natural por SARS-CoV-2, en la que ocasionalmente se observan fenómenos trombóticos que pueden dar lugar a trombosis pulmonar y sistémica, tanto arteriales con venosas, que se manifiestan como dolor torácico, embolia pulmonar, trombosis sistémica, trombosis venosa profunda, isquemia e infartos cardiacos y renales, accidentes cerebrovasculares, entre otros. La diferencia es que la inmunotrombosis desencadenada por la vacuna se debe a vacuna vectorizadas con adenovirus de ADN y la infección natural se debe a virus de ARN monocatenario (23).

La tasa de VITT asociada a vacunas con vector adenoviral no se observa en vacunas de ARNm, lo que sugiere que los vectores pueden tener algo que ver en su mecanismo patogénico. Sin embargo, no está clara su patogenia, por lo que se requieren más estudios sobre el mecanismo para conocerla. Lo más probable es que se desencadene una reacción inmunológica a la vacuna con vector adenoviral de causa aún desconocida, y que de este modo en muy pocas personas desencadene VITT. Es importante el diagnóstico temprano para conseguir una buena recuperación. A pesar de estos efectos adversos con una incidencia baja, la vacunación sigue siendo la forma más eficaz de disminuir la progresión y mortalidad del COVID-19 por lo que los beneficios superan los riesgos (26).

### **6.8. Tratamiento anticoagulante en el COVID-19**

Existen más de 20 ensayos aleatorizados como los multiplataforma ATTACC, REMAP-CAP y ACTIVE-IV realizados a nivel mundial que intentan comparar el tratamiento anticoagulante en dosis terapéuticas frente a dosis profiláctica en pacientes ingresados con COVID-19 (27).

En los citados ensayos multiplataforma se ha demostrado una mejora de la gravedad con dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) en pacientes no ingresados. En pacientes en estado crítico con un dímero-D alto el beneficio fue evidente.

En el ensayo ACTION (28), realizado en pacientes ingresados con dímero-D aumentado, se demostró que el uso de rivaroxabán o enoxaparina, seguida de rivaroxabán a dosis terapéuticas hasta el día 30 después del diagnóstico no mejoró la clínica, pero aumentó el sangrado en comparación con dosis profilácticas.

En el ensayo INSPIRATION (29) se realizó el estudio con pacientes ingresados en la UCI y no se encontraron diferencias entre el empleo de una dosis profiláctica de HBPM o HNF con dosis intermedias (alrededor del 50% de la dosis terapéutica) con respecto a la incidencia de tromboembolismo pulmonar, así como con respecto a la necesidad de oxigenación extracorpórea y a la mortalidad a los 30 días.

En el ensayo HEP-COVID (30) se demostró que en pacientes hospitalizados con un dímero-D mayor o igual a 4 veces el límite superior de la normalidad (ULN), la dosis terapéutica de HBPM redujo la aparición de tromboembolismo pulmonar y la mortalidad sin aumentar el riesgo de sangrado. Esto no era aplicable a pacientes ingresados en UCI.

Por último, el ensayo RAPID (31) en enfermos con una gravedad moderada y el dímero-D elevado no se beneficiaron del uso de HBPM a dosis terapéuticas frente a heparina profiláctica para reducir la mortalidad, la necesidad de tratamiento mecánico invasivo o ingreso en UCI, pero si redujo el resultado secundario de muerte.

Aún existen más ensayos en proceso, pero en base a los datos referidos, se debe considerar la heparina a dosis terapéuticas como tratamiento en pacientes ingresados con COVID-19 de gravedad moderada con el dímero-D elevado. A estas dosis, la heparina consigue retrasar la microangiopatía trombótica que provoca fallos orgánicos (como se demostró en los ensayos multiplataforma) y redujo la enfermedad tromboembólica macrovascular (como observaron en el ensayo HEP-COVID) (27).

La actualización de la Directrices de la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH) de 2021 estableció recomendaciones a favor de la anticoagulación a dosis profilácticas frente a la utilización de dosis de intensidad intermedia o terapéutica en pacientes con enfermedad aguda con COVID-19 sin sospecha de tromboembolismo pulmonar.

Se debe evitar el uso de heparina a dosis terapéutica en pacientes con COVID-19 que ingresan en UCI por falta de eficacia, y por haber observado un incremento de fenómenos de sangrado.

Es la primera vez que se emplean heparinas en la práctica clínica en pacientes sin enfermedad trombótica conocida por su efecto anticoagulante, antiinflamatorio, inmunomodulador y antiviral. El empleo temprano de la heparina puede prevenir la trombosis micro y macrovascular y el ciclo de retroalimentación positiva entre coagulación e inflamación antes de desarrollar un estado hiperinflamatorio irreversible y una tormenta de citoquinas (27).

En resumen, los datos recogidos hasta el momento recomiendan el uso de HBPM o HNF habitualmente en dosis profilácticas en pacientes con COVID-19 no-severo no ingresados en UCI. Las dosis terapéuticas anticoagulantes se reservan para los casos con un fenómeno trombotico documentado, o al menos cuando hay parámetros analíticos (como un D-dímero en niveles superiores al doble del límite alto de la normalidad). En pacientes ingresados en UCI, con COVID-19 grave, se desaconseja el tratamiento a dosis anticoagulantes, por haberse observado un elevado riesgo de sangrado al utilizar esas dosis. Habitualmente se recomienda también mantener medidas tromboprolifácticas tras el alta, que puede hacerse con un anticoagulante oral de acción directa, o con heparina de bajo peso molecular, o incluso con dosis bajas de Aspirina en aquellos pacientes en los que no se puedan utilizar los anteriores (sobre todo por insuficiencia renal grave) (27).

### **6.8.1. Manejo inicial de la anticoagulación**

Para comenzar con la prevención de la trombosis hay que ver en primer lugar si el paciente está recibiendo anticoagulación por alguna otra causa. En caso afirmativo se debe considerar cambiar el tratamiento a la vía parenteral, sobre todo cuando se plantee hacer algún procedimiento invasivo.

Para los pacientes que no estaban tomando previamente tratamiento anticoagulante, es importante determinar qué tipo de tratamiento profiláctico es más apropiado. Para ello, debe valorarse el riesgo de sangrado. Para pacientes con sangrado activo, trombopenia severa ( $<25 \times 10^9/L$ ), o con un factor congénito predisponente al sangrado, la profilaxis no-farmacológica (medias de compresión secuencial) debería ser lo elegido. No deben considerarse medidas de profilaxis farmacológica hasta que el sangrado se ha resuelto y las plaquetas se han normalizado, o se ha realizado un manejo apropiado del trastorno congénito condicionante del sangrado. Las guías de tratamiento proponen habitualmente el uso de enoxaparina (heparina de bajo peso molecular) a dosis de 40 mg/24h, por vía subcutánea, en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, siempre que no haya contraindicación para su uso. Para pacientes con un índice de masa corporal  $>40 \text{ kg/m}^2$ , o peso mayor de 120 kg, se recomienda enoxaparina 40 mg/12h. En caso de pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $<30 \text{ ml/min}$ ) se recomienda heparina no fraccionada por vía subcutánea a dosis de 5000 Unidades, dos o tres veces al día. En pacientes con historia de trombopenia inducida por heparina, con

aceptable función renal, puede utilizarse Fondaparinux 2,5 mg/24h por vía subcutánea. Se recomienda buscar clínicamente síntomas o signos de enfermedad trombotica venosa, haciendo estudios de imagen ante la sospecha clínica (32).

Hay que realizar una evaluación inicial, que incluye un hemograma completo con recuento de plaquetas, TP, TTPa, fibrinógeno y dímero-D. Si el TP o el TTPa están alargados, puede ser conveniente solicitar análisis más específicos de coagulación, incluyendo anticoagulante lúpico, o cuantificación de factores de la coagulación, para descartar algún déficit. En pacientes con enfermedad de larga evolución o estancia hospitalaria prolongada se debe considerar realizar una ecografía-doppler venosa de los miembros inferiores. También, como la evolución de plaquetas y dímero-D tienen un valor pronóstico, se recomienda hacer una monitorización seriada de estos parámetros (32).

En el momento en que al paciente se le diagnostique una verdadera trombosis, se recomienda iniciar tratamiento anticoagulante a dosis plena, preferiblemente al inicio por vía parenteral (intravenosa o subcutánea).

En caso de diagnosticar un tromboembolismo venoso se inicia tratamiento con anticoagulantes parenterales, siguiendo las mismas guías que para manejar a pacientes a los que se diagnostica esta patología sin COVID-19 subyacente. Una vez estabilizado clínicamente el paciente, se realiza el cambio a anticoagulantes orales. La duración del tratamiento dependerá de la situación del paciente y de sus factores de riesgo. En la mayoría de los casos, se debe recibir tratamiento mínimo de tres meses a dosis terapéuticas.

En ocasiones se pueden observar casos de trombosis progresiva en pacientes que están recibiendo tratamiento anticoagulante. En ellos hay que seguir cinco principios (32):

- Hay que confirmar objetivamente que el tratamiento anticoagulante no está siendo efectivo con pruebas de imagen: confirmar crecimiento del trombo.
- Comprobar las dosis, absorción y la administración de la medicación. Deben evaluarse posibles interacciones farmacológicas y los requisitos de la administración de los fármacos.

- Es importante en el medio ambulatorio asegurarse de la adherencia al tratamiento: que el paciente esté siguiendo adecuadamente el régimen terapéutico.
- Conocer si se han producido interrupciones del tratamiento para la realización de procedimientos invasivos que pueden provocar una trombosis.
- Tener en cuenta que la trombocitopenia inducida por heparina puede complicar la administración de anticoagulantes.

Aquellos pacientes que no tienen claramente una trombosis, pero sí presentan niveles elevados de D-dímero, se consideran pacientes de alto riesgo. Se considera de alto riesgo al paciente con D-dímero mayor de 3 µg/ml. Se recomienda hacer en estos casos tratamiento profiláctico con mayores dosis de heparina que aquella antes referida. Así, algunos autores recomiendan administrar enoxaparina 30 mg/12h en pacientes con peso menor de 120 kg, y 40 mg/12h para pacientes con peso mayor. Para los pacientes de alto riesgo la profilaxis se controla con niveles de heparina anti-Xa 4 horas después de la tercera dosis y debe estar entre 0,2 y 0,4 UI/mL. A los 7 días de tratamiento, o si empeora clínicamente, se deben volver a realizar pruebas de laboratorio, y pruebas de imagen (Eco-doppler, TAC, etc.) para objetivar la presencia de trombosis. Una vez que se les da el alta a estos pacientes, se recomienda seguir con la profilaxis para TEV de manera ambulatoria durante 35 ó 45 días para reducir los eventos trombóticos venosos teniendo cuidado con el riesgo de hemorragia. (32).

Una vez que se confirma el fallo del anticoagulante se pueden seguir varias estrategias, como pudiera ser cambiar el anticoagulante, o la vía de administración. Por ejemplo, si falla la enoxaparina podemos cambiar de una dosis diaria de 1,5 mg/kg a dos dosis diarias de 1 mg/kg. Si el fallo es de Warfarina podemos cambiar a un anticoagulante de acción directa o a una heparina de bajo peso molecular.

### **6.8.2. Anticoagulación y vacunas frente a SARS-CoV-2**

En personas anticoaguladas, o que presenten trombocitopenia o trastornos de la coagulación, es necesario tener en cuenta el riesgo de sangrado o de desarrollar hematomas tras la administración intramuscular, y estos se consideran pacientes de alto riesgo. En pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K es recomendable

comprobar que el INR – el modo habitual de seguimiento de la anticoagulación con estos fármacos – se encuentra entre 2 y 3 (34).

En pacientes con los nuevos anticoagulantes orales de acción directa es recomendable evitar vacunar con el pico máximo del fármaco en sangre, es decir, administrarle la vacuna justo antes de la toma de la dosis del anticoagulante.

Para evitar los hematomas por la administración intramuscular en estos pacientes se recomienda seguir la técnica Z. Consiste en estirar la piel desplazando los tejidos, a continuación, se pincha y se inyecta el líquido. Al soltar la piel los tejidos se realinean, pero la incisión que deja el pinchazo no coincide entre los tejidos por lo que el líquido introducido no puede refluir. Se llama técnica Z por la forma de zigzag que forman los tejidos. La zona preferida de inyección es el músculo deltoides por su menor vascularización (34).

La vacunación en pacientes con tratamiento anticoagulante es aún más necesaria que en el resto de la población, no solo para reducir la probabilidad de infección, sino también para prevenir complicaciones y reducir la gravedad del COVID-19.

Los pacientes en tratamiento con acenocumarol o warfarina pueden recibir la vacuna frente a COVID-19 si su INR es menor de 3 o 3,5 en algunos casos. En caso de fibrilación auricular, infarto de miocardio, cardiopatías valvulares, tromboembolismo pulmonar o accidente cerebrovascular, el INR debe estar entre 2 y 3. En pacientes con prótesis valvulares mecánicas o con síndrome antifosfolípido el INR estará entre 2,5 y 3,5. Requerirán un control posterior a la vacunación mediante INR, si la fecha del último control fue hace más de seis u ocho semanas. El riesgo de hemorragia aumenta si el INR es mayor de 4 (34).

Los pacientes con anticoagulantes orales directos tomarán su dosis después de la dosis de la vacuna frente a COVID-19, ese mismo día, y ocurre lo mismo si está en tratamiento con heparina o fondaparinux. Los pacientes con antiplaquetarios seguirán su tratamiento sin ningún cambio. Los pacientes con tratamiento antitrombótico con INR deseado mayor de 4 o con terapia dual debe tratarse de forma individual (34).

En el caso de pacientes con VITT, según un estudio llevado a cabo por la Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido, se investigó el riesgo de una segunda dosis de la vacuna de ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273 (Moderna) o BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) en pacientes con VITT. Ninguno de los 40 pacientes incluidos en el estudio tuvo una recaída independientemente de la vacuna. Se recomienda a los pacientes con VITT que completen su vacunación frente a SARS-CoV-2 para aumentar su protección, utilizando una vacuna de ARNm que rara vez se ha asociado a este fenómeno (38).

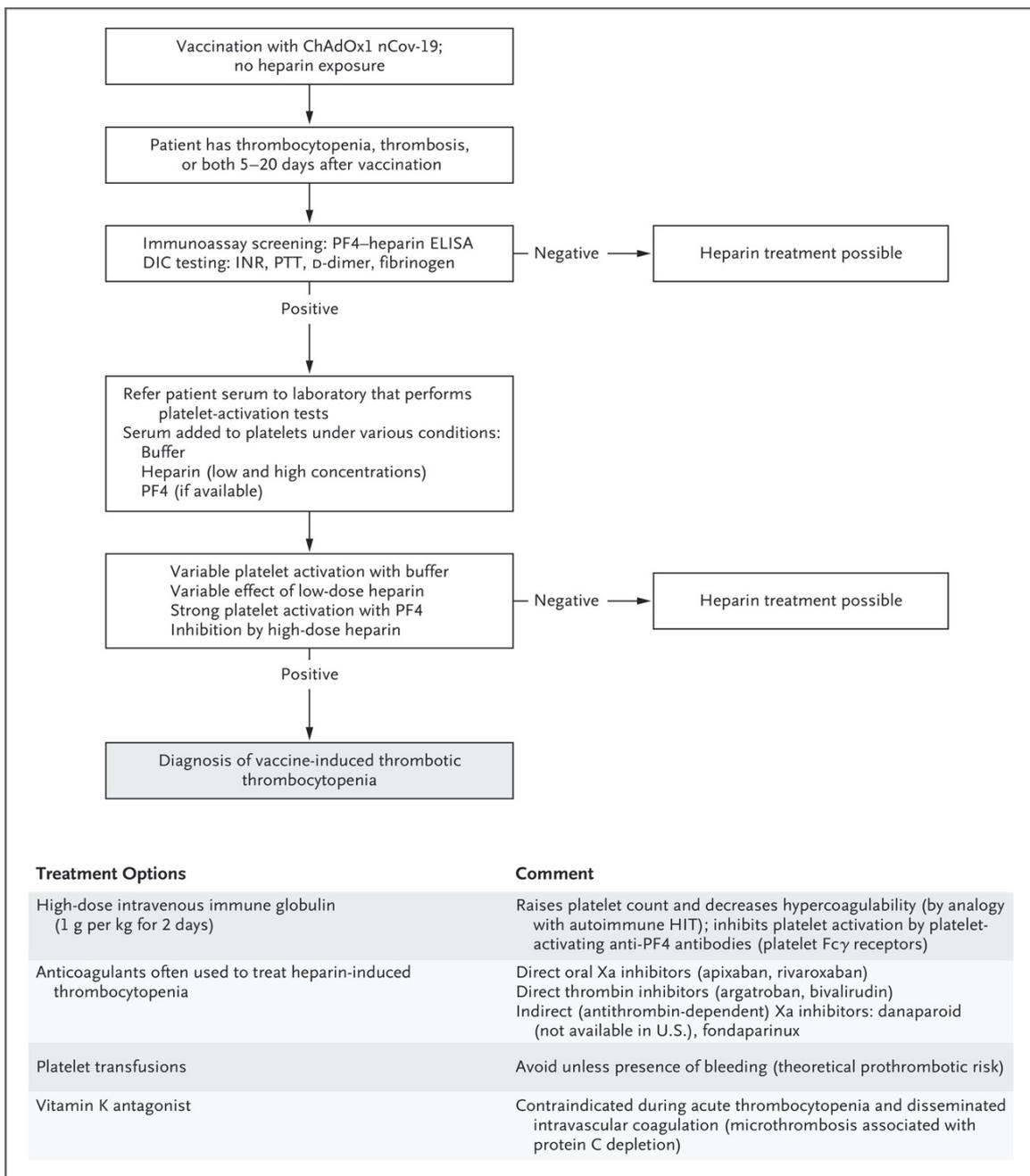


Figura 5. Estrategia de diagnóstico y tratamiento en sospecha de VITT (37).

### 6.8.3. Recomendaciones según la guía CHEST

1. En pacientes con enfermedad aguda con COVID-19 que están hospitalizados y tienen poco riesgo de hemorragia, se recomienda tratamiento con dosis terapéuticas de heparina (HNF o HBPM) sobre la dosis estándar de tromboprofilaxis.

Es necesario tener en cuenta algunas observaciones como que los pacientes con un nivel de dímero D elevado, antecedentes de TEV u otras comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de trombosis. Se consideran pacientes con alto riesgo de sangrado a aquellos que en los últimos 30 días han presentado un sangrado conocido con necesidad de acudir a urgencias, pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos, terapia antiplaquetaria dual activa, trombólisis en los 7 días anteriores, una cirugía mayor reciente, antecedentes de hemorragia digestiva en los 3 meses anteriores, ictus isquémico reciente entre otros. (33)

2. En pacientes con enfermedad aguda con COVID-19 que están hospitalizados y no reciben dosis terapéuticas de heparina, se recomienda tromboprofilaxis anticoagulante con dosis intermedia de heparina de bajo peso (dos veces al día o dosis aumentada basada en el peso).
3. En pacientes críticos con COVID-19 (en UCI), es más recomendable tromboprofilaxis anticoagulante con dosis estándar, lo que resulta más beneficioso que utilizar dosis terapéuticas. (33)

Por lo dicho hasta ahora, se ve claro que son necesarios nuevos tratamientos antitrombóticos para reducir el riesgo de trombosis en pacientes críticos con COVID-19. El empleo de anticoagulantes orales de acción directa ha demostrado múltiples interacciones farmacológicas entre estos y algunos inmunosupresores y antivirales, los pacientes con enfermedad moderada que previamente eran tratados con estos nuevos anticoagulantes orales de acción directa deben sustituirse con HBPM o HNF (27).

La estrategia óptima de tromboprofilaxis aún no se conoce, pero se está investigando de forma activa. El riesgo de TEV y de muerte es alta en relación con el COVID-19, persistiendo hasta noventa días tras el alta, si bien es importante destacar como con la profilaxis antitrombótica se ha conseguido una disminución del 46% (27).

Además del uso de anticoagulantes, existen otros tratamientos como el uso de inmunoglobulina intravenosa encargada de evitar que complejos antígeno-anticuerpo PF4 activen las plaquetas a través del receptor FcγIIa. También se ha empleado plasmaféresis en pacientes con recuento de plaquetas bajos y trombosis, con una supervivencia del 90% (22). También el uso de inmunoglobulina intravenosa encargada de evitar que complejos antígeno-anticuerpo PF4 activen las plaquetas a través del receptor FcγIIa ya que, aunque los pacientes mejoran tras administrar heparina, el uso de inmunoglobulina disminuye el riesgo de sangrado que la heparina representa (36).

A pesar de los avances en el diagnóstico precoz y tratamiento, la evidencia actual es que las tasas de tromboembolismo venoso son más altas en los pacientes con COVID-19 frente a la población general, también existen casos tras la administración de vacunas frente a SARS-CoV-2 aunque con menor incidencia, por lo que no se ha encontrado aún un tratamiento eficaz para solucionar este problema.

## 7. CONCLUSIONES

En esta revisión se recogen los diferentes mecanismos patogénicos actualmente conocidos que se consideran más relevantes, por los que la infección natural por el virus SARS-CoV-2 es capaz de desarrollar un estado de hipercoagulabilidad. La disregulación del SRAA es un factor importante en la patogenia, produciendo un aumento de la presión arterial, vasoconstricción y liberando citoquinas inflamatorias. También se produce la activación de la cascada de coagulación por ambas vías, y la formación de un estado inflamatorio conocido como “tormenta de citoquinas”, producida por la interacción de diversos factores, que contribuyen a formar y perpetuar este estado protrombótico.

En el caso de eventos trombóticos existe una clínica muy heterogénea, como trombosis pulmonar aguda, accidentes cerebrovasculares (a destacar, por su importancia, la trombosis de senos venosos cerebrales), síndromes coronarios, trombosis venosas y arteriales y con una menor incidencia pueden aparecer hemorragias. En estos casos es importante el diagnóstico precoz siendo de gran utilidad marcadores como la elevación del D-dímero, TTPa y TP alargados, fibrinógeno elevado, trombocitopenia, linfopenia, marcadores inflamatorios y bioquímicos.

La administración de las vacunas para la COVID-19 también se ha relacionado con casos de eventos trombóticos que, aunque poco frecuentes, son de gran importancia por su gravedad. Especialmente asociados a vacunas con un vector adenoviral, principalmente la vacuna de AstraZeneca y también con la vacuna de Janssen. Con respecto a las vacunas de ARNm también se han observado casos de lesión cardíaca e hipertensión, causada por una posible alergia a uno de sus componentes, que es el polietilenglicol.

El efecto adverso trombótico de mayor relevancia tras la vacunación se denomina Trombocitopenia Trombótica Inducida por la Vacuna. Se produce al unirse componentes de la vacuna al PF4 de las plaquetas y al estado inflamatorio inducido por la vacuna que genera anticuerpos anti-PF4. Estos anticuerpos se unen a los complejos anteriores por el receptor de las plaquetas FcγRIIA generando trombos. Estos eventos tienen una incidencia muy baja. Por este motivo, se estima que el riesgo de padecerlos no es superior a los beneficios de las vacunas para frenar la propagación y reducir la gravedad clínica

del COVID-19. Por ello, no consideramos razonable contraindicar la vacunación por el riesgo a estos eventos.

El tratamiento anticoagulante óptimo tanto para los eventos trombóticos asociados a la enfermedad de COVID-19 como a los producidos tras la administración de vacunas aún no se conoce con exactitud, pero se ha demostrado en diversos ensayos mencionados en la revisión el beneficio del uso de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada. En pacientes muy críticos ingresados en UCI se ha visto que existe un mayor riesgo de sangrado al emplear heparina por lo que se están estudiando nuevos tratamientos antitrombóticos como el uso de inmunoglobulina intravenosa o la plasmaféresis en pacientes con trombocitopenia y trombosis, con los cuáles este riesgo no existe.

## 8. SIGLAS Y ACRÓNIMOS

- ACE2: receptores de enzima convertidora de angiotensina 2
- ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
- ARNm: ARN mensajero
- AT1R: receptor de angiotensina 1
- CIC: coagulopatía inducida por COVID-19
- CID: coagulopatía intravascular diseminada
- Células NK: células natural-killer
- CTL: linfocitos T citotóxicos
- CVST: trombosis sinusal venosa cerebral
- ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas).
- FSP: Productos de división de fibrina
- GP: glicoproteína
- HBPM: heparina de bajo peso molecular
- HCoV: coronavirus humanos
- HIPA: prueba de agregación plaquetaria inducida por heparina
- HIT: trombocitopenia inducida por heparina
- HNF: heparina no fraccionada
- INR: índice internacional normalizado
- IL-6, IL-8: interleucinas 6 y 8
- LDH: enzima lactato deshidrogenasa
- MAT: microangiopatía trombótica
- NET: trampas extracelulares de neutrófilos
- NSP: proteínas no estructurales
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- ORF: marco de lectura abierto
- PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno 1
- PAR: receptores activados por proteasa
- PCR: proteína C reactiva
- PEG: polietilenglicol
- PF4: factor plaquetario 4
- PIPA: prueba de activación plaquetaria inducida por PF4

- Proteína S: glicoproteína spike o de pico
- PTI: púrpura trombocitopénica inmune
- RBD: receptor binding-domain, dominio unido al receptor
- RRAR: sitio de escisión polibásico de furina
- SARS: síndrome respiratorio agudo severo
- SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
- TEV: tromboembolismo venoso
- TMPRSS2: proteasa transmembrana del huésped de serina proteasa 2
- TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa.
- tPA: El activador del plasminógeno de tipo tisular
- TP: tiempo de protrombina
- TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada
- UCI: unidad de cuidados intensivos
- uPA: activador el plasminógeno de tipo urinario
- VITT: trombocitopenia trombótica inmunitaria inducido por vacunas
- vWF: factor de von Willebrand

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021 -03;19(3):141-154.
- (2) Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol* 2021 -04;21(4):245-256.
- (3) Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends in cardiovascular medicine* 2021 Apr;31(3):143-160.
- (4) Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European journal of pharmacology* 2020 Sep 15;883:173375.
- (5) Ashutosh Kumar, Ravi K. Narayan, Pranav Prasoon, Chiman Kumari, Gurjot Kaur, Santosh Kumar, et al. Mecanismos del COVID-19 en el cuerpo humano: Lo que sabemos hasta ahora. *KXN* 2022:1-18.
- (6) Ma Z, Yang KY, Huang Y, Lui KO. Endothelial contribution to COVID-19: an update on mechanisms and therapeutic implications. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2022 Mar;164:69-82.
- (7) Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *Journal of the neurological sciences* 2021 Sep 15;428:117607.
- (8) Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res* 2021 -04;200:1-8.
- (9) Levy JH, Iba T, Olson LB, Corey KM, Ghadimi K, Connors JM. COVID-19: Thrombosis, thromboinflammation, and anticoagulation considerations. *Int J Lab Hematol* 2021 -07;43 Suppl 1:29-35.
- (10) Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* 2020 -10;194:101-115.

- (11) Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021 -04;35(2):215-229.
- (12) Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020 June 4;135(23):2033-2040.
- (13) Sastry S, Cuomo F, Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb Res* 2022 -4;212:51-57
- (14) Mansory EM, Sriganapalan S, Lazo-Langner A. Venous Thromboembolism in Hospitalized Critical and Noncritical COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open* 2021 -7-06;5(3):e286-e294.
- (15) Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020 -8-25;324(8):799-801.
- (16) Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020;18(7):1738-1742.
- (17) Rahi MS, Jindal V, Reyes S, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol* 2021;100(2):309-320
- (18) Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res* 2021 -4;200:1-8.
- (19) Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020 -10-6:1-14.
- (20) Al-Ali D, Elshafeey A, Mushannen M, Kawas H, Shafiq A, Mhaimed N, et al. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cell Mol Med* 2022 -02;26(3):636-653.
- (21) Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* 2021 -5;47:100761.

- (22) Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *New England Journal of Medicine* 2021 October 28,;385(18):1680-1689.
- (23) McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection. *J Autoimmun* 2021 -7;121:102662.
- (24) Mistry P, Barmania F, Mellet J, Peta K, Strydom A, Viljoen IM, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol* 2022 -1-03;12.
- (25) Liu Y, Shao Z, Wang H. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Res* 2022 -1;209:75-79.
- (26) Gresele P, Momi S, Marcucci R, Ramundo F, De Stefano V, Tripodi A. Interactions of adenoviruses with platelets and coagulation and the vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia syndrome. *Haematologica* 2021 -8-19;106(12):3034-3045.
- (27) Giannis D, Douketis JD, Spyropoulos AC. Anticoagulant therapy for COVID-19: What we have learned and what are the unanswered questions? *Eur J Intern Med* 2022 -2;96:13-16.
- (28) Lopes R.D., de Barros E, Silva P.G.M., Furtado R.H.M., Macedo A.V.S., Bronhara B., Damiani L.P., et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated d-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397:2253–2263.
- (29) Investigators INSPIRATION, Sadeghipour P., Talasaz A.H., Rashidi F., Sharif-Kashani B., Beigmohammadi M.T., et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:1620–1630.
- (30) Spyropoulos A.C., Goldin M., Giannis D., Diab W., Wang J., Khanijo S., et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021

- (31) Sholzberg M., Tang G.H., Rahhal H., AlHamzah M., Kreuziger L.B., Áinle F.N., et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021;375:n2400.
- (32) McBane RD, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA, et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020 -11;95(11):2467-2486.
- (33) Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Thromboprophylaxis in Patients With COVID-19. *Chest* 2022 -2-12.
- (34) Pallarés-Carratalá V, Polo García J, Martín Rioboo E, Ruíz García A, Serrano-Cumplido A, Barrios V. COVID-19 vaccine and anticoagulation patients at high cardiovascular risk. *SEMERGEN recommendations*. *Semergen* 2021 /01/01;47(1):1-3.
- (35) Singh B, Kanack A, Bayas A, George G, Abou-Ismaïl MY, Kohlhagen M, et al. Anti-PF4 VITT antibodies are oligoclonal and variably inhibited by heparin. *medRxiv* 2021 -9-24.
- (36) Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine* 2021 June 10;;384(23):2254-2256.
- (37) Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine* 2021 June 3;;384(22):2092-2101
- (38) Lacy J, Pavord S, Brown KE. VITT and Second Doses of Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2022 January 6;;386(1):95-95
- (39) Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020 July 16;;383(3):288-290.