

Apoyo del laboratorio en el manejo de pacientes con coagulopatía en la COVID-19

Dr. Alejandro Morales de la Vega, BQD Montserrat Jiménez Chavarría. Instituto LICON



Generalidades

La infección por el virus denominado SARS-CoV-2 (coronavirus 2) causa el síndrome respiratorio agudo severo al que la Organización Mundial de la Salud ha nombrado como: COVID-19; se cree que tuvo su origen en Wuhan, China, de donde surgió el primer reporte en diciembre de 2019. De acuerdo con la bibliografía, se reconoce como un trastorno sistémico que induce, entre otras alteraciones, un estado protrombótico. Los mecanismos moleculares involucrados en el estado de hipercoagulabilidad observado en pacientes con COVID-19 no se han comprendido del todo, aunque hay indicios que implican un vínculo estrecho entre los sistemas inflamatorio y hemostático. El control por el laboratorio de los parámetros de la coagulación de los pacientes con COVID-19 gravemente enfermos es obligatorio para identificar a los pacientes con mayor riesgo trombótico y modular la tromboterapia en consecuencia^{1,4}.

Coagulopatía en la COVID-19

La coagulopatía en pacientes con COVID-19 se ha estudiado ampliamente dados los parámetros de coagulación anormales, las elevaciones más consistentes se observan en el dímero D (D-D) y los productos de degradación fibrinógeno/fibrina (PDFs) que están asociados con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, el tiempo de protrombina (TP) suele ser normal o levemente prolongado y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) se encuentra normal o acortado, por lo que no se asocian de manera confiable con la gravedad de la enfermedad^{5, 6}. La monitorización inicial como la evolución de los parámetros de coagulación pueden predecir la gravedad de la enfermedad; al ingreso, los niveles elevados de dímero D y PDFs, así como los niveles disminuidos de fibrinógeno y antitrombina III se asocian con la mortalidad.

Los mecanismos fisiopatológicos de la CAC (coagulopatía asociada a covid) no se han dilucidado del todo. Se sabe que tanto la inflamación como la coagulación son mecanismos esenciales de defensa, su respuesta será proporcional a la enfermedad. La activación del sistema inflamatorio activa la coagulación, similar a otras formas de sepsis. Se ha demostrado la interconexión de los dos sistemas y se refuerzan mutuamente (inmunotrombosis). Tanto los factores de la coagulación como las plaquetas son inmunomoduladores, es decir, poseen funciones proinflamatorias independientes de sus efectos hemostáticos. La reacción inflamatoria exagerada (tormenta de citocinas), estimula la expresión de factor tisular en monocitos, macrófagos y células endoteliales, iniciando el proceso de la coagulación. El daño endotelial y la hipercoagulabilidad son el resultado de los cambios inflamatorios/hemostáticos. En esta interacción, el complemento parece tener un papel fundamental, su activación perpetúa el daño endotelial, la inflamación, formación de trombos y coagulación intravascular, contribuyendo al daño orgánico que ocurre en la COVID-19^{5,6}.

Terapia farmacológica anticoagulante en la CAC

De acuerdo a lo reportado en la literatura, el manejo de la coagulopatía asociada con COVID-19 es un reto y con evolución constante, según crece la experiencia clínica. Los expertos recomiendan que los pacientes se identifiquen acorde a los datos de laboratorio que se sugieren monitorizar: dímero D, fibrinógeno, recuento de plaquetas, TP (en segundos y no como INR) y TTPa, así como parámetros inflamatorios: IL-6, proteína C reactiva, ferritina y procalcitonina con los que se evalúa el riesgo trombótico de los pacientes, dada la relación entre inflamación y coagulación. Recomiendan que el seguimiento posterior se realice con los cinco primeros parámetros señalados con la frecuencia que indiquen las guías a las que se apegue el médico tratante. Algunos autores definen un nivel de dímero D de al menos 6 veces el límite superior de lo normal (3,0 µg/mL en unidades equivalentes de fibrinógeno [FEU]) como de alto riesgo, incluso predice la mortalidad^{1,7,8}.

En las recomendaciones de varias guías internacionales los expertos señalan que, dada la carga trombótica de la COVID-19, la tromboterapia con HBPM se considera una opción terapéutica de primera línea, además de que se conoce su efecto antiinflamatorio. La profilaxis anticoagulante debe ser personalizada de acuerdo con el perfil de riesgo trombótico de los pacientes y las características de la Covid-19. Se recomienda una dosis profiláctica de HBPM para todos los pacientes hospitalizados aún con pruebas de coagulación alteradas, pero ausencia de hemorragia activa, y se suspende si el recuento de plaquetas es inferior a 25 x 10⁹/L o el fibrinógeno inferior a 0,5 g/L; con ajuste de dosis para los pacientes con elevación franca de dímero D y aquellos que presentan criterios de gravedad. El TP o el TTPa anormales no es contraindicación para la tromboterapia farmacológica con HBPM. La tromboterapia mecánica debe utilizarse cuando la tromboterapia farmacológica está contraindicada^{7,9}. En algunos pacientes se suelen utilizar también, heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux.

En los pacientes con COVID-19 se debe considerar la posibilidad de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos incluido el anticoagulante lúpico, por lo que es importante que se identifiquen en el laboratorio cuando se observe que el tiempo de tromboplastina parcial activado se eleva espontáneamente. Varios autores recomiendan que el control de la anticoagulación con HBPM, HNF o fondaparinux por laboratorio, de los pacientes con CAC, se realice con los ensayos anti-Xa para establecer el rango terapéutico deseado y evitar la interferencia de los inhibidores tipo lúpico, deficiencias de factores o incrementos de reactivos de fase aguda. Sin embargo, no olvidar que los ensayos anti-Xa se pueden ver afectados por niveles altos de bilirrubina (> 6,6 mg/dL) o triglicéridos (> 360 mg/dL), parámetros que se pueden alterar en algunos pacientes con COVID-19 y tormenta de citocinas^{2,9}.

En varias publicaciones se ha descrito un patrón de hipercoagulabilidad en las pruebas viscoelásticas (tromboelastografía o tromboelastometría rotacional), con tiempo más rápido para la formación del coágulo, propagación rápida del coágulo y aumento de la fuerza del coágulo. Sin embargo, no existe evidencia sobre cómo utilizar mejor esta información para guiar la terapia. De acuerdo con la guía actual de la Sociedad Estadounidense de Hematología y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, no se utilizan de forma rutinaria pruebas viscoelásticas para evaluar la hipercoagulabilidad².

En la tabla 1 se resume la experiencia reportada en la bibliografía internacional para la terapia anticoagulante en pacientes con COVID-19:

Tabla 1. Evaluación del riesgo tromboembólico y su tromboterapia

Evaluación del riesgo tromboembólico	Tromboterapia
Monitorización por laboratorio: cuenta de plaquetas, TP, dímero D, PCR, ferritina, IL-6	Uso de dosis profilácticas estándar de HBPM o fondaparinux en todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 (usar tromboterapia mecánica si la tromboterapia farmacológica está contraindicada)
Evaluación de factores de riesgo individual: pacientes hospitalizados en UCI, edad de los pacientes, TEV previo, IMC > 30, cáncer activo o comorbilidades crónicas	"Uso de dosis intermedia de HBPM u HNF individualizada, considerando los factores de riesgo de los pacientes. Uso de profilaxis durante toda la estancia hospitalaria y de 7-14 días después del alta en caso de persistir el riesgo de TEV"

TP = tiempo de protrombina, PCR = proteína C reactiva, IL-6 = interleucina 6, IMC = índice de masa corporal, HBPM = heparina de bajo peso molecular, HNF = heparina no fraccionada, UCI = unidad de cuidados intensivos.

Conclusión

La experiencia clínica internacional generada hasta el momento, ha hecho que los médicos lleguen a la conclusión que, dadas las características anticoagulantes y antiinflamatorias de las heparinas, la opción terapéutica de primera línea en el tratamiento y profilaxis en los pacientes con Covid-19, es la administración de HBPM, HNF o Fondaparinux dependiendo de la respuesta de cada individuo y las circunstancias de cada centro hospitalario. Se recomienda una adecuada monitorización de la anticoagulación mediante pruebas de laboratorio utilizando los ensayos Anti-Xa con el fin de conseguir la dosis adecuada para cada paciente, evitando de esta forma efectos no deseados.

BIBLIOGRAFÍA

- Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, Veropalumbo E, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis* 2020; aop De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0078>
- Simon R, Mucha, Sidharth Dugar, Keith McCrae, Douglas Joseph, John Bartholomew, Gretchen L. Sacha, Michael Militello. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleveland Leland Clinic Journal of Medicine* 2020. 87(8): 461-468. doi:10.3949/cjcm.87a.ccc024
- Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine* 00(0). DOI: 10.1177/1358863X20932640
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020. 135(23): 2033-2040.
- Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care* 2020. 24:360. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
- Barragán PM. Coagulopatía y covid-19. Covid 19 agosto 2020. (Artículo en revisión).
- Vivas D, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.04.006>
- Lee AYY, Connors JM, Kreuziger LB, Murphy M, Gensheimer T, Lin Y, Huisman M, DeSancho M. COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions. *American Society of Hematology COVID-19 Resources COVID-19 and Coagulopathy*. July 20, 2020.
- Rosa CM, Burdet J. Monitoreo de la terapia con heparina no fraccionada: el APTT tradicional versus la heparinemia por anti-Xa. *Hematología* 2017. 21(1): 86-92.