

REVISIÓN

Hematological Alterations in Patients with COVID-19

Alteraciones hematológicas en pacientes con COVID-19

Dania María García Rodríguez¹ , Dionis Ruiz Reyes¹  , Madyaret Águila Carbelo¹ , Adriel Herrero Díaz¹ ,
Ileana Beatriz Quiroga López¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”. Villa Clara. Cuba.

Citar como: García Rodríguez DM, Ruiz Reyes D, Águila Carbelo M, Herrero Díaz A, Quiroga López IB. Hematological Alterations in Patients with COVID-19. South Health and Policy. 2025; 4:242. <https://doi.org/10.56294/shp2025242>

Enviado: 25-05-2024

Revisado: 27-10-2024

Aceptado: 11-03-2025

Publicado: 12-03-2025

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbalo 

Autor para la correspondencia: Dionis Ruiz Reyes 

ABSTRACT

Currently, the global population is under siege from COVID-19, a disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which has been declared a pandemic by the World Health Organization. COVID-19 usually presents with mild respiratory symptoms but is also associated with less common and somewhat delayed clinical manifestations such as thrombotic events (arterial or venous), skin inflammation, vasculitis, and the development of pulmonary fibrosis. A literature review was conducted with the aim of characterizing hematological changes in patients during COVID-19. A total of 23 bibliographic references were reviewed, including books, journals, and websites from the Scielo and Infomed platforms. It was found that the main hematological alterations caused by COVID-19 include lymphocytopenia, increased D-dimer, thrombocytopenia, platelet deficiency, and thrombosis, all of which are favored by the cytokine storm.

Keywords: COVID-19; Lymphocytopenia; Cytokine Storm; Thrombosis.

RESUMEN

Actualmente la población mundial se encuentra asediada por la COVID-19, una enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2; y ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud como una pandemia. La enfermedad COVID-19 suele presentarse con síntomas respiratorios leves, pero también se asocia a otras manifestaciones clínicas menos frecuentes y algo más tardías, como fenómenos trombóticos (arteriales o venosos), inflamación cutánea, vasculitis, y el desarrollo de fibrosis pulmonar. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar los cambios hematológicos en los pacientes durante la COVID-19. Se revisaron un total de 23 referencias bibliográficas entre libros, revistas y páginas web de las plataformas Scielo e Infomed. Se evidencia que las alteraciones hematológicas que provoca la COVID-19 son linfocitopenia, aumento de D-dímero y trombocitopenia, plaquetopenia y trombosis favorecida por la tormenta de citoquinas.

Palabras clave: COVID-19; Linfocitopenia; Tormenta de Citoquinas; Trombosis.

INTRODUCCIÓN

A mediados de diciembre del 2019, se presentaron en Wuhan-China, una serie de casos atribuidos a una infección viral, que cumplían con criterios clínicos de neumonía con diferentes estadios de gravedad; llegando incluso hasta la insuficiencia respiratoria e hipoxemia severa.⁽¹⁾

Esta infección, se atribuyó a una especie nueva de coronavirus, un beta coronavirus diferente al causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)⁽²⁾ y Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS).⁽³⁾ Este nuevo microorganismo fue nombrado por la OMS el 11 de febrero como SARS CoV 2 (del inglés severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), y es causante de la enfermedad COVID-19 (del inglés coronavirus disease 2019).⁽⁴⁾

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que la enfermedad por coronavirus 2019 constituye una emergencia de salud pública de preocupación internacional (PHEIC). El 11 de marzo de 2020, la OMS declara oficialmente la pandemia.⁽⁵⁾

Hasta el 5 de agosto del 2021, se han registrado en el mundo alrededor de 201 millones de casos de coronavirus (SARS-CoV-2). Los países más afectados son EEUU, en primer lugar, con 631 879, en segundo lugar, Brasil con 560 801 y en tercer lugar, la India con 426 785.⁽⁶⁾

Estados Unidos encabeza la clasificación de muertes al superar los 631 500 decesos, seguido de Brasil con alrededor de 560 800.⁽⁷⁾

En América Latina y el Caribe, los números de casos confirmados son 41 583 333 casos de COVID-19. Brasil es el país más afectado por esta pandemia en la región, con alrededor de 20,1 millones de casos confirmados. Argentina se ubica en segundo lugar, con aproximadamente 5,03 millones de infectados. México, por su parte, ha registrado un total de 2 978 330 casos. Dentro de los países más afectados por el nuevo coronavirus también se encuentran Colombia, Perú, Chile y Ecuador.⁽⁸⁾

Cuba, al cierre del 3 de agosto, acumula 422 mil 614 positivas. Se acumulan 3 091 fallecidos (98 en el día), letalidad de 0,73 % vs 2,13 % en el mundo y 2,59 % en Las Américas.⁽⁹⁾

Según la CMHW, el 3 de agosto la provincia reportó la mayor cantidad de contagios desde la pandemia, 723 casos. Además del fallecimiento de 6 villaclareños. Los municipios con mayor tasa de incidencia son Sagua la Grande (1510,87), Santa Clara (1307,28) y Corralillo (747,84). A la fecha este número ha descendido, para un total de 50 contagiados al mes.⁽¹⁰⁾ Estas cifras muestran un descenso gracias a la cooperación y al cumplimiento de las medidas estipuladas por el gobierno.

Se transmite por la vía aérea o por contacto con mucosas, y su capacidad infectiva es alta, ya que los individuos portadores pueden contagiar el virus durante su estado asintomático. Tras una fase variable de incubación, que oscila entre 3 y 10 días, inicialmente se manifiesta con síntomas respiratorios. Alrededor de un 80 % de los pacientes desarrolla un cuadro paucisintomático, o incluso asintomático. El 20 % restante desarrolla un cuadro clínico caracterizado por una neumonía intersticial bilateral que comporta un fallo respiratorio y un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica con marcadores inflamatorios elevados. La mortalidad de los pacientes que desarrollan este cuadro inflamatorio oscila entre un 10 % y un 20 %. La COVID-19 se asocia a otras manifestaciones clínicas menos frecuentes y algo más tardías, como fenómenos tromboticos (arteriales o venosos), inflamación cutánea, vasculitis, y el desarrollo de fibrosis pulmonar.⁽¹¹⁾

La infección por el SARS-CoV-2, que origina la COVID-19, puede presentarse inicialmente con unos hallazgos clínicos inespecíficos, principalmente respiratorios. Se sabe que el virus se une a receptores ACE-2, expresados en las células endoteliales respiratorias, desde donde entra en el organismo. La replicación viral produce una respuesta caracterizada en los casos graves por una desregulación de la inflamación y la coagulación.⁽¹²⁾

Entre las alteraciones hematológicas que produce esta infección, se supo desde el principio, que estaba asociada a linfopenia, trombocitopenia y alteraciones de la coagulación, que inicialmente se identificaron como Coagulación Intravascular Diseminada (CID); siendo el tromboembolismo pulmonar (TEP) el más frecuente. Este aumento de manifestaciones tromboticas pulmonares se ha descrito en autopsias de pacientes infectados en las epidemias por los coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV en 2003 y 2012, respectivamente. Ninguna de estas manifestaciones es extraña a una neumonía vírica de las conocidas que frecuentemente iban ligadas a una excesiva respuesta inflamatoria con secreción de citoquinas.⁽¹²⁾

A partir de estudios realizados en China y en otros países, el laboratorio de hematología clínica juega un papel importante al proporcionar al equipo médico una serie de marcadores pronósticos útiles en la evolución clínica de la enfermedad. Aunque la información en algunos casos está limitada, los hallazgos disponibles establecen que las variables hematológicas representan una herramienta esencial en el manejo de pacientes afectados.⁽¹³⁾

El grado de linfopenia se ha ligado a la severidad y mortalidad por la infección, sobre todo en lo referente al descenso de los linfocitos T8. A medida que surgían las diferentes descripciones del síndrome se evidenció, que en los casos graves existía también una elevación importante del D-Dímero, del Fibrinógeno, del Factor VIII, del Factor V y del Factor Von Willebrand (FVW).⁽¹²⁾

A su vez, la velocidad de sedimentación globular (VSG), o eritrosedimentación, es un reactante de fase aguda definida como uno de los complementarios de utilidad en la predicción de los pacientes con evolución crítica.⁽¹³⁾

En Cuba se diseñó, en enero del 2020, el Plan Estratégico Nacional para el Enfrentamiento a la COVID-19, que incluye a los Organismos de la Administración Central del Estado, las Empresas, el Sector No Estatal y la población en general. El mismo incluye como parte de su protocolo, específicamente en su anexo 2, los exámenes

complementarios que debían indicarse en cada caso. El hemograma con diferencial y la eritrosedimentación encabezan la lista de complementarios tanto en casos sospechosos como confirmados.⁽¹³⁾

La COVID-19 es una pandemia global que ha afectado a millones de personas alrededor de todo el mundo debido a su alto grado de virulencia. La infección por SARS-CoV-2 es la causante de una amplia gama de afecciones en varios sistemas del organismo como el respiratorio, renal, cardiovascular, e inclusive, el sistema nervioso. Estas afecciones son debido a la fisiopatología del virus que provoca una respuesta inmune exagerada en el huésped, una tormenta de citoquinas, causando alteraciones hematológicas, entre ellas una Coagulación Intravascular Diseminada (CID). Por la importancia que tiene conocer los cambios hematológicos provocados por la Covid-19 para conocer la predicción clínica de los pacientes, es que se decide realizar la presente revisión bibliográfica para profundizar en los conocimientos referentes al tema.

Objetivo: Caracterizar los cambios hematológicos en los pacientes durante la COVID-19.

DESARROLLO

Fisiopatología y respuesta inmune en infección por SARS-CoV 2

El SARS es el estadio grave de la COVID-19 ocasionado por el SARS-CoV-2, virus respiratorio que pertenece a la familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronaviridae. Es un virus RNA monocatenario de polaridad positiva, cuyo genoma es de 26 a 32 Kb y hace parte del grupo de los betacoronavirus que causan infección respiratoria en humanos, con transmisión principalmente por contacto de mucosas.^(11,14,15)

Una vez que el virus penetra por las vías aéreas superiores con síntomas leves o sin síntomas desarrolla algunos caminos desde allí, ya sea al establecerse en los pulmones, al abrirse camino hacia el tracto digestivo, en una combinación de ambos o a otros órganos. Desciende a los pulmones a través del árbol traqueo-bronquial donde infecta el epitelio ciliado y finalmente los neumocitos. El receptor principal del coronavirus es la ECA2, aunque el virus también se une a dos lectinas de tipo C expresadas en células dendríticas, DC-SIGN y LSIGN y el receptor DPP4. Se hallan en diversos tipos celulares, como las células epiteliales bronquiales no ciliadas, otras epiteliales de vías respiratorias altas, las epiteliales alveolares y las células endoteliales de los vasos sanguíneos a este nivel. Existen también receptores ECA2 en el miocardio, riñones, hígado y sistema nervioso central. El receptor DPP4 también se encuentra en células epiteliales del riñón, intestino delgado, hígado, páncreas y próstata, así como en leucocitos activados.^(11,14,16)

La infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por presentar 3 fases:⁽¹⁵⁾

- Fase 1 o de infección temprana: se caracteriza por tener anosmia, fiebre, tos seca y síntomas constitucionales como manifestaciones clínicas y los biomarcadores son linfocitopenia, aumento de dímeros D, aumento de los niveles de LDH y aumento de los niveles de citoquinas.
- Fase 2 o pulmonar: disnea y taquipnea son las manifestaciones clínicas y los biomarcadores son disminución de la saturación del O₂, mayor aumento de los niveles de los dímeros D e infiltrados pulmonares (TC).
- Fase 3 o de hiperinflamación grave: las manifestaciones clínicas son Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA), shock séptico, insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca aguda, coagulación intravascular diseminada y los biomarcadores son: gran disminución de la saturación de O₂, mayor aumento de los dímeros D, aumento de los tiempos de coagulación, aumento de ferritina, aumento de interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF α), PCR y aumento de los niveles de troponina.

En algunos pacientes afectados de COVID-19, el virus tiene la capacidad de producir una respuesta inmunológica aberrante, en la que participa fundamentalmente la respuesta inmune innata mediada por citocinas proinflamatorias, como interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (sintetizadas principalmente por los macrófagos) y el interferón gamma (IFN- γ) (generado por linfocitos T y estimulador de las citocinas previas). La producción exagerada de estas citocinas produce la denominada “cascada citocínica” y da lugar a una respuesta hiperinflamatoria, responsable del cuadro de SDRA y a cambios biológicos caracterizados por un aumento remarcable de los niveles de proteína C reactiva (PCR) y ferritina. La elevación de estos reactantes de fase aguda es similar a la que se observa en la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) o en su forma secundaria, el síndrome de activación macrófagica (SAM).^(11,15,17)

La COVID-19 grave se acompaña de niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), linfopenia, trombocitopenia y aumento del dímero-D.^(11,15)

La activación de la vía de IFN frena la replicación viral y activa la respuesta inmune adaptativa; se genera un incremento exacerbado de citocinas proinflamatorias, denominada “tormenta de citoquinas”, de manera que hay incremento en los niveles de interleucinas como IL-6, IL-2, IL-7, G-CSF, IFN- γ y TNF que parece estar implicado en la apoptosis linfocitaria.^(14,15,17)

Por su parte, los linfocitos T CD4⁺ promueven la producción de anticuerpos específicos del virus mediante la activación de linfocitos B dependientes de T; los CD8⁺ son citotóxicos y pueden eliminar directamente las células infectadas. La disminución de las células TCD4⁺ se asocia con una captación de linfocitos a nivel

pulmonar, así como la producción de citoquinas y anticuerpos reducida. De esta manera, se genera un cuadro de neumonía grave conocido como síndrome respiratorio severo que consiste en inflamación, daño tisular, deterioro funcional del pulmón, falla multiorgánica, shock y, en casos severos, muerte.^(14,15)

Las citoquinas y quimiocinas son responsables de la respuesta inflamatoria pulmonar; pero también del proceso inflamatorio del endotelio de los vasos sanguíneos. En la primera es responsable del cuadro de neumonía viral reportado desde el inicio de los casos, al cual se suma posteriormente con los días como complicación sobreinfección bacteriana que lo hace más grave. En los segundos se afecta la microvasculatura con inflamación del endotelio (endotelitis), liberación de más citocinas inflamatorias, producción de fibrina a partir del fibrinógeno, agregación plaquetaria y microtrombosis pulmonar y en otros órganos y también trombosis en grandes vasos (algunos investigadores lo han llamado coagulación intersticial diseminada en vez de coagulación intravascular diseminada). Este nuevo hallazgo sugiere que puede haber otro culpable que es el más mortal y no la propia neumonía viral como tal. Se han descubierto los trastornos de la coagulación que desempeñan un papel importante en la COVID-19 letal.⁽¹⁶⁾

Se considera que la tormenta de citoquinas provocada por la respuesta inmune innata y adaptativa debido a la infección por SARS-CoV-2 es la causante de las complicaciones y la letalidad de la COVID-19.

Cambios hematológicos en pacientes con infección por SARS CoV-2

Las manifestaciones de la infección por SARS-CoV 2 se presentan principalmente a nivel del tracto respiratorio; sin embargo, pueden involucrar otros sistemas como el hematopoyético. Las personas con comorbilidades tienen un mayor riesgo de complicaciones, entre ellas, miocarditis fulminante y coagulación intravascular diseminada.⁽¹⁴⁾

Uno de los mecanismos que distingue una infección por SARS-Cov-2 de otras coagulopatías comúnmente observadas en pacientes con infección grave, es el daño directo a las células endoteliales. Esto da lugar a una liberación masiva de componentes celulares endoteliales, como los multímeros del FVW y los activadores del plasminógeno. En pacientes con inflamación sistémica, los niveles de ADAMTS-13 están descendidos, por lo que no pueden degradarse de una manera proporcional los multímeros generados del FVW. Esta acumulación de multímeros induce a la trombosis microvascular. Por otra parte, la liberación del activador de plasminógeno da como resultado una generación de plasmina y puede explicar el aumento excesivo de los niveles de D-dímero. Sin embargo, puede haber otros efectos, ya que las infecciones por coronavirus parecen estar asociadas con una activación típica del sistema fibrinolítico.⁽¹²⁾

Durante el período de incubación, generalmente entre el día 1 y 14, cuando no hay síntomas específicos de la enfermedad, el valor de los leucocitos y de los linfocitos es normal o está discretamente disminuido.⁽⁵⁾

Cuando la viremia comienza a incrementarse el SARS-CoV-2 afecta principalmente a los tejidos que expresan altos niveles de ECA como los pulmones, el corazón y el tracto gastrointestinal. Después de que inician los síntomas, aproximadamente entre los 7 y 14 días empieza un aumento significativo de citoquinas y mediadores inflamatorios que se conoce como “tormenta de citoquinas”. Esto puede inducir a una apoptosis de linfocitos. Y es aquí cuando la linfopenia aparece de manera significativa. Los hallazgos hematológicos más comunes son: linfopenia, neutrofilia, eosinofilia, trombocitopenia leve, y se han descrito algunos casos de trombocitosis. Los recuentos absolutos de neutrófilos aumentan en los primeros días tras del ingreso ($> 5 \times 10^9 / L$ en 14/40 casos), y comienzan a disminuir una semana después.⁽⁵⁾

Una de las pruebas utilizadas para el apoyo diagnóstico de la enfermedad es el hemograma, en el cual se observan recuentos celulares alterados, principalmente leucocitos y plaquetas. Los leucocitos pueden estar disminuidos con valores totales en casos severos menores de $< 2 \times 10^9 / L$. La linfocitopenia se presenta de forma moderada o severa con valores absolutos de $0,5-1 \times 10^9 / L$ y $< 0,5 \times 10^9 / L$, respectivamente, y se asocia con un riesgo mayor de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS, siglas en inglés) al igual que una probabilidad mayor de gravedad e ingreso a unidad de cuidados intensivos.⁽¹⁴⁾

Se ha demostrado que los linfocitos expresan el receptor ECA 2 en su superficie; por lo tanto, el virus puede infectar directamente estas células y finalmente producir lisis. La activación de estas citocinas puede inducir una atrofia de los órganos linfoides, incluyendo el bazo, provocando a su vez apoptosis de los linfocitos.⁽⁵⁾

En un estudio de infección por pseudovirus y virus vivos, se demostró que el SARS-CoV-2 puede infectar a los linfocitos T, éstas fueron infectadas a través de un receptor de membrana de fusión mediada por proteína S y que la infección puede ser inhibida por el péptido EK1.⁽⁵⁾

La citometría de flujo no demuestra una inversión en la relación de CD4+/CD8+. Sin embargo, hay estudios que sugieren que el SARS-CoV-2 puede afectar la función de los CD4+ helper y de los linfocitos T reguladores. Con esta hiperactivación hay una disminución notable de las células T citotóxicas CD8+.⁽⁵⁾

Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad grave padecen linfopenia ($\leq 600 \text{ cel/mm}^3$), hasta ahora la evidencia sugiere una mayor participación de los linfocitos T citotóxicos (CD8+) en la etapa aguda; en etapas avanzadas, cuando se presenta coinfección existe aumento de los leucocitos.⁽¹⁵⁾

En el extendido de sangre periférica es común observar la presencia de linfocitos reactivos con características

plasmocitoides. Los neutrófilos en pacientes con enfermedad severa pueden presentar valores absolutos de $11,6 \times 10^9$ /L. La morfología reportada en la línea granulocítica comprende hipergranulación, hiposegmentación e hipercondensación nuclear, así como la posibilidad de hipersegmentación.⁽¹⁴⁾

En Italia, en la Fondazione Policlinico A. Gemelli de Roma se ha reportado, tras a la observación de frotis de sangre periférica antes de tratamiento antiviral y/o antiinflamatorio, la presencia de anomalías morfológicas de los neutrófilos y megatrombocitos hiper cromáticos tanto en casos de trombocitopenia como en trombocitosis. Los neutrófilos presentan granulación tóxica y áreas agranulares citoplasmáticas. Además, cayados y desviación a la izquierda con mielocitos y metamielocitos, en ocasiones ausencia de segmentación nuclear con formas de pseudo-Pelger. Se observa también células apoptóticas. Estos cambios desaparecen con el inicio del tratamiento.⁽⁵⁾

En el estudio de Guan y col.⁽¹⁸⁾ se muestra leucopenia en 33,7 % y linfopenia en el 83,2 % de los casos, trombocitopenia en 36,2 %.

Wu et al.⁽¹⁹⁾ mostraron una asociación entre la linfopenia y el desarrollo de síndrome de distrés respiratoria aguda (SDRA).

Huang et al.⁽²⁰⁾ y Wang et al.⁽²¹⁾ señalan una asociación entre la linfopenia y la necesidad de ingreso a la Unidad de cuidados intensivos.

Con el recuento de los linfocitos se puede predecir la evolución de los pacientes. Se ha propuesto un modelo basado en el recuento de éstos en dos tiempos, los pacientes con menos del 20 % en los días 10-12 desde el inicio de los síntomas y menos del 5 % entre los días 17-19 tienen el peor pronóstico.⁽⁵⁾

En cuanto a la inmunidad humoral, se ha descrito que, en el plasma de pacientes convalecientes, las células B producen anticuerpos dirigidos a la glucoproteína SARS-CoV-2, específicamente a la proteína S. Xueto CA y colaboradores refieren que en los pacientes con enfermedad grave existen mayores niveles de IgG y títulos más altos de anticuerpos totales asociados con peor pronóstico.⁽¹⁵⁾

Los datos relacionados con el recuento plaquetario son muy heterogéneos; algunos han sugerido su asociación con un curso desfavorable de la enfermedad y pueden estar entre 100 000 y 150 000 / mm³.⁽¹⁴⁾

La plaquetopenia se relaciona con severidad en la infección con COVID 19. Qu et al.⁽²²⁾ mostraron que la ratio plaquetas/linfocitos surge con un factor pronóstico independiente y que mientras más alto puede sugerir una mayor tormenta de citoquinas por la hiperestimulación plaquetaria.

La inflamación, puede estar aumentada en pacientes con hipertensión arterial, diabetes, obesidad. Todas estas condiciones inducen a una hiperreactividad plaquetaria. Se ha demostrado, que las plaquetas tienen cambios en la expresión génica y en su función en pacientes con COVID-19 y también que, en enfermos críticos ingresados en la UCI por la enfermedad, las plaquetas muestran una hiperagregabilidad con tendencia a unirse a los monocitos mucho mayor que en los enfermos con una infección leve.⁽¹²⁾

Todo ello, induce a pensar en un papel de las plaquetas en la fisiopatología de la enfermedad y en postular la introducción de los antiagregantes plaquetarios en el tratamiento de estos pacientes, aunque aún se precisan más estudios para poder utilizar esta terapia de forma generalizada.⁽¹²⁾

Durante la fase de hiperinflamación grave ocurre un mayor aumento de los dímeros D, aumento de los tiempos de coagulación, aumento de ferritina, aumento de interleucina 6(IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF α), PCR y aumento de los niveles de troponina.⁽¹⁵⁾

Finalmente, se plantea la posibilidad de encontrar anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con la enfermedad. De hecho, recientemente se planteó la posible relación de los antígenos del sistema ABO con la infección por COVID-19, lo que sugiere que el grupo sanguíneo A es más susceptible que los otros antígenos del sistema, de lo que se infiere el posible papel protector del grupo O.⁽¹⁴⁾

También se sabe desde hace años, que existe una fuerte conexión entre la coagulación broncoalveolar y la fibrinólisis y la patogénesis del síndrome del distrés respiratorio agudo, en el que se produce una deposición de fibrina intrapulmonar. La medición de los factores de coagulación y fibrinólisis en el líquido broncoalveolar ha demostrado que la generación de trombina intrapulmonar, está insuficientemente equilibrada por factores de anticoagulantes fisiológicos y fibrinólisis endógena. Últimamente, se ha descrito que la elevación del factor V por encima del rango superior de referencia, se asocia a mayor incidencia de trombosis en pacientes graves ingresados por COVID-19.⁽¹²⁾

Se considera que las principales alteraciones hematológicas durante la COVID-19 son linfocitopenia, aumento de D-dímeros, plaquetopenia y trombocitopenia.

El tromboembolismo pulmonar es la alteración hematológica más frecuente provocada por la COVID-19, además de su alta letalidad para los pacientes que lo padecen. Por estas razones es que se decide profundizar en el tema de la trombosis por COVID-19.

Trastornos de la coagulación y COVID-19

La coagulación intravascular diseminada es una condición clínica secundaria de enfermedades de base, traumas, neoplasias y sepsis. La infección viral causada por el COVID-19 produce sepsis, al activar una fuerte

respuesta inflamatoria sistémica que genera un desbalance en la homeostasis.⁽¹⁴⁾

La reciente evidencia nos muestra que la forma clínica más severa de COVID 19 puede verse complicada con trastornos de la coagulación, específicamente una forma de coagulación intravascular diseminada, la cual implica un alto riesgo de enfermedad tromboembólica.⁽⁵⁾

Existe una clara relación entre inflamación y trombosis, en el que cada uno de los procesos promueve la activación del otro, siguiendo un sistema de retroalimentación positivo. La comunicación entre ambos se produce a nivel de todos los componentes del sistema hemostático, incluyendo células endoteliales, plaquetas, proteínas de la coagulación, sistemas anticoagulantes naturales y actividad fibrinolítica. Una vez activadas, las células endoteliales secretan factores procoagulantes y antifibrinolíticos, como factor tisular (FT), factor von Willebrand (FvW), tromboxano A2 e inhibidores del activador tisular del plasminógeno - 1 y 2 (PAI 1; PAI 2) tanto en células endoteliales como en musculares lisas de la pared arterial, macrófagos e incluso, los monocitos circulantes.^(16,17)

La interleucina 6 (IL6) estimula en el hígado la síntesis de proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y sustancia amiloide sérica A. La PCR amplifica la respuesta inmunológica en los tejidos estimulando la replicación del factor nuclear kB (FN-kB) que induce la producción de moléculas de adhesión leucocitaria y quimocinas en la célula endotelial, y tiene acción sinérgica con los lipopolisacáridos bacterianos induciendo el factor tisular (FT) de producción de monocitos. La interleucina 1 (IL1) provoca la síntesis de PAI 1 en las células endoteliales, mientras que la interleucina 4 (IL4) estimula la producción del activador tisular del plasminógeno (t-PA) por los monocitos. El linfocito T estimula el monocito devenido en macrófago a través del receptor CD 40, conocido también como CD 154 e integrantes de la familia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), y promueve la producción del FT. Las plaquetas regulan la expresión genética del CD 154 que provoca la síntesis del FT por los macrófagos y las células musculares lisas.^(16,17)

La hipoxia que está presente en los pacientes con neumonía puede estimular la trombosis, no solo a través del aumento de la viscosidad celular, sino por el aumento del factor inducible de hipoxia (HIF-1/HIF-2). La alteración del sistema de la hemostasia incluye cambios en el tiempo de tromboplastina parcial activado (PTTa) y en el tiempo de protrombina (TP), y los productos de degradación de la fibrina (PDF) y el dímero D se encuentran moderada o marcadamente aumentados, principalmente en pacientes con enfermedad severa.⁽¹⁴⁾

Existen cuatro factores fundamentales que favorecen la trombosis durante la infección. Primero, la tormenta de citocinas proinflamatorias como la IL -1 β y la IL-6 que estimulan la expresión del FT en las células inmunes e inician la activación del mecanismo de la coagulación. En segundo lugar, el sistema fibrinolítico se suprime por la disminución de la actividad del tPA tipo uroquinasa y el aumento de la liberación del PAI-1. Tercero, las plaquetas son activadas por varias citocinas proinflamatorias y se unen fácilmente al endotelio dañado. Cuarto, el daño endotelial inducido por la inflamación acelera aún más la reacción trombótica. Además, la inmovilización, la ventilación mecánica, los dispositivos de acceso venoso central y las deficiencias nutricionales aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso y embolia pulmonar.^(16,17)

Un diagnóstico precoz de tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19 con manifestaciones clínicas típicas (deterioro súbito de la oxigenación, dificultad respiratoria o hipotensión) es de vital importancia en la supervivencia de estos pacientes. Aunque los datos publicados son muy limitados, parece razonable pensar que el Dímero-D y su cinética de aumento, junto con las técnicas de imagen recomendadas podrían ofrecer una información útil para la investigación de trombosis venosa profunda (TVP) y/o TEP.⁽⁵⁾

Los pacientes en UCI tienen usualmente muchos factores de riesgo trombóticos, sin embargo, la fisiopatología de lo que se conoce en estos días de la enfermedad COVID-19, impresiona que aumenta aún más ese riesgo, entre posibles causas directamente relacionadas al COVID-19 tenemos, daño endotelial, oclusiones/trombosis microvasculares, y eventos autoinmunes.⁽⁵⁾

Un meta análisis de 7 estudios, recopilando 1783 paciente de UCI, sin COVID-19, han situado la incidencia de ETE en paciente de UCI del 12,7 % (95 % CI 8,7-17,5 %). Por lo que hay que tomar en cuenta que los pacientes críticos hospitalizados en la UCI tienen un alto riesgo de ETE debido a ambos factores de riesgo relacionados con el paciente individual (edad, inmovilización, obesidad, antecedentes personales o personales) ETE familiar, cáncer, sepsis, insuficiencia respiratoria o cardíaca, embarazo, accidente cerebrovascular, trauma o reciente cirugía) y factores de riesgo específicos de la UCI (sedación, inmovilización, vasopresores o catéteres centrales).⁽⁵⁾

En varios estudios publicados a la fecha, se observan elevaciones del Dímero-D en pacientes enfermos, siendo esta más pronunciada en aquellos casos más severos (dato con significancia estadística). Otro estudio retrospectivo mostró elevaciones del Dímero-D y del tiempo de protrombina más pronunciados en pacientes que requirieron ingreso a la UCI, en relación con los pacientes que no necesitaron ingreso a UCI. Estudio publicado por Cui et al reportó la prevalencia de enfermedad tromboembólica en pacientes con COVID-19 severo ingresados en la UCI cerca del 25 %, sin utilización de tromboprofilaxis, de los cuales el 40 % de ellos murieron. Niveles elevados de Dímero-D >1,5 μ g/mL (rango normal 0,0- 0,5 μ g/mL) predijeron una ETE (enfermedad tromboembólica) con una sensibilidad del 85 %, especificidad del 88,5 % y un valor predictivo negativo de 94,7 %. En otro estudio retrospectivo de Tang et al. que abarca datos de 183 pacientes con COVID-19. Los no

sobrevivientes tenían niveles significativamente más altos de dímero D ($p < 0,05$), productos de degradación de fibrina (PDF) ($p < 0,05$), y TP y TTP prolongado ($p < 0,05$) en comparación con los sobrevivientes. Además, el 71,4 % de los no sobrevivientes versus el 0,6 % de los sobrevivientes cumplieron con los criterios clínicos para la CID durante el curso de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad grave mostraron valores más altos de Dímero D y PDF que aquellos con manifestaciones más leves ($p < 0,05$ para ambas comparaciones).⁽⁵⁾

Recientemente, Ciceri *et al.*⁽²³⁾ han propuesto el acrónimo MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) para designar esta microangiopatía trombótica pulmonar o trombosis *in situ*.

Concordante con esta hipótesis fisiopatológica se han hallado en las autopsias de pacientes fallecidos por COVID-19 trombos de fibrina en vasos arteriales pulmonares de pequeño tamaño. Por ello parece interesante conocer la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con COVID-19 y TEP. Según las series, en pacientes con TEP la presencia de TVP concomitante varía entre un 35-45 %.⁽¹⁴⁾

La coagulopatía asociada a COVID-19 parece ser una característica entre los pacientes que fallecen, en un estudio de 449 pacientes con COVID-19 severo, el tratamiento con anticoagulación, mayormente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) aparenta estar relacionado con una disminución de la mortalidad a los 28 días, en la población que cumplía criterios de coagulopatía inducida por sepsis o con Dímero-D marcadamente alto.⁽⁵⁾

Así lo demuestran los primeros resultados de las autopsias que muestran coágulos muy dispersos en múltiples órganos: coágulos de vasos grandes incluida la trombosis venosa profunda (TVP) en las piernas y la embolia pulmonar (EP) en los pulmones, corazón (donde además se produce una miocarditis), coágulos en las arterias que causan accidentes cerebrovasculares; y pequeños coágulos en pequeños vasos sanguíneos en los órganos de todo el cuerpo. Todo complica la situación con un síndrome de daño multiorgánico, shock, arritmias cardíacas graves, deterioro neurológico con compromiso de los centros reguladores cardio-respiratorios en el tallo cerebral, haciendo este cuadro irreversible y la muerte.⁽¹⁶⁾

Por lo tanto, ante el gran riesgo de ETE, la aplicación de trombopprofilaxis farmacológica es obligatoria en pacientes hospitalizados con COVID-19 según las recomendaciones de ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis). En este contexto, el riesgo de ETE debe evaluarse en todos los pacientes con enfermedades agudas ingresados en el hospital, y la trombopprofilaxis debe administrarse a todos estos pacientes de alto riesgo de acuerdo con las guías de práctica clínica habitual.⁽⁵⁾

Además, se debe evaluar rutinariamente a todos los pacientes con COVID-19 bajo tratamiento con heparina para descartar una trombocitopenia inducida por heparina (HIT) utilizando la puntuación 4T (trombocitopenia, tiempo de caída del recuento de plaquetas, trombosis, otras causas de trombocitopenia). Aunque la incidencia de HIT en este grupo de pacientes aún no se ha determinado, existe un riesgo potencial debido a la desregulación inmune y al síndrome inflamatorio masivo inducido por la infección viral.⁽⁵⁾

Se considera que debido al porcentaje de desarrollar TEP y/o TVP en pacientes críticos y graves se debe realizar la trombopprofilaxis a los pacientes con riesgo de agravar y mantener la vigilancia por si aparecen síntomas de gravedad (deterioro súbito de la oxigenación, dificultad respiratoria o hipotensión).

CONCLUSIONES

Las alteraciones hematológicas que provoca la COVID-19 son linfocitopenia, aumento de D-dímeros, trombocitopenia, aumento de troponina, factor de necrosis tumoral, plaquetopenia. La inflamación provocada por la tormenta de citoquinas favorece la trombosis. La COVID-19 con frecuencia induce estados de hipercoagulabilidad con inflamación que aumenta los niveles de factores de coagulación procoagulantes y la interrupción de la homeostasis normal de las células endoteliales vasculares que resulta en microangiopatía, formación de trombos locales y un defecto de coagulación sistémica que conduce a trombosis de grandes vasos y complicaciones tromboembólicas importantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506.
2. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2020 May 15; 348(20):1967-76.
3. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2018 Nov 8; 367(19):1814-20.
4. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. 2020 [Citado 3 May 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>

5. Espinoza GI, Granja Morán M, Heredia Fuemayor M, Leon Amijos C, Orquera Carranco A et al. CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE HEMATOLOGÍA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19. [Internet]. MTT2-PRT-0022. Versión 2.0. Ecuador. [Jul 2020; 8 May 2022]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/07/2.0-Conseso-de-recomendaciones-de-Hematolog%25C3%25ADa-sobre-el-tratamiento-de-COVID-19-1.pdf&ved=2ahUKEwjC_tHyh7nyAhWGVtABHULcAOoQFnoECAMQAQ&usq=AOvVaw3Ct8dkVOQoQUOLeS20P1fi
6. Estadísticas mundiales de casos confirmados con Covid-19. Statista [Internet]. 2021. [citado 1 Jun 2022]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1104227/numero-acumulado-de-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo-enero-marzo/>
7. Estadísticas mundiales de muertes por Covid-19. Statista [Internet]. 2021. [citado 8 May 2022]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1095779/numero-de-muertes-causadas-por-el-coronavirus-de-wuhan-por-pais/>
8. Estadísticas en América Latina. Statista [Internet]. 2021. [citado 8 May 2022]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19-america-latina-caribe-pais/>
9. Sitio Oficial del Ministerio de Salud Pública de Cuba. [Internet]. 2021 [citado 14 May 2022]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-3-de-agosto-a-las-12-de-la-noche-2/>
10. Casos confirmados en Villa Clara. CMHW [Internet]. 2021. [citado 8 May 2022]. Disponible en: <https://www.cmhw.cu/en-villa-clara/35139-suma-villa-clara-723-casos-positivos-a-la-covid-19>
11. Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Ríos-Garcés R, Lledó G, Araujo O, Espígol-Frigolé G, Espinosa G. Respuesta inmunoinflamatoria en la COVID-19. En: Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento [Internet]. 6a ed. Barcelona: Editorial Médica Panamericana; 2020. 1-22. [citado 18 May 2022]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://seciss.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2021/01/1_4936247548705767702.pdf&ved=2ahUKEwiAhv_atbryAhUbSzABHeBuCeoQFnoECBcQAQ&usq=AOvVaw3ezLowL7DLNFMELC4iTz&cshid=1629284516028
12. Besalduch J. Alteraciones hematológicas y COVID-19. Medicina Balear [Internet]. 2020 [citado 13 May 2022]; 35 (4): 69-73. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://ibdigital.uib.es/greenstone/sites/localsite/collect/medicinaBalear/index/assoc/Medicina/_Balear_/2020_v35/_n4p069.dir/Medicina_Balear_2020_v35_n4p069.pdf&ved=2ahUKEwiQvrrnDtrryAhXZGfKfHFWo5BR8QFnoECCIQAQ&usq=AOvVaw3aUs_V9A1RDXPauOu2BZSk
13. González Fajardo I, Linares Guerra EM, Díaz Padilla D, Loday Lóriga LM, Núñez Betancourt A. Cambios en variables hematológicas y velocidad de sedimentación globular de pacientes no críticos con la COVID-19. Rev Cienc Méd P del Río [Internet]. 2020 [citado 3 May 2022]; 24(3):e4515. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000300009
14. Villa Palacio MI, López Henao E. Alteraciones hematológicas en COVID-19. Nova [Internet]. 2020 [citado 7 May 2022]; 18 (spe35): 75-79. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702020000300075&lng=en
15. Alvarado Amador I, Bandera Anzaldo J, Carreto Binaghi LE, Pavón Romero GF, Alejandro García A. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. Rev Latin Infect Pediatr [Internet]. 2020 [citado 13 May 2022]; 33 (s1): s5-s9. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lips201b.pdf&ved=2ahUKEwj1gK7mtMLyAhVqRzABHe3tAnQQFnoECAsQAQ&usq=AOvVaw2GqtnoAojTw61raelO6Ls9>
16. Serra Valdés MA. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 13 May 2022]; 19(3):e3379. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3379>
17. Zamora González Y. Infección por SARS-CoV-2 y sus efectos sobre el sistema de la coagulación. Rev Cub Hematol, Inmun y Hematot [Internet]. 2020 [citado 13 May 2022]; 36:e1303. Disponible en: <https://www>

google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/download/1303/955&ved=2ahUKEwjM5oSVtcLyAhX-SzABHQTaByMQFnoECACQAQ&usg=AOvVaw2bi3rRBCjspERaVNAS7c90

18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020.

19. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020.

20. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497-506.

21. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020.

22. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. J Med Virol. 2020.

23. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeru A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): a typical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc. 2020

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Curación de datos: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Análisis formal: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Investigación: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Metodología: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Administración del proyecto: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Recursos: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Software: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Supervisión: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Validación: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Visualización: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Redacción - borrador original: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.

Redacción - revisión y edición: Dania María García Rodríguez, Dionis Ruiz Reyes, Madyaret Águila Carbelo, Adriel Herrero Díaz, Ileana Beatriz Quiroga López.