



“Universidad Tecnológica Centroamericana”

Facultad Ciencias de la Salud

COVID-19 una enfermedad protrombótica

Tesis presentada por:

Ambar Marcela Salgado Rodríguez 11411306

Lenin Eduardo Velásquez Godoy 11411066

Carrera: Medicina y Cirugía

Asesor metodológico:

Dra. Sara Eloísa Rivera Molina

Asesor temático:

Dra. Arlette Dacosta

Tegucigalpa, M.D.C., HONDURAS, CA

Julio, 2021

ÍNDICE

Contenido

LISTADO DE ABREVIATURAS	4
DEDICATORIA	5
AGRADECIMIENTOS.	6
PAGINA SOBRE DERECHOS DEL AUTOR	7
PAGINA CON AUTORIZACIÓN PARA USO DEL CRAI	8
RESUMEN.....	10
ABSTRACT	11
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	12
1.1 INTRODUCCIÓN	12
1.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	15
1.3 JUSTIFICACIÓN	18
1.4 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	20
1.5 OBJETIVOS DEL PROYECTO.....	20
1.6 METODOLOGÍA	21
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO	23
2. 1 Epidemiología	23
2. 2 Fisiopatología.....	24

2.2.1	El receptor viral ACE2 y TMPRSS2 contribuyen al fenotipo de la enfermedad.....	25
2.2.2	Activación De Macrófagos.....	26
2.2.3	Alteración de la Hemostasia.....	27
2.2.4	Desarrollo de anticuerpos antifosfolípidos	29
2.3	Tromboembolismo Venoso y COVID-19	30
2.3.1	Tromboembolia Pulmonar en el COVID-19	31
2.3.2	Tromboembolia Venosa Profunda en el COVID-19	32
2.4	TROMBOSIS ARTERIAL PERIFÉRICA Y COVID-19	33
2.5	COVID-19 y evento cerebrovascular isquémico.....	35
2.6	COVID-19 e infarto agudo de miocardio.....	39
	CAPÍTULO III. DISCUSIÓN.....	41
	CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	46
	CONCLUSIONES.....	46
	RECOMENDACIONES	47
	BIBLIOGRAFÍA.....	48

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACE	Enzima convertidora de angiotensina
ACE2	Receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina
COVID-19	Enfermedad por coronavirus de 2019
ESPII	Evento de Salud Pública Internacional
EDEV	Enfermedad tromboembólica venosa
FT	Factor tisular
ICTV	Comité internacional sobre la taxonomía de los virus
IL-1	Interleucina 1
LAC	Anticoagulante lúpico
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAF-1	Inhibidor 1 del activador del plasminógeno
PG 12	Prostaciclina
SARS	Síndrome Agudo Respiratorio Severo
SARS-CoV-2	Coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
SDRA	síndrome de distrés respiratorio agudo
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TEV	Infarto agudo de miocardio
UCI	Unidad de cuidados Intensivos

DEDICATORIA

Ambar Marcela Salgado: A mi madre Marlene Xiomara Rodríguez (QDDG) quien lucho por mi educación, hasta su ultimo día y demás familiares.

Lenin Eduardo Velásquez: A mis padres por apoyarme a lo largo de los años.

AGRADECIMIENTOS.

Ambar Salgado: Agradezco a cada persona quien apoyo mis estudios, especialmente a mis padres, Marlene Rodríguez y Francisco Salgado, mis hermanas Marjorie, Marleth y Margie Salgado, demás familiares y a nuestras asesoras por su paciencia, Dra. Sara Eloísa Rivera Molina y Dra. Arlette Dacosta.

Lenin Velásquez: A mis tíos Henry Soliman y Alma Soliman por colocarme en el camino correcto.

RESUMEN

Propósito: El número de casos confirmados por COVID-19 en el mundo ha excedido 181 millones de casos y más de 3.9 millones de muertes. Además del SDRA esta enfermedad puede predisponer a los pacientes a padecer de enfermedad trombótica, en el sistema circulatorio tanto venoso como arterial, esto se debe a inflamación excesiva, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis sanguínea. La revisión se realizó para establecer que relación tienen las enfermedades protrombóticas con el SARS-CoV-2.

Objetivo: La revisión se realizó en busca del entendimiento actual sobre la patogénesis, epidemiología, manejo y resultado clínico de los pacientes que desarrollaron trombosis arterial o venosa asociada a la enfermedad.

Metodología: los autores realizaron una revisión sistematizada en el buscador de Pubmed desde junio 2020 hasta abril 2021, la revisión se condujo en concordancia con las guías PRISMA. **Resultados:** Con diferentes combinaciones de las palabras clave se encontraron 3879 publicaciones de las cuales 1847 se removieron por ser duplicados o no cumplir criterios, otros 1973 artículos fueron excluidos tras evaluación inicial del título o abstract, finalmente se excluyeron 6 estudios que no contaban con información detallada. Resultando en 53 artículos de donde se obtuvo la información.

Conclusiones: Los pacientes con COVID-19 que presentan concomitantemente enfermedad tromboembólica cursan con cuadros clínicos más graves de la enfermedad y peores desenlaces clínicos. Hasta el momento no existe un consenso para el manejo de los pacientes.

Palabras Claves: coagulopatía, complicaciones, COVID-19, SARS-CoV-2, tromboembolismo.

ABSTRACT

Purpose: The number of confirms COVID-19 cases worldwide has exceeded 181 million cases and more than 3.9 million deaths. Besides the acute respiratory distress syndrome this disease can predispose patients can suffer from thrombotic disease in the vascular system, be it arterial or venous this happens because of excessive inflammation, platelet activation, endothelial dysfunction and blood stasis. The review was made to establish the relation between thrombotic disease and SARS-COV2. **Objective:** The review was realized in search of an up to date understanding on physiopathology, epidemiology, treatment and clinical outcomes of patients that develop arterial or venous thrombosis associated to the disease. **Methods:** The authors realized a literature review in the Pubmed search engine, from June 2020 up to April 2021, the review utilized the PRISMA guidelines **Results:** with different combinations of the key words utilized 3879 articles were found, 1847 were duplicates and removed, further 1973 articles were excluding after title or abstract screening, and finally 6 studies were excluded because the information was not detailed enough. Resulting in 53 articles from ser the information was obtained. **Conclusions:** COVID-19 patients that present with thromboembolic disease usually present with worse clinical presentations when compared to the non-COVID-19 counterparts. Up to this moment there isn't a consensus for the optimal management of these patients.

Key words: coagulopathy, complications, COVID-19, SARS-CoV-2, thromboembolism.

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan Hubei en China, aparecieron casos de neumonía atípica de etiología viral ocasionados por un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2, dando origen a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La enfermedad se globalizó, rápidamente convirtiéndose en una amenaza para la salud pública mundial y se declaró una pandemia el 11 de marzo de 2021.

Hasta el 22 de febrero de 2021, la región de las Américas había reportado 49, 587, 660 casos de COVID-19 y 1,179, 251 de muertes en 56 países. Para ese entonces existían 7 tipos de vacunas en estudio, por medio del mecanismo COVAX, constituido por 172 países que formaban parte de un entendimiento conjunto para garantizar el acceso equitativo a una vacuna que funcione.

Actualmente América sigue siendo el continente con la mayor cantidad de casos de COVID-19 con 71, 244, 692 casos. China ha confirmado hasta el momento 91.700 casos de COVID-19. Sin embargo, la clasificación la encabeza Estados Unidos, con alrededor de 34,5 millones de positivos confirmados. Los 47 países europeos han registrado hasta el momento 54, 315,390 infectados entre sus ciudadanos, España, Rusia, el Reino Unido, Italia y Alemania son los países con mayor cantidad de casos.

La tasa de letalidad es alta a nivel mundial. Hasta el 20 de mayo de 2021, alrededor de 3,9 millones de personas habían fallecido a nivel mundial a

consecuencia de la COVID-19 (2.15%). En Asia, las cifras de muertes ascendían a 707.000 personas, a pesar de que allí se originó el brote, los decesos en Europa casi duplican dicho número. Sin embargo, dejó de ser el continente con mayor número de fallecidos por COVID-19. La cifra contabilizada en América se aproximaba ya a los dos millones de decesos ese día.

Para abril 12, del presente año, Honduras presenta una tasa de casos acumulados y de mortalidad por millón de habitantes de 18,708 y 455, respectivamente. Sin embargo, las pruebas para confirmar la enfermedad en el país son escasas, y la situación es crítica, a pesar de ello Honduras es considerado como uno de los países con mayores casos de reportados.¹

Actualmente sabemos que la sintomatología del COVID-19 podría ser simple, que van de leves a graves y una gran parte de la población son asintomáticos. Los síntomas notificados más comunes incluyen fiebre (83%), tos (82%) y dificultad para respirar (31%). Aun así, que esta patología puede complicarse y dañar múltiples sistemas.¹

Los estudios la consideran una enfermedad multiorgánica, por las múltiples complicaciones. En general, la información vascular sobre esta infección por SARS-CoV-2 está relacionada con la enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE) debido a su alta frecuencia. La tasa observada de ETEVE está entre el 15-30 %.³⁹ Sin embargo, la evidencia sobre la incidencia de trombosis arterial periférica en pacientes con COVID-19 es más limitada

Se considera una enfermedad tromboembólica por los múltiples trastornos de la coagulación que han sido reportados. Tras la hipótesis que es un estado de hipercoagulabilidad asociado similar a una “coagulopatía” con niveles altos de dímero D. Los pacientes con infección por el coronavirus SARS-CoV-2 presentan un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica arterial o venosa.

30

El tromboembolismo Venoso es el mas frecuente de las complicaciones con una tasa que oscila entre 25-39% ³¹. Siendo el Tromboembolismo Pulmonar (TEP), la más común y con mayor mortalidad. Diferentes autopsias han revelado que la causa básica de muerte es por TEP en la enfermedad por COVID-19. Los datos de las trombosis arteriales, suelen ser más escasos.

El objetivo final de este trabajo, es realizar una revisión sistemática de las complicaciones tromboembólicas producidas con el SARS-CoV2, desde inicios de la pandemia, diciembre del 2019 hasta abril del 2021, debido a que el virus es un agente causal importante de mortalidad por su papel con la trombosis, por lo que detallaremos, las fisiopatología y complicaciones, asociadas.

1.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En diciembre del 2019, China informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS); sobre el desarrollo de una neumonía atípica de origen viral, por un nuevo coronavirus en la ciudad de Wuhan Hubei China. nombrándolo Coronavirus 2019 por la OMS y dando la alerta Internacional de un Evento de Salud Pública Internacional (ESPII) que se convirtió en una pandemia, de una nueva zoonosis que causaba Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS).¹

Inicialmente, SARS-CoV-2 fue llamado el coronavirus nuevo, ya que no se había determinado antes, el comité internacional sobre la taxonomía de los virus (ICTV), lo nombra como SARS-CoV-2 el 11 de febrero del 2020; misma fecha que la OMS nombra la enfermedad que produce SARS-CoV-2 se llamara COVID-19.

La Organización Mundial de la Salud declaró la enfermedad COVID-19, como pandemia global el 11 de marzo del 2020. El primer caso reportado en América latina, confirmado el 26 de febrero de 2020 en Brasil y el 11 de marzo del mismo año, se confirman los dos primeros casos en el territorio hondureño.

El COVID-19 es una enfermedad con un alto nivel de virulencia, por ende, una elevada y veloz propagación, que suele presentarse de manera asintomática y / o manifestarse; como un cuadro leve que puede evolucionar

a cuadros graves de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) e incluso hasta la muerte.

La mayoría de las muertes están relacionadas al síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, pero se ha visto que existen múltiples complicaciones, con efectos sistémicos, comprometiendo todos los órganos, muy frecuentes el cardiovascular e inmunológicos con altas tasas de incidencia y mortalidad.

Actualmente, existe evidencia que las complicaciones tromboembólicas son una de las principales causas de muerte por virus SARS-CoV-2, siendo la embolia pulmonar y trombosis, las de mayor frecuencia en pacientes de la unidad de cuidados intensivos. En autopsias realizadas a pacientes con diagnóstico de COVID-19 se han detectado complicaciones trombóticas en más del 90% de los estudios.³⁵

Existen alteraciones en la coagulación y clínica compatible, que nos confirman que el SARS-CoV-2, ha preponderado al desarrollo de un estado protrombótico inducido por la infección, esta tiene una relación directa y de importancia sustancial con el daño agudo en el pulmón y con las complicaciones que se presentan, incluida la muerte.

La enfermedad tromboembólica en el COVID-19 y las complicaciones, que esta implica, presenta un daño directamente proporcional por el aumento de la mortalidad de los pacientes con SARS-CoV-2, la cual a pesar del uso de anticoagulantes ya sea terapéutico o profiláctico las complicaciones tromboembólicas son elevadas.

Debido a que el El COVID-19 inicio como un brote local, y paso a extenderse globalmente, de manera rápida, transformándose en una pandemia, que ha venido a repercutir en la vida de las personas, afectando todos los sectores económicos e incluso la educación, es considerada un gran problema no solo para el sector de la salud, si no, para toda la humanidad.

Es necesario e indispensable realizar estudios e investigaciones, que ayuden a entender la enfermedad y lograr disminuir las complicaciones y mortalidad, tomando diferentes medidas y buscando estrategias que nos ayuden a garantizar y favorecer una mejor calidad de vida, para el sector de la salud, como para la población en general.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Nos encontramos a nivel mundial en una situación difícil, una crisis sanitaria y humanitaria sin precedentes por la pandemia COVID-19 debido al impacto de salud, económico, social, mental y repercusiones que ha traído está a las vidas, en donde desde lo más simple que es el confinamiento, ha sido trágica para cada persona.

Los hondureños tenemos una deficiencia con respecto, a la situación que atravesamos, debido a que carecemos de recursos, para hacer frente a la pandemia, por lo que concientizar a la población, educarla son estrategias que se deben de tomar en cuenta, ante la situación alarmante que vivimos.

Muchas personas, no saben realmente en la situación que estamos sometidos, en donde las únicas armas que podríamos tener, son medidas de prevención para no contagiarnos por SARS-CoV-2, y poder disminuir todas las situaciones que estamos sometidos por la enfermedad COVID-19. No contamos con medidas de defensa, no existe información clara, cuando será el final de la pandemia.

Es de suma importancia, el estudio científico de esta patología, para asumir todos los obstáculos que esta conlleva, ya que compromete la vida, de cada persona, por ser una patología multiorgánica que tiende a presentar complicaciones, las cuales ponen en riesgo la vida de cada persona.

Las complicaciones que afectan más de un tercio de la población que tiene la enfermedad COVID-19, y causan mortalidad; son las tromboembólicas, por ello decidimos hacer una revisión sistematizada de estas, tomando en cuenta, su alta incidencia y tasa de mortalidad, donde no solo se encuentran en

pacientes en un estado crítico de la enfermedad, sino que también podemos encontrarlas en aquellos con manifestaciones leves.

El TEP es la complicación más frecuente de estas y la que causa mayor mortalidad, según evidencia, sin embargo, tomamos en cuenta, las otras complicaciones como las trombosis venosa y arterial, ICTUS e infarto agudo de miocardio.

Por todo lo anterior el propósito de este estudio es brindar información actualizada y de calidad acerca de las múltiples complicaciones tromboembólicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2, mecanismos fisiopatológicos.

El escenario global en tiempos de COVID-19 hace que sea necesario tomar medidas urgentes y evaluar los impactos de estas acciones. Para apoyar el seguimiento y monitoreo de todas las consecuencias que esta enfermedad ha traído y conllevado a la vida de cada persona.

1.4 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las complicaciones tromboembólicas de la enfermedad causada por virus SARS-Cov-2?

1.5 OBJETIVOS DEL PROYECTO

Objetivo general

Realizar una revisión de la literatura sobre las complicaciones tromboembólicas producidas con el SARS-CoV2, con el fin de esclarecer de que manera están relacionadas y que características únicas presentan al ser comparadas con la enfermedad tromboembólica en pacientes no COVID-19

Objetivos específicos

- 1 Comparar las características epidemiológicas de la enfermedad trombótica y tromboembólica entre los pacientes que padecen de una infección aguda por Covid-19 y la población general.
- 2 Describir el mecanismo fisiopatológico de las diferentes complicaciones trombóticas y tromboembólicas en pacientes COVID-19.
- 3 Exponer las complicaciones vasculares trombóticas según su mecanismo fisiopatológico.
- 4 Resumir los diferentes manejos anticoagulantes en pacientes COVID-19.
- 5 Conceptuar un posible abordaje en prevención y detección temprana de complicaciones trombóticas y tromboembólicas en pacientes COVID-19.

1.6 METODOLOGÍA

Se condujo una revisión sistemática en concordancia con las guías PRISMA. Se realizó una búsqueda comprehensiva de literatura en idioma inglés y español, en el buscador de PUB MED desde diciembre 2019 hasta abril de 2021. Se incluyeron estudio retrospectivos, prospectivos, casos y controles, estudios de cohorte y guías clínicas relacionadas al tema.

La estrategia de búsqueda consistió en diferentes combinaciones de los siguientes términos de búsqueda: COVID-19, SARS-Cov-2, tromboembolismo, complicaciones, Embolia Pulmonar, venoso, arterial, ICTUS, STROKE, fisiopatología, cardiovascular, cerebrovascular, isquemia, infarto agudo de miocardio, incidencia, mortalidad, coagulopatía, protrombótico.

Con diferentes combinaciones de las palabras clave se encontraron 3879 publicaciones de las cuales 1847 se removieron por ser duplicados o no cumplir criterios, otros 1973 artículos fueron excluidos tras evaluación inicial del título o abstract, finalmente se excluyeron 6 estudios que no contaban con información detallada. Resultando en 53 artículos de donde se obtuvo la información.

Los criterios de inclusión fueron: Artículos publicados en las fecha ya descritas, toda publicación que tuviera información en los idiomas español e ingles, estudios con información detallada sobre las complicaciones tromboembólicas.

Y se excluyeron aquellos estudios con información obtenida y publicados en idiomas distintos al español e inglés, publicaciones en diferentes fechas a la que se realizó la revisión, aquellos que no tenían información detallada sobre complicaciones tromboembólicas, los que solo reportaban el abstract y texto completo no estaba disponible, publicaciones repetidas en la misma cohorte de pacientes.

CAPITULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Epidemiología

Desde inicios de la pandemia COVID-19 hasta el 29 de junio del 2021, se ha actualizado los datos epidemiológicos publicados por la OPS/OMS reportando a nivel mundial 182,557,029 casos confirmados por el SARS-CoV-2, de estas se produjeron 3.953.251 defunciones a nivel mundial.¹

El Número de casos confirmados del nuevo coronavirus (COVID-19) en América Latina y el Caribe al 29 de junio de 2021, por país un reporte de 1,267,521 casos y de fallecidos un total de 29., 883,013. Siendo Brasil el país con mayor cantidad de casos y muertes con 18, 448, 402 casos confirmados y 54,092 respectivamente. Seguido de Argentina y Colombia.¹

En Centroamérica, hasta el 24 de junio del 2021 se reportaron 1,734,164 casos confirmados por la patología COVID-19 y 33,793 fallecidos. Panamá es el país con mayor cantidad de casos, seguido de Honduras.²

En Honduras se reporta desde el inicio del primer caso hasta el 29 de junio del 2021; 262,069 casos de COVID-19 y 6,980 muertes. Siendo Francisco Morazán el departamento con mayor cantidad de casos, reportando 80,204 y 1,917 fallecidos, seguido del departamento de Cortes, Atlántida, Comayagua, Copan, El Paraíso, Yoro.³

2. 2 Fisiopatología

El COVID-19 es una patología complicada por eventos trombóticos, localizados y sistémicos, macrovasculares y / o microvasculares. El SARS-CoV-2 tiene una capacidad muy alta de infectar y esta se relaciona por unas nuevas mutaciones de dominio en el receptor y la ganancia de un sitio de escisión de furina en la proteína S-spike.⁴

La proteína S establece el primer contacto y la entrada del virus a las células humanas; la cual sirvió para identificar el origen del virus.⁵ El virus utiliza el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) para estabilizarse en el organismo, ayudado por la proteasa serina 2 proteasa transmembrana (TMPRSS2), que se encuentran, en el musculo liso vascular.⁶

La localización tisular de los receptores se correlaciona con los síntomas de presentación de COVID-19 y la disfunción orgánica.⁷ ACE2 se distribuye ampliamente en varios tejidos humanos, no todos los órganos participan en la fisiopatología de COVID-19, lo que implica que otros mecanismos están involucrados en la infección celular que genera daño tisular.⁸

La coagulopatía producida es trombótica, el daño inicia en el pulmón desarrollándose para afectar todos los sistemas, tanto macro y microvascular, asociada al daño endotelial, inflamación, trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), activación de macrófagos y tormenta de citocinas que perpetúan el círculo vicioso de trombosis e inflamación.⁶

2.2. 1 El receptor viral ACE2 y TMPRSS2 contribuyen al fenotipo de la enfermedad

Se considera que el inicio del virus SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina (ACE) de neumocitos y células endoteliales, ocasionando un daño celular. El estado protrombótico del virus SARS-CoV-2, se debe a una regulación negativa significativa en el receptor ACE2, probablemente como mecanismo de defensa del huésped en respuesta a la infección. Sin embargo, la angiotensina II circulante puede conducir a efectos proinflamatorios, protrombóticos y prooxidantes.⁴

En el SARS-CoV-2 disminuye ACE2, esto explica los efectos cardiovasculares de la enfermedad: otra enzima de este sistema, la ACE, genera angiotensina II, que ocasiona vasoconstricción y puede promover inflamación; sin embargo, la ACE2 produce angiotensina 1-7 que ocasiona vasodilatación y liberación de factores anticoagulantes en el endotelio.⁹

En la infección por el virus Sars-CoV-2 disminuye la ACE2 perdiendo el efecto vasodilatador y anticoagulante, así se aumenta el riesgo de trombosis.¹⁰ El nivel de angiotensina II en el plasma de pacientes con COVID-19 es notablemente elevado, se asocia con la carga viral y la lesión pulmonar.¹¹

En particular, se sabe que la angiotensina II aumenta la permeabilidad microvascular, para inducir la transcripción del factor tisular en las células endoteliales y activar las plaquetas.¹² ACE2 interactuar directamente con los macrófagos, entorno vascular y pulmonar, considerado un importante

modulador de las funciones inmunitarias, actuando por diferentes mecanismos.

2.2.2 Activación De Macrófagos

En el estado protrombótico; la activación de macrófagos es un mecanismo clave, como respuesta innata liberan citocinas, incluidas IL-1 β e IL-6, las cuales promueven moléculas de adhesión para la activación endotelial, la infiltración de células inflamatorias y la inflamación vascular.¹³ Las células endoteliales liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen a la propagación de lesiones micro circulatorias.¹⁴ El endotelio disfuncional se vuelve proadhesivo y procoagulante.¹⁵

Los macrófagos localizados también pueden liberar factores procoagulantes como el plasminógeno. Esto en conjunto con la desregulación de la ACE2 acelera aún más la inflamación vascular y favorece el estado protrombótico. Esto a menudo se observa en pacientes con enfermedad avanzada y evidencia de aumento en IL-6 junto a elevación del dímero D.⁴

Así mismo las citocinas desencadenan la activación de los monocitos sanguíneos que, aunado al daño endotelial inducido, activan la expresión en la membrana del factor tisular y la vía extrínseca de la coagulación, favoreciendo al depósito de fibrina y coagulación sanguínea. Todos esto lleva a la capacidad de producir micro infartos en múltiples órganos, logrando exacerbar aún más el estado de lesión y fallo multiorgánico.¹⁶

2.2. 3 Alteración de la Hemostasia

La homeostasia está formada por 3 etapas. La primaria; que involucra vasos sanguíneos y plaquetas, su objetivo es generar un coágulo sanguíneo temporal, su objetivo es detener el sangrado después de haber ocurrido la lesión endotelial. La secundaria, comprende la activación secuencial de factores de coagulación, lo que lleva a la generación de fibrina para estabilizarla plaqueta inicial y la última etapa.

La fibrinólisis implica una serie de eventos con el propósito de disolver el coágulo de sangre y restaurar la normalidad. En particular, todas estas tres fases de la hemostasia están sobresaltadas de forma variable en COVID-19, todas caracterizadas por la aparición de muchas anormalidades protrombóticas las cuales se denominan inmunotrombosis o tromboinflamación.¹⁷

La hemostasia primaria

La lesión endotelial, junto con la consiguiente alteración de la integridad de los vasos sanguíneos, desencadena esta etapa, resumiéndose en activación, agregación y adhesión plaquetarias, culminando en la formación de un tapón plaquetario. Siendo esta común en pacientes con COVID-19. El daño inicia, cuando el receptor ACE2 del SARS-CoV-2 se expresa en la superficie de las células endoteliales arteriales y venosas y en las células del músculo liso arterial.¹⁸

Provocando de inmediato la lesión en el endotelio, inician las funciones hasta generar un tapón plaquetario.¹⁹ Estos eventos incluyen la producción y liberación inmediata vWF, por contacto directo con superficies de activación en la matriz subendotelial, pérdida de sulfatos de heparina en la superficie de los vasos sanguíneos lesionados.²⁰

Levando a la falta de generación de óxido nítrico (NO), prostaglandina E2, prostaciclina (PG I2) y pérdida de expresión superficial de ecto nucleotídisas.²¹ La activación plaquetaria también puede ocurrir como consecuencia de la generación de una cantidad considerable de trombina después de la activación de la coagulación sanguínea.²²

Al producirse la activación plaquetaria lleva a generar y liberar en el torrente sanguíneo una amplia gama de citocinas y mediadores inflamatorios, favoreciendo a agravar la lesión endotelial, tanto directamente (disminuyendo más la disponibilidad de NO y liberando especies reactivas de oxígeno) como indirectamente (mejorando los leucocitos). Así promueve la liberación de más células inflamatorias, produciendo mayor daño endotelial y una capacidad de migrar.²³

Hemostasia secundaria

La lesión endotelial parece ser el principal impulsor del COVID-19 para la activación dependiente de la coagulación sanguínea. Asociado a la liberación constante de TF, tanto en el circuito pulmonar como en los vasos sanguíneos de otros órganos y tejidos, así empieza a activar la hemostasia secundaria. La

exposición y liberación sustanciales de Factor tisular (FT) también puede ocurrir a partir de células del linaje de macrófagos/ monocitos y en microvesículas directamente desprendidas por estas células.²⁴

Trastorno de la fibrinólisis

El inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1.), es el principal inhibidor de la vía fibrinolítica, se encuentran células endoteliales, megacariocitos y plaquetas circulantes. El cual se encuentra elevado, en gran cantidad en los pacientes con COVID-19, inhibiendo la fibrinólisis y empeorando la carga trombótica.²⁵

2. 2. 4 Desarrollo de anticuerpos antifosfolípidos

Los anticuerpos Antifosfolípidos, esta presenta en algunos pacientes que se encuentran en estado crítico del COVID-19, así como en otros procesos infecciosos. Sin embargo, aún no hay fisiopatología exacta que no detalle este mecanismo, una de la teoría es que, tienen la capacidad de activar células endoteliales, monocitos y plaquetas, así como interferir directamente con algunas proteínas de las vías de coagulación.²⁶

Más específicamente, los anticuerpos antifosfolípidos pueden desencadenar directamente la activación de las células endoteliales. Otra de las explicaciones del estado pro coagulante y pro inflamatorio de estos, es que actúan sobre la coagulación sanguínea incluyen la inhibición de inhibidores

naturales como la antitrombina y la proteína C activada e hiperactivación de algunos factores de coagulación como trombina y FXa.²⁷

Los valores elevados de proteína C reactiva interfieren en la determinación del anticoagulante lúpico (LAC), provocando una positividad LAC.²⁸ Debiendo tomar en cuenta, los resultados de LAC deben interpretarse con precaución en aquellos con niveles elevados de proteína C reactiva.

2.3 Tromboembolismo Venoso y COVID-19

Como se observa en otras infecciones con una respuesta inflamatoria sistémica, el COVID-19 grave se asocia con hipercoagulabilidad y un estado protrombótico.²⁹ Actualmente, El Tromboembolismo Venoso (TEV); constituido por trombosis Venosa Profunda (TVP) y Tromboembolia Pulmonar (TEP), son las complicaciones trombóticas más frecuentes, especialmente en aquellos pacientes con COVID-19 grave, las tasas oscilan entre un 25 y 49%; siendo esta última, la complicación más común.³⁰⁻³²

Al hacer una comparación de SDRA no COVID con el SDRA COVID-19. tienen una tasa mayor de diagnóstico de EP (2,1% frente a 11,7%, respectivamente, $p = 0,008$)³⁰ pudiéndose explicar su estado protrombótico evidente, por lo que hay mayor predisposición de casos, y los pacientes diagnosticados con una complicación trombótica tienen un aumento de más de cinco veces en la mortalidad que todas las demás causas.³³

La enfermedad tromboembólica venosa surge a través de acontecimientos, que ayudan a generar y formar un trombo, en el sistema venoso profundo, teniendo la capacidad de migrar y fragmentarse, por el torrente sanguíneo pudiendo incluso enclavarse en la vasculatura pulmonar. Producida por una activación descontrolada del sistema inmunitario, en la lucha contra el virus, a través de la producción de sustancias coagulantes.³⁴

2. 3.1 Tromboembolia Pulmonar en el COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) predispone a fenómenos trombóticos de localización venosa, siendo el TEP el más frecuente.³⁵ Así mismo, el que mayor mortalidad produce y complica la enfermedad COVID-19. Si la enfermedad tromboembólica venosa está relacionada con SARS-CoV-2 aumenta la mortalidad hasta cinco veces, más que en aquellos en los que no está presente.³⁶

La fisiopatología de esta, aun esta incierta; sin embargo, se orienta en 2 teorías, una es la formación del trombo a través de la triada de Virchow y migración de este y la otra la posibilidad que el trombo tenga un origen directamente en el vaso pulmonar, sin haber migrado. Debido a ello, el COVID-19 podría estar asociada por sí misma con un mayor riesgo de desarrollar TEP, probablemente mayor que el descrito para otros tipos de neumonía, en los que también el TEP distal es más común.³⁷

Pueden verse afectados todos los distritos venosos, incluidas las arterias pulmonares, donde el elevado número y la distribución de las lesiones trombóticas sin signos de TVP podrían indicar una trombosis primitiva más que una embolia.³⁸ los vasos lobulares y segmentarios suelen ser los más afectados, en más de la mitad de los pacientes; los centrales se afectan en una minoría.

Recientemente, “Ciceri et al. 2020” han propuesto el acrónimo MicroCLOTS (síndrome tromboinflamatorio obstructivo de vasos pulmonares microvascular COVID-19) para designar esta microangiopatía trombótica pulmonar o trombosis in situ³⁹ Concordante con esta hipótesis fisiopatológica se han hallado en las autopsias de pacientes fallecidos por COVID-19 tienen trombos de fibrina en vasos arteriales pulmonares de pequeño tamaño. Aún se está estudiando, esta hipótesis.⁴⁰

2. 3.2 Tromboembolia Venosa Profunda en el COVID-19

La TVP es una complicación, común en los pacientes con COVID-19, siendo más frecuente como uno de los factores de riesgo el reposo, ascendiendo su probabilidad en los pacientes de la unidad de Cuidados Intensivos. Es mayor en los hombres, a mayor edad mayor riesgo de desencadenarse, estar en sobrepeso es uno de los factores de riesgo, considerando que tiene un origen multifactorial y multitemático.

El 90 a 95% de los pacientes con COVID-19 que desarrollan TVP, es en los miembros inferiores y suele ser asintomática, La localización más frecuente del trombo fue el eje iliaco-femoral-poplíteo, “Mesa, 2020”.⁴¹ En el miembro superior la vena subclavia, independientemente del uso de un catéter venoso central; la presencia de la TVP favorece al desarrollo de TEP.

No existe un mecanismo que explique la patogénesis de la TVP en pacientes con COVID-19. Hay una relación que el síndrome de dificultades respiratoria aguda provocado por el virus de la influenza A H1N1, plantea la hipótesis de una mayor adhesión de leucocitos a las paredes de las venas debido a la producción de moléculas inflamatorias, mismo que se ha visto con SARS-Cov2.⁴⁰

Otro mecanismo es la afinidad de SARS CoV2 y la capacidad producir factores procoagulantes, como el dímero D y el factor tisular, tal y como se ha visto en otros tipos de neumonías debido a la estimulación procoagulante de en la infección por COVID-19.⁴³ Las TVP de miembros superiores, podría explicarse a través del uso de un ventilador de presión positiva continua en la vía aérea, que a menudo se ata de forma que pueda comprimir los vasos superficiales o profundos de los miembros superiores.⁴¹

2. 4 TROMBOSIS ARTERIAL PERIFÉRICA Y COVID-19

Se considera que la Insuficiencia Respiratoria es la principal causa de muerte de la enfermedad COVID-19, sin embargo, existen complicaciones cardiovasculares y numerosos casos de enfermedad tromboembólica; que, a

pesar de la sugerencia de un estado protrombótico subyacente, los datos sobre el riesgo de episodios trombóticos arteriales agudos son escasos.⁴²

Esta, es menos común que la venosa, siendo una complicación vascular que no se describe frecuente, y se encuentra en aquellos pacientes críticos; esto podría explicarse porque la sangre arterial tiene una circulación con mayor presión y velocidad, por lo que se es más difícil que se coagule. Así mismo en la arterial se observa que se generan trombos, en diferentes vasos dentro del mismo territorio arterial, con complicaciones que desencadenan isquemia en miembros por consecuente una mayor mortalidad.⁴³

La Isquemia Aguda secundaria a trombosis arterial, se ha presentado en la región infrapoplíteas en la mayoría de casos, de todos los vasos distales en uno o ambos miembros; entre los signos acompañantes se encontraban la micro embolia cutánea distal asociada en dedos de pies o manos y el inicio clínico progresivo distal de los síntomas; disestesia y parecias de los dedos del pie o de las manos, sin infarto muscular; debiéndose a un estado secundario de hipercoagulabilidad.⁴⁴

Los coágulos aórticos son extremadamente extraños, un estado procoagulante de COVID-19 por naturaleza; desencadena trombos en localizaciones atípicas e incluso se debería tomar en cuenta por el estado protrombótico que lleva a generar trombosis tanto micro como macrovascular; debiéndose considerarse en pacientes críticos con anomalías graves en los parámetros de coagulación. Los cuales se han reportado en pacientes con COVID-19 y al comparar con aquellos con otro proceso infeccioso o patología, su porcentaje es sumamente superior.⁴⁵

Uno de los factores más comunes y preocupantes para el desarrollo de complicaciones de trombosis arteriales periféricas fue la realización de cirugías de emergencias en aquellos pacientes con COVID-19, independientemente del tipo de cirugía a someterse; ya que el trauma quirúrgico aumentó la vulnerabilidad de estos pacientes COVID-19, en donde se reporta una tasa de mortalidad en cirugía vascular dramáticamente alta. La alta trombogenicidad de estos pacientes desalienta a someterlos a cualquier procedimiento de revascularización.⁴³

Al comparar pacientes sin COVID-19 de aquellos con COVID-19, Este último grupo presentó unos valores de marcadores inflamatorios significativamente superiores que la cohorte de pacientes sin COVID-19, así como una mayor mortalidad durante la hospitalización, lo que explicaría el estado protrombótico e inflamatorios del virus SARS-CoV-2.⁴⁶

2. 5 COVID-19 y evento cerebrovascular isquémico

En la última década se ha vuelto más notoria la transición en las causas más comunes de mortalidad a nivel mundial; de enfermedades transmisibles, maternas y nutricionales a enfermedades no transmisibles como el ictus. El ictus es actualmente la segunda causa más común de mortalidad a nivel mundial.⁴⁷

La incidencia del evento cerebro vascular isquémico comúnmente varía entre 1-3% en la mayoría de los estudios. Un estudio el cual presentó tiempo

control de 180 días previos al diagnóstico por infección por SARS-CoV-2 han demostrado que la incidencia de ictus isquémico en los 14 días tras el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 fue de 10 veces mayor que en el periodo de tiempo control. ⁴⁸

Disparidades entre pacientes COVID y no covid.

Las características epidemiológicas más destacadas en los estudios que comparan el evento cerebrovascular isquémico son: la edad de los pacientes, el calibre y localización de los vasos afectados y la severidad del caso. ^{49,50}

El grupo de edad más afectado por el evento cerebrovascular isquémico, es el de mayores de 65 años. Sin embargo, esa carga se comparte cada vez más con la población de adultos jóvenes. Un estudio comparo la incidencia de ictus en los años 90 con los reportes de la última década y revelo un aumento del 25% en la incidencia de ictus en la población de 20 a 64 años. ⁵¹

Debido a este cambio poblacional la mayoría de estudios presentan una edad media para la incidencia de ictus, muy por debajo de los 65 años, con algunos estudios llegando tan bajos como reportar una media de edad de 55 años. ⁵¹

Aunque la media de edad varia de estudio a estudio, al momento de compararse la población que ha sido infectada por el SARS-CoV-2 con la que no ha sido infectada, de manera universal se encuentra que el grupo afectado por el virus SARS-CoV-2 es menor. ⁴⁹⁻⁵¹

Desde que esto fue notado se sugirió que el mecanismo fisiopatológico que causa el ictus en los pacientes afectados por el SARS-CoV-2 no es el mismo

que en los pacientes no afectados por el SARS-CoV-2, inicialmente se propuso que el estado protrombótico evidenciado por la elevación de factor VIII, fibrinógeno y dímero D.⁵²

La información acumulada ha demostrado que las personas infectadas por el SARS-COV2 son más propensos a presentar oclusión de grandes vasos, afectación de múltiples territorios cerebrales y afectación de vasos que había sido infrecuente previo a la llegada de la pandemia por SARS-CoV-2.

Los grandes vasos incluyen: la carótida interna, los segmentos M1 y M2 de la arteria cerebral media y la arteria basilar. Dentro de los vasos afectados infrecuentemente se encuentran la arteria peri callosa o segmento V4 de la arteria vertebral ⁵⁰La severidad del caso se evaluó utilizando la escala de NIHSS. La media de puntaje en las personas afectadas por el SARS-CoV-2 fue de 19,5 puntos mayor que la media de personas no afectadas por el SARS-CoV-2 ⁵⁰

Fisiopatología

El SARS-CoV-2 es conocido por unirse inicialmente a la enzima convertidora de angiotensina 2. El mediador temprano más importante en la afectación cerebrovascular es la elevación de citoquinas inflamatorias, las cuales son necesarias para múltiples procesos en la isquemia cerebrovascular.⁵²

El sistema inmunitario se estimula secundario a la infección por SARS-CoV-2 llevando a una expansión clonal de linfocitos T antígeno específicos, lo que resulta en una mayor liberación de citoquinas proinflamatorias, citoquinas

como la interleucina-1, interleucina-18; pero con mayor importancia a nivel cerebrovascular el inflamosoma NLRP3⁵²

En pacientes con evento cerebrovascular se ha comprobado que el inflamosoma NLRP3 juega un rol importante en la aterogénesis cerebral, así como en la inestabilidad de las placas ateromatosas. La abundancia de macrófagos y mediadores inflamatorios produce inestabilidad en las placas ateromatosas.

Las placas ateromatosas de la carótida interna con características de una capa fina fibrosa, con núcleo lípido grande, sangrado intraplaca y la abundancia de macrófagos ya se han comprobado que están en alto riesgo de ruptura de placa⁵²

Manejo

El manejo centrado en evitar la activación del inflamosoma NLRP3 por lo que se está estudiando la utilización de colchicina como un inhibidor no específico del inflamosoma NLRP3. Las estatinas también han mostrado un beneficio potencial para los pacientes infectados por SARS-COV2 a través de intervención de esta vía.⁵² Experimentos en ratones han demostrado que la activación del inflamosoma NLRP3 puede ser revertida mediante la utilización de inmunoglobulina.⁵²

2.6 COVID-19 e infarto agudo de miocardio

La enfermedad cardiaca isquémica es actualmente la causa líder de muerte en el mundo y desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 su relación con los pacientes infectados por el virus ha sido evidente. De acuerdo a la cuarta definición universal de Infarto Agudo de Miocardio (IAM), se puede definir como injuria aguda al miocardio con evidencia clínica de isquemia aguda del miocardio⁴⁷

Disparidades entre pacientes COVID y no covid

Un estudio el cual presentó tiempo control de 180 días previos al diagnóstico por infección por SARS-CoV-2 han demostrado que la incidencia de IAM en los 14 días tras el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 fue de 5 veces mayor que en el periodo de tiempo control.⁴⁸

Fisiopatología

De acuerdo a la cuarta definición universal de IAM la fisiopatología involucrada puede ser de 5 tipos según el tipo de infarto que presente el paciente, dentro de la búsqueda nos enfocamos en el IAM tipo 1 e IAM tipo 2 ya que son los que están asociados al estado procoagulante y proinflamatorio observado en los pacientes afectados por el SARS-CoV-2⁵³

Entre los pacientes con enfermedad coronaria la evidencia sugiere que los infiltrados inflamatorios como las células T, macrófagos y neutrófilos, pueblan la placa ateromatosa llevándonos a: disrupción endotelial y

exposición de elementos protrombóticos como colágeno, FT, moléculas de adhesión plaquetaria los cuales juegan un rol en trombogénesis.

Ya que la mayoría de los pacientes ya se encuentran naturalmente en un estado proinflamatorio debido a sus enfermedades concomitantes al momento de ser afectados por el virus SARS-CoV-2 este se exacerba aún más y es especialmente verdadero en la población mayor de 60 años.⁵³

El IAM tipo 1 está relacionado a la inestabilidad de la placa aterosclerótica, llevando a trombosis coronaria e infarto subsecuente. El IAM tipo 2 se relaciona a algunas proteínas de adhesión y glicoproteínas que envuelven el virus se unen a la cadena beta de la hemoglobina. Esta asociación disminuye la hemoglobina sérica y consecuentemente lleva a hipoxemia 53

Manejo

Ya que no existen guías internacionales para el manejo de estos pacientes algunos paneles de expertos se han reunido para proponer el abordaje de estos casos. El enfoque se basa en quien debe recibir terapia fibrinolítica y quien una trombectomía mecánica⁵⁴

El consenso general a nivel mundial es de manejar a los pacientes sin inestabilidad hemodinámica con terapia fibrinolítica y si era exitosa dar alta a los pacientes y ser traídos de regreso para revascularización invasiva al momento de reportarse como negativos por COVID-19.⁵⁴

CAPÍTULO III. DISCUSIÓN

La enfermedad COVID-19, es una emergencia de salud a nivel internacional, representando un problema de salud pública a nivel mundial que ha venido a cambiar la vida de las personas. Otras infecciones que han provocado pandemias como el virus Influenza H1N1, han revelado la presencia de complicaciones tromboembólicas, no mayor que las actuales causadas por el SARS CoV-2, revelado por estudios anteriores.

Los pacientes con COVID-19, sufren de eventos trombóticos arteriales y venosos debido a la perpetuación de un estado de hipercoagulabilidad. El cual dicho fenómeno es llamado “COVID-19 con coagulopatía asociada” a inicios, se creía que el problema se englobaba en el sistema respiratorio; actualmente el sistema circulatorio es considerado como el componente principal de la fisiopatología de esta nueva enfermedad, que conduce a una trombosis generalizada, esto se ha demostrado a través de la clínica, estudios y alteraciones laboratoriales de los diferentes estudios.

Estos estudios señalan la importancia y capacidad que tienen el virus de afectar el sistema vascular. En Italia, el estudio histológico post mortem de los pacientes, presentaban, trombos en vasos arteriales <1 mm en el 87% de los casos.⁴ Así mismo las autopsias de Hamburgo, Alemania, 12 autopsias realizadas, la causa de muerte de cuatro de ellos fueron TEP masiva, otros tres reportan TEP en las extremidades inferiores.⁵ Demostrando que influye el estado pro trombótico producido por el SARS-CoV-2.

Las agresiones vasculares pueden limitarse a la microvasculatura pulmonar, a medida que avanza la enfermedad y, sobre todo, en aquellos pacientes críticos, lográndose ver afectación sistémica que culmina en una trombosis de órganos distantes y un síndrome de disfunción multiorgánica.¹⁹ Se debe considerar al endotelio un órgano clave en el COVID-19.

Fisiopatológicamente se explicó que el SARS-CoV-2 prolifera por la unión de la proteína S del virus a los receptores de ACE2 y la proteasa TMPRSS2, los cuales se encuentran en abundancia en el musculo liso vascular y son los encargados de la replicación viral a nivel local, para que luego se vuelva migratoria favoreciendo la entrada y proliferación del virus. Observándose estos receptores son elevados en los pacientes con COVID-19.⁸

Cumpliendo la triada de Virchow con estasis venosa que, junto con el estado protrombótico y la disfunción endotelial más los factores de riesgo sobreagregados del paciente suponen un alto riesgo de enfermedad tromboembólica. Así mismo la hipoxia secundaria a la neumonía contribuyen al desarrollo de complicaciones. Observándose con una alta prevalencia de COVID-19, 30% de hospitalizaciones.⁵⁰

Un registro de Covid-19 de los Estados Unidos las complicaciones trombóticas aparecieron en 2.6% de pacientes hospitalizados no críticamente enfermos y en 35.3% en pacientes hospitalizados críticamente enfermos.²⁰ El TEV es una complicación común e importante, para disminuir la mortalidad y evitar la complicación mejorando el pronóstico de los pacientes, se debe tener en cuenta que, a pesar de usar medidas antitrombóticas, existe un riesgo considerado, del desarrollo de cualquier complicación tromboembólica.

En diferentes estudios hablan de la prevalen en TEV, TVP o TEP en pacientes con COVID-19, podría llegar a ser hasta en 50% al inicio de la enfermedad, sin embargo, ahora que se conoce más de las patologías está a disminuido; el TEP de 31,3% a 18.9% y la TVP de un 19,8%, a 8%. Gracias a un mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, y se han implementado medidas individualizados en los pacientes.

La TVP, la tromboflebitis y la EP son complicaciones frecuentes de la actividad procoagulante de COVID-19 y pueden surgir independientemente de la gravedad de insuficiencia respiratoria; todos los distritos venosos pueden estar afectados, incluidas las arterias pulmonares, donde el elevado número y la distribución de las lesiones trombóticas, sin signos de TVP podrían indicar una trombosis primitiva más que una embolia.⁵¹

La tromboembolia pulmonar es la complicación, más común del COVID, sin embargo, no hay estudios que expliquen características clínicas y forma de comportarse de esta patología junto al SARS-CoV-2. Si bien es cierto la localización de los trombos surge en los vasos distales y no en los centrales, lo que podría explicar que debe de haber un mecanismo trombótico importante que nace en dicha región y que los coágulos no son migratorios.

El TEP en el COVID-19 muestra que es más frecuente en pacientes que ingresa a la unidad de cuidados intensivos, (24,7% vs 10,5% que no ingresaron en la UCI).⁴⁴ Sin embargo un estudio en donde se realizaron aleatoriamente de acuerdo a valores de Dímero D alterados, pruebas CT

angiografía Pulmonar, encontraron que los pacientes con COVID-19 manejados ambulatoriamente pueden desarrollar TEP.⁵⁶

Las ramas más distales son las afectadas; segmentarias con un 55%, lobular 30% y solo el 15% en las ramas principales, por lo que llevamos a que el mecanismo fisiopatológico, debe iniciarse in situ, donde está el trombo. El tiempo transcurrido para, que aparezcan esta complicación de TEP en el COVID-19 es a la segunda semana.^{43,56}

Los estudios nos hablan que la trombosis venosa profundo producido por COVID-19, se da en pacientes que se encuentra en la UCI; sin embargo, ya se han encontrado en pacientes con enfermedad moderada y leve; así mismo no hay reportes que se pueda presentar en pacientes asintomáticos: pudiendo hacer hincapié que esta complicación se presenta independiente el grado, extensión de la enfermedad y factores de riesgo, a pesar del uso de anticoagulantes siempre hay un riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas.

Existen escasos estudios de las complicaciones arteriales y la capacidad de generar coágulos debido a su asociación por la infección con el SARS -CoV-2, en comparación de pacientes que no tienen COVID-19 la tasa es mayor, en aquellos que padecen la enfermedad de COVID-19, así mismo al comparar con las complicaciones TEV esta tiene mayor mortalidad.

Un dato interesante en cuanto a la edad, es que las complicaciones arteriales en estudios reportan, que es más frecuente en jóvenes; que en personas de mayor edad.¹² Diferencia a aquellos con enfermedad venosa.

Estos afectan lugares atípicos, en diferentes ramas del mismo territorio arterial; en su mayoría se presentan con isquemias agudas infrapoplítea, los coágulos se evidencian por preponderancia en rama aortoiliaca.²² Otros lugares son la subclavia, carótida interna y la arteria mesentérica superior proximal donde ha sido común, según los diferentes estudios.

En autopsias realizadas en 2 hospitales se encontraron trombos en vasos arteriales <1 mm en 87%, de los cuales tenían afectación de más del 25% del tejido pulmonar. Estos hallazgos podrían explicar la hipoxemia severa que caracteriza al SDRA en pacientes con COVID-19; lo que explicaría que la presencia de trombos formado por plaquetas-fibrina en los vasos arteriales pequeños es compatible con la coagulopatía, y sea la explicación de la fisiopatología en el COVID-19.

CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

1. Se sintetizó de forma organizada la información relacionada con las complicaciones tromboembólicas en la infección por SARS-CoV-2 y se encontró que son variadas y pueden presentarse en cualquier etapa de la enfermedad. Estas complicaciones incrementan la morbimortalidad.
2. El estado pro inflamatorio y procoagulante causado por el virus SARS-CoV-2 es desencadenante directo de enfermedades trombóticas.
3. Los pacientes con la COVID-19 que presentan concomitantemente enfermedad tromboembólica, cursan con cuadros clínicos más graves y peores desenlaces clínicos.
4. La alta incidencia de eventos tromboembólicos sugiere un papel importante de la coagulopatía inducida por COVID-19. Se necesitan más estudios para investigar el mecanismo molecular y la incidencia clínica general de muerte relacionada con la COVID-19, así como posibles intervenciones terapéuticas para reducir la morbimortalidad asociada.

RECOMENDACIONES

1. Hasta el momento, no existe un consenso para el manejo de los pacientes con COVID-19 y enfermedad tromboembólica, por lo que se debería de crear un consenso internacional para disminuir incidencia y sus complicaciones.
2. Para prevenir cualquiera de las complicaciones producidas por la COVID-19, es necesario fomentar medidas para mantener un estilo de vida saludable; con un adecuado control de peso, realizar actividad física, no fumar, controlar adecuadamente factores de riesgo cardiovasculares (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia).

BIBLIOGRAFÍA

1. Covid-19 coronavirus pandemic [Internet]. worldometers.info. 2021 [citado 29 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
2. CEPREDENAC_SICA COVID-19 [Internet]. <https://plataforma.cepredenac.org/covid/2021> [citado 29 junio 2021].
3. Coronavirus COVID-19 En Honduras [Internet]. covid19honduras.org/. 2021 [citado 21 junio 2021]. Disponible en: <https://covid19honduras.org/>
4. Liu P, Blet A, Smith D, Li H. The Science Underlying COVID-19 19 Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020 Jul. 142 (1): 68-78.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
5. Dominguez L, Amador-Bedolla C. El origen de COVID-19: lo que se sabe, lo que se supone y (muy poquito) sobre las teorías de complot. *UNAM*. 2020; 31 (2): 3-11. DOI:[10.22201/fq.18708404e.2020.2.75461](https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2020.2.75461)
6. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system. *ELSERVIER*. 2008 Jul; 131 (6): 230-236. DOI: 10.1157/13124619
7. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, Et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-

- 19). *J Pathol.* 2020 Jul; 251 (3): 228-248. doi: 10.1002 / ruta.5471. Epub 2020 10 de junio.
8. Regulation of blood pressure by the type 1A angiotensin II receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92:3521-5.
9. Chen L, Hao G. The role of angiotensin-converting enzyme 2 in coronaviruses/influenza viruses and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2020; 116 (12): 1932-1936. doi:10.1093/cvr/cvaa093
10. Wang J, Saguner AM, An J, Ning Y, Yan Y, Li G. Dysfunctional coagulation in COVID-19: From Cell to bedside. *Adv Ther.* 2020; 37 (7) :3033-3039.
- <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01399-7>
11. Liu, Y.; Yang, Y.; Zhang, C.; Huang, F.; Wang, F.; Yuan, J.; Wang, Z.; Li, J.; Li, J.; eng, C.; et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China LifeSci.* **2020**; 63: 364–374.
12. Sardu S, Gambardella J, Morelli M, Wang X, Marfella R and Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. 2020. *Clin. Med.* 2020 May 11; 9 (5), 1417; doi:10.3390/jcm9051417.
13. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054–1062.

14. Nencioni A, Trzeciak S y Shapiro NI. La microcirculación como diana diagnóstica y terapéutica en la sepsis. *Pasante Emerg Med.* 2009; 4: 413-8. 56.
15. Boisrame-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V y Meziani F. Disfunción endotelial en la sepsis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013; 11: 150-60.
16. Tang, N.; Li, D.; Wang, X.; Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Thromb. Haemost.* **2020**; 4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
17. Lippi G, MD. Sanchis-Gomar, MD, PhD. Favaloro EJ, PhD. Carl J. Lavie, MD. Henry B, MD. Coronavirus Disease 2019–Associated Coagulopathy. *R Mayop.* 2020 October; 96 (1): 203-217. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.031>
18. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Distribución tisular de la proteína ACE2, el receptor funcional del coronavirus del SARS. Afiprimero paso para comprender la patogenia del SARS. *J Pathol.* 2004 Jun; 203 (2): 631-637.
19. Lippi G, Franchini M, Targher G. Formación de trombos arteriales en enfermedades cardiovasculares. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8 (9): 502-512
20. Van Hinsbergh VW. Endotelio y papel en la regulación de la coagulación y enflammation. *Semin Immunopathol.* 2012; 34 (1): 93-106.
21. Yau JW, Teoh H, Verma S. Control de la trombosis por células endoteliales. *Trastorno cardiovascular de BMC.* 2015; 15: 130

22. Roncati L, Ligabue G, Nasillo V, et al. Una prueba de evidencia que apoya la inmunotrombosis anormal en el COVID19 grave: aumento de los núcleos de megacariocitos desnudos en la médula ósea y los pulmones de pacientes críticamente enfermos. *Plaquetas*. 2020; 31 (8): 1085-1089.
23. Dixon JT, Gozal E, Roberts AM. Disfunción vascular mediada por plaquetas durante una lesión pulmonar aguda. *Arch Physiol Biochem*. 2012; 118 (2): 72-82.
24. Grover SP, Mackman N. Factor tisular: un mediador esencial de la hemostasia y desencadenante de la trombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38 (4): 709-725
25. Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1): un factor clave de enlacefibrinólisis y condiciones subclínicas y clínicas relacionadas con la edad. *Cardiovasc Ther*. 2010; 28 (5): e72-91.
26. Zhang Y, Xiao M, Zhang S y col. Coagulopatía y anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (17): 38.
27. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. El síndrome antifosfolípido: de la fisiopatología al tratamiento. *Clin Exp Med*. 2017; 17 (3): 257-267
28. Harzallah I, Deblquis A, Drenou B. El anticoagulante lúpico es frecuente en pacientes con COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (8): 2064-2065.

29. Birgit Linnemann B, Grebe M, Klamroth R, Müller O, Schellong S, Lichtenberg M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) - a position paper of the German Society of Angiology (DGA). *Vasa*. 2020 Jun; 49 (4): 259-263.
30. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos con UCI con covid-19. *Thromb Res*. 2020; 191: 145-147
31. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N. Incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con covid -19. *J Thromb Haemost*. 2020
32. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalencia de tromboembolismo venoso en pacientes con neumonía grave por coronavirus nuevo. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1421-1424
33. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere- Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Angles -Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F, Grupo CT. Alto riesgo de trombosis en pacientes con infección severa por sars-cov-2: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico. *Med de cuidados intensivos*. 2020; 46: 1089-1098

34. Lu, Y., Pan, L., Zhang, W.-W., Cheng, F., Hu, S.-S., Zhang, X. y Jiang, H. (2020). Un metaanálisis de la incidencia de eventos tromboembólicos venosos y el impacto de la anticoagulación en la mortalidad en pacientes con COVID-19. *Revista Internacional de Enfermedades Infecciosas*. doi: 10.1016 /j. ijid.2020.08.023
35. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*, 2020); 18:1743–1746. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14869>
36. Middeldorp S, Coppens M, Van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Augst; 18(8): 1995–2002.
37. Cha S.I., Choi K.J., Shin K.M., Lim J.K., Yoo S.S., Lee J. Clinical characteristics of pulmonary embolism with concomitant pneumonia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016; 27:281–286
38. Benalcázar JF, Tipantaxi-Flores SS, Benítez MA. SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. No todo es nuevo. o. *Angiología* 2020; 72 (6): 286-297.
39. Ciceri f, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al.. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15; 22 (2): 95-97.

40. Marone EM, Rinaldi LF. Aumento de la trombosis venosa profunda en pacientes afectados por COVID-19: datos preliminares y posibles explicaciones. *Transtorno linfático venoso de J Vasc Surg.* 2020 julio; 8 (4): 694–695.
41. Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN, Arya S., Park PK, Wakefield TW La anticoagulación sistémica empírica se asocia con una disminución de la tromboembolia venosa en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por influenza A H1N1 en estado crítico. *Trastorno linfático venoso de J Vasc Surg.* 2019; 7: 317–324.
42. Rey, J. R., Caro-Codón, J., Poveda Pineda, D., Merino, J. L., Iniesta, Á. M., & López-Sendón, J. L. (2020). Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19. 2020. *Revista Española de Cardiología.* 2021 Jan; 74(1): 116.
43. Gómez-Arbeláez, D., Ansuátegui, M., Ibarra, G., García, A., Comanges Yéboles, A., Cases, C., et al. Complicaciones trombóticas arteriales en pacientes COVID-19. 2021; 73 (3): 32-139
44. Mestres, G., Puigmacià, R., Blanco, C., Yugueros, X., Esturrica, M., Rimbau, V. Risk of peripheral arterial thrombosis in COVID-19. *J Vasc Surg.* 2020 Aug; 72(2): 756–757.
45. Carranza, M., Salazar, DE., Troya, J., Alcázar, R., Peña, C., Aragón, E., et al. Aortic thrombus in patients with severe COVID-19: review of three cases. *J Thromb Haemost.* 2020:

46. Lodigiani C, Iapichino G, Carezzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9 - 14.
47. The top 10 causes of death [Internet]. Who.int. 2021 [cited 12 July 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
48. Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, Lassen M, Skaarup K, Jensen J et al. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2020;142(21):2080-2082.
49. Vogrig A, Gigli G, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neuroscience Letters.* 2021;743:135564.
50. Akhtar N, Abid F, Kamran S, Singh R, Imam Y, AlJerdi S et al. Characteristics and Comparison of 32 COVID-19 and Non-COVID-19 Ischemic Strokes and Historical Stroke Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2021;30(1):105435.
51. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Seminars in Neurology.* 2018;38(02):208-211.
52. Wijeratne T, Gillard Crewther S, Sales C, Karimi L. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception—A Systematic Review. *Frontiers in Neurology.* 2021;11.

53. Fatima S, Bukhari S, Pacella J. The cardiovascular implications of COVID-19: A Comprehensive Review. *Medical Research Archives*. 2020;8(5).
54. Tsai M, Lee I, Kung C. Dilemmas in managing acute myocardial infarction during Covid-19 pandemic. *Biomedical Journal*. 2021
55. Levolger S, Bokkers R, Wille J, Kropman R, Vries JP. Arterial thrombotic complications in Covid-19 patients. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2020 Sep; 6 (3): 454–459. doi: 10.1016 / j. jvscit.2020.06.012
56. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two centre descriptive study. *The Lancet*. 2020 Oct 01; 20 (10): 1135-1140. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-)