

Enfermedad de células falciformes y COVID-19: alteraciones microvasculares e inflamación

Sickle cell disease and COVID-19: microvascular alterations and inflammation

Olga M Agramonte Llanes^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0880-9149>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia (rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción. La drepanocitosis o enfermedad de células falciformes es una hemoglobinopatía hereditaria, grave, inflamatoria, crónica, sistémica y trombofílica. Sus manifestaciones clínicas principales son las crisis vasclusivas y la hemólisis, ambas constituyen factores que desencadenan daño vascular irreversible, por el efecto crónico subclínico permanente. La infección por SARS-COV-2 ha mostrado una actividad inflamatoria exagerada con tormenta de citoquinas inflamatorias y presencia de alteraciones de la hemostasia que confieren un pronóstico desfavorable a los pacientes que la padecen.

Objetivo: Relacionar los mecanismos fisiopatológicos de la vasculopatía (inflamación, inmunidad e hipercoagulabilidad) de la drepanocitosis con los mecanismos fisiopatológicos de la infección por SARS-COV-2.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, a través del sitio web Scielo, Pubmed, Cochrane y el motor de búsqueda Google académico, de artículos publicados en los últimos 10 años, con análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información: El daño de reperfusión que ocurre a nivel del endotelio vascular en los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis; el aumento de las moléculas de adhesión, los desordenes del mecanismo de la

hemostasia y los trastornos inmunológicos propios de la enfermedad, conforman un mecanismo complejo que predispone a complicaciones graves en el paciente enfermo con COVID-19, especialmente aquellos que han presentado complicaciones respiratorias previamente.

Conclusiones: La drepanocitosis y la infección por SARS-COV-2 producen activación de los mecanismos de la inflamación y trastornos de la inmunidad con vasculopatía y mal pronóstico en el paciente que las padece.

Palabras clave: drepanocitosis; vasculopatía; inflamación; inmunidad; SARS-COV-2; COVID-19

ABSTRACT

Introduction. Sickle cell disease is a severe systemic chronic inflammatory thrombophilic hemoglobinopathy that is transmitted autosomal recessively and occurs secondary to the substitution of glutamic acid for valine at position 6 of the beta chain of hemoglobin. Its main clinical manifestations are vasoocclusive crises and hemolysis; both are factors that trigger irreversible vascular damage, due to the permanent chronic subclinical effect. SARS-COV-2 infection has shown an exaggerated inflammatory activity with an inflammatory cytokine storm and the presence of hemostasis disorders that give an unfavorable prognosis to patients who suffer from it.

Objective: To relate the pathophysiological mechanisms of vasculopathy (inflammation, immunity and hypercoagulability) of sickle cell disease with the pathophysiological mechanisms of SARS-COV-2infection.

Methods: A review of the literature in English and Spanish was carried out, through the Scielo, Pubmed, Cochrane website and the Google academic search engine, of articles published in the last 10 years, with analysis and summary of the bibliography revised.

Analysis and synthesis of information: The reperfusion injury that occurs at the vascular endothelium level in patients diagnosed with sickle cell disease; the increase in adhesion molecules, the disorders of the hemostasis mechanism and the immunological disorders of the disease, make up a complex mechanism that predisposes to severe complications in the patient with COVID-19, especially in those who have presented complications previously respiratory. **Conclusions:**

Sickle cell disease and SARS-COV-2 infection cause activation of the mechanisms of inflammation and immunity disorders with vasculopathy and poor prognosis in the patient who suffers from them.

Keywords: sickle cell disease; vascular disease; inflammation; immunity; SARS-COV-2; COVID-19

Recibido: 13/07/2020

Aceptado: 29/07/2020

INTRODUCCION

La enfermedad de células falciformes o drepanocitosis ha sido caracterizada como un trastorno molecular de la síntesis de la hemoglobina, con afectación de un único aminoácido, que conduce a polimerización anormal, alteración de la membrana de los eritrocitos, rigidez y posterior hemólisis. Todo esto causa un flujo sanguíneo microvascular pobre, con isquemia secundaria e infarto de tejidos. También se ha demostrado alteración de la función de los vasos sanguíneos, que implica un tono vascular anormal y un endotelio adhesivo activado, denominado vasculopatía de la drepanocitosis. Estas anormalidades vasculopáticas son atribuibles a vías que involucran defectos asociados al hemólisis en relación con la biodisponibilidad de óxido nítrico, estrés oxidativo, lesión por isquemia-reperfusión, activación hemostática, leucocitos y plaquetas. La vasculopatía de la enfermedad de células falciformes se ha implicado en el desarrollo de hipertensión pulmonar, accidente cerebrovascular, úlceras en las piernas y priapismo, particularmente asociado con la gravedad del hemólisis. La vasculopatía es determinante en la disfunción crónica de órganos en pacientes con anemia falciforme. ^(1,2)

La disfunción crónica de órganos modifica no solo la función, sino que también provoca la repetición de eventos clínicos y predispone a infecciones a repetición. Los trastornos de la inmunidad en estos pacientes son a expensas de la asplenia funcional y otros componentes del sistema inmune como el complemento. ⁽³⁾ La infección por virus SARS-COV-2, que da lugar a la COVID-19, muestra alteraciones

de la inmunidad de forma grave con expresión clínica y de laboratorio de hipercoagulabilidad y trastornos de la microvasculatura e inflamación, por lo que es objetivo de este trabajo relacionar los mecanismos fisiopatológicos de la vasculopatía (inflamación, inmunidad e hipercoagulabilidad) de la drepanocitosis con los mecanismos fisiopatológicos de la infección por SARS-COV-2.

MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, a través del sitio web Scielo, Pubmed, Cochrane y el motor de búsqueda Google académico, de artículos publicados en los últimos 10 años, con análisis y resumen de la bibliografía revisada.

DESARROLLO

La drepanocitosis es como un síndrome que engloba a todas las anemias hemolíticas de causa hereditaria, debido a la presencia de la hemoglobina S, con expresión clínica en el homocigótico (SS) y doble heterocigótico (SC, S β^{tal}); grave por las manifestaciones clínicas que comprometen la vida; inflamatoria, crónica, sistémica y trombofílica adquirida. El drepanocito no es el único causante de la vasoclusión que produce lesión directa del tejido e inflamación, lo que conduce de forma directa a cambios fisiológicos complejos, sino que existe participación de otros mecanismos entre los cuales se encuentran, además de la vasoclusión: la anemia secundaria al hemólisis; la activación de los mediadores de la inflamación; la hipercoagulabilidad; el aumento del estrés oxidativo y la alteración del metabolismo de la arginina. Esta vasculopatía se asocia a deficiencias nutricionales con detrimento de micronutrientes y repercusión deletérea en el metabolismo de forma general. (1-4,6)

Se conoce que secundario a la desoxigenación, la hemoglobina S insoluble sufre un proceso de polimerización, con agregación de polímeros en fibras de tubulina que hacen que el hematíe se deforme hasta llegar a su estructura final de drepanocito o célula falciforme, como también se conoce. Debido a su forma rígida, las células son propensas a quedar atrapadas en la microcirculación, mientras que los tejidos localizados por debajo de esta oclusión, se ven privados del flujo sanguíneo y oxigenación, con daño isquémico. La deprivación del flujo

sanguíneo a su vez conduce a necrosis tisular o lesión por reperfusión. Las células falciformes también son propensas a la deshidratación debido a anomalías en el canal Gardos. Estas células se caracterizan por la activación anormal de las vías de señalización intracelular y tienen menos contenido de óxido nítrico, de trifosfato de adenosina y menor capacidad antioxidante. Como resultado, muchos de los componentes celulares pueden mostrar daño oxidativo. El daño de las proteínas de la membrana celular y la agregación de proteínas a lo largo de la superficie interna de la membrana plasmática, pueden conducir a anomalías intracelulares en la superficie de los glóbulos rojos; estos cambios conducen finalmente a un aumento de la exposición a fosfatidilserina y a la formación de micropartículas que permiten la actividad procoagulante por parte de los glóbulos rojos. (7-9)

Con la hemólisis, la hemoglobina libre se libera en el plasma, actuando como un eliminador de óxido nítrico. Debido a que la actividad arginasa-1, necesaria para la producción de óxido nítrico, es menor en la célula falciforme que en la célula roja normal, el óxido nítrico no se puede sintetizar fácilmente *de novo*, especialmente en individuos que tienden a hemolizar de forma intensa. Otro resultado de la hemólisis es la formación de especies reactivas de oxígeno por reacciones que involucran a la hemoglobina libre. (10-12)

Además, se produce desregulación del microácido desoxirribonucleico (ARN) en el drepanocito por medio de pequeñas moléculas de ARN no codificantes que silencian el ARN lo que da lugar a desregulación postranscripcional de la expresión génica. Por lo tanto, la expresión génica es anormal durante la eritropoyesis. (13,14)

Otro de los mecanismos involucrados en la reología de la drepanocitosis son las propiedades adhesivas anormales del eritrocito falciforme, que pueden conducir a la activación de receptores de adhesión, tales como las moléculas de adhesión intercelular. De manera similar, la molécula de adhesión de células basales de glicoproteína (Lu/BCAM), la cual es una molécula de adhesión transmembrana que se encuentra en el endotelio vascular, interactúa con la integrina alfa 4 beta 1 ($\alpha 4\beta 1$) expresada en células falciformes, que median su adhesión al endotelio. (15,16) El resultado son interacciones anormales entre glóbulos rojos, leucocitos, plaquetas, endotelio y proteínas de la matriz extracelular. Tales interacciones anormales de célula a célula conducen a un proceso constante de

interacciones adherentes, lo que impulsa la expresión en células endoteliales de proteínas procoagulantes. La proteína quinasa activada por mitógeno ERK 1/2 y la quinasa responsable de su activación, MEK1/2, se activan constitutivamente en los eritrocitos falciformes, lo que conduce a una mayor adhesión. La selectinas E y P se regulan positivamente en la enfermedad de células falciformes y también median la adhesión de glóbulos rojos, lo que se ha correlacionado con una mayor gravedad de la enfermedad.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Además de estos cambios, la célula que contiene hemoglobina falciforme es más rígida de lo que estaría en circulación un glóbulo rojo normal. Esta deformación persiste incluso cuando ocurre la reversibilidad del hematíe y la célula ha asumido una forma ovoide aparentemente normal. Los eritrocitos que contienen hemoglobina falciforme morfológicamente normal, son tan propensos a la adherencia como las células falciformes irreversibles. El incremento de la adhesividad no solo ocurre en los reticulocitos sino también en los neutrófilos, los monocitos y las plaquetas, además de otras proteínas de adhesión endotelial como la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), la E-selectina y la P-selectina, otras proteínas plasmáticas que actúan como intermediarios de la adhesión, como el fibrinógeno, factor von Willebrand, trombospondina, confieren altos valores de hipercoagulabilidad. etc.^(21,22)

Cuando el hematíe falciforme se expone a situaciones de estrés celular como las infecciones, la deshidratación, los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, el embarazo, etc. se desencadena también el mecanismo de inflamación, clave para el inicio de la vasoclusión, aun en estado estacionario; donde los leucocitos y las plaquetas son activados y los marcadores de inflamación están elevados.⁽²³⁾ La hemólisis permanente y el efecto de los depósitos de hierro a nivel endotelial tienen también una implicación importante. Múltiples citocinas inflamatorias, como la interleucina (IL)-10, IL-4, la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1 α) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) están elevados; mientras que otras como la LFA-1 y VLA-4 de células mononucleares y VLA-4 de neutrofilos en estado basal están disminuidas; comportándose de manera diferente ICAM-1 (CD54), CD34 y VCAM-1 (CD106) que aumentan en las crisis.^(24,25)

La enzima 5-lipoxigenasa sintetasa de leucotrienos activa a las células monocíticas y endoteliales, y se incrementa la producción de leucotrienos en estado estacionario, en la medida en que niveles elevados se correlacionan con una tasa más alta de eventos dolorosos.⁽²⁶⁾ Las células T asesinas naturales invariantes (iNK-T) también se activan, se producen en mayor número y son de gran importancia, al intervenir en la patogénesis de la lesión por isquemia/reperfusión en la enfermedad de células falciformes.^(17, 27)

Si bien los procesos vasoclusivos subclínicos ocurren constantemente en la microcirculación de los enfermos con enfermedad de células falciformes, las crisis vasoclusivas aguda (CVO) constituyen eventos episódicos que causan dolor extremo; generalmente localizado en los huesos y las articulaciones, que a menudo conduce a la hospitalización para el tratamiento del dolor.⁽²⁸⁾ Los recuentos de leucocitos se han informado constantemente como elevados por encima del valor basal al ingreso hospitalario de pacientes por eventos de dolor agudo y los estudios *in vitro* han demostrado que los neutrófilos de pacientes hospitalizados durante eventos de dolor presentan indicaciones de mayor activación y son más adherentes.⁽²⁹⁻³⁰⁾ Además, la actividad elevada de mieloperoxidasa y los niveles circulantes de macropartículas (MP) de neutrófilos se asocian con los eventos vasoclusivos agudos, lo que indica que se produce una intensificación de los procesos inflamatorios en el momento del inicio de las CVO.^(31,32) Las algunas moléculas inflamatorias, que están elevadas durante el estado estacionario en la drepanocitosis, están aún más elevadas durante la CVO aguda, incluidas las citocinas CD40L, IL-6 e IL-18 y la quimiocina IL-8 (CXCL8), las proteínas de fase aguda, como la sustancia P, proteína C-reactiva y la pentraxina-3 y el quimioatrayente lipídico, leucotrieno B4 (LTB4) se encuentran aumentadas en los eventos vasoclusivos agudos. Por el contrario, pueden producirse alteraciones en las moléculas antiinflamatorias como IL-10, que se observa significativamente disminuido en la CVO en comparación con los niveles encontrados en individuos enfermos en estado basal; mientras que IL-4 se ha reportado con aumento en CVO, posiblemente como reflejo de los cambios en las relaciones de células T CD4+: CD8+.^(4, 23, 25,35)

Se ha sugerido que la enzima lactato deshidrogenasa es un predictor de la gravedad aguda de CVO y el hemo libre plasmático también aumenta durante la

CVO, lo que indica que los procesos hemolíticos exacerbados pueden estar asociados con estos eventos. Por lo tanto, dada la implicación que tiene la inflamación para impulsar el inicio y la propagación de los procesos vasoclusivos, es razonable suponer que los procesos inflamatorios pueden ser el desencadenante de estas CVO dolorosas agudas, de hecho, en modelos animales, la administración de TNF α , el quimioatrayente neutrófilo CXCL1, el lipopolisacárido (LPS) o la exposición a la hipoxia y la re-oxigenación inducen respuestas inflamatorias graves que culminan en vasoclusión experimental. Sin embargo, a pesar de los importantes datos disponibles que demuestran la generación adicional de una gran cantidad de moléculas inflamatorias en la circulación de pacientes con drepanocitosis, que experimentan un episodio doloroso agudo, es necesario disponer de un marcador inflamatorio importante que pueda ser indicativo de un evento agudo inminente o proporcionar un objetivo específico para la reversión farmacológica del estado vasoclusivo en pacientes con CVO graves.^(36, 37)

Los enfermos con drepanocitosis, en particular los niños, son muy susceptibles a las infecciones bacterianas debido a la asplenia funcional. La profilaxis con la penicilina y el uso de vacunas contra diferentes agentes patógenos, en la mayoría de los niños con drepanocitosis, ha reducido drásticamente la incidencia de infecciones graves en estos pacientes; sin embargo, se plantea que las infecciones son desencadenantes importantes de respuestas inflamatorias en la población con drepanocitosis debido a una mayor activación de neutrófilos y liberación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) que pueden agravar procesos inflamatorios y desencadenar vías de inmunidad innatas.^(38,39)

Inmunopatogenesis inflamatoria del SARS-CoV-2

La infección por SARS-CoV-2 así como la consiguiente enfermedad devenida en pandemia COVID-19 y la destrucción de las células pulmonares como diana celular principal de esta afección, desencadena una respuesta inmune local, reclutando macrófagos y monocitos que responden a la infección, liberan citocinas y preparan respuestas inmunes adaptativas de células T y B. En la mayoría de los casos, este proceso es capaz de resolver la infección. Sin embargo, en algunos casos, se produce una respuesta inmune disfuncional, que puede causar una grave

enfermedad pulmonar e incluso sistémica. Los virus citopáticos, incluido el SARS-CoV-2, ⁽⁴⁰⁾ inducen la muerte y lesiones de células y tejidos infectados como parte del ciclo replicativo del virus. La infección viral y la replicación en las células epiteliales de las vías respiratorias pueden causar altos niveles de piroptosis ligada al virus con fuga vascular asociada, como se observa en pacientes infectados con SARS-CoV-2. ^(41,42) La piroptosis es una forma altamente inflamatoria de muerte celular programada que se observa comúnmente con virus citopáticos.⁽⁴³⁾ Este es un posible desencadenante de la posterior respuesta inflamatoria. ⁽⁴⁴⁾

La IL-1 β , una citocina importante liberada durante la piroptosis, se eleva durante la infección por SARS-CoV-2. Utiliza una variedad de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), las células epiteliales y los macrófagos alveolares detectan los PAMP, como el ARN viral y los patrones moleculares asociados a daños (DAMP), incluidos ATP y ADN. Se produce una ola de inflamación local, que implica un aumento de la secreción de las citocinas proinflamatorias y las quimiocinas IL-6, IFN γ , MCP1 e IP-10 en la sangre de los pacientes afectados. ^(45,46) Estas citocinas son indicadores de una respuesta polarizada de células T auxiliares 1 (TH1), que es paralela a las observaciones hechas para SARS-CoV y MERS-CoV, enfermedades producidas por otros tipos de coronavirus. La secreción de tales citocinas y quimiocinas atrae a las células inmunes de la sangre al sitio infectado, en particular a los monocitos y linfocitos T, pero no a los neutrófilos. ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ El reclutamiento pulmonar de las células inmunes de la sangre y la infiltración de linfocitos en las vías respiratorias pueden explicar la linfopenia y el aumento de la relación neutrófilos-linfocitos observados en alrededor del 80 % de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. En la mayoría de los individuos, las células reclutadas eliminan la infección en el pulmón, la respuesta inmune disminuye y los pacientes se recuperan. Sin embargo, en algunos pacientes, se produce una respuesta inmune disfuncional, que desencadena una tormenta de citoquinas que media la inflamación pulmonar generalizada. ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾

Los pacientes con COVID-19 grave, que requieren cuidados intensivos en hospitales, exhiben niveles plasmáticos más altos de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP1 α) y TNF. Los niveles de IL-6 en estos pacientes continúan aumentando con el tiempo y son relativamente

más elevados en los que posteriormente fallecen que en los sobrevivientes. En particular, existe una población de macrófagos FCN1 + altamente inflamatoria derivada de monocitos en el líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con COVID-19 grave. (45, 53,54)

Además, los pacientes con enfermedad grave muestran un porcentaje significativamente mayor de monocitos inflamatorios CD14+ CD16+ en sangre periférica que los pacientes con enfermedad leve. Estas células secretan citoquinas inflamatorias que contribuyen a la tormenta de citoquinas, incluidas MCP1, IP-10 y MIP1 α . Los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 subvierte las respuestas de citoquinas antivirales innatas del cuerpo se mantienen en estudio, pero la investigación sobre el SARS-CoV muestra que múltiples proteínas virales estructurales y no estructurales antagonizan. (55,52)

El antagonismo ocurre en varias etapas de la vía de señalización de interferón, incluso al evitar el reconocimiento de PRR del ARN viral, (56-58) previene la señalización de PRR a través del complejo TBK1/inhibidor de factor nuclear - subunidad κ B quinasa- ϵ (IKK ϵ), TRAF3 e IRF3 (factores reguladores de la familia de interferón), (56,59) la señalización de interferón a través de STAT1(familia de proteínas que activan la transcripción); (60) promueve la degradación del ARNm del huésped e inhibe la traducción de la proteína del huésped. (61) Es probable que al menos algunas de estas vías se conserven en la infección por SARS-CoV-2. Los antagonismos de la respuesta al interferón ayudan a la replicación viral, lo que resulta en una mayor liberación de productos de piroptosis que pueden inducir respuestas inflamatorias aberrantes.

La infiltración celular inflamatoria sin restricción puede mediar el daño en el pulmón a través de la secreción excesiva de proteasas y especies reactivas de oxígeno, además del daño directo resultante del virus. Juntos, estos resultan en daño alveolar difuso, incluyendo descamación de células alveolares, formación de membrana hialina y edema pulmonar, (48, 49) que limita la eficiencia del intercambio de gases en el pulmón con hipoxemia secundaria siendo este más vulnerable a las infecciones secundarias. Además del daño local, la tormenta de citoquinas también tiene efectos de onda en todo el cuerpo. Niveles elevados de citoquinas como el TNF puede causar shock séptico y falla multiorgánica. Estos

pueden provocar daño miocárdico e insuficiencia circulatoria observada en algunos pacientes.⁽⁶²⁾

Los pacientes mayores de 60 años infectados y aquellos con comorbilidades son más propensos a desarrollar una respuesta inmune muy disfuncional que causa enfermedad y también no logra erradicar con éxito el patógeno, lo que puede estar en relación con la presencia de un microambiente pulmonar envejecido que causa la maduración alterada de las células dendríticas, la migración linfoidea otros órganos y, por tanto, la activación defectuosa de células T.⁽⁶³⁾ En contraste, en los niños existe la tendencia a no desarrollar una enfermedad grave a pesar de ser capaz de experimentar altos títulos virales.⁽⁶⁴⁾ En todos los grupos de edad menores de 18 años, más del 50 % de los niños experimentaron síntomas leves o fueron asintomáticos, con menos del 6 % de niños que desarrollaron síntomas graves.⁽⁶⁵⁾

Por lo tanto, si bien los estudios mencionados representan avances importantes, una imagen crítica completa de los factores inmunes del huésped que subyacen en el desarrollo de respuestas inflamatorias más graves en algunos pacientes, permanece sin definir. Es controversial si la persistencia del virus es necesaria para conducir el daño continuo. El mayor pico de los títulos virales en las muestras del tracto respiratorio puede ocurrir incluso antes de la aparición de síntomas de neumonía en el SARS-CoV e infecciones por SARS-CoV-2,^(67, 68) aunque un gran estudio de cohorte retrospectivo mostró que el ARN viral era detectable en no sobrevivientes hasta el momento de la muerte, lo que sugiere una correlación entre la persistencia del virus y el deficiente resultado de la enfermedad.⁽⁵⁴⁾

Como el ARN viral puede persistir, incluso después de una infección activa, y no es representativo de la infectividad del virus, se especula si la mala evolución de la enfermedad se debe directamente a grandes cantidades de partículas infecciosas.

Además, estudios anteriores de SARS-CoV encontraron que el virus puede infectar otros objetivos además de las células pulmonares. En particular, se encontró virus en linfocitos T, macrófagos y células dendríticas derivadas de monocitos. La destrucción directa de los linfocitos por el virus podría contribuir a la linfopenia observada en los pacientes. La infección viral en las células

inmunes, como los monocitos y los macrófagos, puede provocar la producción de citoquinas aberrantes, incluso si la infección viral no es productiva. El grado en que el SARS-CoV-2 afecta a estas células sigue sin estar bien definido.⁽⁶⁹⁻⁷³⁾

La OMS declaró la infección por SARSCoV- 2 como pandemia y se ha reportado que el 15-20 % de los enfermos desarrollan enfermedades respiratorias graves. En los pacientes con drepanocitosis, la COVID-19 puede potencialmente causar graves complicaciones pulmonares como síndrome torácico agudo complicado o no y desencadenar CVO dolorosas, similarmente a como ocurre con otras infecciones virales.^(53, 74,75)

El reporte de pacientes con drepanocitosis y otras enfermedades hematológicas, infectados por COVID-19 en nuestro país es escaso hasta el momento; solamente 2 pacientes, uno de los cuales resultó ser una paciente en edad pediátrica con drepanocitosis y evolución satisfactoria, pero aun cuando se describe una evolución desfavorable en los pacientes con comorbilidades asociadas, no se ha reportado ningún fallecido.

Si se tiene en cuenta que también estos pacientes tienen condiciones vasculares desfavorables y desarrollan estados de hiperviscosidad, con aumento de las moléculas de adhesión y lesión vascular secundaria, así como hipercoagulabilidad, que conduce a empeoramiento de su evolución clínica y muerte; los pacientes que tienen antecedentes de compromiso respiratorio frecuentes en forma de síndrome torácico agudo, con secuela de fibrosis pulmonar, son los más propensos a tener mayores complicaciones, máxime que la hipoxigenación contribuye a la posterior isquemia e infarto pulmonar. La infección por COVID-19 es capaz de desencadenar el mecanismo de la inflamación con liberación de citoquinas proinflamatorias y adhesivas, lo que coincide también en los pacientes con drepanocitosis, en niveles mucho mayor que los que habitualmente exhibe el endotelio previamente dañado de estos pacientes, incrementando el año de reperfusión y activando el mecanismo de la hemostasia como parte insoluble de esta triada de componentes del complejo mecanismo inflamación, vasculopatía e hipercoagulabilidad.

El daño por reperfusión que ocurre a nivel del endotelio vascular en los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis denominada vasculopatía de la drepanocitosis; la inflamación, los trastornos inmunológicos propios de la

enfermedad, conforman un mecanismo complejo que predispone a complicaciones graves en el paciente enfermo con COVID-19; sobre todo en aquellos que han presentado complicaciones respiratorias previamente como síndrome torácico agudo frecuente. La profilaxis de la infección en estos pacientes es el estándar de oro, para evitar que esta triada de componentes logren la activación a niveles elevados y causen alta mortalidad en este grupo de pacientes vulnerables.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol. Annu Rev Pathol.* 2019 Jan; 14: 263-92.
2. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest.* 2017 Mar; 127(3): 750-60.
3. Habara A, Steinberg MH. Minireview: Genetic basis of heterogeneity and severity in sickle cell disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016 Apr; 241(7): 689-96.
4. Conran N, Belcher JD. Inflammation in Sickle Cell Disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018; 68(2-3): 263-99. doi: <https://10.3233/CH-189012>.
5. Noubouossie D, Key NS, Kenneth I. Ataga. Coagulation Abnormalities of Sickle Cell Disease: Relationship with Clinical Outcomes and the Effect of Disease Modifying Therapies. *Blood Rev.* 2016 Jul; 30(4): 245-56.
6. Khan SA, Damanhour G, Ali A, Khan SA, Khan A, Bakillah A, et al. Precipitating factors and targeted therapies in combating the perils of sickle cell disease-A special nutritional consideration. *Nutr Metab.* 2016 Aug; 13: 50.
7. Nagalla S, Ballas SA, Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group. Drugs for preventing red blood cell dehydration in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct; 2018(10): CD003426.
8. Ballas SA, Connes P, Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Rheological properties of sickle erythrocytes in patients with sickle cell anemia: the effect of hydroxyurea, fetal hemoglobin and α -thalassaemia. *Eur J Haematol.* 2018 Dec; 101(6): 798-803.
9. Voskou S, Aslan M, Fanis P, Phylactides M, Kleanthous M. Oxidative stress in β -thalassaemia and sickle cell disease. *Redox Biol.* 2015 Dec; 6: 226-39.

10. Ataga K, Desai PC. Advances in new drug therapies for the management of sickle cell disease. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018; 6(5): 329-43.
11. Hsu LL, Champion HC, Campbell-Lee SA, Bivalacqua TJ, Mancini EA, Diwan BA, et al. Hemolysis in sickle cell mice causes pulmonary hypertension due to global impairment in nitric oxide bioavailability. *Blood*. 2007 Apr; 109(7): 3088-98.
12. Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in Sickle Cell Disease: Biology, Pathophysiology, Genetics, Translational Medicine and New Research Directions. *Am J Hematol*. 2009 Sept; 84(9): 618-25.
13. Chen SY, Wang Y, Telen MJ, Chi JT. The genomic analysis of erythrocyte microRNA expression in sickle cell diseases. *PLoS One*. 2008 Jun; 3(6):e2360.
14. Shiu YT, Udden MM, McIntire LV. Perfusion with sickle erythrocytes up-regulates ICAM-1 and VCAM-1 gene expression in cultured human endothelial cells. *Blood*. 2000 May;95(10):3232-41.
15. El Nemer W, Colin Y, Le Van Kim C. Role of Lu/BCAM glycoproteins in red cell diseases. *Transfus Clin Biol*. 2010 Sep; 17(3):143-7.
16. El Nemer W, Wautier MP, Rahual C, et al. Endothelial Lu/BCAM glycoproteins are novel ligands for red blood cell alpha4beta1 integrin: role in adhesion of sickle red cells to endothelial cells. *Blood*. 2007 Apr;109(8):3544-51
17. Gardner RV. Sickle Cell Disease: Advances in Treatment. *Ochsner J*. 2018 Winter; 18(4): 377-89.
18. Kostova EB, [Beuger](#) BM, [Klei](#) TRL, [Halonen](#) P, [Liefstink](#) C, [Beijersbergen](#) R, et al. Identification of signaling cascades involved in red blood cell shrinkage and vesiculation. *Biosci Rep*. 2015 Apr; 35(2):e00187.
19. Zennadi R. MEK inhibitors, novel anti-adhesive molecules, reduce sickle red blood cell adhesion in vitro and in vivo, and vasoocclusion in vivo. *PLoS One*. 2014 Oct;9(10):e110306.62.
20. Zennadi R. MEK1/2 as a Therapeutic Target in Sickle Cell Disease. *Int J Blood Res Disord*. 2019;6:38. DOI: [10.23937/2469-5696/1410038](https://doi.org/10.23937/2469-5696/1410038).
21. Keikhaei B, [Mohseni](#) AR, [Norouzirad](#) R, [Alinejadi](#) M, [Ghanbari](#) S, [Shiravi](#) F, et al. Altered levels of proinflammatory cytokines in sickle cell disease patients

- during vaso-occlusive crises and the steady state condition. *Eur Cytokine Netw.* 2013 Mar;24(1):45-52.
22. Papageorgiou DP, Abidi SZ, Chang HY, Li Y, Kato GJ, Karniadakis GE, et al. Simultaneous polymerization and adhesion under hypoxia in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018 Sep; 115(38): 9473-78.
 23. Owusu-Ansah A, Ihunnah CA, Walker AL, Solomon F, Ofori-Acquah. Inflammatory targets of therapy in sickle cell disease. *Transl Res.* 2016 Jan; 167(1): 281-97.
 24. Moerdler S, Manwani D. New insights into the pathophysiology and development of novel therapies for sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov; 2018(1): 493-506.
 25. Macías C, del Valle LO, Socarrás BB, Badíaz T, Espinosa E, Svarch E et al. Expresión de las moléculas de adhesión en la anemia drepanocítica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2009 Ago; 25(2):59-74.
 26. Knight-Perry J, DeBaun MR, Strunk RC, Field JJ. Leukotriene pathway in sickle cell disease: a potential target for directed therapy. *Expert Rev Hematol.* 2009 Feb; 2(1):57-68.
 27. Ansari J, Gavins F. Ischemia-Reperfusion Injury in Sickle Cell Disease: From Basics to Therapeutics. *Am J Pathol.* 2019 Apr; 189(4): 706-18.
 28. Adewoyin SA. Management of Sickle Cell Disease: A Review for Physician Education in Nigeria (Sub-Saharan Africa). *Anemia.* 2015; 2015: 791498.
 29. Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013 Jul; 162(1): 10.
 30. Antwi-Boasiako Ch, Ekem I, Abdul-Rahman M, Sey F, Doku A, Dzudzor B, et al. Hematological parameters in Ghanaian sickle cell disease patients. *J Blood Med.* 2018 Oct; 9: 203-9.
 31. Zhang D, Xu CH, Manwani D, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood.* 2016 Feb; 127(7): 801-9.
 32. Nader E, Romana M, Connes Ph. The Red Blood Cell–Inflammation Vicious Circle in Sickle Cell Disease. *Front Immunol.* 2020 Mar; 11: 454.

33. Barbu EA, Dominical VM, Mendelsohn L, Thein SL. Neutrophils remain detrimentally active in hydroxyurea-treated patients with sickle cell disease. *PLoS One*. 2019 Dec; 14(12): e0226583.
34. Allali S, Maciel TT, Hermine O, Montalembert M. Innate immunocytes, major protagonists of sickle cell disease pathophysiology. *Haematologica*. 2020 Feb; 105(2): 273-83.
35. Garrido VT, Sonzogni L, Mtatiro SN, Costa FF, Conran N, Thein SL. Association of plasma CD40L with acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Cytokine*. 2017 Sept; 97:104-7.
36. Mikobi TM, Tshilobo PL, Aloni MN, Lelo GM, Akilimali PZ, Jean Jacques Muyembe-Tamfum, et al. Correlation between the Lactate Dehydrogenase Levels with Laboratory Variables in the Clinical Severity of Sickle Cell Anemia in Congolese Patients. *PLoS One*. 2015 May; 10(5): e0123568.
37. Alayash AI. Oxidative Pathways in the Sickle Cell and Beyond. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 May; 70:78-86.
38. McKinney Ch, Caruso-Brown A, Montgomery K, Gillespie A, Coughlin R, Law D, et al. A Quality Initiative to Decrease Time to Antibiotics in Children with Sickle Cell Disease and Fever. *Pediatr Qual Saf*. 2020 Jan-Feb; 5(1): e245.
39. Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, Kang ChK, Choe PG, Kim JY, et al. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020 Feb; 35(7): e84.
40. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Yi Wang, Ming Hu, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 May; 172(9): 629-632.
41. Chen I Y, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol*. 2019 Jan; 10: 50. doi: 10.3389/fmicb.2019.00050.
42. Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells. *Infect Immun*. 2005 Apr; 73(4): 1907-16.
43. Khan AKK, Plassmeyer M, Alpan O, Haseeb MA, Gupta R, Thomas M, Fishbein. Inflammasome Activation and Pyroptosis in Lymphopenic COVID-19 Liver

- Patients. J Hepatol. 2020 Jun; S0168-8278(20)30437-2. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.034.
44. Huang CH, Wang Y, Li X, Re L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Jan 30; 395(10223):497-506
45. Zhang B, Xiaoyang Z, Yanru Q, Fan F, Jia F, Yifan J, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19-19. PLoS One 2020 Jul 9;15(7):e0235458.
46. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine Growth Factor Rev. 2020 Jun; 53: 25-32.
47. Shi XZL, Wang Y, Zhang Y, Huang L, Zhang Ch et al. Pathological findings of COVID-19-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir. Med. 2020 Apr; 8(4):420-2.
48. Tian S, Weidong H, Niu L, Huan Liu, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19-19) pneumonia in two patients with lung cancer. J. Thorac. Oncol. 2020 May;15(5):700-4.
49. Guan WJ, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Liang W, Ou CH, Jian-xing He, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382:1708-20.
50. Tay MZ, Poh ChM, Rénia L, MacAry PA, FPNg L. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nature rev. 2020 Jun;20(6):363-74.
51. Zhou F, Ting Y, Ronghui Du, Guohui F; Ying L; Zhibo L, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 March; 395(10229):1054-62.
52. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. Nat Med. 2020;26(6):842-844. doi: <https://10.1038/s41591-020-0901-9>
53. Zhou Y, Binqing F, Zheng X, Wang D, Zhao Ch, Yingjie Qi, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19-19 patients. Natl Sci Rev. 2020 Mar ;13: nwaa041.
54. Siu KL, Chan CP, Kok KH, Chiu-Yat Woo P, Jin DY. Suppression of innate antiviral response by severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein

- is mediated through the first transmembrane domain. *Cell Mol Immunol.* 2014;11(2):141-9. doi: <https://10.1038/cmi.2013.61>
55. Versteeg GA., Bredenbeek PJ, van den Worm SH, Spaan WJ. Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology.* 2007 Apr 25; 361(1): 18-26.
56. Sun L, Xing Y, Chen X, Zheng Y, Yang Y, Nichols DB et al. Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. *PLoS One.* 2012; 7(2):e30802.
57. Frieman M, Ratia K, Johnston RE, Mesecar AD, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF-kappaB signaling. *J Virol.* 2009 Jul;83(13):6689-705.
58. Frieman M, Boyd Y, Mark H, Kopecky-Bromberg SA, Palese P, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/Golgi membrane. *J Virol.* 2007 Sep;81(18):9812-24.
59. Narayanan K, Cheng H, Kumari L, Wataru K, Tetsuro I, Chien-Te KT et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 suppresses host gene expression, including that of type I interferon in infected cells. *J Virol.* 2008 May;82(9):4471-9.
60. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. 2020 May;46(5):846-8.
61. Zhao J, Zhao J, Perlman L. Age-related increases in PGD 2 expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *J Clin Invest.* 2011 Dec 1; 121(12): 4921-30.
62. Kam KQ, Chee Fu Y, Cui L, Lin Tzer Pin R, Mak R, Maiwald M et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with high viral load. *Clin. Infect. Clin Infect Dis.* 2020 Feb; 28:ciaa201.
63. Dong Y, Mo X, Hu X, Qi X, Jiang F, Jiang Zhal. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020 Jun;145 (6):e20200702.

64. Kim JY, Ko JJ, Kim J, YJean K , JMin K, Yoon-SeokCh, et al. Viral load kinetics of SARS-CoV-2 infection in first two patients in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020 Feb 24; 35(7): e86.
65. Peiris JS, Chu M, Cheng VC, Chang KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1767-72.
66. Gu J, Gong E, Zhang BO, Zheng J, Gao Z, Zhong Y et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005 Aug 1; 202(3): 415-424.
67. Cheung CY, Poon LL, Iris HYNg, Winsie L, Sin-Fun , Mavis HSW et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol.* 2005 Jun;79(12):7819-26.
68. Kim JY, Ko JH, Kim Y, Kim YJ, Kim JM, Chung YS, et al. Viral load kinetics of SARS- CoV-2 infection in first two patients in Korea. *J Korean Med. Sci.* 2020;35: e86. doi: <https://10.3346/jkms.2020.35.e86>.
69. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong S, et al. SARS- CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382:1177-9.
70. Yilla M, Harcourt BH, Hickman CJ, McGrew M, Tamin Z, Goldsmith CS et al. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages. *Virus Res.* 2005 Jan;107(1):93-101.
71. Tseng CT, MWT LAZhu, Makino S, Peters CJ. Severe acute respiratory syndrome and the innate immune responses: modulation of effector cell function without productive infection. *J Immunol.* 2005 Jun 15;174(12):7977-85.
72. Law HK, Cheung CH, Hoi YNg, Sia SF, Chan YO, Luk et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood.* 2005 Oct 1;106(7):2366-74.
73. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease.

National Acute Chest Syndrome Study Group. N Engl J Med. 2000 Jun 22;342(25):1855-65.

74. van Tuijn CF, Nur E, van Beers EJ, Zaaijer HL, Biemond BJ. Acute chest syndrome in sickle cell disease due to the new influenza A (H1N1) virus infection. Am J Hematol. 2010 Apr;85(4):303-4.

75. Nur E, Gaartman AE, van Tuijn CFJ, Tang MW, Biemond BJ. Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). Am J Hematol. 2020;95(6):725-726. doi: <https://10.1002/ajh.25821>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Contribución de autoría

Dra. Olga M Agramonte Llanes: concepción de la idea del artículo, selección de la bibliografía utilizada, a la redacción del borrador, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación de la versión que va a publicarse.