

## Infección por SARS-CoV-2 y sus efectos sobre el sistema de la coagulación

### SARS-CoV-2 infection and its effects on the coagulation system

Yaneth Zamora González<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4170-3565>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia ([rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu))

#### RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), identificada por primera vez en Wuhan, China en diciembre de 2019, se convirtió en una pandemia mundial con una amplia difusión enfermedad - mortalidad y un profundo impacto en la sociedad, la cultura y la economía mundial. Si bien el compromiso respiratorio es la característica cardinal de la enfermedad, la coagulopatía, el tromboembolismo venoso, la embolia pulmonar, la trombosis en circuitos extracorpóreos y la trombosis arterial se encuentran entre las causas que llevan a la muerte en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. Por la implicación de la activación de la coagulación en pacientes con COVID-19 en estado crítico, se analiza la relación entre la inflamación endotelial producida por el SARS-CoV-2 y la trombosis.

**Palabras clave:** trombosis, infección, SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus.

#### ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), first identified in Wuhan, China in December 2019, became a global pandemic with widespread disease-mortality and a profound impact on society, culture and the economy. world. Although respiratory compromise is the cardinal feature of the disease, coagulopathy, venous thromboembolism, pulmonary embolism (PE), extracorporeal circuit thrombosis, and arterial thrombosis are among the causes that lead to death in critically ill patients. with COVID-19. Due to the important role of coagulation activation in critically ill COVID-19 patients, this review analyzes the relationship between endothelial inflammation produced by SARSCov2 and thrombosis.

**Keywords:** thrombosis, infection, SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus.

Recibido: 27/08/2020

Aceptado: 18/09/2020

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), identificada por primera vez en Wuhan, China en diciembre de 2019, se convirtió en una pandemia mundial con una amplia difusión enfermedad - mortalidad y un profundo impacto en la sociedad, la cultura y la economía mundial. <sup>(1)</sup> Si bien el compromiso respiratorio es la característica cardinal de la enfermedad, muchos estudios han sugerido una elevada prevalencia de coagulopatía, tromboembolismo venoso, embolia pulmonar (EP), trombosis en circuitos extracorpóreos y trombosis arterial que contribuye al deterioro respiratorio. <sup>(2; 3)</sup>

Desde la aparición de los primeros pacientes infectados por la COVID-19; se han reportado múltiples casos con trastornos de la hemostasia, evidenciados por la presencia de coágulos sanguíneos en pacientes fallecidos por la enfermedad, así como eventos de trombosis a diferentes niveles; que producen cuadros graves y críticos en pacientes con comorbilidades como la edad avanzada, la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial, la insuficiencia renal crónica, las enfermedades respiratorias, entre otras. <sup>(4; 5; 6)</sup>

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), una exopeptidasa de membrana presente en riñón, pulmones y corazón <sup>(7)</sup>. La función de la ACE2 es la transformación de la angiotensina I en angiotensina 1-9 y de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibróticos, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis, por tanto, reducen la tensión arterial, contrarregulando la acción de la angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión arterial, la aterosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. Por el contrario, la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), que transforma la angiotensina I en angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial. <sup>(8; 9)</sup>

Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II muy elevados los que se han correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la ACE2 por parte del virus. <sup>(10)</sup>

## INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Al infectar las células endoteliales, el SARS-CoV-2 produce un estado inflamatorio agudo que activa el sistema inmune innato generando una respuesta inmunológica que cuando no es capaz de controlar al virus, este se propaga rápidamente. El consecuente daño tisular pulmonar activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias. (11,12; 13)

La rápida replicación viral provoca apoptosis de células endoteliales que favorece la activación del sistema del complemento y desencadena la pérdida de la función anticoagulante de la luz vascular. Además del trastorno de la coagulación/fibrinólisis y la función plaquetaria, la disfunción endotelial contribuye al cambio procoagulante en COVID-19. (3)

## RELACIÓN INFLAMACIÓN Y TROMBOSIS

Existe una clara relación entre inflamación y trombosis, en el que cada uno de los procesos promueve la activación del otro, siguiendo un sistema de retroalimentación positivo. La comunicación entre ambos se produce a nivel de todos los componentes del sistema hemostático, incluyendo células endoteliales, plaquetas, proteínas de la coagulación, sistemas anticoagulantes naturales y actividad fibrinolítica (figura). (14) Una vez activadas, las células endoteliales secretan factores procoagulantes y antifibrinolíticos, como factor tisular (FT), factor von Willebrand (FvW), tromboxano A2 e inhibidores del activador tisular del plasminógeno - 1 y 2 (PAI 1; PAI 2) tanto en células endoteliales como en musculares lisas de la pared arterial, macrófagos e incluso, los monocitos circulantes. (15,16) La interleucina 6 (IL6) estimula en el hígado la síntesis de proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y sustancia amiloide sérica A. La PCR amplifica la respuesta inmunológica en los tejidos estimulando la replicación del factor nuclear kB (FN-kB) que induce la producción de moléculas de adhesión leucocitaria y quimocinas en la célula endotelial, y tiene acción sinérgica con los lipopolisacáridos bacterianos induciendo el factor tisular (FT) de producción de monocitos. (14) La interleucina 1 (IL1) provoca la síntesis de PAI 1 en las células endoteliales, mientras que la interleucina 4 (IL4) estimula la producción del activador tisular del plasminógeno (t-PA) por los monocitos. El linfocito T estimula el monocito devenido en macrófago a través del receptor CD 40, conocido también como CD 154 e integrantes de la familia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), y promueve la producción del FT. Las plaquetas regulan la expresión genética del CD 154 que provoca la síntesis del FT por los macrófagos y las células musculares lisas. (16; 17; 18)

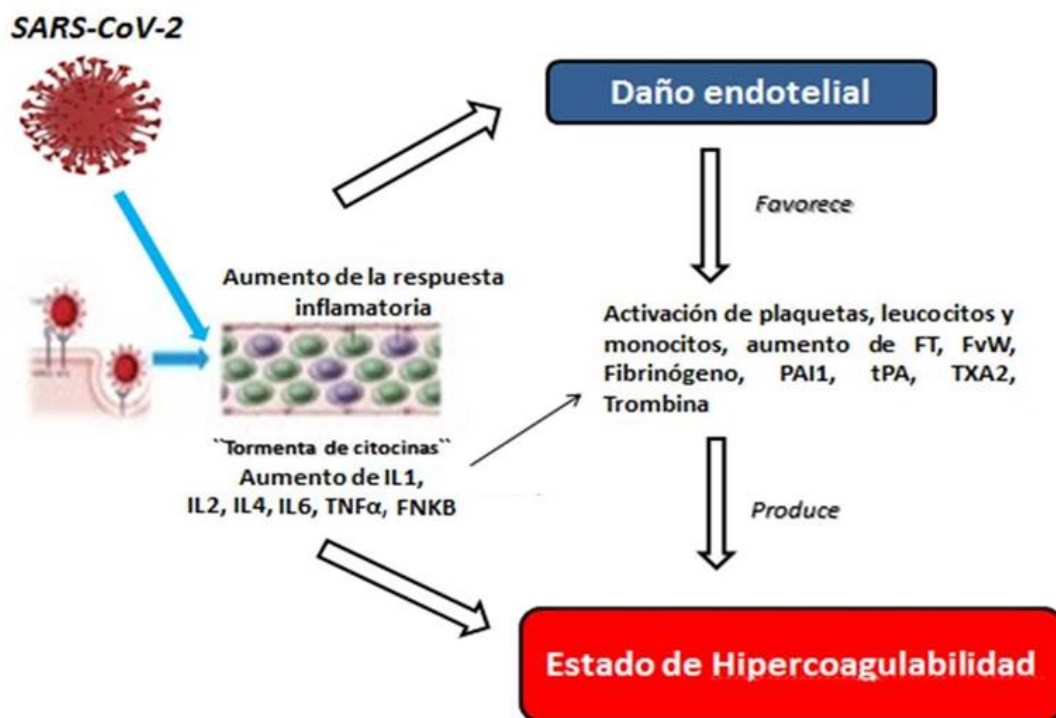


Fig. Inflamación y trombosis en la infección por SARS-CoV-2

IL1: interleucina 1; IL2: interleucina 2; IL4: interleucina 4; IL6: interleucina 6, TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , FNKB;: factor nuclear kB; FT: factor tisular; FvW: factor von Willebrand; PAI1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno - 1; t-PA: activador tisular del plasminógeno; TXA2: tromboxano A2

## COAGULACIÓN E INFECCIÓN POR SARS-COV-2

En la infección por SARS-CoV-2 se activa el sistema de la coagulación como mecanismo de defensa del huésped para limitar la propagación de los patógenos.<sup>(19)</sup> Inicialmente, se produce una respuesta hemostática que se asocia con una respuesta inflamatoria sistémica. Como resultado del aumento de la actividad inflamatoria, el fibrinógeno aumenta y se produce la generación de trombina.<sup>(20)</sup> La producción de citocinas durante la infección también estimula reacciones procoagulantes adicionales, con una mayor expresión del FT, la expresión de fosfatidilserina en la membrana celular de plaquetas y macrófagos, las trampas extracelulares de neutrófilos y los patrones moleculares asociados al daño (DAMP), el aumento del factor VIII, el aumento de la activación plaquetaria, la participación de anticuerpos antifosfolípidos,<sup>(21)</sup> la disminución del tPA de tipo uroquinasa y el aumento del PAI-1 también pueden estar involucrados en el perfil procoagulante en la COVID-19.<sup>(22)</sup> (figura)

Existen cuatro factores fundamentales que favorecen la trombosis durante la infección. *Primero*, la tormenta de citocinas proinflamatorias como la IL -1 $\beta$  y la IL-6 que estimulan la expresión del FT en las células inmunes e inician la activación del mecanismo de la coagulación. En *segundo* lugar, el sistema

fibrinolítico se suprime por la disminución de la actividad del tPA tipo uroquinasa y el aumento de la liberación del PAI-1. *Tercero*, las plaquetas son activadas por varias citocinas proinflamatorias y se unen fácilmente al endotelio dañado. *Cuarto*, el daño endotelial inducido por la inflamación acelera aún más la reacción trombótica. <sup>(3)</sup> además la inmovilización, la ventilación mecánica, los dispositivos de acceso venoso central y las deficiencias nutricionales aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso y embolia pulmonar. <sup>(23; 24)</sup>

El SARS-CoV-2/COVID-19 con frecuencia induce estados de hipercoagulabilidad con inflamación que aumenta los niveles de factores de coagulación procoagulantes y la interrupción de la homeostasis normal de las células endoteliales vasculares que resulta en microangiopatía, formación de trombos locales y un defecto de coagulación sistémica que conduce a trombosis de grandes vasos y complicaciones tromboembólicas importantes, por lo que comprender la relación existente entre hemostasia, inflamación e infección por SARS CoV- 2 contribuye a la búsqueda de terapéuticas más específicas con el objetivo de prevenir eventos de trombosis en pacientes graves y críticos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
2. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
3. Toshiaki Iba, Jerrold H. Levy, Marcel Levi, Jean Marie Connors, Jecko Thachil. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 May 26. DOI: <https://10.1097/CCM.0000000000004458>
4. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun; 53: 13-24.
5. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2020:e3319.
6. Zhou F, Yu T, Du R, 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(10229):1054-1062
7. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012;2012:256294
8. Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chappell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the

- processing of angiotensins within the murine heart. *Exp Physiol.* mayo de 2008;93(5):613-21.
9. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 7 de julio de 2005;436(7047):112-6
  10. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* marzo de 2020;63(3):364-74.
  11. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46:586-590.
  12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* marzo de 2020;395(10229):1033-4.
  13. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32.
  14. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133:906-918.
  15. Páramo J.A. Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos. *Reumatol Clin.* 2020 Jun 17.
  16. Altman R. Trombosis: Fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento. (Vilarió JO, Esper RJ. Cap. Endotelio 2005 Una ventana hacia la biología molecular. P 57- 98) 1ª ed. Buenos Aires: Librería Akadia, 2005.
  17. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133:906-918.
  18. Páramo JA, Lecumberri R. New mechanisms in vein thrombosis: Immunothrombosis. *Med Clin (Barc).* 2019;153:78-81.
  19. Campbell CM, Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? *Circulation* 2020 Apr 9. [online ahead of print]
  20. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: A new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care* 2017; 7:117.
  21. Sung J, Anjum S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Associated With Antiphospholipid Antibodies and Four-Extremity Deep Vein thrombosis in a Previously Healthy Female. *Cureus.* 2020 Jun; 12(6): e8408.
  22. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020; 217:e20200652.
  23. Xie Y, Wang X, Yang P. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2:e200067

24. Mouhamed Yazan Abou-Ismael, Akiva Diamond, Sargam Kapoor, Yasmin Arafah, Lalitha Nayak. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020 Oct; 194: 101-115.

#### **Conflicto de intereses**

La autora no declara conflictos de intereses.

#### **Contribución de autoría**

*Lic. Yaneth Zamora González:* Realizó la recopilación de la bibliografía utilizada, seleccionó los artículos relevantes, concepción del artículo, redacción del borrador, revisión crítica de su contenido y aprobación final de la versión que va a publicarse.