

Estudio de la hemostasia en pacientes convalecientes de la COVID-19

Study of hemostasia in convalescent patients of COVID-19

Yaneth Zamora González^{1*} <http://orcid.org/0000-0003-4170-3565>

Dunia Castillo González¹ <https://orcid.org/0000-0002-4953-9440>

Consuelo Macias Abraham¹ <https://orcid.org/0000-0001-5484-096>

Rosa María Lam Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0002-9909-3862>

Laura Ruiz Villegas¹ <http://orcid.org/0000-0001-6009-4393>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Desde la aparición de los primeros pacientes infectados por la COVID 19; se han reportado múltiples casos con trastornos de la hemostasia, tanto en pacientes fallecidos como graves y críticos, evidenciado por la presencia de coágulos y eventos de trombosis a diferentes niveles. A pesar de ello, se desconoce si esta activación de la coagulación prevalece en los pacientes después de su recuperación.

Objetivo: Determinar alteraciones de la hemostasia en pacientes adultos convalecientes de la COVID-19.

Métodos: Se realizó estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal en 43 pacientes convaleciente. Se determinó tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, retracción del coágulo, recuento plaquetario, fibrinógeno, anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, inhibidor del activador del plasminógeno 1 y activador tisular del plasminógeno.

Resultados: Se encontró TP prolongado en 2 pacientes, TPTA acortado en 4 y prolongado en 1, coágulo no retráctil en 8 pacientes, trombocitosis en uno y fibrinógeno aumentado en 15. En el 86 % (n = 37) se encontró presencia de AL y ACA en 7 pacientes, PAI 1 elevado en el 18,6 %, tPA aumentado en el 34,9 %. Predominó la presencia de AL en pacientes de cuidados y con complicaciones.

Conclusiones: Posterior al período agudo de la infección algunos parámetros de la hemostasia permanecen elevados lo que posiblemente guarde relación con el proceso inflamatorio subyacente.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID 19; trastornos de la hemostasia; convalecientes.

ABSTRACT

Introduction: Since the appearance of the first patients infected by COVID 19; Multiple cases with haemostasis disorders have been reported, both in deceased and critically ill patients, evidenced by the presence of clots and thrombosis events at different levels. Despite this, it is unknown whether this activation of coagulation prevails in patients after their recovery.

Objective: To determine alterations in hemostasis in convalescent adult patients from COVID-19.

Methods: An observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study was carried out in 43 convalescent patients. Prothrombin time, activated partial thromboplastin time, clot retraction, platelet count, fibrinogen, anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant, plasminogen activator inhibitor 1 and tissue plasminogen activator.

Results: Prolonged PT was found in 2 patients, shortened PTT in 4 and prolonged in 1, non-retractile clot in 8 patients, thrombocytosis in one and increased fibrinogen in 15. In 86 % (n = 37) the presence of LA and ACA in 7 patients, PAI 1 elevated in 18.6 %, tPA increased in 34.9 %. The presence of LA predominated in patients with care and complications.

Conclusions: After the acute period of infection, some parameters of hemostasis remain elevated, which is possibly related to the underlying inflammatory process.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID 19; hemostasis disorders; convalescing.

Recibido: 20/08/2021

Aceptado: 24/09/2021

Introducción

En diciembre 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, China, fueron reportados varios enfermos con neumonía severa la cual se diseminó rápidamente a través de todo el país, con riesgo de convertirse en una gran pandemia.⁽¹⁾ Posteriormente fue denominada, por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como COVID-19, acrónimo inglés *Coronavirus disease 2019* y su agente causal, SARS-CoV-2. Fue declarada una emergencia de salud pública con repercusión internacional en enero de 2020.⁽²⁾

La presentación clínica varía desde cuadros asintomáticos a graves.⁽³⁾ Los síntomas más comunes son: fatiga, fiebre, falta de apetito, tos seca, dolores musculares y dificultad para respirar. Algunos enfermos, pueden presentar síntomas respiratorios altos: rinitis y faringitis. Se han descrito otros síntomas como diarreas, cefalea y conjuntivitis. Algunos pacientes pueden manifestar neumonía, con una evolución tórpida asociada a cuadro de distrés respiratorio y fallo multiórgano con desenlace fatal.^(4,5) 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.^(6,7)

Desde la aparición de los primeros pacientes infectados por la COVID 19; se han detectado 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: edad (mayores de 60 años), diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, enfermedades respiratorias, entre otras.^(8,9,10)

El SARS-CoV-2 al infectar las células endoteliales produce un estado inflamatorio agudo que activa al sistema inmune innato generando una respuesta inmunológica con liberación masiva de citoquinas proinflamatorias^(11,12) que favorece la activación del sistema del complemento y desencadena la pérdida de la función anticoagulante de la luz vascular con una mayor expresión de factor tisular (FT) y fosfatidilserina en la

membrana celular de plaquetas y macrófagos, las trampas extracelulares de neutrófilos y los patrones moleculares asociados al daño (DAMP),^(13,14) aumento del factor VIII, aumento de la activación plaquetaria, participación de anticuerpos antifosfolípidos,⁽¹⁵⁾ disminución del tPA de tipo uroquinasa y aumento del PAI-1; todo ello favorece la activación del sistema de la coagulación como mecanismo de defensa del huésped para limitar la propagación de los patógenos.⁽¹⁶⁾

Actualmente se desconoce si las alteraciones del sistema de la hemostasia producidas por la infección se mantienen en la etapa post infección y su repercusión en la salud del paciente.

El objetivo de este trabajo fue determinar las alteraciones de la hemostasia en pacientes adultos convalecientes de la COVID-19.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal que incluyó un total de 43 pacientes adultos entre 19 y 75 años; recuperados de la COVID 19 con dos meses o más durante el período de mayo a julio 2020, reclutados bajo la firma de consentimiento informado en consulta de pesquisa domiciliaria.

A todos los pacientes se les realizó una extracción de sangre por punción venosa utilizando tubos plásticos con citrato de sodio 0,11 M en una relación anticoagulante: sangre de 1:9. A partir de estas muestras se obtuvo plasma pobre en plaquetas por doble centrifugación a 2 500 g durante 15 min, en una centrífuga refrigerada Hettich a 22 °C. Las alícuotas de plasma obtenidas se congelaron a -30 °C hasta ser procesadas.

Se realizaron las siguientes determinaciones; tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), fibrinógeno y anticoagulante lúpico (AL), utilizando el analizador automatizado Compact Max3 de Stago y reactivos de la propia firma, el recuento plaquetario se realizó en el complejo hematológico Mindray BS 6800,

para la determinación de los anticuerpos anticardiolipinas (ACA), inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y activador tisular del plasminógeno (tPA) se emplearon métodos de ELISA (acrónimo del inglés Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) con reactivos ASSERACHROM de la empresa productora Stago®. La retracción del coágulo se realizó en tubo de cristal en el baño termostático Sakura.

Los datos fueron almacenados en una base de datos Excel y procesados en el programa estadístico SPSS versión 20 para Windows. Se determinaron la frecuencia absoluta y el porcentaje. El análisis de las variables cuantitativas se realizó con la prueba de Chi cuadrado de independencia. Se consideró significativo, todo valor de $p < 0,05$.

Resultados

La edad promedio fue 52 años, con un rango entre 19 a 75 años. Del total de pacientes, 24 eran del sexo masculino y 19 del femenino siendo el grupo de edad más frecuente de 46 a 60 años (Fig 1).

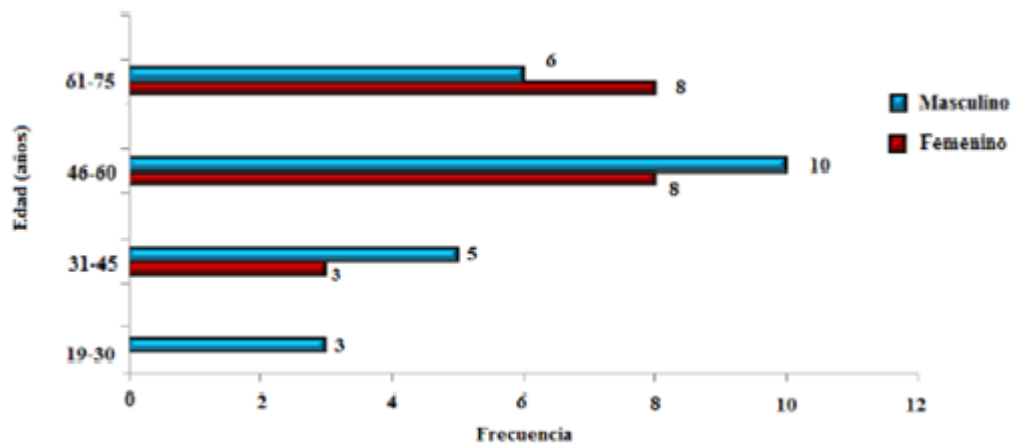


Fig. 1 - Distribución de frecuencia en cuanto a sexo y edad.

El 81,4 % ($n = 35$) de los pacientes presentaba antecedentes patológicos personales o comorbilidades asociadas; de ellos 48,8 % con una morbilidad; 23,3 % dos morbilidades y 9,3 % tres morbilidades.

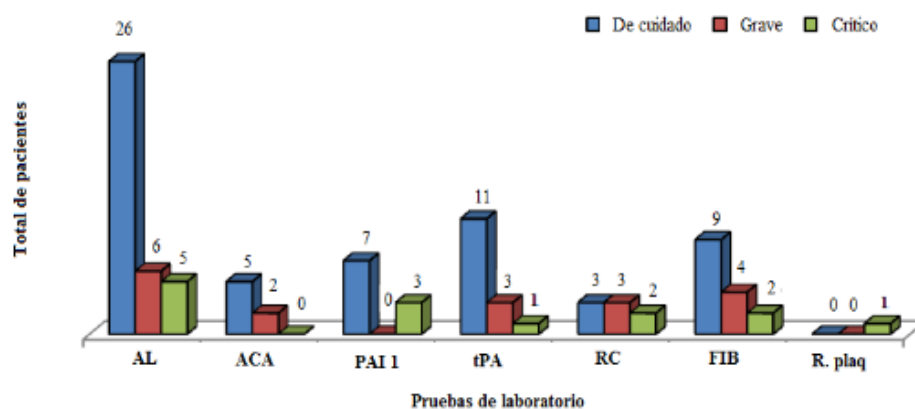
El 97,7 % presentó síntomas al debut de la enfermedad (tos, fiebre, falta de aire, dolores musculares). Dentro de las complicaciones más frecuentes se encontraron, distrés respiratorio, arritmias, bronconeumonía, elevación de las enzimas hepáticas, diarreas, deshidratación, mialgias, disnea, entre otras; siendo el distrés respiratorio la complicación más frecuente.

La presencia de AL se confirmó en el 86 % (n = 37) de los pacientes y en el 16,3 % (n = 7) se confirmaron AL y ACA.

El tPA y el PAI 1 estuvieron alterados en 15 (34,8 %) y 10 (23,2 %) pacientes, respectivamente.

El fibrinógeno se encontró elevado en 15 pacientes (34,9 %), TP prolongado en dos pacientes (4,6 %), TPTa en cinco (11,6 %) (1 prolongado y 4 acortados), coágulo no retráctil en ocho (3,44 %).

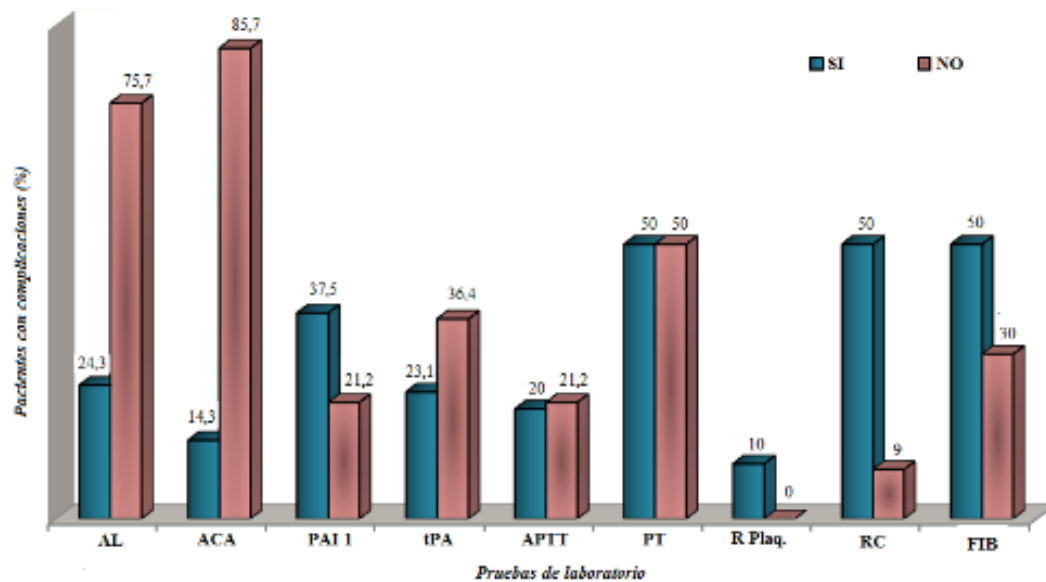
En cuanto a la evolución clínica de los pacientes y las pruebas realizadas, aunque no se encontró relación estadísticamente significativa ($p=0,09$), se detectó un predominio de la presencia de AL, seguido de tPA, fibrinógeno, PAI 1, ACA fundamentalmente en los pacientes de cuidados (Fig. 2).



AL: anticoagulante lúpico; ACA: anticuerpos anticardiolipina; PAI 1: inhibidor del activador del plasminógeno; tPA: activador tisular del plasminógeno; RC: retracción del coágulo; FIB: fibrinógeno; R. plaq: recuento de plaquetas

Fig. 2 - Relación entre las pruebas de laboratorio y la evolución clínica.

La presencia de complicaciones en relación con las pruebas de laboratorio tampoco mostró significación estadística ($p = 0,09$), aunque predominó la presencia de ACA y AL en pacientes con y sin complicaciones (Fig. 3).



AL: anticoagulante lúpico; ACA: anticuerpos anticardiolipina; PAI 1: inhibidor del activador del plasminógeno; tPA: activador tisular del plasminógeno; APTT: tiempo parcial de tromboplastina, PT: tiempo de protrombina; R Plaq.: recuento de plaquetas, RC: retracción del coágulo; FIB: fibrinógeno

Fig. 3 - Relación de las pruebas de laboratorio con la presencia de complicaciones.

El recuento plaquetario fue el parámetro de laboratorio que mostró menos alteraciones en los pacientes convalecientes.

Discusión

En la literatura consultada sobre los efectos del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en el desbalance de la homeostasis hematológica e inmunológica se ha informado que los pacientes hospitalizados y con enfermedad por COVID-19 graves o críticos con frecuencia desarrollan estados de hipercoagulabilidad y clínicamente una alta prevalencia de eventos tromboembólicos.⁽¹⁷⁾ Además de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), se han notificado trombosis en circuitos

extracorpóreos y trombosis arterial.^(6,18,19) En la muestra estudiada 3 pacientes desarrollaron evento de trombosis venosa profunda.

Helms y otros⁽²⁰⁾ encontraron que en los pacientes con COVID-19 frente a los que no tenían COVID-19, se presentaban complicaciones tromboembólicas significativamente superiores, principalmente tromboembolismo pulmonar (TEP) (11,7 vs 2,1 %, $p < 0,0008$) pero con la diferencia de que mostraron rangos normales de PT y TPTa encontrándose solamente el fibrinógeno elevado (7,0 g/L); un comportamiento similar se encontró en nuestro estudio con pacientes convalecientes.

El hallazgo más típico en pacientes con COVID-19 y coagulopatía es un aumento de la concentración de dímero D,^(21,22) una disminución relativamente modesta en el recuento de plaquetas, una prolongación del TP y un aumento del fibrinógeno.⁽²³⁾ En algunos casos, se informa la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, disminución del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa y el aumento del inhibidor del activador de plasminógeno-1^(24,25,26). En nuestro estudio independientemente de la evolución clínica de los pacientes los hallazgos más frecuentes fueron: concentraciones elevadas de fibrinógeno, PAI 1, tPA y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos tipo lúpico.

Aunque no se ha encontrado en la literatura reportes de estudios relacionados con pacientes convalecientes; en el presente estudio se observó que, después de un período de dos meses de recuperación, aún persisten parámetros de la hemostasia alterados; los que pudieran estar en relación con el proceso de inflamación subyacente provocado por la infección. Ello sugiere que su monitoreo en pacientes recuperados de la COVID-19 resulta de gran importancia para detectar tempranamente alteraciones en dicho sistema, después de un período determinado de convalecencia y que puedan repercutir en su estado de salud, además permite establecer conductas terapéuticas diferenciales de carácter preventivo, encaminadas a una mejor calidad de vida del individuo y su familia.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). 2020 [acceso 04/04/20]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report - 54. 2020 [acceso 04/04/2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf?sfvrsn=dcd46351_2
3. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate COVID-19. N Engl J Med. 2020. DOI: <https://10.1056/NEJMcp2009249>
4. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. COVID-19 Outbreak: An Overview. Chemotherapy 2020:2-9. DOI: <https://10.1159/000507423>
5. Vieda-Salomón SN, Ortega-Escobar JM. Coagulopatías: El nuevo reto del COVID-19. Saltem Scientia Spiritus 2020; 6(Suppl 1):94-100.
6. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):e38. DOI: <https://10.1056/NEJMc2007575>
7. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med. 2020 Sep;48(9):1358-64. DOI: <https://10.1097/CCM.0000000000004458>
8. 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.
9. 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.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
11. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020 Apr;46(4):586-90. DOI: <https://10.1007/s00134-020-05985-9>
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar; 395(10229):1033-4.

13. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017; 7(1):117. DOI: <https://10.1186/s13613-017-0339-5>. 32
14. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, CoolsLartigue J, Crawford JM et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020 Jun; 217(6):e20200652. DOI: <https://10.1084/jem.20200652>
15. 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.
16. Campbell CM, Kahwash R. Will Complement Inhibition Be the New Target in Treating COVID-19-Related Systemic Thrombosis? *Circulation*. 2020Jun2;141(22):1739-41. DOI: <https://10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419>
17. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020 May;41(19):1858. DOI: <https://10.1093/eurheartj/ehaa254>
18. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Jun; 189(5):846-7. DOI: <https://10.1111/bjh.16727>
19. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1421-4. DOI: <https://10.1111/jth.14830>
20. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089-98. DOI: <https://10.1007/s00134-020-06062-x>
21. Llitjos JF, 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 Jul;18(7):1743-6. DOI: <https://10.1111/jth.14869>
22. Griffin DO, Jensen A, Khan M, Chin J, Chin K, Saad J, et al. Pulmonary Embolism and Increased Levels of d-Dimer in Patients with Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis*. 2020 Aug;26(8):1941-3. DOI: <https://10.3201/eid2608.201477>

23. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844-7. DOI: <https://10.1111/jth.14768>
24. Xiong M, Liang X, Wei YD. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Br J Haematol.* 2020 Jun;189(6):1050-2. DOI: <https://10.1111/bjh.16725>
25. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4 Suppl):S213-20. DOI: <https://10.1097/01>
26. Gralinski LE, Bankhead A 3rd, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, Matzke M, Webb-Robertson BJ, Luna ML, Shukla AK, Ferris MT, Bolles M, Chang J, Aicher L, Waters KM, Smith RD, Metz TO, Law GL, Katze MG, McWeeney S, Baric RS. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio.* 2013 Aug 6;4(4):e00271-13. DOI: <https://10.1128/mBio.00271-13>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Yaneth Zamora González*

Curación de datos: *Yaneth Zamora González, Dunia Castillo González, Consuelo Macias Abraham, Rosa María Lam Días, Laura Ruiz Villegas*

Análisis formal: *Yaneth Zamora González, Dunia Castillo González*

Investigación: *Yaneth Zamora González*

Metodología: *Yaneth Zamora González*

Administración del proyecto: *Yaneth Zamora González, Laura Ruiz Villegas, Consuelo Macias Abraham*

Supervisión: *Yaneth Zamora González, Dunia Castillo González, Consuelo Macias Abraham*

Redacción - borrador original: *Yaneth Zamora González*

Redacción - revisión y edición: *Yaneth Zamora González, Dunia Castillo González, Consuelo Macias Abraham*