



PASIÓN POR EDUCAR

**INTEGRANTES:**

Juan Carlos López Gómez

Eitan Gustavo Aguirre Guzmán

Edman Uriel Morales Aguilar

Maricruz Elizama Méndez Perez

Edwin Dionicio Coutiño Zea

**NOMBRE DEL PROFESOR:** Dr. Marco Polo  
Rodríguez Alfonso

**NOMBRE DEL TRABAJO:** fisiopatología de los  
fenómenos trombóticos y de activación / disfunción  
endotelial mediado por el SARS CoV2.

**MATERIA:** Fisiopatología 2.

**GRADO:** Segundo semestre grupo A

## **Fisiopatología de los fenómenos trombóticos y de activación / disfunción endotelial mediado por el SARS CoV2.**

El sistema inmunológico del humano es un sistema perfecto que combina toda una gama de células y mediadores para brindar inmunidad protectora contra los agentes infecciosos. Su intervención puede ser con reacciones tempranas, como en la inmunidad innata y, después, en un conjunto de respuestas celulares y humorales (inmunidad adaptativa), ambas decisivas en la defensa contra los gérmenes intracelulares, como el SARS-CoV-2.

El sistema hemostático actúa en concierto con la cascada inflamatoria creando un ciclo hemostasia-inflamación, 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.

El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario de sentido positivo que usa la glucoproteína espiga (proteína S) en la superficie del virión para mediar el reconocimiento del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la fusión de la membrana. La proteína S se divide en 2 subunidades, S1 y S2, por una proteasa extracelular. Mientras S1 se une a ECA2, S2 se escinde aún más y es activada por la TMPRSS2 (proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie del huésped), dando como resultado la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula del huésped y la liberación de su genoma en el citoplasma de la célula huésped, utilizando la maquinaria del huésped para la traducción de las poliproteínas y las proteasas virales esenciales. Finalmente, los viriones maduros de SARS-CoV-2 se exocitan y se liberan de la célula huésped al ambiente para repetir el ciclo de infección.

El origen de todas las alteraciones clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se inicia con la unión de la glucoproteína S al receptor de la célula huésped (enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es un paso crítico para la entrada del virus. También interviene una molécula activadora que facilita la invaginación de la membrana para la endocitosis de SARS-CoV-2 (proteasa celular transmembrana de serina tipo 2 (TMPRSS2)).

Durante la respuesta inflamatoria, diversos mediadores, en particular citocinas, juegan un papel central afectando el sistema hemostático a través de la disfunción endotelial, aumento de la reactividad plaquetaria, activación de la cascada de la coagulación, disminución de la función de los sistemas anticoagulantes naturales y supresión de la actividad fibrinolítica. La interacción entre hemostasia e inflamación explica la tendencia protrombótica, lo que se conoce como tromboinflamación. En este proceso adquiere especial relevancia el inflammasoma, una plataforma molecular que se desencadena como una respuesta innata del organismo a la presencia de patógenos, pero cuya activación anormal conduce a numerosos estados inflamatorios y procesos cardiovasculares de naturaleza trombótica.

Se sabe que la inflamación contribuye a alterar el estado entre las propiedades procoagulantes y anticoagulantes del endotelio vascular, que adquiere un fenotipo protrombótico. Las células endoteliales cuando se activan secretan factores procoagulantes y antifibrinolíticos. Cuando la unión vascular se pierde, se expone el factor tisular que es el principal activador del sistema hemostático y el cual contribuirá a la trombosis, el factor tisular se une al factor VII e inicia la activación de la coagulación in vivo con generación de trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina. Así la activación endotelial interfiere en la función de los sistemas anticoagulantes naturales, como el sistema de la proteína C y el inhibidor de la vía del factor tisular, por el cual favorecerá un entorno protrombótico, y así mismo la inflamación conlleva, a la activación plaquetaria con liberación de sustancias procoagulantes y citocinas proinflamatorias que promueven un estado procoagulante. Un mecanismo importante por el que los factores de coagulación aumentan la respuesta inflamatoria es mediante la unión a receptores activados por proteasas o PARs. Por lo consiguiente, los PARs juegan un papel fundamental en la relación entre inflamación y hemostasia. Así también podemos decir que la activación del inflama soma juega un papel fisiopatológico importante en diversas situaciones clínicas en las que la interacción entre coagulación e inflamación contribuye a un fenotipo protrombótico. Ahora bien la actual pandemia provocada por el coronavirus representa un buen ejemplo de infección vírica asociada a una respuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación en los pacientes sintomáticos, la coagulación intravascular diseminada es una complicación reconocida de las infecciones bacterianas, la infección por coronavirus también puede causarla y condicionar fenómenos trombóticos en diversos territorios, estas infecciones virales inducen una respuesta inflamatoria sistémica acompañada de una tormenta de citocinas, que provoca una alteración del balance entre los mecanismo pro y anticoagulantes y por ello favorece la disfunción endotelial, elevación del factor von Willebrand y de factor

tisular, promoviendo activación de los mecanismos de coagulación. Los pacientes infectados por este virus además de desarrollar CID se presentará un aumento de D-Dimero por lo cual pueden presentar trombosis venosas y embolismo pulmonar, ya que la infección por el coronavirus es una infección viral el cual llevara a una respuesta inmune, y finalmente a una trombosis

En la patogenia primaria se puede llegar a pensar que es de una lesión pulmonar por neumocitos tipo II, el mecanismo patogénico principal es la coagulopatía intravascular pulmonar (CIP), que es un tipo de trombosis inmune que es distinta de la CID clásica, otra indican que los pulmones son edematosos con hemorragia irregular y macroscópicamente con daño alveolar difuso y trombos de fibrina extensos en los pequeños vasos y capilares distendidos, en Las complicaciones cardiovasculares están emergiendo rápidamente como una amenaza clave en la COVID-19, la coagulopatía en pacientes con COVID-19 grave midiendo el PT (tiempo de protrombina), el TTPa ( tiempo parcial de tromboplastina activado), el recuento de plaquetas, el fibrinógeno y las concentraciones de dímero-D cada 2-3 días. Se ha demostrado que la coagulopatía en la infección por virus SARS-CoV-2 (COVID-19) severa está asociada con una alta mortalidad que se evidencia principalmente por el incremento de los niveles de dímero-D en estos pacientes, que es un marcador particularmente importante para este tipo especial de coagulopatía. En la Coagulopatía intravascular diseminada (CID) es un síndrome que complica una variedad de enfermedades y condiciones agudas como: sepsis, traumatismo mayor, malignidad, complicaciones del embarazo, exposición a toxinas, reacciones alérgicas graves, generando la activación sistémica de la coagulación que conduce a la obstrucción trombótica principalmente de los vasos sanguíneos pequeños.

La inflamación sistémica y la alta concentración de citoquinas como IL-1, TNF alfa, IL-6 e IL-8, activan la coagulación por diversos mecanismos y son fundamentales en empezar la CIC. Los monocitos y macrófagos activados manifiestan elemento tisular y fosfatidil serina, neutrófilos liberan fibras de DNA e histonas conocidas como Nets (Neutrophil Extracellular Traps), células endoteliales activadas por el proceso inflamatorio y por impacto citopático directo del virus liberan multímeros de elemento de van willebrand e inhibidores de la fibrinólisis como PAI-1 ( inhibidor del activador del plasminógeno-1).

Los hallazgos patológicos graves del corazón en el mismo estudio mostraron dilatación ventricular derecha extrema y esfuerzo del tabique interventricular como evidencia de insuficiencia cardíaca derecha causada por hipertensión pulmonar.

Como la CIP (coagulopatía intravascular pulmonar) es el primer paso de la enfermedad, los pacientes no responden a las modalidades clásicas de tratamiento dirigidas al edema pulmonar, SDRA y MAT con tormenta de citocinas. La tormenta de citocinas se interpreta como síndrome de fuga capilar y modalidades de tratamiento como inmunoglobulina humana IGG intravenosa, esteroides, anti-IL-6 y el intercambio de plasma generalmente no logran manejar el cuadro clínico.

El compromiso multiorgánico, ya sea por infección directa de parénquimas o por cambios vasculares a nivel local está bien documentado. En una serie de pacientes con distrés respiratorio por COVID-19 que cursaron con encefalopatía, se realizó resonancia magnética cerebral observándose hipoperfusión frontotemporal bilateral y accidentes encefálicos isquémicos. Es interesante el reporte de casos de accidentes vasculares isquémicos en pacientes menores de 50 años y sin patología vascular previa y el reporte de trombosis de la aorta en ausencia de placa de ateroma o pese a la terapia antiplaquetaria. Esto refleja el severo compromiso vascular y estado protrombótico aun en áreas sin daño endotelial previo. A nivel cardíaco, los miocardiocitos expresan ACE2 siendo susceptibles de ser infectados por el SARS-CoV-2 resultando en miocarditis. Además, se describe una disfunción microvascular gatillada por citoquinas proinflamatorias y afectación de pericitos con consecuente isquemia miocárdica. Al igual que en el endotelio pulmonar, se ha demostrado la presencia de partículas virales en el endotelio renal. Adicionalmente el virus SARS-CoV-2 puede infectar directamente células tubulares renales y podocitos a través de ACE2 y causar necrosis tubular aguda y glomerulopatía. Otros factores contribuyentes a la falla renal son la hipovolemia, la inflamación e hipoxemia. En una serie de 412 pacientes con COVID-19, se observó, en 3% de las tomografías abdominales realizadas, signos compatibles con isquemia intestinal. En los dos pacientes que requirieron resección intestinal se constató necrosis y trombos de fibrina en arteriolas submucosas, sugiriendo que la isquemia fue debida a la trombosis de pequeños vasos. El páncreas endocrino puede estar afectado. Estudios in vitro demuestran que ACE2 es expresado en las células beta pancreáticas y que el SARS-CoV-2 es capaz de infectarlas. Además, el virus podría gatillar una respuesta inmune contra las células beta pancreáticas y favorecer el depósito de amiloide en estas. Finalmente, la intensa respuesta inflamatoria y el compromiso hepático contribuyen de forma adicional a alterar el metabolismo de la glucosa.

## Diagnostico

La hipercoagulabilidad es de hecho un problema importante en pacientes con infección por COVID-19 y el sistema hemostático se desplaza notablemente hacia el lado procoagulante en estos pacientes. El patrón más común de coagulopatía observado en pacientes hospitalizados con COVID-19 se caracteriza por elevaciones en los niveles de fibrinógeno y dímero-D, lo cual está correlacionado con un aumento de biomarcadores de inflamación, como la PCR y la ferritina.

El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina y su formación está mediada principalmente por 3 enzimas: la trombina, el factor XIIIa y la plasmina; normalmente los productos de degradación de la fibrina (complejo E-dímero-D) no son detectados en la circulación; sin embargo, fragmentos moleculares solubles de alto peso molecular que contienen dímero-D están presentes en la CID y otras alteraciones tromboticas. Así mismo, es importante resaltar que los valores de dímero-D se incrementan con la edad y en adultos mayores de 60 años basalmente sus valores superan los 500 ng/ml y después de los 80 años menos del 5% tiene un valor de dímero-D negativo.

Un PTTa prolongado puede indicar una deficiencia del factor de coagulación o la presencia de un inhibidor de la coagulación que sea específico (p. ej., anticuerpo contra el factor VIII) o inespecífico (p. ej., anticoagulante lúpico). El anticoagulante lúpico puede afectar a las pruebas *in vitro* de coagulación sanguínea, pero generalmente no está asociado con el sangrado. Como parte del síndrome antifosfolípido, el anticoagulante lúpico se asocia con un riesgo trombotico; en estudios se ha demostrado que los pacientes con infección por COVID 19 pueden presentar presencia de anticoagulante lúpico que se manifiesta como prolongación del PTTa y a menudo tenían una deficiencia de factor XII asociada.

Plaquetas, alrededor del 5% de los pacientes presentan un recuento de plaquetas menor de 100.000 plaquetas/l. Sin embargo, se puede encontrar en el 70 al 95% de los pacientes con infección por COVID-19 grave trombocitopenia leve (un recuento de plaquetas de < 150.000 plaquetas/l). Sin embargo, no se ha encontrado que la trombocitopenia en COVID-19 sea un predictor importante de progresión de la enfermedad o resultado adverso.

Fibrinógeno las concentraciones medias de fibrinógeno en estos pacientes están en los límites superiores de lo normal, presumiblemente como una respuesta de fase aguda. Sin embargo, se observó una disminución repentina en el fibrinógeno plasmático a concentraciones inferiores a 1 g/l poco antes de la muerte en varios pacientes en China. Las concentraciones plasmáticas de antitrombina son más bajas en los no sobrevivientes de infección por COVID-19 que en los sobrevivientes; sin embargo, las concentraciones plasmáticas rara vez caen por debajo del 80% de lo normal

La evidencia disponible distingue la coagulopatía asociada a COVID-19 de la MAT y la CID; no obstante, se pueden observar posibles superposiciones en pacientes críticos con choque, falla orgánica multisistémica e hipoxemia refractaria. Sin embargo, es de vital importancia diferenciar su patrón de presentación clínica y de laboratorio.

#### Microangiopatía trombótica (MAT)

Las características más relevantes son: anemia hemolítica, Coombs negativo, trombocitopenia y evidencia de trombos microvasculares de plaquetas. Se asocia con 2 condiciones fundamentales, la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome de uremia hemolítica. Las características de laboratorio incluyen anemia (con esquistocitos, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia indirecta, lactatodeshidrogenasa (LDH) elevada y haptoglobina disminuida) y trombocitopenia. En la PTT los niveles de proteasa de escisión de FVW (ADAMTS 13) son bajos. Las características patológicas incluyen trombos arteriolares y capilares diseminados que consisten en agregados de plaquetas, FVW y fibrina con inflamación adyacente de las células endoteliales vasculares. El sangrado no es común en la MAT.

#### Coagulopatía intravascular diseminada (CID)

Es un síndrome que complica una variedad de enfermedades y condiciones agudas como: sepsis, traumatismo mayor, malignidad, complicaciones del embarazo, exposición a toxinas, reacciones alérgicas graves, generando la activación sistémica de la coagulación que conduce a la obstrucción trombótica principalmente de los vasos sanguíneos pequeños. A diferencia de la MAT y la coagulopatía asociada a COVID-19, el sangrado es la característica fenotípica más frecuente. Se caracteriza por la activación de proteínas de coagulación, factor tisular, células endoteliales y sistema fibrinolítico, reducción de las proteasas de la superficie de células endoteliales (antitrombina, PCR) y trombocitopenia.

## Conclusión

El daño endotelial y la intensa respuesta inflamatoria, mediada por citoquinas y leucocitos, determina una activación global de la coagulación generando un estado protrombótico que lleva a la trombosis masiva de la microcirculación pulmonar y de otros órganos.

El compromiso del endotelio vascular es esencial en la enfermedad COVID-19. La severa disfunción endotelial resultante lleva a que el endotelio, normalmente con propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas, cambie a un fenotipo proinflamatorio y protrombótico, esta afectación del endotelio es difusa y explica las anomalías vasculares y disfunción de los distintos órganos comprometidos. Con esto se entiende que los factores de riesgo de padecer enfermedad severa sean aquellas condiciones asociadas a disfunción endotelial, como son edad avanzada, obesidad, hipertensión arterial, diabetes y enfermedad cardiovascular.

Es de fundamental importancia comprender las interacciones medicamentosas que podrían conllevar la terapia anticoagulante y los tratamientos experimentales contra el SARS-CoV-2; debido a que los anticoagulantes orales directos y los antagonistas de vitamina K (AVK) tienen un importante metabolismo hepático se debe tener en cuenta que tratamientos que incluyan moléculas como lopinavir/ritonavir son potentes inhibidores del citocromo CYP3A4, por lo que pueden aumentar la concentración de los anticoagulantes orales como rivaroxabán y apixabán, y antiagregantes como el ticagrelor y clopidogrel, cuyas concentraciones pueden llegar a verse disminuidas. La cloroquina y la hidroxicloroquina son inhibidores moderados del CYP2D6 y de la glucoproteína y deben usarse con precaución con el dabigatrán y el edoxabán; además moléculas como los glucocorticoides, que se han convertido por el momento en nuestro país en piedra angular del tratamiento, pueden interactuar con los AVK, por lo que se desaconseja su uso.



## Bibliografía

- López-Pérez, G. T. (2021). *Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2*. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apms201f.pdf>
- Páramo, J. A. (2020). *Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos*. Obtenido de <https://www.reumatologiaclinica.org/es-respuesta-inflamatoria-relacion-con-covid-19-avance-S1699258X20301431>
- Rodríguez, D. L. (2020). *Fisiopatología y Manifestaciones Clínicas SARS COVID*. Obtenido de <https://raq.fundacionbenaim.org.ar/fisiopatologia-y-manifestaciones-clinicas-sars-covid-covid-19/>
- Samaniego, F. (2020). *Infección por SARS-CoV-2. Una nueva enfermedad endotelial trombo-inflamatoria*. Obtenido de [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872020001001467&lng=pt&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020001001467&lng=pt&tlng=en)
- Suplementos., R. E. (2020). *Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7668171/>
- Oscar Alberto Sáenz Morales, Ana María Rubio, Nancy Yomayusa, Nelson Gamba y Manuel Garay Fernández. (2020). *Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento*. Recuperado el 01 de septiembre de 2021, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7659516/>