

# COAGULOPATÍA EN COVID-19



	SITUACIÓN DE PROPAGACIÓN DE COVID19		
<b>MEN</b>	SCREENING DE PACIENTES SARS-COV2 ASINTOMÁTICOS COMO ESTRATEGIA EPIDEMIOLÓGICA EN MENDOZA	MARÍA ROQUÉ MORENO	CONICET
<b>MEN</b>	LA COAGULOPATÍA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES COVID-19	DRA. ADRIANA ANDREA MORENO	HOSPITAL LUIS LAGOMAGGIORE (*)



## Servicio de Hematología

### - Hospital Luis Lagomaggiore -

Timoteo Gordillo SN - Mendoza – Argentina

#### Staff Médico

Liliana Osay (Jefe)

Laura Giordano

Adriana A. Moreno

Verónica C. Canosa

#### Staff Bioquímico

Stella Batalla

Paola Flores

María José Crimi

Nicolás Castillo

#### Staff Técnico

Patricia Guajardo

Silvina Aránguez

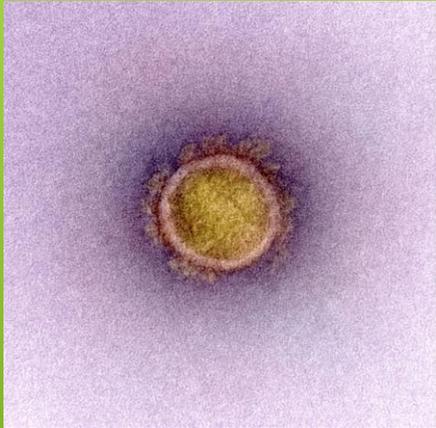
Carolina Blanquer

Jimena Lucero

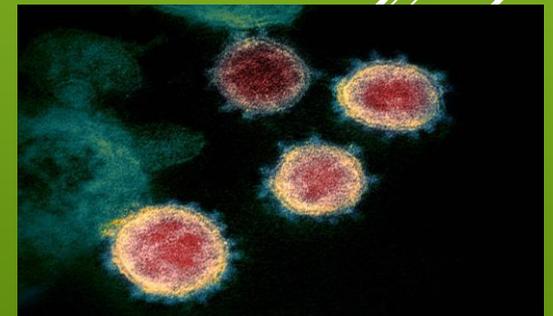
Colaboración y Revisión:

Prof. Dra. Susana Salomón

– Presidente del Comité de Docencia e Investigación – Hospital Luis C. Lagomaggiore -



- ❖ El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves.
- ❖ El inicio de los síntomas del primer caso fue el **8 de diciembre de 2019**. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero,
- ❖ El día **11 de marzo**, la OMS declaró la pandemia mundial. Desde el inicio de la epidemia la fecha de este informe se han alcanzado casi los seis millones de casos notificados en todo el mundo.
- ❖ Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos.
- ❖ Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV).



# SARS-COV-2

## SARS-CoV-2

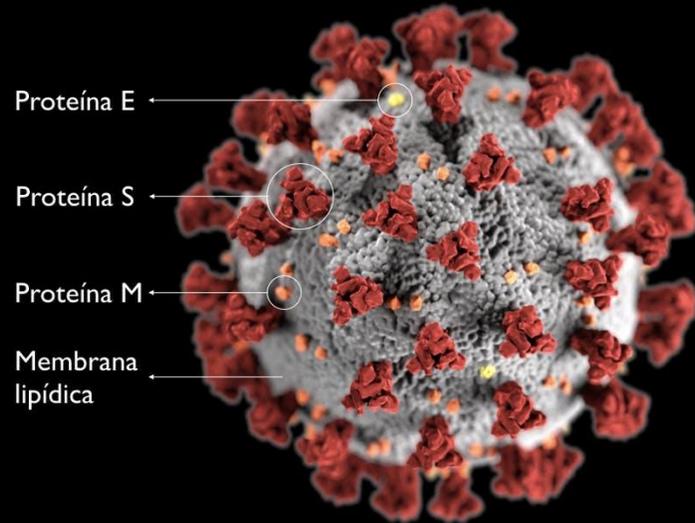
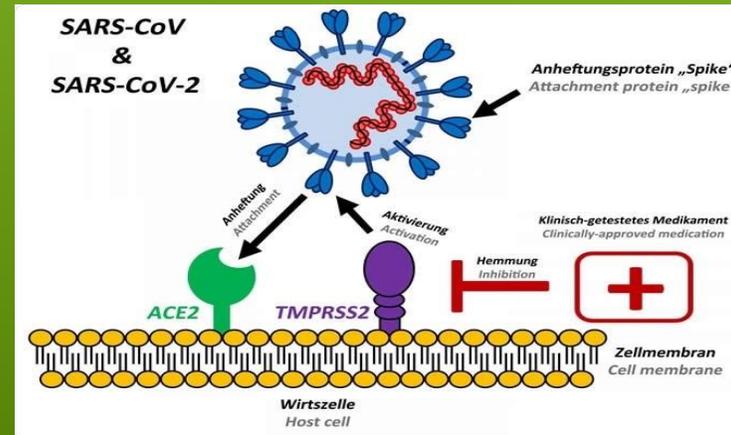
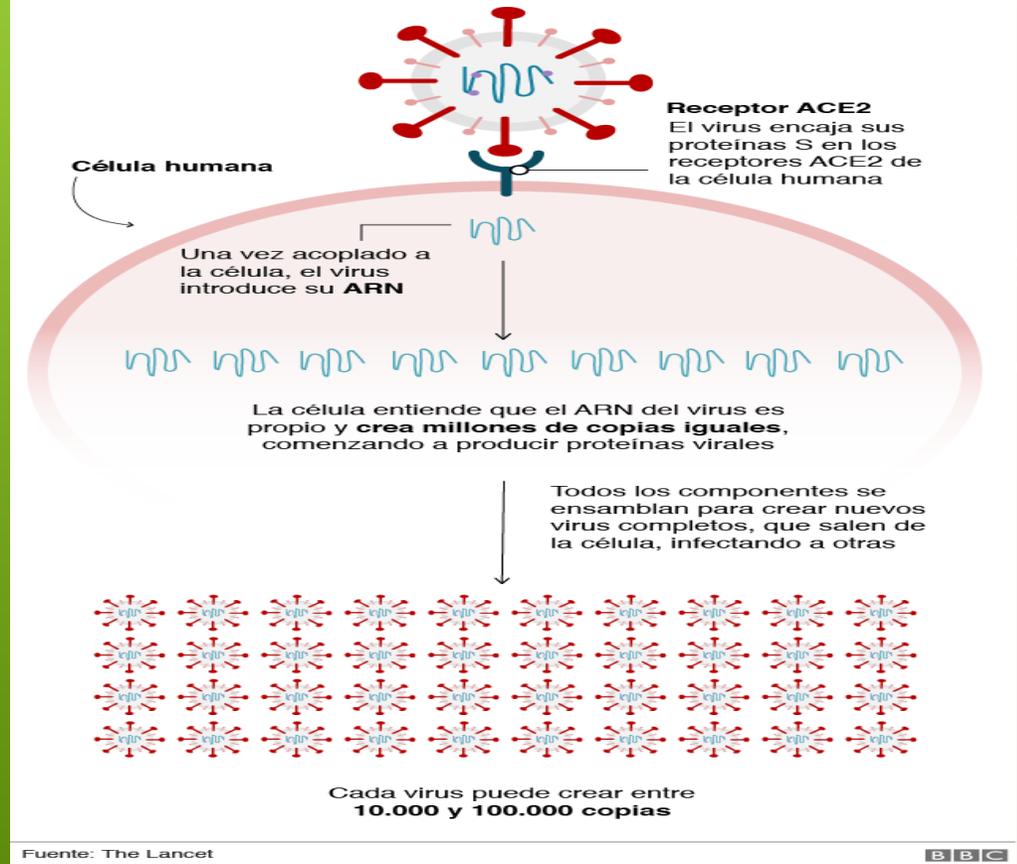


Ilustración adaptada de Centers for Disease Control and Prevention, USA

Virus RNA de cadena simple  
Partículas esféricas de 100 a 160 nm de diámetro  
Genoma de 26 – 32 KB  
Codifica estructuras  
S: Espícula  
E: Envoltura  
M: Membrana  
N: Nucleocápside



## Cómo se reproduce el nuevo coronavirus



# Durante mucho tiempo se pensó:

Plaquetas involucradas en el sistema HEMOSTÁTICO

Leucocitos correspondían al sistema INMUNOLÓGICO

*Actualmente se reconoce una interacción entre ambos sistemas,  
en un proceso séptico*



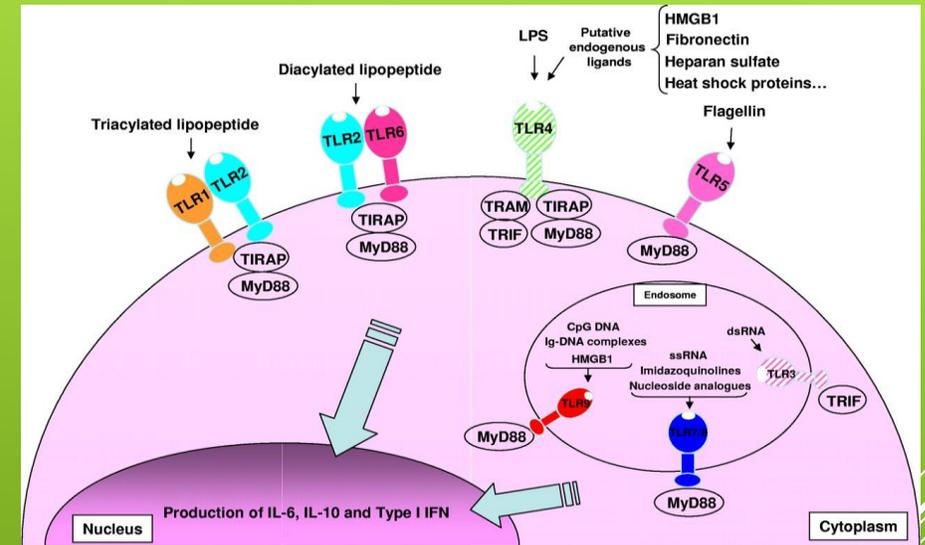
## PROCESO SÉPTICO

Durante un proceso séptico, las plaquetas interaccionan con los neutrófilos, **vía toll like receptor-4 (TLR-4)**, activándolos y provocando el despliegue de diferentes mecanismos de defensa para controlar la infección.

Los receptores **tipo Toll (TLR's)** son receptores Transmembrana.

Están involucrados en enfermedades infecciosas a través del reconocimiento de diversos productos microbianos y mediante la activación de cascadas de señalización.

Son capaces de reaccionar con antígenos del medio ambiente e incluso con antígenos propios y por lo tanto pueden contribuir a la generación de varias enfermedades no infecciosas, como alergias o enfermedades autoinmunes.

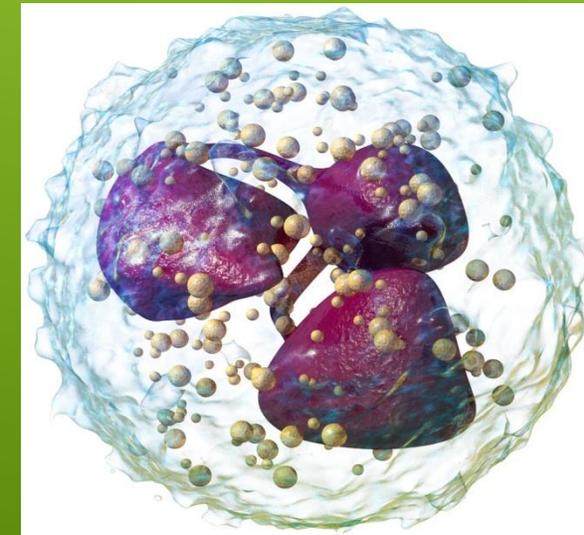


Estos eventos ocurren principalmente en los sinusoides hepáticos y los **capilares pulmonares**

La **respuesta inmune innata** provee una defensa inmediata e inespecífica contra los agentes patógenos.

Su papel principal consiste en restringir a los microorganismos al sitio de infección, previniendo así su diseminación sistemática.

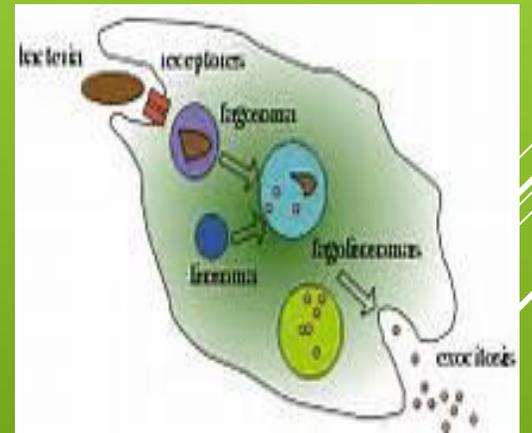
Los **neutrófilos** desempeñan un papel fundamental en el sistema inmune innato. Estas células –altamente inflamatorias– son las primeras en ser reclutadas en el sitio de infección, constituyendo la primera línea de defensa del organismo.



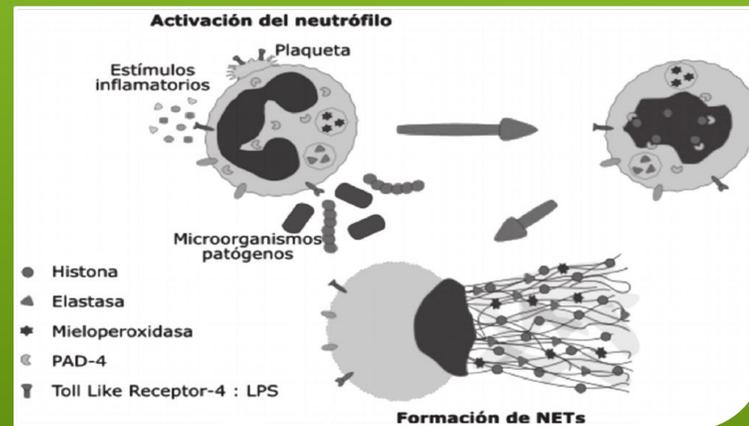
Se conocen **3 estrategias** utilizadas por los **neutrófilos** para eliminar los microorganismos invasores:

A) la **fagocitosis**, y subsiguiente eliminación del patógeno internalizado exponiéndolo a un estallido oxidativo y a compuestos antimicrobianos que son descargados en las vacuolas fagocíticas por gránulos citoplasmáticos;

B) la **degranulación**, que implica la liberación de sustancias antimicrobianas en el sitio de infección.



**C)** liberación de estructuras en red de ADN y proteínas microbicidas al espacio extracelular, conocidas como *neutrophil extracellular traps* (**NETs**, «trampas extracelulares de neutrófilos»). Estas trampas representan una estrategia de defensa para evitar la diseminación microbiana, concentrando la acción de los microbicidas.

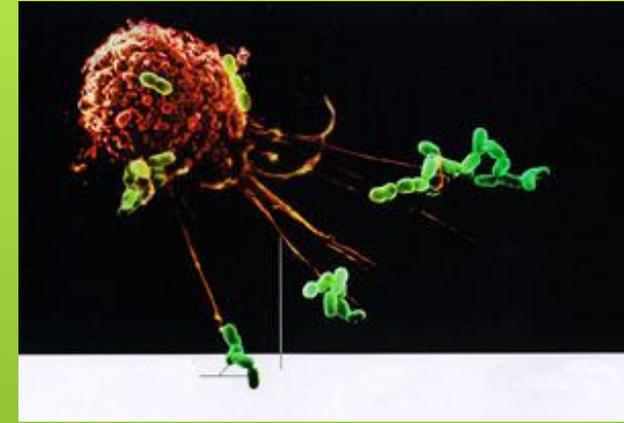


Las **trampas extracelulares de neutrófilos** o NETs son una malla de ADN que encierra histonas y proteínas antimicrobianas, liberadas por los neutrófilos al espacio extracelular.

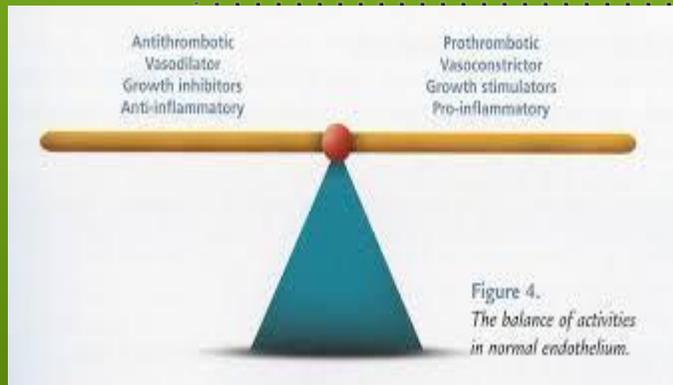
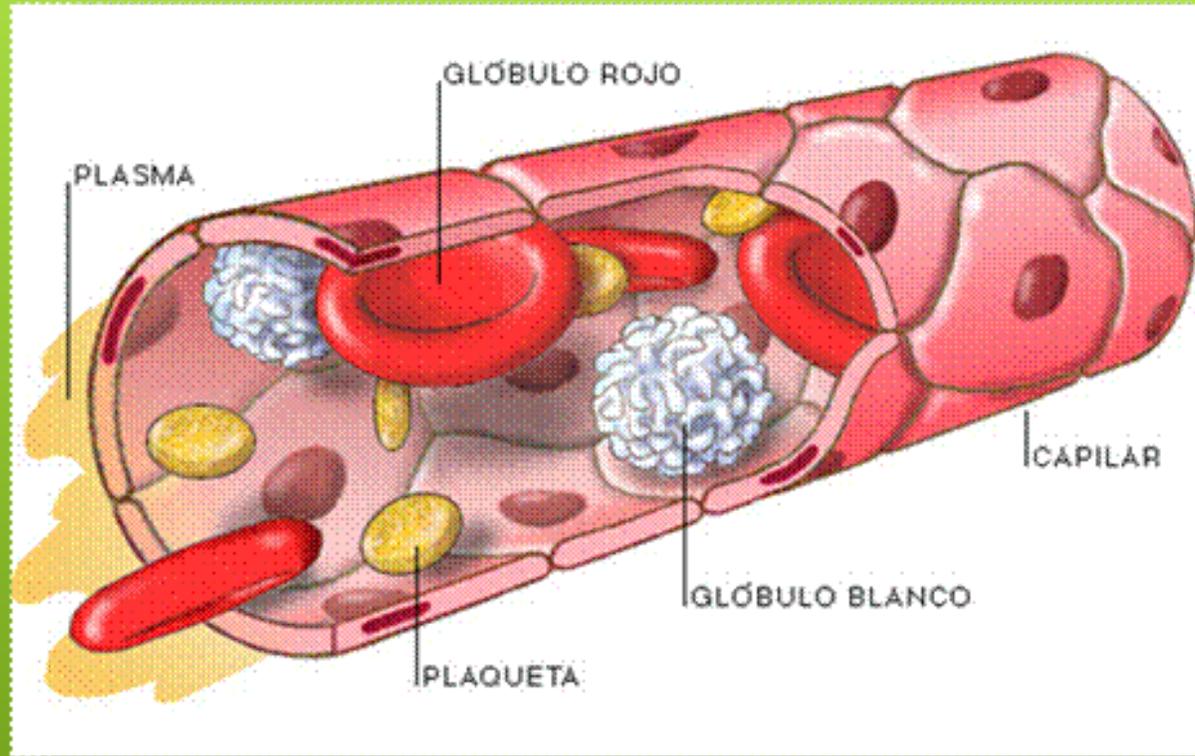
Estas trampas extracelulares inmovilizan a los microbios, atrapándolos entre agentes antimicrobianos, como mieloperoxidasa, elastasa, proteinasa 3, catepsina G, lactoferrina, triptasa y gelatinasa, entre otros.

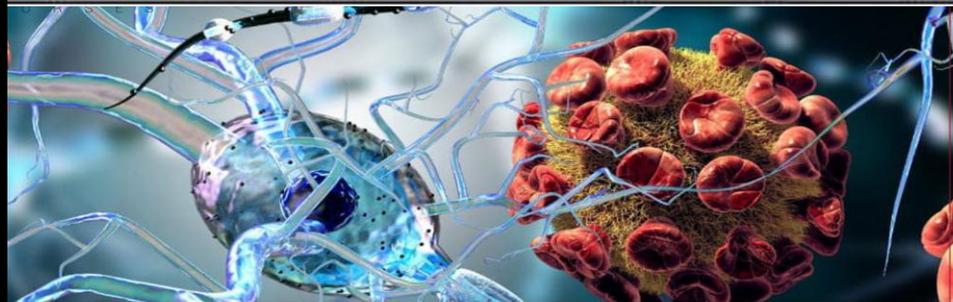
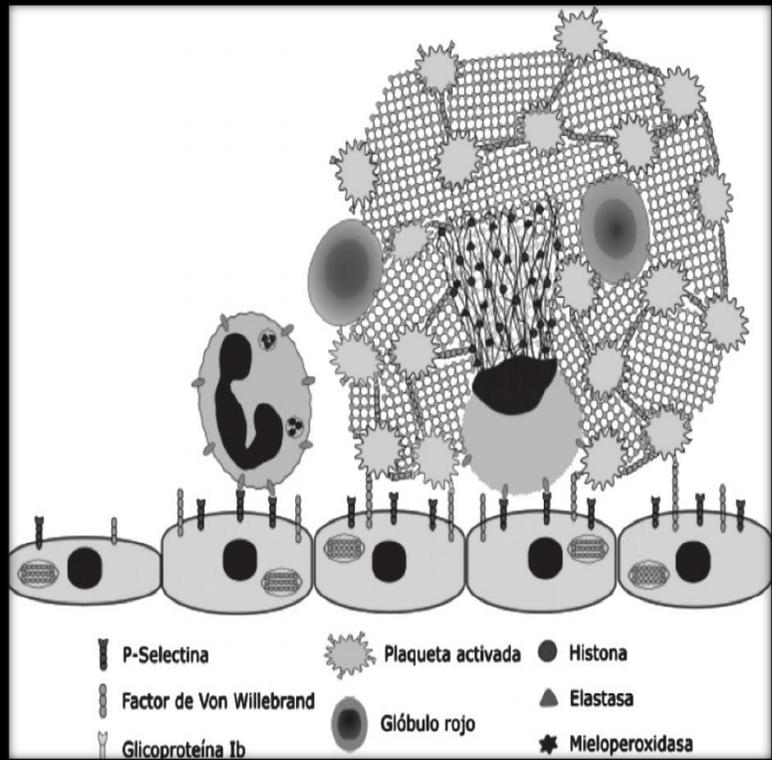
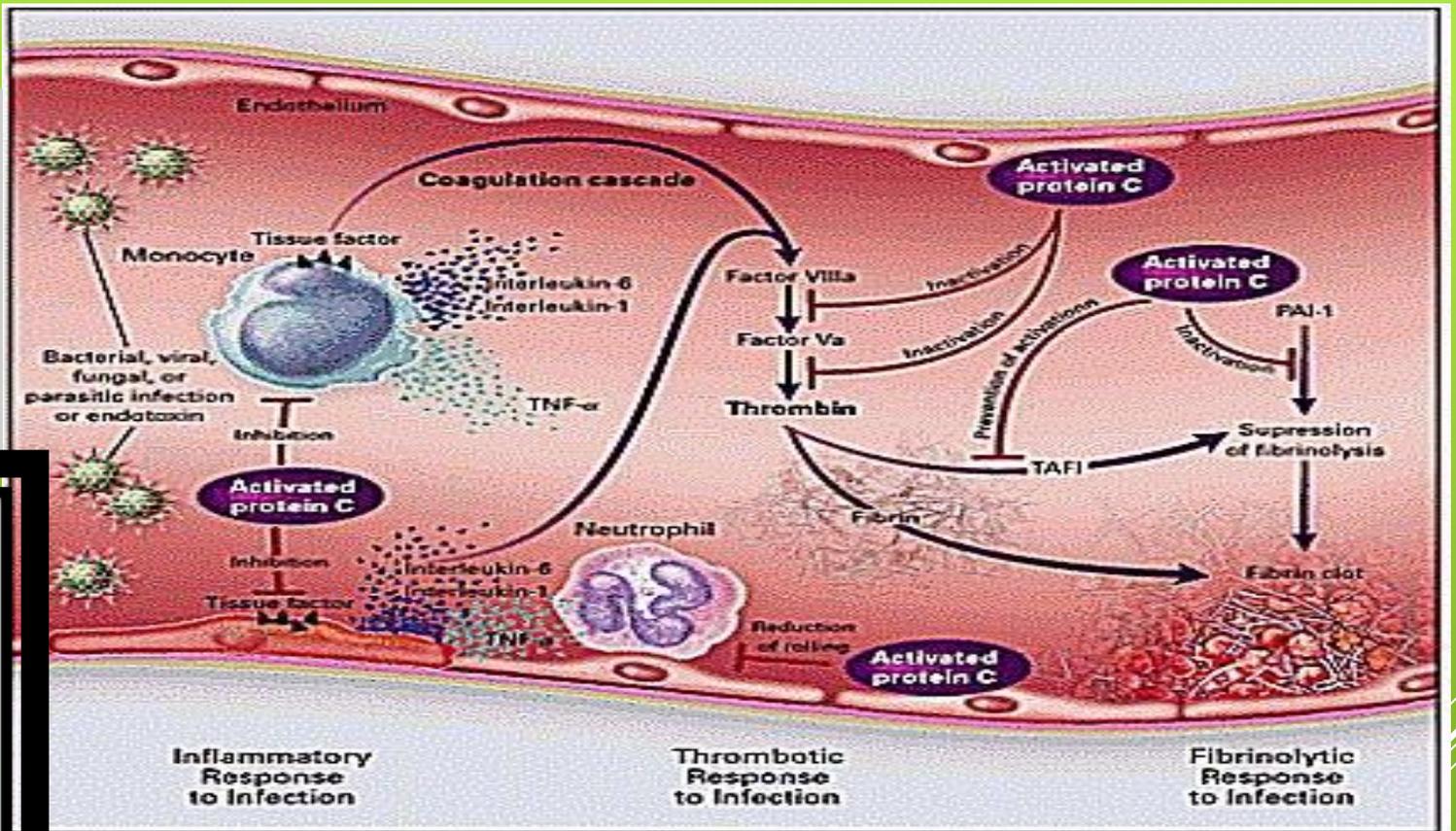
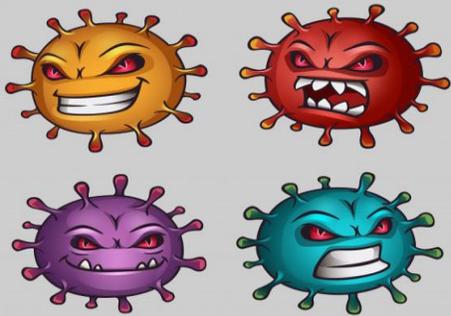
Cabe mencionar que la liberación de NETs no se encuentra restringida solo a los neutrófilos. Se ha demostrado que los eosinófilos y los mastocitos también son capaces de liberar trampas extracelulares.

Asimismo, se ha sugerido que las NETs ayudarían a la eliminación de patógenos de gran tamaño como las hifas de los hongos, las cuales resultan demasiado grandes para ser eliminadas mediante el mecanismo de fagocitosis.



**Las Nets son un nexo entre inflamación y trombosis.**





COVID 19: ¿Sabes lo que una tormenta de citoquinas supone para tu cuerpo?

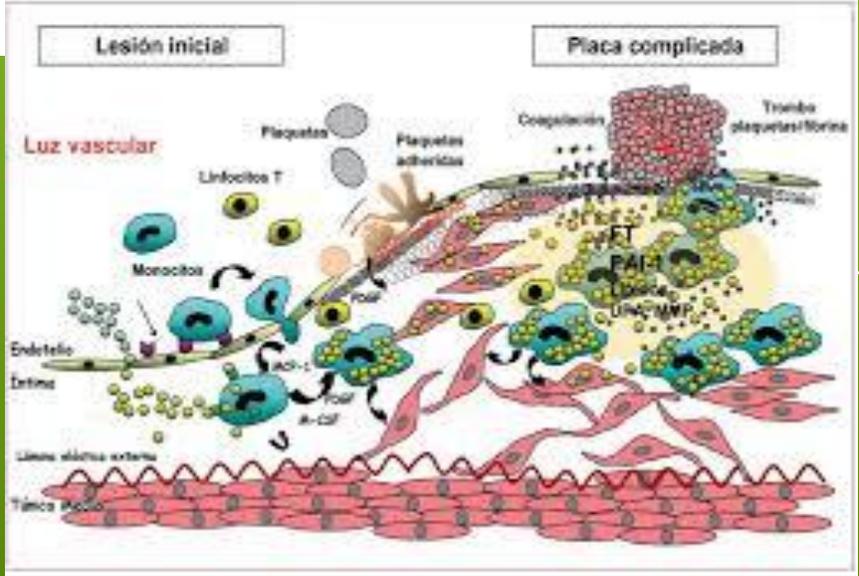
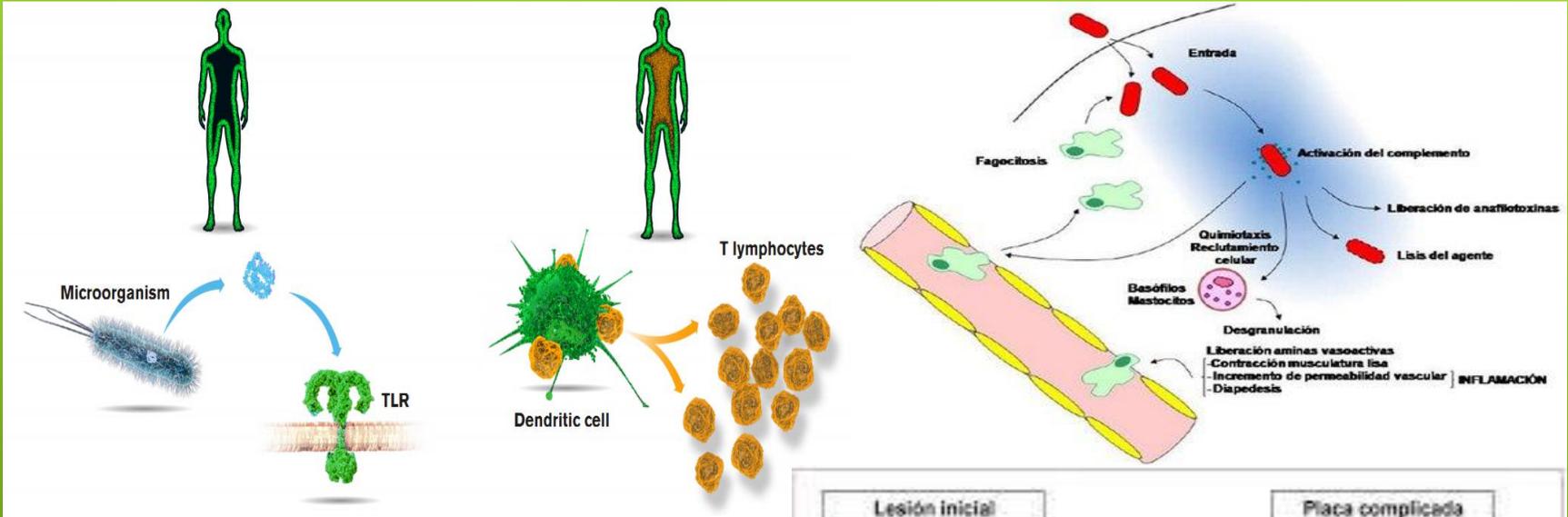
# Inmunidad Innata

# Neutrófilo

# Plaquetas

# Interacción

# Trombosis

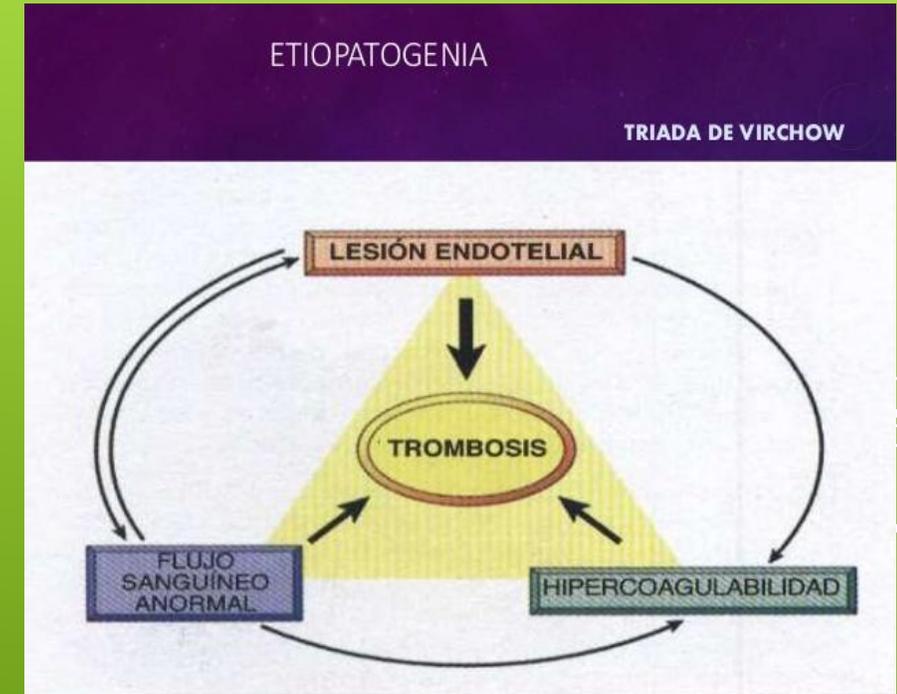




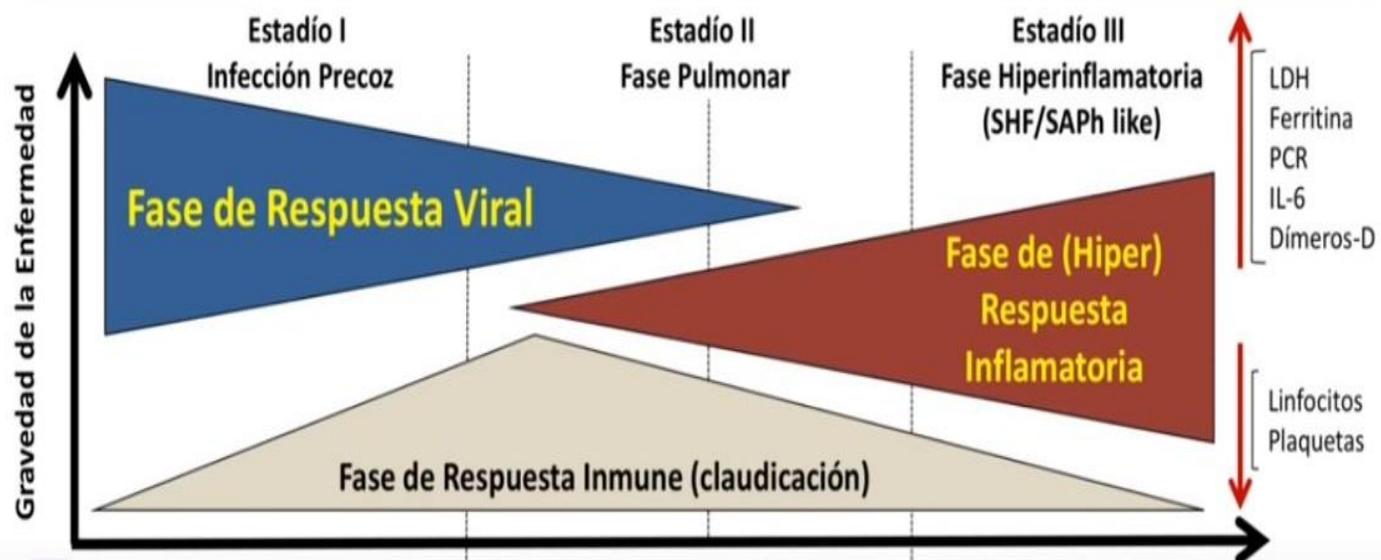
## Tríada de Virchow

Hace más de 150 años el patólogo alemán Rudolf Virchow propuso que la formación y la propagación de los trombos estaba provocada por anomalías en tres áreas clave:

- El flujo sanguíneo
  - La pared vascular
  - Los componentes de la sangre
- Estos tres factores se conocen como la tríada de Virchow
- En la actualidad los factores de la tríada de Virchow se han acotado con mayor detalle:
- **Éstasis circulatoria:** anomalías de hemorreología y turbulencia en las bifurcaciones vasculares y las regiones estenóticas
  - **Lesión en la pared vascular:** anomalías en el endotelio, tales como aterosclerosis e inflamación vascular asociada
  - **Estado hipercoagulable:** anomalías en las vías de coagulación y fibrinolíticas y en la función plaquetaria asociadas a un mayor riesgo de TEV y otras cardiovasculopatías (como, por ejemplo, arteriopatía coronaria [APC], insuficiencia cardíaca e ictus en pacientes con FA)



## Esquema fisiopatogénico de SARS-CoV-2 y estrategia terapéutica múltiple

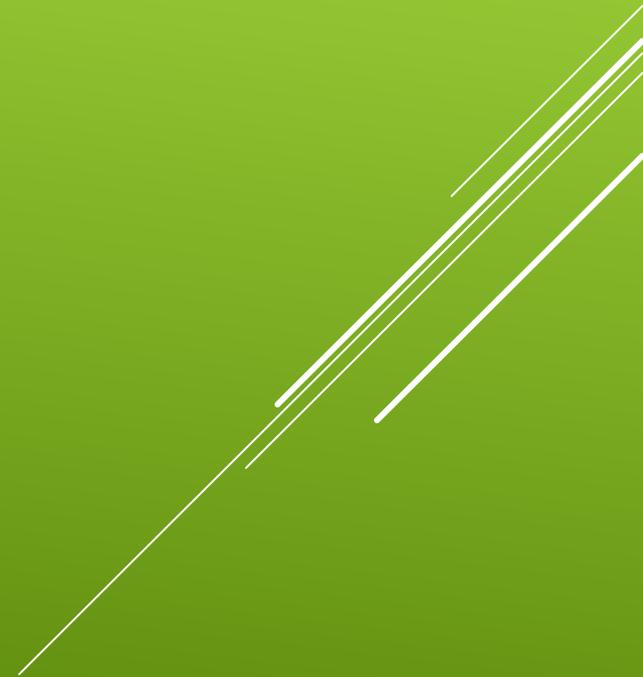


	Curso evolutivo		
<b>Semiología</b>	Sintomatología constitucional, Fiebre, tos seca, diarrea, cefalea, alteraciones gusto y olfato	Disnea, Hipoxemia (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg)	SHF reactivo, SAPh-like, SDRA, Sepsis/Shock, Fallo cardiaco
<b>Laboratorio</b>	Linfocitosis o inicio linfopenia, aumento de PCR, tiempo de protrombina, Dímeros-D y LDH	Infiltrados pulmonares (bilaterales) Elevación de transaminasas, PCT normal o baja, Linfopenia creciente	Elevación de marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial o coagulación (LDH, Ferritina, PCR, IL-6, Dímeros-D), Aumento de troponina y pro-BNP

# Conclusión

## INMUNOTROMBOSIS

Surge como base de una respuesta inmune innata que implica la formación de un trombo en un vaso sanguíneo favoreciendo el confinamiento y la destrucción de microorganismos patógenos



## BIBLIOGRAFÍA

- ❖ Inmunotrombosis: implicancias de las trampas extracelulares de neutrófilos en el desarrollo y progresión de la enfermedad tromboembólica venosa. Immunothrombosis: implications of neutrophil extracellular traps in the development and progression of venous thromboembolic disease. Aranda F, Perés Wingeyer S y de Larrañaga G. Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz. Buenos Aires, Argentina. HEMATOLOGÍA Volumen 19 n° 3: 231-245 Septiembre - Diciembre 2015
- ❖ Wong CH, Jenne CN, Petri B, Chrobok NL, Kubes P. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. Nat Immunol 2013; 14:785-792.
- ❖ Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS y col. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015; 131:e29-322.
- ❖ McInturff AM, Cody MJ, Elliott EA y col. Mammalian target of rapamycin regulates neutrophil extracellular trap formation via induction of hypoxia-inducible factor 1 alpha. Blood 2012; 120:3118-3125
- ❖ Ammollo CT, Semeraro F, Xu J, Esmon NL, Esmon CT. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. J Thromb Haemost 2011; 9:1795-1803.



MUCHAS  
GRACIAS

