

A microscopic image of COVID-19 virus particles, showing spherical structures with a characteristic crown-like appearance due to surface spikes. The particles are rendered in shades of blue and cyan against a dark background.

COAGULOPATÍA EN COVID 19

Stella M. Batalla

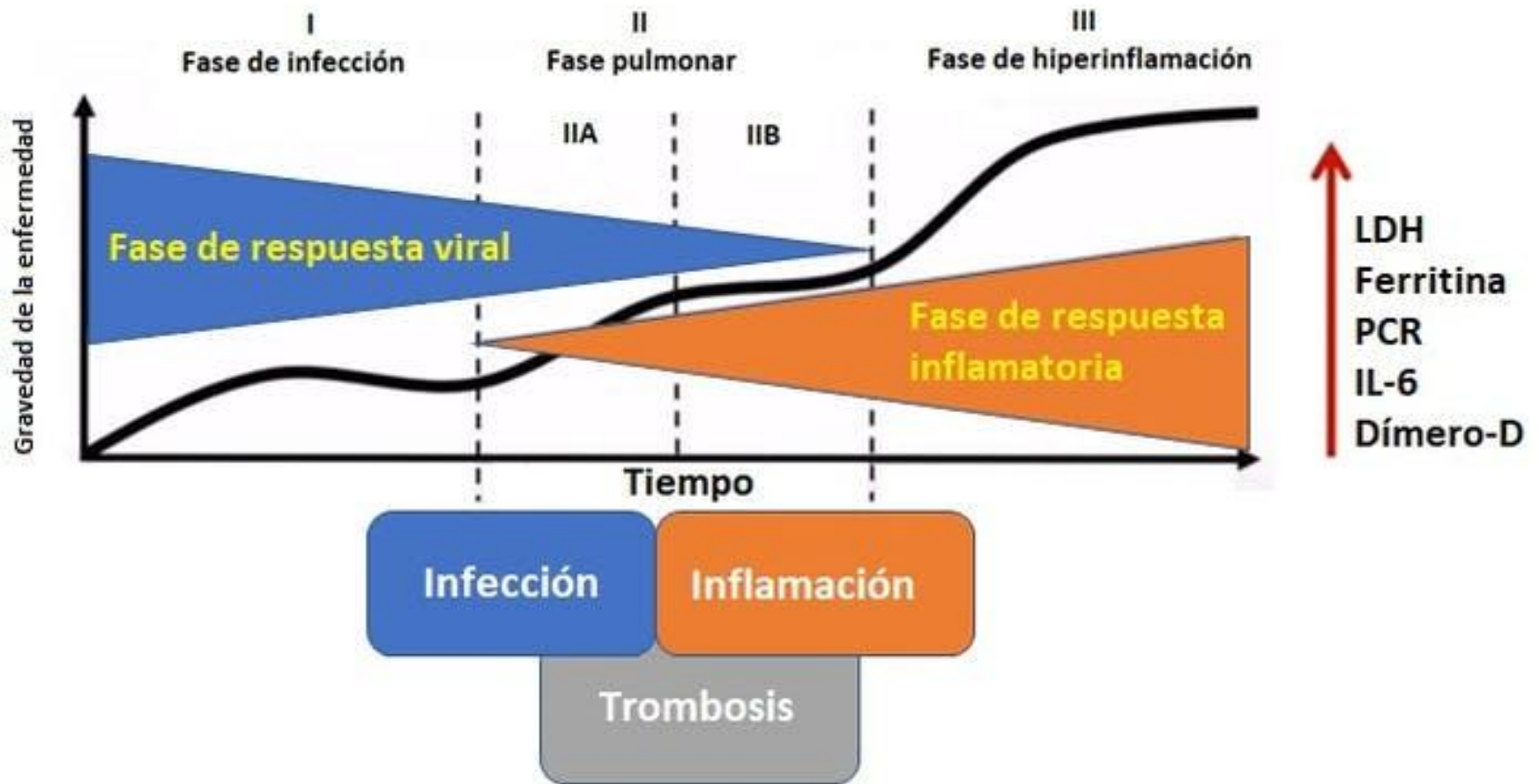
Bioquímica especialista en hematología

Htal. Lagomaggiore

¿ QUÉ DATOS NOS MUESTRA LA EVIDENCIA?

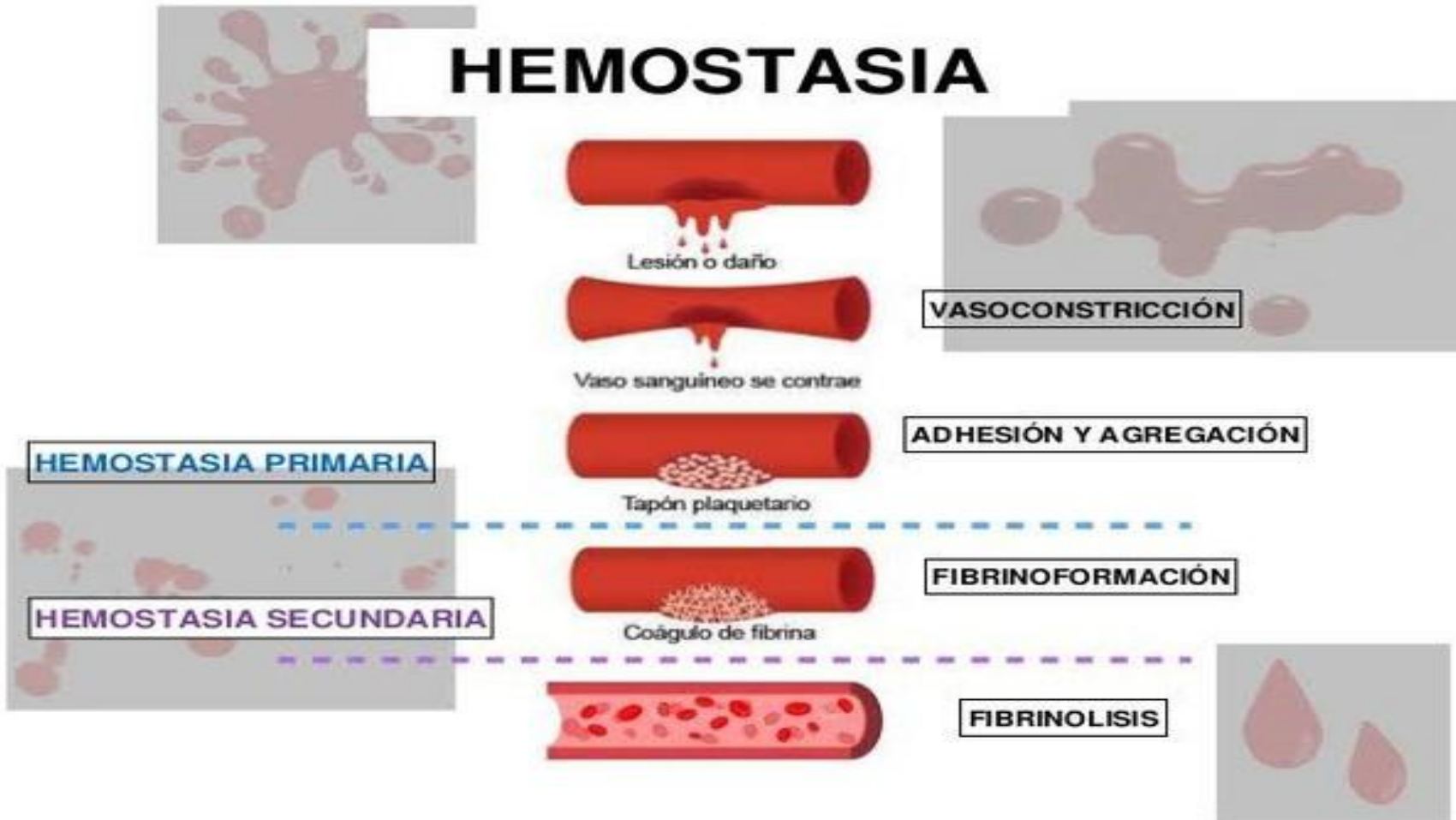
- **VIROSIS**
- **INFLAMACIÓN**
- **TROMBOSIS**

LAS TRES FASES DE LA COVID-19



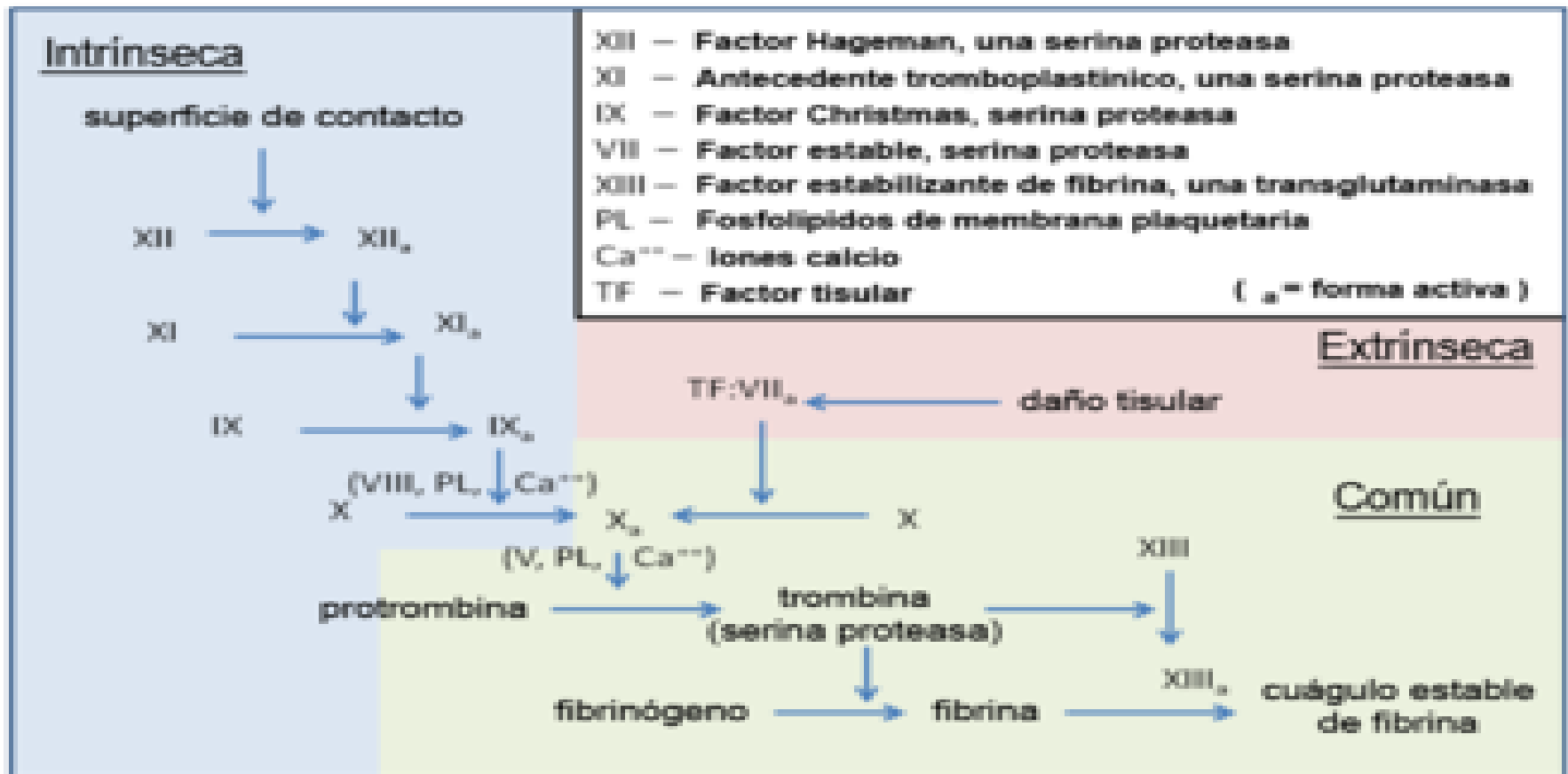
MECANISMOS NORMALES

HEMOSTASIA



MODELO CLÁSICO

Las tres vías que forman la cascada de coagulación clásica



MODELO CELULAR

INICIACIÓN

Adhesión de plaq al subendotelio
Célula que expresa *ET* Fibroblasto, monócito activado, microparticulas



Pocoas cantidades de IIa

Protrombina

Ca^{2+} - $VIII$ $vWF/vIII$

vWF

Plaqueta adherida al subendotelio

II

$VIIIa$

IXa

X

Concentración moderada de IIa

PROPAGACIÓN

Ensamble de los complejos $tenase$ y $proteninasa$.



Protrombina

Estable de Trombina

Plaqueta adherida

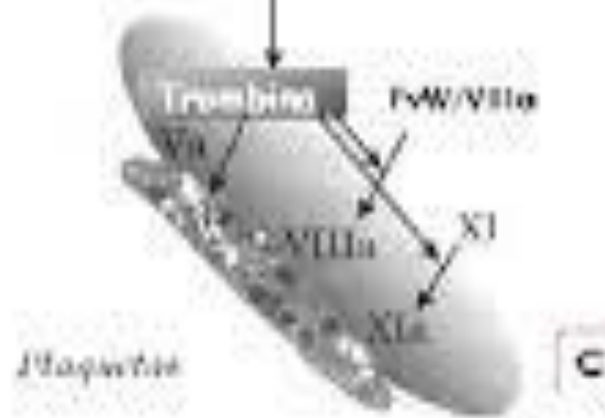
AMPLIFICACIÓN

Activación de colectores,
activación plaquetaria
generación de $trombina$

Modelo celular de coagulación

INICIACIÓN

Cél. presentadora de PT **C.T. Extrínseco**



AMPLIFICACIÓN

PROPAGACIÓN

Trombina → fibrinógeno



C. Protrombinasa **C.T. Intrínseco**

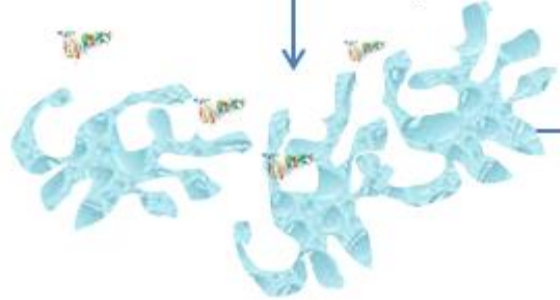
Plaquetas activadas

Coagulación de la sangre *in vivo*

plaquetas



FT (factor tisular)



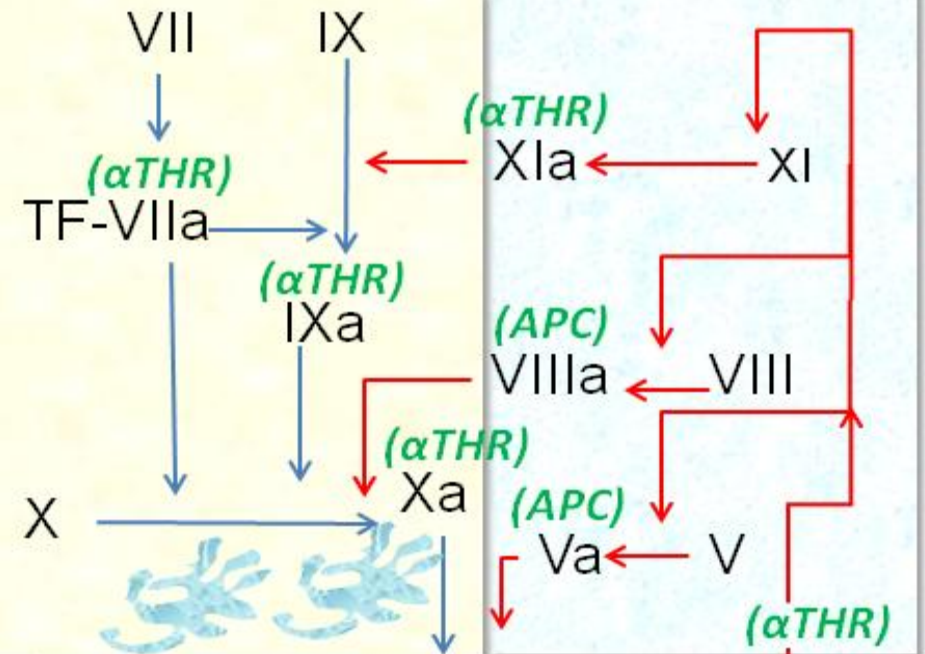
plaquetas activadas



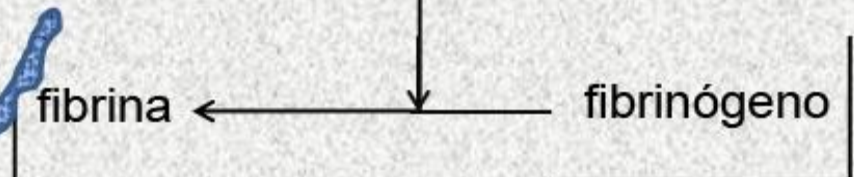
Cuágulo de fibrina estabilizado por uniones entrecruzadas

Fase de iniciación

Fase de amplificación



protrombina → TROMBINA



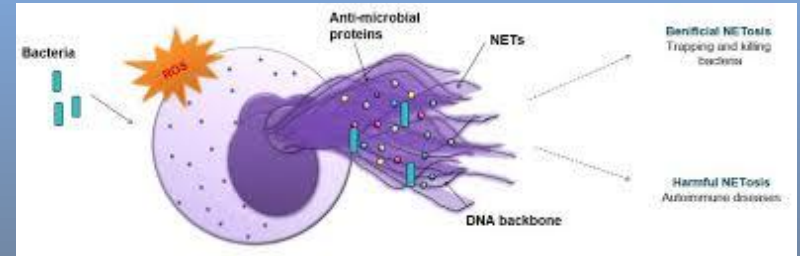
XIIIa ← XIII

MECANISMOS ANORMALES

- ◉ TROMBOSIS ARTERIALES: RUPTURA DE LA PLACA ATEROMATOSA
- ◉ TROMBOSIS VENOSA: EXCESO DE FIBRINA
- ◉ TROMBOSIS DE PEQUEÑOS VASOS: C
SUH,PPT
- ◉ **TROMBOSIS EN SEPSIS**

CID

COVID 19: UNA SERIE DE MALOS ACONTECIMIENTOS....



NETOSIS- TROMBO SÉPTICO



CORONAVIRUS- CÉLULA ENDOTELIAL



CID-CIP

AL CORONAVIRUS LO
ESPERAMOS CON UN TANQUE!!!!



Coagulación Intravascular Diseminada

Definición: (ISTH)

CID es un síndrome adquirido, caracterizado por la activación intravascular de la Coagulación con pérdida de la localización y que resulta de diferentes causas. Puede originarse y causar daño desde la microvasculatura, el cual si es suficientemente severo, puede producir disfunción orgánica.

COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

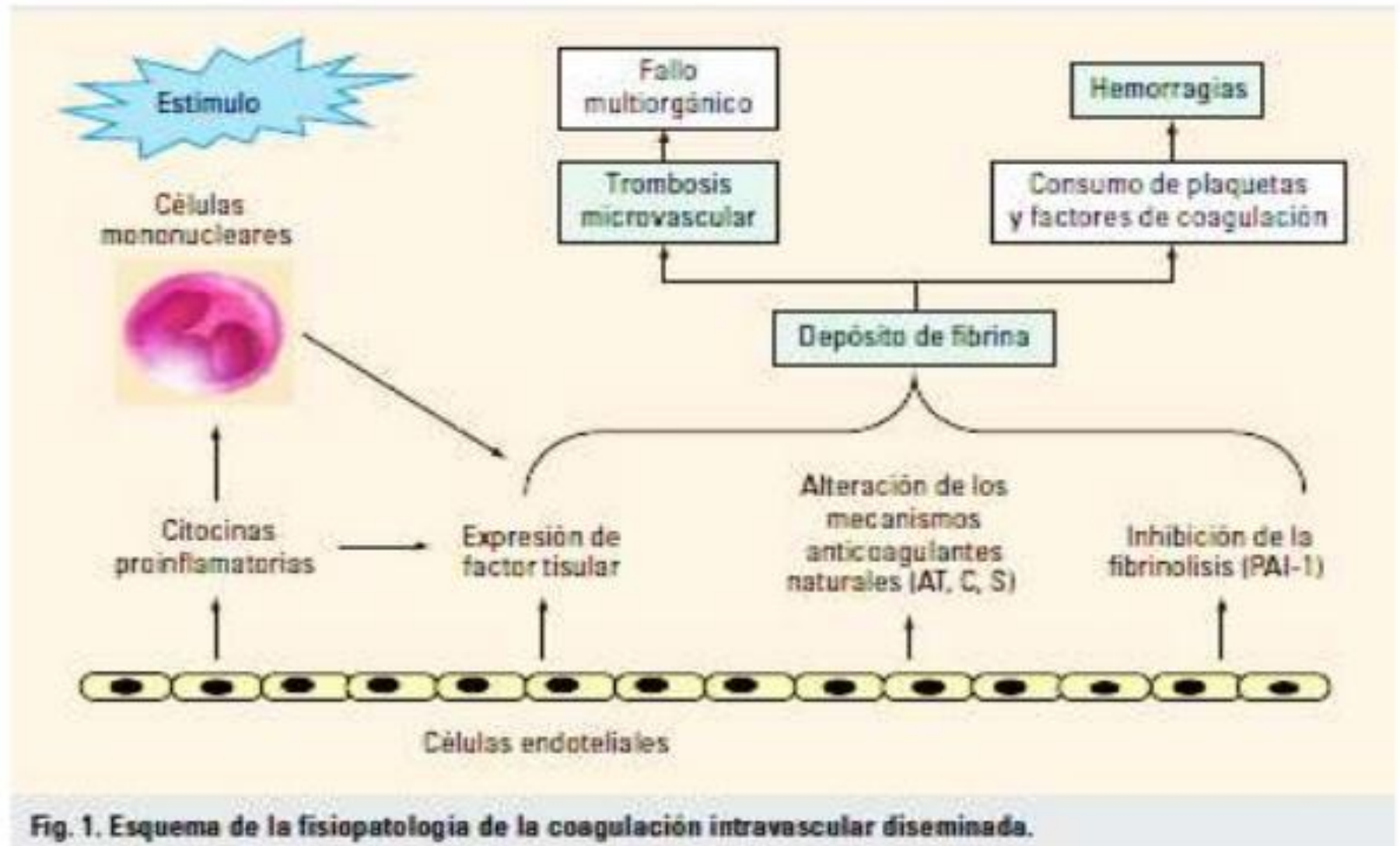


Fig. 1. Esquema de la fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

MARCADORES CID

- TENDENCIA A HEMORRAGIA
- PROLONGACIÓN PRUEBAS GLOBALES
- PLAQUETAS MUY DISMINUÍDAS
- FIBRINÓGENO DISMINUÍDO
- DÍMERO D ALTO
- ANEMIA HEMOLÍTICA IV CON ESQUISTOCITOS

CIP

- TENDENCIA A TROMBOSIS
- LIGERA PROLONGACIÓN
- PLAQUETAS NORMALES O DISMINUÍDAS EN ESTADÍOS FINALES
- FIBRINÓGENO ALTO
- DÍMERO D MUY ALTO
- NO EVIDENCIABLE



ALTERACIONES DE LABORATORIO

HEMOGRAMA	linfopenia	Aumento de la relación neutrófilos/linfocitos en un 30-50%
MARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA	PCR FERRITINA LDH IL6-IL8	Fvw TnFalfa Procalcitonina DD
MARCADORES DE HEMOSTASIA	PROLONGACIÓN DEL TP LEVE PLAQ (100-150) LUEGO DISMINUYEN FIBRINÓGENO AUMENTADO Y LUEGO DISMINUYE	NO %, NO RIN
DAÑO MIOCÁRDICO	AUMENTO DE TROPONINA AUMENTO DE PRO BNP	

OTROS REPORTE

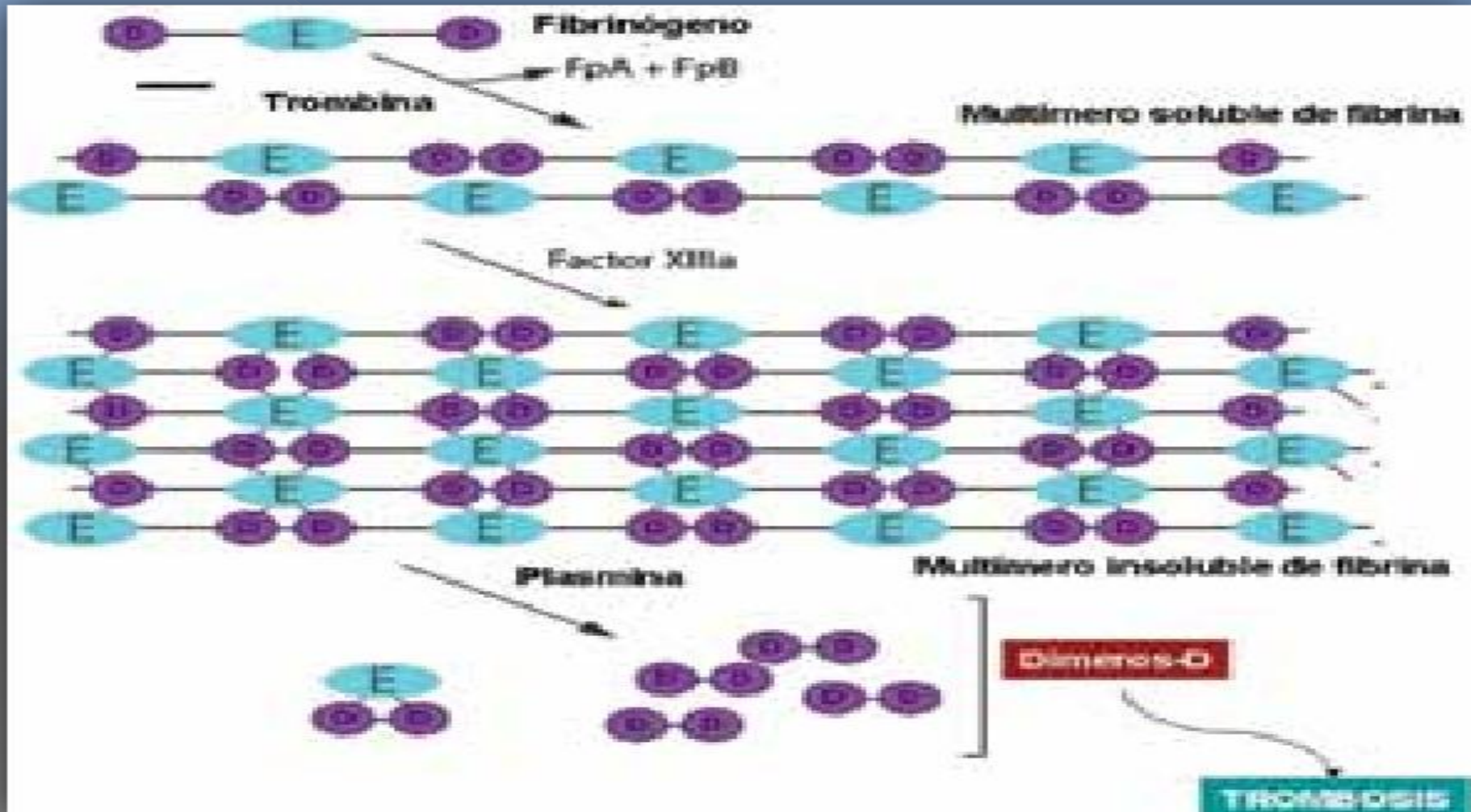
**EVIDENCIAS
ANATOMOPATOLÓGICAS DE
ESTADO DE ACTIVACIÓN Y
HIPERCOAGULABILIDAD**

**ESTUDIO DE AUTOPSIAS
TROMBOS DE FIBRINA
YMEGACARIOCITOS
INTRACAPILARES EN PULMÓN
HEMOFAGOCITOSIS EN MÉDULA
ÓSEA,BAZO Y GANGLIOS
LINFÁTICOS
INCLUSIONES VÍRICAS EN PULMÓN**

OTROS FACTORES HEMOSTÁTICOS

APTT PROLONGADO 2N 20% DE
LOS CASOS
FVIII Y FIX NORMAL
FXI SÓLO DISMINUÍDO EN 5 CASOS
FXII DISMINUÍDO EN 16 CASOS
(estabiliza el trombo)
ANTICOAGULANTE LÚPICO (+) EN
VARIOS REPORTE (EPIFENÓMENO)

DÍMERO D



CONSIDERACIONES: ELEVACIONES DE DD

CAUSAS FISIOLÓGICAS	CAUSAS RELACIONADAS CON EVENTO TROMBÓTICO	CAUSAS NO RELACIONADAS CON EVENTOS TROMBÓTICOS
<ul style="list-style-type: none">-PERIODO NEONATAL-EMBARAZO-EDAD AVANZADA	<ul style="list-style-type: none">-CARDIOPATÍA ISQUÉMICA--TROMBOSIS ARTERIAL PERIFÉRICA--TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA-TROMBOEMBOLISMO DE PULMÓN-STROKE-CID-CIP	<ul style="list-style-type: none">-ENFERMEDAD RENAL-ENFERMEDAD HEPÁTICA--HEMORRAGIA- SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO-INFECCIÓN-NEOPLASIAS-CIRUGÍAS RECIENTES-TRAUMAS QUEMADURAS-PROCESOS INFLAMATORIOS-REABSORCIÓN DE HEMATOMAS

PRUEBAS DE LABORATORIO:

- Dosaje de productos indicadores de coagulación intravascular

PDF/pdf → Productos de degradación de fibrina y fibrinogeno

- ↑PDFs indica **ACTIVIDAD DE PLASMINA**
- Los ensayos por lo general no discriminan entre PDF y pdf

Inespecíficos → Aumentan en inflamación, trauma, cirugía, hiperfibrinólisis
TEP, Insuf. Renal, Hepatopatía
(Vía de excreción) (Vía de metabolización)

Dímero D → Producto de degradación de **fibrina polimerizada** (↑Especificidad)
→ Vida media corta ≈ 5hs → Indicador precoz

Siguen siendo inespecíficos → Aumenta en inflamación, cirugía, etc

< 0.4 ug/ml = normal

Puntos de corte: 0.4 – 4.0 ug/ml = aumento moderado

> 4.0 ug/ml = muy aumentado

SISET sugiere por lo menos un aumento de diez veces el limite superior normal

Si ↑PDF y ↑DD → casi 100% de especificidad

Si sólo ↑PDF → sospecho hiperfibrinólisis primaria

METODOLOGÍAS

- **Los semicuantitativos**, son ensayos de aglutinación en placa con anticuerpos monoclonales contra epítopes específicos de DD no expuestos en productos de degradación del fibrinógeno. Son rápidos y económicos, pero carecen de suficiente sensibilidad
- **Los cuantitativos**, son altamente específicos, sensibles y con diferentes principios de medición: enzimoimmunoensayo, inmunoquimioluminiscencia, inmunoturbidimetría o inmunofluorescencia
- **Ensayos point of care**, se define como la práctica de realizar ensayos a partir de especímenes clínicos al lado de o cerca del paciente, bajo la premisa que los resultados de las pruebas estarán disponibles de inmediato, o dentro de un período de tiempo muy breve (usualmente minutos), con el objetivo de proveer información útil al personal de salud en la toma de decisiones referentes al diagnóstico y tratamiento. ej: inmunocromatografía
- Tipo de muestra: sangre citratada o con EDTA y los point of care sangre total.

Valores de referencia

- Con respecto a las unidades reportables de dímero D, éstas varían dependiendo del ensayo y del calibrador utilizado.
- Para el que utiliza como calibrador fragmentos purificados obtenidos del coágulo de fibrina digerido por plasmina, los resultados se expresan en unidades de DD (D-DU)
- si, en cambio, el calibrador utiliza fragmentos obtenidos por digestión con plasmina controlada de fibrinógeno purificado coagulado en presencia de FXIIIa, se expresan en unidades FEU (unidades equivalentes de fibrinógeno)
- $1 \text{ FEU ng/mL} = 0.5 \text{ D-DU ng/ml}$
- $1 \text{ D-DU } \mu\text{g/mL} = 1000 \text{ D-DU ng/mL}$

Valores de referencia

- Punto de corte: se utiliza el que dice el fabricante de reactivos hasta que el laboratorio saca el suyo con al menos 200 pacientes
- Debería establecerse distintos valores de corte según la edad

BIBLIOGRAFÍA

- Duboscq C1 , Ceresetto JM1 "Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso " hematología Volumen 22 nº 1: 55-65 Enero - Abril 2018
- Aranda F, Perés Wingeyer S y de Larrañaga G. Inmunotrombosis: implicancias de las trampas extracelulares de neutrófilos en el desarrollo y progresión de la enfermedad tromboembólica venosa. HEMATOLOGÍA Volumen 19 nº 3: 231-245 Septiembre - Diciembre 2015
- Martinuzzo M, Sistema de coagulación, hematología, Volumen 21 N° Extrarordinario: 31-42 "Fisiología de la hemostasia normal" Agosto 2017
- "Covid-19: Una mirada de la interfase inmunotrombótica", webinar GRUPO CATH, JUNIO 2020
- Mi Xiong¹ , Xue Liang¹ , You-Dong Wei¹, Changes in Blood "Coagulation in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Meta-Analysis"
- "Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19" DOI: 10.1056/NEJMc200757

MUCHAS GRACIAS



DESPUÉS DE LA TORMENTA SIEMPRE SALE EL SOL

