

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**“RESPUESTA INMUNE TROMBÓTICA EN PACIENTES CON COVID-19. REVISION  
NARRATIVA”**

**AUTOR:** Dennis Harold, Ibáñez Gómez

**ASESOR:** Victor Hugo Bardales Zuta

**Trujillo-Perú**  
**2020**

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis a DIOS y a mis padres, mis hermanos y en especial a mi tío Víctor Raúl Lozano Ibáñez.

A Dios porque ha estado siempre en mis pensamientos, cuidándome y siempre dándome fortaleza, sabiduría e inteligencia para que mi anhelo de ser médico se haga realidad a pesar de los obstáculos durante mi camino, a mis padres por ser el motor de mi vida, a mis hermanos por su apoyo moral, a mi tío Víctor Raúl Lozano Ibáñez, quien en vida siempre fue un gran hombre; siempre lo recordaré con una sonrisa en mi rostro, por todos sus consejos y su apoyo incondicional que me brindó para seguir adelante, me enseñó el valor del estudio y a preservar la humildad. Mi tío será siempre mi ejemplo a seguir, tu recuerdo nunca será borrado de mi corazón y de mi mente, Te amo tío Víctor.

## **AGRADECIMIENTO**

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento al Dr. Víctor Hugo Bardales Zuta, colaborador durante todo este proceso, quien con su conocimiento y enseñanza me guió para hacer posible el desarrollo de este trabajo.

Agradezco a todos mis docentes, especialmente a la Dra. Katherine Lozano Peralta, por estar siempre pendiente de nuestra formación académica.

# **RESPUESTA INMUNE TROMBÓTICA EN PACIENTES CON COVID-19. REVISIÓN NARRATIVA**

## **IMMUNE THROMBOTIC RESPONSE IN PATIENTS WITH COVID-19. NARRATIVE REVIEW**

Dennis Harold, Ibáñez- Gómez<sup>1\*</sup>

Víctor Hugo Bardales- Zuta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Bachiller de medicina, facultad de Medicina Humana – Escuela profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú*

<sup>2</sup> *Docente de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú*

\* *Dennis Harold, Ibáñez- Gómez: igdenn@hotmail.com*

### **RESUMEN**

**Introducción:** *en este tema de estudio abordaremos la respuesta inmune trombótica y sus elementos que intervienen durante su mecanismo inmuno fisiopatológico. El COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. Se convirtió en una pandemia después de su aparición, cambió la dinámica de nuestras vidas y puso en alerta a todo el sistema de salud en el mundo. El virus genera cambios en el aparato respiratorio llevando a un “Síndrome de Dificultad Respiratoria” tiene afinidad por los receptores ACE2 presente en la mucosa de órganos específicos del cuerpo. La infección activa las reacciones innatas inespecíficas, esta respuesta a su vez causa alteración en el sistema hemostático por una respuesta macrofágica descontrolada que a su vez produce múltiples episodios trombóticos en los pacientes con COVID-19.*

**Objetivo:** *Proporcionar conocimientos actualizados sobre la respuesta inmune trombótica y sus elementos que intervienen durante su mecanismo inmunofisiopatológico, en pacientes con COVID -19.*

**Método:** *revisión de literatura científica de los últimos siete meses del presente año 2020, se incluyeron estudios observacionales: estudios transversales, casos y controles y cohortes buscado en las bases de datos: pubmed.gov, biblioteca Virtual en salud (BVS), Cochrane Library Scopus.*

**Conclusiones:** *la respuesta inmune trombótica es imprescindible en cuanto a la capacidad de respuesta que tienen los pacientes con COVID-19, se debe vigilar la alteración de los elementos celulares y los niveles del plasma, porque su alteración conlleva a múltiples episodios trombóticos.*

**Palabras clave:** SARS CoV-2 inmunología, trombosis COVID 19, COVID 19 hipercoagulación.

## **SUMMARY**

**Introduction:** *in this study topic we will address the thrombotic immune response and its elements that intervene during its immunopathophysiological mechanism. COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus. It became a pandemic after its appearance, changed the dynamics of our lives and put the entire health system in the world on alert. The virus generates changes in the respiratory system leading to "Respiratory Distress Syndrome". It has an affinity for ACE2 receptors present in the mucosa of specific organs of the body. Infection activates nonspecific innate reactions, this response in turn causes alteration in the hemostatic system due to an uncontrolled macrophagic response that in turn produces multiple thrombotic episodes in patients with COVID-19.*

**Objective:** *To provide updated knowledge on the thrombotic immune response and its elements that intervene during its immunopathophysiological mechanism, in patients with COVID -19.*

**Method:** *review of scientific literature of the last seven months of this year 2020, observational studies were included: cross-sectional studies, cases and controls and cohorts searched in the databases: pubmed.gov, Virtual Health Library (VHL), Cochrane Library Scopus.*

**Conclusions:** *the thrombotic immune response is essential in terms of the response capacity of patients with COVID-19, the alteration of cellular elements and plasma levels should be monitored, because its alteration leads to multiple thrombotic episodes.*

**Key words:** SARS CoV-2 immunology, COVID 19 thrombosis, COVID 19 hypercoagulation.

## **INTRODUCCIÓN**

*En un estudio realizado por el Centro Médico de la Universidad Kansas City, Estados Unidos, área de Laboratorio de Patología y Medicina hacen mención que la coagulopatía asociada a covid-19 varía desde anomalías leves de laboratorio hasta coagulación intravascular difusa (CID), que se manifiesta como fenotipos tromboticos-falla orgánica múltiple. La característica es que el alto nivel de dímero D o el aumento continuo de la concentración de dímero D al ingreso está relacionado con el avance de la enfermedad y poca supervivencia global. El paciente que presenta infección por SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmune hemostática. El resultado inflamatorio severo que incluye, entre otros, tormenta de citoquinas, enfermedad vascular y NETosis (neutrófilo-extracelular de la trampa) puede conducir a una abrumadora activación de la coagulación. Se debería tener en cuenta que las*

*complicaciones tromboticas hipercoagulables y sistémicas requieren anticoagulación e intervenciones trombolíticas, que brindan oportunidades para prevenir o reducir la producción de trombina "excesiva".<sup>1</sup>*

*Los autores Gauna y Bernava definen el estado de hipercoagulabilidad como respuesta inmunitaria trombotica relacionada a COVID-19 (RITAC), y establecen los siguientes criterios: paciente Covid-19, con clínica respiratoria, más la presencia de una alteración de los presentes parámetros: dímero D: mayor a 1000 ng / ml, incremento de ferritina > 500 ng / ml, progreso rápido de la dificultad para respirar, hipoxemia refractaria, trombosis y shock.<sup>2</sup>*

*José A. Páramo, en su artículo publicado sobre "respuesta inflamatoria en relación con covid-19 y otros fenotipos protrombóticos", refiere que el sistema hemostático funciona de manera sinérgica con la inflamación y, después de la inflamación varios mediadores activan el sistema de trombosis a través de la disfunción endotelial, la activación de las plaquetas y la coagulación, promoviendo así la trombosis. Esto indica que la inflamación es significativa y su estimulación puede causar respuestas inmunes innatas y adaptativas. Además, la tormenta de citosina es uno de los mecanismos que provocan la inflamación del trombo en pacientes con covid-19. También concluyó que la influencia de los inflamomas en el contexto de la trombosis se puede aplicar para prevenir las trombosis cardiovasculares y relacionadas con el proceso inflamatorio.<sup>3</sup>*

*Giuseppe Lippe y col., realizaron un estudio de investigación, titulado "La trombocitopenia se asocia con infecciones graves por coronavirus 2019 (COVID-19)", su objetivo fue determinar si el número de plaquetas presenta diferencia entre los pacientes con o sin enfermedad grave por COVID-19, el estudio reveló que el recuento de plaquetas fue significativamente menor en los pacientes que presentaron enfermedad grave por COVID-19. Concluyen que un recuento bajo de plaquetas está asociado a un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte. El fin de este estudio es dar a conocer que se debería tener en cuenta como un indicador clínico del agravamiento de la enfermedad durante su hospitalización.<sup>4</sup>*

*Chaomin Wu. et al., realizaron un estudio en 201 pacientes con neumonía COVID-19 con el objetivo de mencionar las características del cuadro clínico y sus resultados en pacientes que desarrollaron "síndrome de dificultad respiratoria (SDRA)" hace mención que la respuesta inmune depende de variables epidemiológicas, como la intensidad y duración de la exposición al virus y posibles cambios en la virulencia del virus, así como del lado del huésped, susceptibilidad en el momento de la exposición, resistencia genética y estado de salud, teniendo en cuenta la edad y su comorbilidad del paciente. El fin de este estudio permitirá abordar mejor la respuesta del sistema inmunológico.<sup>5</sup>*

*Alberto G. et al., en su artículo sobre respuesta inmunitaria frente a coronavirus hacen mención que la mayoría de pacientes con COVID-19 y necesidad de ingreso hospitalario mostraron linfopenia y durante la infección hay migración linfocitaria, especialmente por macrófagos, esto provocaría una alteración intersticial afectando el intercambio gaseoso dando como resultado a una hipoxemia y disnea que son manifestaciones clínicas del COVID-19, esto llevaría al paciente a presentar un síndrome de distrés respiratorio. El objetivo de su investigación es dar a conocer la*

respuesta inmunitaria frente al coronavirus donde muestra que hay un aumento de los niveles de citoquinas, especialmente de ( IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF $\alpha$ ). La linfopenia y la denominada "tormenta de citoquinas" son la base de la patogenia. También describe el aumento de "dímero D, troponina I, IL-6 y proteína C reactiva en suero". Por lo tanto, comprender los mecanismos patológicos, así como también conocer ciertos biomarcadores importantes (linfocitos o niveles de IL-6) pueden ser una herramienta útil para predecir la evolución y los tratamientos que muchas veces pueden ser dirigidos o personalizados.<sup>6</sup>

En un artículo de estudio (Holanda) sobre "Una cohorte prospectiva cuantifica la ocurrencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes críticos con COVID-19", publicado por el Centro Cochrane Iberoamericano (CCIb). El objetivo fue evaluar la incidencia de eventos tromboembólicos venosos y arteriales en 184 pacientes ingresados a Uci. En su contenido refiere que los pacientes infectados por COVID-19 pueden desarrollar tromboembolismo venoso y arterial, dada por una respuesta inflamatoria excesiva, falta oxígeno (hipoxia), inmovilidad prolongada y coagulación intravascular difusa. La incidencia acumulada mostró eventos tromboembólicos con un 31%, de los cuales 27% fueron venosos y 3,7% arteriales. Describen al embolismo pulmonar como la complicación más frecuente. Los autores del estudio recomiendan una estricta profilaxis farmacológica tromboembólica, y otros recomiendan en vez del tratamiento farmacológico estar más atentos a la aparición de signos de complicaciones tromboembólicas y bajar el umbral para solicitar un examen de diagnóstico.<sup>7</sup>

En un estudio realizado por Jesenak My. y col. hacen mención sobre los resultados de los análisis de laboratorio donde determinan claramente su participación del sistema adaptativo o específico, el cual estaría evidenciado por leucopenia, disminución en el recuento de linfocitos ( T CD3+, CD4 y CD8, comportamiento dinámico con cambio en las células T) y la participación de la tormenta de citoquinas. Esta alteración celular estaría asociada con el incremento del daño pulmonar y el empeoramiento de los síntomas. En este estudio también hace mención a Chen et al., 2020 ; Gong et al., 2020 donde refieren que la mayoría de los pacientes con COVID-19 presentan aumento de proteína C reactiva (PCR) y PCR de alta sensibilidad y los valores más altos se suelen observar en los casos más graves. La elevación de otras citoquinas y quimiocinas inflamatorias, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- $\alpha$ , se encontró especialmente en casos graves en comparación con individuos levemente afectados. El fin de este estudio es dar a conocer lo resultados detallados sobre los parámetros inmunitarios, identificar la gravedad de la enfermedad en los pacientes.<sup>8</sup>

En un artículo de estudio realizado en Perú, sobre las "manifestaciones clínicas y evolución en personal médico, con diagnóstico de COVID-19, el objetivo fue caracterizar la clínica y evolución de los primeros casos infectados por SARS-CoV-2. Los síntomas más frecuentes que presentaron fueron: temperatura axilar mayor a 38°C, malestar general, tos seca y odinofagia. Los síntomas que duraron por más de 10 días durante la evolución fueron la tos seca y la disgeusia que tuvo mayor duración (15 días en solo un médico), todos evolucionaron favorablemente. Sin embargo,

*tuvieron deficiencias para su reincorporación laboral. El fin de este estudio puede servir como base para la vigilancia y monitorización en casos en una población mayor”.*<sup>9</sup>

*En la actualidad siguen falleciendo muchas personas desde su aparición del COVID-19. La ciencia y la medicina siguen investigando para conseguir algún fármaco que sea propicio y alentador, pero se desconoce hasta el momento el tratamiento de esta gran enfermedad infecciosa viral que genera serias complicaciones. Esta ha sido la motivación para múltiples investigaciones acerca de los elementos implicados en el desarrollo de esta enfermedad viral.*

*El motivo de realizar esta revisión narrativa sobre la base de las evidencias actualizadas tiene como objetivo proporcionar conocimientos actualizados sobre la respuesta inmune trombótica y sus elementos que intervienen durante su mecanismo inmuno fisiopatológico, en pacientes con COVID -19, así mismo dar a conocer el grado de implicancia que tiene la respuesta Inmune trombótica en los pacientes, proporcionando información actualizada para la prevención y contribuir a mejorar pronóstico y minimizar la mortalidad de los pacientes.*

## **MÉTODOS**

*Se realizó una búsqueda de literatura científica de los últimos siete meses correspondientes al año presente 2020, se revisó estudios observacionales: estudios transversales, casos y controles y cohortes en las bases de datos: pubmed.gov, biblioteca Virtual en salud (BVS), Cochrane Library y Scopus, que informaron sobre “Respuesta Inmune Trombótica en Pacientes con COVID-19. Revisión narrativa” Se revisarán un aproximado de setecientos artículos originales, en las bases ya descritas, de los cuales se eligieron 39 artículos relacionados al tema de investigación tomando en cuenta los criterios de selección por parte del investigador.*

## **DESARROLLO**

*La aparición repentina de la enfermedad COVID-19, es una infección viral causada por el gran microorganismo SARS-CoV-2, se convirtió en una pandemia en tan solo unas pocas semanas después de su aparición, cambió la dinámica de nuestras vidas y puso en alerta a todo el sistema de salud en el mundo, restringiendo muchos conceptos médicos anteriores. Ello obliga a actuar rápidamente no solo tratando de frenar la propagación de la infección, sino también en la investigación para conocer el comportamiento del gran microorganismo SARS-CoV-2 que ocasiona la afección.*<sup>10</sup>

*Actualmente, la infección sigue en aumento por todo el mundo. El virus hasta la fecha del 12 de septiembre ha infectado a más de “28,6 millones de casos y ha matado a más de 917.000 personas” en todo el mundo desde el inicio de la pandemia.*<sup>11</sup>

*Las autoridades de Wuhan, Hubei, en china, encargadas sobre la salud y saneamiento dieron a conocer los 27 primeros casos que presentaron neumonía, en su momento, la etiología fue considerado desconocida, las personas se contaminaron al frecuentar*

a los mercados mayoristas, donde se vendían especies marinas, y animales vivos. Las manifestaciones clínicas del primer caso se dieron a conocer el 8 de diciembre de 2019, posteriormente las autoridades chinas durante la fecha 7 de enero determinaron que el patógeno del brote era un nuevo tipo de coronavirus que más tarde se denominó coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), así mismo también determinaron su secuencia genética del virus. Las autoridades chinas lo dieron a conocer el 12 de enero, y la OMS anunció el 11 de marzo una pandemia a nivel mundial. El microorganismo SARS-CoV-2 responsable de la enfermedad COVID-19 causa cambios en el aparato respiratorio. Las personas que empeoran a un estado crítico, la afección a menudo se convierte en síndrome de dificultad respiratoria aguda, lleva a un estado hipercoagulable, y trombosis a nivel del sistema venoso y arterial. Además de la circunstancia trombótica que ocurre en los pacientes, forma parte de la fisiopatología multifactorial asociada con hipoxia y procesos inflamatorios severos.<sup>12,13,14</sup>

En la actualidad no existe cura para esta enfermedad, solo queda que el sistema inmune de cada persona luche contra el gran virus. El cuadro clínico y su desenlace de la enfermedad dependerá del estado inmunológico, la edad y sus comorbilidades que puedan tener cada persona, algunos podrán presentar síntomas similares a un resfriado leve y se podrán mejorar; sin embargo, otros no presentaran ningún síntoma, además los pacientes que presenten síntomas se les considera paciente sintomático y lo que no presenten síntomas se les considera pacientes asintomáticos, sin embargo, ambos podrán infectar y propagar el virus. Hay que tener en cuenta que las personas de edad avanzada más de 60 en cuanto a su sistema inmune presentan inmunosenescencia y si a esto se le agrega las comorbilidades que pueda tener cada persona su sistema inmune se deteriora con más rapidez, el cual hará más susceptible a la persona a contraer la infección por SARS-CoV-2 llevando a un estado crítico de su salud.<sup>15</sup>

El virus de la COVID-19 se propaga como cualquier otra enfermedad respiratoria, a través de gotitas de aire o saliva contaminadas que fluyen de la boca o nariz de las personas infectadas durante el habla, la tos o los estornudos pueden contaminar las superficies de otras personas u objetos circundantes y convertirse en vehículo para la transmisión del virus. La mediana del tiempo de incubación suele ser de 5 a 6 días con un rango de 1 a 14 días. Un 97.5 % de los casos sintomáticos se desarrollaron dentro de los 11.5 días posteriores de haber estado expuesto. La recuperación de la enfermedad es de 2 semanas cuando se presenta de forma leve, y en casos severos suele tardar más tiempo de 3 a 6 semanas, teniendo en cuenta desde el inicio de los síntomas. El tiempo desde que empieza la manifestación clínica hasta presentar un cuadro clínico grave (como es la hipoxemia), suele ser de 1 semana, y el tiempo hasta que ocurre la muerte es de 2 a 8 semanas. Aunque no hay una gran cantidad de casos que puedan describir claramente la evolución de la enfermedad; una cierta proporción de personas todavía describe presentar síntomas que están presentes durante varios meses.<sup>16</sup>

La sintomatología de los pacientes que presentan COVID-19 mayormente muestran fiebre en un 83 %, tos en un 82 %, disnea en un 31 %, mialgia en un 11 %, confusión en un 9 %, cefalea en un 8 %, odinofagia en un 5 %, rinorrea en un 4 %, angina de

pecho en un 2 %, EDAS en un 2 %, náuseas y vómitos en un 1 %. Un 85,6% presentaron variación del olfato, de los cuales el 68% presentó anosmia (68%) y un (18%) hiposmia, así como también en un 11,8% presentó alteración del olfato antes que aparezca los demás síntomas.<sup>17, 18</sup>

Con respecto a su transmisión de animal a los humanos, los hurones, gatos, felinos, hámsteres y los visones también suelen ser susceptibles al contagio, pudiendo adquirir esta enfermedad, y los perros con menos frecuencia. Actualmente no existe muchos casos reportados de propagación de animales a personas, por lo que las enfermedades en animales no parecen tener un impacto significativo en la epidemia.

19

El gran microorganismo denominado “Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo pertenece a la subfamilia Orthocoronavirinae y a la familia Coronaviridae”, para identificarlo al virus se usó imágenes de microscopía electrónica de transmisión, se pudo determinar que el virus poseen espículas que recubre al virus, el cual le da la forma de una corona solar (de ahí el nombre coronavirus). Tiene una estructura esférica, mide de 60 y 140 nm, también; posee una espiga que mide aproximadamente 8 a 12 nm de longitud. El coronavirus se puede transmitir de animal a humano por ser una enfermedad zoonótica.<sup>20</sup>

Este virus tiene ARN monocatenario con un genoma de aproximadamente 27- 32 kB, que codifica proteínas no estructurales (proteasa, helicasa y la ARN polimerasa), y las proteínas estructurales de membrana (M), mantiene la forma arqueada de la membrana, así como también la adherencia a la nucleocápside; proteína de la envoltura (E), es importante para enlazarse y permitir la salida del virus; la proteína (N), se combina para formar una nucleocápside. Además de las proteínas auxiliares (como la proteína hemaglutinina esterasa (HE)), facilita que el virus entre a la célula huésped; la proteína espiga (S), hace que el virus se adhiere al receptor de su célula del huésped.<sup>21, 22</sup>

### **Elementos que intervienen en la respuesta inmune trombótica, en pacientes con COVID 19**

En nuestro sistema inmunitario participan diferentes tipos de elementos celulares que están presentes en diferentes tipos de tejidos específicos en nuestro organismo. En la respuesta inmune intervienen 2 sistemas, el sistema inmune innato (o inespecífico) y un sistema inmune adaptativo. Los elementos celulares como los macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, mastocitos, eosinófilos, basófilos y células NK, son las células que participan en el sistema innato cuya función es identificar y eliminar patógenos, pero también forman parte de la activación del sistema adaptativo. El sistema adaptativo es un sistema que cumple con la mayor función de la respuesta inmunitaria, así como también la responsable de generar en el organismo una memoria inmunológica, la cual va ser específica de anticuerpos y reconocer antígenos que no forman parte de nuestro organismo. Por otro lado, se sabe que son presentadoras de antígenos. Los leucocitos llamados linfocitos son células especiales del sistema inmune adaptativo y las células B y T son las clases principales de linfocitos (linfocitos T citotóxicos y los linfocitos T, ambos colaboradores que regulan la respuesta innata y

la respuesta adaptativa). Los linfocitos B son los encargados de producir los anticuerpos específicos al ser activados por un elemento celular, el linfocito T colaborador. Cuando el sistema inmune se ve alterado por una alteración en los mecanismo de barrera y una alteración en los receptores de los órganos específicos y las comorbilidades de cada paciente predisponen a la infección por SARS,CoV-2.<sup>23</sup>

El virus SARS-CoV-2 tiene afinidad por la proteína receptora de membrana (ACE2) que están presentes en las mucosas de las células epiteliales del pulmón (alvéolos tipo II AT2), células del intestino, de cardiomiocitos (7,5 %), células epiteliales ileales (30 %) y esófago (> 1 %), células tubulares renales proximales (4 %) y esófago. Además, el 2.4 % de las células uroteliales de la vejiga. Estos órganos tienen un potencial de elevado riesgo de infección.<sup>24,25</sup>

La respuesta inmunológica se origina a partir de la infección, ocurre cuando el virus se une a los receptores que están presentes en la superficie celular de la mucosa del huésped, este acoplamiento se produce con la proteína viral (S) y su receptor de la enzima ACE2. Esta combinación señala la especificidad y el tropismo del virus a tejidos específicos. Es importante saber que la proteína (S) tiene dos partes la "(S1 y S2)". La parte S1, es una subunidad, interactúa con el receptor ACE2 al unirse al receptor RBD, y la parte S2 hace la fusión de las dos membranas, la viral y la célula huésped. Para que el virus entre completamente en la célula del hospedero la proteína (S) tiene que ser dividida a través de la peptidasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2). La separación de la proteína (S) se da en dos formas diferentes de la subunidad S2, lo que ayuda que la conexión RBD perteneciente a la subunidad S1 se separe del receptor ACE2, y posteriormente fusione a la membrana, promoviendo así la entrada del virus a través de la endocitosis.<sup>26, 27</sup>

Cuando el virus se une a los receptores presente en las mucosas, el cuerpo responde inmediatamente a la infección viral a través de reacciones innatas inespecíficas en donde participan los macrófagos junto con los neutrófilos, así como también las células dendríticas, estos elementos celulares hacen que se minimice la propagación del virus y evitar la infección. Esta reacción inespecífica es seguida mediante una respuesta adaptativa haciendo que el cuerpo produzca anticuerpos (inmunoglobulinas) que se van a unir de manera específica al virus. La respuesta inmune humoral desempeña un papel asegurador considerable en la etapa posterior a la infección, especialmente cuando se generan anticuerpos, evadiendo de esta forma futuras reinfecciones. Los linfocitos T activan la respuesta inmune que es fundamental para la inmunidad adaptativa contra las infecciones de tipo viral, este tipo de respuesta de los linfocitos se da por la activación de citoquinas que es producida por las células presentadoras de antígeno, las células dendríticas. La acción que generan los linfocitos T, linfocitos Helper (CD4+) activan a los linfocitos B para producir anticuerpos y linfocitos T citotóxicos (CD8 +) mediante una respuesta adaptativa, que es esencial para exterminar las células contaminadas por virus.<sup>28</sup>

La llamada inmunidad celular se da cuando los linfocitos T identifican y dan muerte a las células afectadas por el virus. Esta respuesta combinada y adaptativa puede remover el virus en caso se encuentre en el cuerpo. Si la respuesta es muy intensa,

puede omitir que el daño patológico empeore o que el virus cause una reinfección. Los linfocitos T (L T), linfocitos B (L B) y las asesinas naturales (N K) tienen un título valioso en conservar el sistema inmune. En la enfermedad del COVID-19, los estudios demuestran que hay una marcada linfopenia. Varios estudios han demostrado que los niveles séricos elevados de citocinas proinflamatorias están relacionados con la inflamación de los tejidos, daño pulmonar extenso y la trombocitopenia que son desencadenados por una tormenta de citoquinas causado por el SARS-CoV-2.<sup>29</sup>

Los niveles plasmáticos de citocinas y quimiocinas también aumentan, “son más altos en infecciones graves, como la IL-2, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 e IP 10, MIP1A y TNF- $\alpha$ ”. Los altos niveles de IL-6 en plasma se han informado de manera constante en covid-19, e incluso parecen estar relacionados con un mal pronóstico y riesgo de muerte. Es recomendable realizar su medición de este biomarcador para controlar a estos pacientes. Cuando la persona se infecta severamente por el virus, se producirá una inflamación pulmonar y sistémica intensificada, y el nivel de marcadores de inflamación en el suero aumentará, como la proteína C reactiva (PCR), el lactato deshidrogenasa (LDH), el hierro Proteína, dímero De IL-6, todos los cuales pueden causar una tormenta de citoquinas, similar al SARS y MERS.<sup>30</sup>

### **Mecanismo inmuno fisiopatológico trombótico**

Cuando la respuesta inflamatoria es excesiva dado por los complejos inmunes formados, la cascada del complemento se activa y no solo genera daño endotelial en los tejidos específicos de forma directa, también atraen a los leucocitos a través de la formación de C3a y C5a, encargados de liberar citocinas proinflamatorias de forma masiva a nivel local, como las interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8) e interferón. El desarrollo de reacciones proinflamatorias potentes de estas células de la sangre (linfocitos, macrófagos residentes, monocitos y neutrófilos) causan lesión tisular colateral grave, daño endotelial, daños vasculares de forma masiva, daño epitelial a nivel de alveolos y trombosis a nivel microvascular. El aumento progresivo del daño endotelial acompañado con trombosis microvascular puede avanzar localmente en el pulmón haciendo que la respuesta inflamatoria sistémica se extienda, afectando también la red microvascular de los riñones, cerebro y posiblemente otros órganos vitales del cuerpo.

31

La tormenta de mediadores (citoquinas) activa al mismo tiempo el sistema de coagulación y se inhibe la fibrinólisis. Posteriormente se produce trastornos en la microcirculación de forma general por alteración o aumento excesivo en la estimulación del sistema de coagulación, esto causa daño irreversible en los tejidos microcirculatorios conduciendo a una insuficiencia orgánica múltiple. Los pacientes presentan bajos niveles de antitrombina, el Dímero D presenta un incremento más de lo normal y el fibrinógeno por encima de los valores normales que son más altos en comparación de la población general. Por lo tanto, el incremento del Dímero y el lactato deshidrogenasa de forma gradual estaría relacionado con la gravedad de la enfermedad trombótica.<sup>32</sup>

### **Cómo influyen estos elementos en la respuesta inmune trombótica**

La activación de los elementos celulares del sistema inmune se da por la respuesta del organismo humano cuando este sufre infección produciendo citocinas y la expresión del factor tisular. El aumento de las citocinas genera daño del tejido pulmonar con marcada inflamación afectando el intercambio gaseoso, estimula la fibrinólisis a nivel pulmonar, esto provoca un incremento del dímero D. Este desequilibrio genera una coagulación sanguínea excesiva, provoca trombosis y embolia. Hay que tener en cuenta que el incremento expresado del factor tisular activa el sistema hemostático, activa el endotelio y las plaquetas y demás componentes de los glóbulos blancos ocasionando alteración en la producción de trombina.<sup>33, 34</sup>

Por otro lado, el depósito de fibrina causa enfermedades microvasculares, daño en los tejidos, debido a la proliferación descontrolada de células T, macrófagos activados, secreción excesiva de citocinas proinflamatorias como la interleucina (I L) IL-1 $\beta$ , IL-6, interferón, así como también el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF F $\alpha$ ). Este tipo de daño puede causar una respuesta inmune severa en el cuerpo durante el proceso de combatir la infección, llevando a una inflamación, que a su vez daña los vasos sanguíneos y promueve la coagulación. La variabilidad pretrombótica y el deterioro endotelial puede ser secundario al vínculo que tiene el virus y a su receptor de la enzima ACE2 (convertidora de angiotensina II), completando así la tríada de Virchow.<sup>35, 36</sup>

La reacción inflamatoria dada por las células del sistema inmune en los pacientes hospitalizados con enfermedad grave desencadena hipoxia, que es propicia de la enfermedad, desarrollando una situación procoagulante en casos de presentar sepsis, el cual predispone a los pacientes con mayor frecuencia a presentar la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Cuando la infección por el virus SARS-CoV-2 evoluciona a COVID-19 en un patrón típico, generalmente se relaciona con cambios en ciertos parámetros hematológicos. El dímero D presenta elevaciones frecuentes y continuas que son de cuatro a seis veces del valor normal, posiblemente debido al desarrollo de trombosis microvascular cuyo pronóstico está asociado a mortalidad. El aumento del fibrinógeno es usual y continuo (mayor de 5 g/l), y puede reducirse en el período posterior (a partir de 14 días). También, se ha encontrado que el tiempo de protrombina presenta una extensión moderada (alrededor de 15 s.). El tiempo de tromboelastografía parcial activada, está relacionado con el pronóstico de mortalidad.<sup>37, 38</sup>

En los pacientes con COVID-19, debemos de tener en cuenta el recuento plaquetario, porque puede encontrarse en valor normal o bajo en pacientes especialmente críticos, presentando un significado de dudosa relación con pronóstico o mortalidad. La antitrombina mostró una disminución moderada (alrededor del 80 % de la actividad), que no tiene nada que ver con el pronóstico o la mortalidad. Los pacientes con covid-19 muestran linfopenia con mayor frecuencia en un (70-80% menor a 1,500 linfocitos / $\mu$ l). Debe considerarse que la linfopenia grave y el incremento de LDH están relacionados con el avance de la gravedad.<sup>39</sup>

## **CONCLUSIONES**

La respuesta inmune trombótica es imprescindible en cuanto a la capacidad de respuesta que tienen los pacientes con COVID-19, por lo tanto se debe vigilar la

alteración de los elementos celulares mediante la rutina de análisis de laboratorio, porque su alteración conlleva a múltiples episodios trombóticos.

Este estudio aporta conocimiento sobre la respuesta inmunotrombótica sobre el proceso de la enfermedad, contribuye a los demás profesionales a manejar e identificar adecuadamente la enfermedad.

Se debería indagar las comorbilidades de todo paciente que ingresa con diagnóstico de COVID-19 para minimizar oportunamente el desarrollo de complicaciones.

Se recomienda tener en cuenta los datos de laboratorio haciendo énfasis en el dímero D, plaquetas, ferritina, PCR, LDH y leucocitos, en los pacientes con COVID 19 sobre todo en los casos graves para minimizar la enfermedad.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fei Y, Tang N, Liu H, Cao W. Coagulation dysfunction: A hallmark in COVID-19. *Arch Pathol Lab Med*. 18 de junio de 2020
2. Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). *CorSalud*. 30 de abril de 2020;12(1):60-3.
3. Páramo JA. Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos. *Reumatol Clin [Internet]*. 17 de junio de 2020 [citado 24 de julio de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298455/>
4. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. julio de 2020; 506:145-8.
5. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 1 de julio de 2020;180(7):934-43.
6. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *An Pediatr (Barc)*. julio de 2020;93(1):60. e1-60. e7.
7. Una cohorte prospectiva cuantifica la incidencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes críticos con COVID-19 [Internet]. [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: [/es/una-cohorte-prospectiva-cuantifica-la-incidencia-de-complicaciones-tromboemb%C3%B3licas-en-](#)

*pacientes*

8. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, Rennerova Z, Vojtkova J, Bobcakova A, et al. *Immune Parameters and COVID-19 Infection – Associations With Clinical Severity and Disease Prognosis. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 30 de junio de 2020 [citado 13 de septiembre de 2020];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7338601/>*
9. Vilela-Estrada MA, Benites-Flores IR, García-Saavedra MB, Mejia CR. *Manifestaciones clínicas y evolución de seis primeros casos reportados de COVID-19 en personal médico de Perú. Medwave [Internet]. 13 de agosto de 2020 [citado 14 de septiembre de 2020];20(7). Disponible en: </link.cgi/Medwave/Estudios/Casos/7994.act>*
10. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por Coronavirus, colaboradores con el Ministerio de Sanidad, Miembros del Grupo de Expertos de la AEP. [Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group]. *An Pediatr (Barc)*. abril de 2020;92(4): 241.e1-241.e11.
11. *Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/opstdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>*
12. Crespo RM, Morales Crespo MM. [Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: a review]. *Semergen*. 16 de mayo de 2020; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425491/>
13. Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. *SEDAR-SEMICYUC consensus recommendations on the management of haemostasis disorders in severely ill patients with COVID-19 infection. Rev Esp Anestesiol Reanim*. 23 de mayo de 2020; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591185/>
14. Accinelli RA, Xu CMZ, Wang J-DJ, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. *COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 21 de abril de 2020;37(2):302-11.
15. López Pérez GT, Ramírez Sandoval M de LP, Torres Altamirano MS. *Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2020;29(1):5-15.
16. Barrientos R. *Período de Aislamiento en Domicilio de los Pacientes COVID-*

19. Una actualización de las recomendaciones [Internet]. Grupo de Infecciosas SoMaMFYC. 2020 [citado 23 de julio de 2020]. Disponible en: <https://grupoinfeccsomamfyc.wordpress.com/2020/04/07/periodo-de-aislamiento-en-domicilio-de-los-pacientes-covid-19-una-actualizacion-de-las-recomendaciones/>
17. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp*. 20 de marzo de 2020; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32204922/>
18. Lop Gros J, Iglesias Coma M, González Farré M, Serra Pujadas C. Alteraciones del olfato en la COVID-19, revisión de la evidencia e implicaciones en el manejo de la pandemia. *Acta Otorrinolaringol Esp* [Internet]. 11 de mayo de 2020 [citado 26 de julio de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211692/>
19. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*. 29 de 2020;368(6494):1016-20.
20. Devaux CA, Rolain J-M, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect*. junio de 2020;53(3):425-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201239/>
21. Los Coronavirus - Anales RANM [Internet]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España. 2020 [citado 23 de julio de 2020]. Disponible en: [https://analesranm.es/revista/2019/136\\_03/13603rev01](https://analesranm.es/revista/2019/136_03/13603rev01)
22. Pastian-Soto G, Pastian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). *Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. International journal of odontostomatology*. septiembre de 2020;14(3):331-7.
23. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* [Internet]. 16 de enero de 2020 [citado 13 de septiembre de 2020];12(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019735/>
24. Lozada-Requena I, Ponce CN. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 1 de mayo de 2020;37(2):312-9.
25. Devaux CA, Rolain J-M, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect*. junio de 2020;53(3):425-35.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201239/>

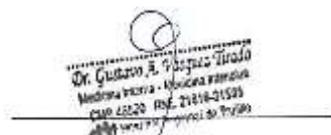
26. *El ciclo de infección del SARS-CoV-2 [Internet]. IBIAN Technologies. 2020 [citado 23 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ibiantech.com/ciclo-de-infeccion-del-sars-cov-2/>*
27. *Tolosa A. Coronavirus SARS-CoV-2: estructura, mecanismo de infección y células afectadas [Internet]. Genotipia. [citado 23 de julio de 2020]. Disponible en: <https://genotipia.com/genetica-medica-news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas/>*
28. *García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. An Pediatr (Barc). julio de 2020;93(1):60.e1-60.e7.*
29. *Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. J Infect Dis. 11 de 2020;221(11):1762-9.*
30. *García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. Front Immunol. 2020;11:1441.*
31. *Point of View [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://ccr.cicm.org.au/supplementary-june-2020/point-of-view-\(1\)](https://ccr.cicm.org.au/supplementary-june-2020/point-of-view-(1))*
32. *Busto JEB del, Castellón RL, Pedroso MDM, Labrada RR, Pérez LCV. Infección por el SARS-CoV-2: de los mecanismos neuroinvasivos a las manifestaciones neurológicas. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 15 de mayo de 2020;10(2):855.*
33. *Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. Crit Care Med. 2003;31:S213.*
34. *Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18:786–787.*
35. *Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-4.*
36. *Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. Blood Rev. 2009;23:225–229.*
37. *Allen KS, Sawheny E, Kinasewitz GT. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. World J Crit Care Med. 4 de mayo de*

2015;4(2):105-15

38. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. *Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation*. *J Clin Med [Internet]*. 22 de mayo de 2019 [citado 23 de julio de 2020];8(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6572234/>
39. Llau JV, et al. *Recomendaciones de consenso SEDAR-SEMICYUC sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección por COVID-19*. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020.

Conste por el presente, que esta versión de REVISIÓN NARRATIVA: **RESPUESTA INMUNE TROMBÓTICA EN PACIENTES CON COVID-19. REVISIÓN NARRATIVA** del alumno: Dennis Harold, Ibáñez- Gómez tiene el **VISTO BUENO** de mi persona como integrante del Comité de Investigación para proseguir con trámites.

Trujillo, 02 de octubre del 2020.



Dr. Gustavo A. Vásquez Tirado  
Medicina Interna - Medicina Familiar  
Calle Casco 195, Trujillo - 21500  
2020

**Dr. Gustavo Vásquez Tirado**  
**REVISOR**  
Escuela de Medicina Humana – UPAO