

Fibrinólisis y SARS-CoV-2

Fibrinolysis and SARS-CoV-2

Yaima Urrutia Febles^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0475-901X>

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

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

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

RESUMEN

La regulación del sistema de la fibrinólisis está mediada por interacciones moleculares específicas entre sus principales componentes y por la síntesis y posterior liberación a partir de las células endoteliales de los activadores e inhibidores del plasminógeno. Por tanto, un incremento de la actividad del sistema de la fibrinólisis favorece la aparición de trastornos hemorrágicos, mientras que el defecto de la actividad fibrinolítica puede predisponer a la trombosis. En los pacientes con SARS-CoV-2 también se han reportado alteraciones en la fibrinólisis. La atenuación del sistema de activación del plasminógeno conduce a un recambio anormal de fibrina en el espacio alveolar con la aparición de trombosis. Se ha informado que los niveles plasmáticos de PAI-1 son un factor de riesgo de mal pronóstico y mortalidad en los pacientes con COVID-19.

Palabras clave: fibrinólisis; trombosis; SARS-CoV-2; COVID-19; activador tisular del plasminógeno; PAI-1.

ABSTRACT

The regulation of the fibrinolysis system is mediated by specific molecular interactions between its main components and by the synthesis and subsequent release from endothelial cells of plasminogen activators and inhibitors. Therefore, an increase in the activity of the fibrinolysis system favors the appearance of bleeding disorders, while a defect in fibrinolytic activity may predispose to thrombosis. Alterations in fibrinolysis have also been reported in patients with SARS-CoV-2. Attenuation of the plasminogen activation system leads to abnormal fibrin turnover in the alveolar space with the development of thrombosis. Plasma

PAI-1 levels have been reported to be a risk factor for poor prognosis and mortality in patients with Covid-19.

Keywords: fibrinolysis; thrombosis; SARS-CoV-2; COVID-19; PAI-1.

Recibido: 16/12/2022

Aceptado: 07/03/2023

Introducción

En el mes de diciembre de 2019 un brote de casos de neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Los estudios epidemiológicos iniciales mostraron que la enfermedad se propagaba rápidamente y que se comportaba más agresivamente en adultos entre los 30 y 79 años de edad, con una letalidad global del 2,3 %.⁽¹⁾

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia de COVID-19 y exhortó a todos los países a adoptar medidas sanitarias y aunar esfuerzos de control en lo que parece ser la mayor emergencia en la salud pública mundial de los tiempos modernos.⁽²⁾

La regulación del sistema de la fibrinólisis está mediada por interacciones moleculares específicas entre sus principales componentes y por la síntesis y posterior liberación a partir de las células endoteliales de los activadores e inhibidores del plasminógeno. Por tanto, un incremento de la actividad del sistema de la fibrinólisis favorece la aparición de trastornos hemorrágicos, mientras que el defecto de la actividad fibrinolítica puede predisponer a la trombosis.

La función más importante de este sistema es degradar los depósitos de fibrina, mediante la conversión del plasminógeno en plasmina catalizado por enzimas activadoras e inhibidoras de este proceso, como los inhibidores del activador tisular del plasminógeno, conocido por PAI, el PAI-1 y el PAI-2, que impiden la conversión del plasminógeno en plasmina y así la fibrinólisis.⁽³⁾

Existe un estado de hipercoagulabilidad y alteraciones de la fibrinólisis en los pacientes con distrés respiratorio agudo por COVID-19, que conduce al depósito de fibrina en el espacio intralveolar, lo que se combina con un estado hipofibrinolítico dado por un incremento del PAI-1, fundamentalmente, aunque también se reportan niveles elevados de inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina e inhibidor de la proteína C en el líquido broncoalveolar. Se

ha demostrado que las plaquetas promueven la liberación local de PAI-1 ya que una cantidad significativa de este PAI-1 activo permanece asociada con la membrana plaquetaria estimulada.⁽⁴⁾

Atenuar el sistema de activación del plasminógeno conduce a un recambio anormal de fibrina en el espacio alveolar con la aparición de trombosis. Se ha informado que los niveles plasmáticos de PAI-1 son un factor de riesgo de mal pronóstico y mortalidad en los pacientes con SARS-CoV-2.⁽³⁾

Los eventos tromboembólicos son una de las complicaciones más graves en los pacientes con esta enfermedad y representan un número de muertes significativas,^(5,6) por lo que es evidente que el desarrollo de coagulopatías pudieran asociarse con un mal pronóstico.⁽⁶⁾

Se conoce que el inicio de la replicación viral puede causar la muerte masiva de células epiteliales, endoteliales y fuga vascular, lo que desencadena una gran producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. A este fenómeno se le conoce como “tormenta de citosinas”, evento caracterizado por un incremento exagerado en las concentraciones plasmáticas de citocinas proinflamatorias como las interleucinas 1 beta (IL1- β), el receptor antagonista de la IL-1 (IL1RA), la IL7, IL8, IL9, IL10, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, el interferón gamma, entre otras que provoca una alteración del equilibrio entre los mecanismos pro- y anticoagulantes. Ello conduce a disfunción endotelial, elevación del factor von Willebrand y del factor tisular, estimulación plaquetaria y alteraciones de la fibrinólisis, que culmina con la generación de fibrina a nivel vascular.

A su vez, la hipoxemia induce liberación de factores inducibles por hipoxia que también promueven la activación de la coagulación y disminución de la fibrinólisis, lo que contribuye a la generación de fibrina y favorece la trombosis. Finalmente, las plaquetas actuarían como sensores que, tras reconocer antígenos virales, interaccionarían con los leucocitos lo que favorece su activación, lo que se ha denominado inmunotrombosis.^(7,8) Se ha demostrado que los pacientes que estuvieron ingresados en la unidad de cuidados intensivos por COVID-19 tienen niveles altos de estas citocinas proinflamatorias, las cuales influyen directamente en la gravedad de la enfermedad.⁽⁹⁾

En este contexto de estallido del proceso de inflamación producto de la tormenta de citocinas se establece una relación directa entre la coagulopatía y el estado proinflamatorio, lo cual puede estar relacionado con mecanismos de tromboinflamación.⁽⁹⁾

Se conoce que el SARS-CoV-2 facilita la inducción de endotelitis en varios órganos como consecuencia directa del compromiso viral y de la respuesta inflamatoria del huésped.⁽¹⁰⁾

Esta alteración endotelial podría explicar la función microcirculatoria sistémica alterada en diferentes lechos vasculares y sus secuelas clínicas que conducen a trastornos trombóticos,⁽¹¹⁾ por lo que se favorece una activación patológica de la trombina y la liberación del factor activador del plasminógeno que conlleva a hiperfibrinólisis y por tanto, a un estado de la hipercoagulabilidad.⁽¹²⁾ La infección por SARS-CoV-2 tiene un efecto en cada uno de los aspectos de la tríada de Virchow como son la lesión endotelial, el estasis y el estado hipercoagulable, que tienen un efecto directo en la coagulación.⁽¹⁰⁾

Fisiopatología del estado protrombótico por COVID-19

En condiciones normales cuando se produce daño vascular se forma un tapón plaquetario mediante la adhesión y agregación de las plaquetas. Esto ocasiona la activación del proceso de coagulación y la generación de trombina, una enzima de la sangre que transforma el fibrinógeno en fibrina. Como consecuencia se forma una malla que se incorpora al tapón plaquetario, previamente formado, que da lugar a la generación de un coágulo que se elimina a continuación gracias a la acción del sistema fibrinolítico. Todo este proceso está firmemente regulado por múltiples mecanismos que previenen la activación inespecífica de la coagulación en ausencia del daño de las células endoteliales de los vasos sanguíneos.⁽¹³⁾ En los pacientes con COVID-19, la lesión de las células endoteliales de los vasos sanguíneos puede producirse por el efecto directo del virus, por una reacción inflamatoria en respuesta a proteínas del complemento,⁽¹⁴⁾ o por la presencia de mediadores de la respuesta inmune como son las citocinas y las interleucinas.⁽¹⁵⁾

Se pueden destacar dos mecanismos fundamentales que explicarían la formación de trombos en pacientes con COVID-19:

1. El efecto directo de SARS-CoV-2 sobre las células endoteliales que parece deberse a su capacidad de unirse al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina, que se localiza en alta densidad en las células endoteliales de las venas y arterias de todos los tejidos.⁽¹⁶⁾
2. La respuesta exacerbada del sistema inmunitario ante la presencia del virus durante el síndrome de distrés respiratorio agudo, característico de la infección por SARS-CoV-2 puede inducir un proceso de inmunotrombosis caracterizado por un desequilibrio entre la coagulación y la inflamación que genera depósitos de fibrina en los alvéolos y en los capilares pulmonares.⁽¹⁷⁾

Cuando se produce el daño endotelial en presencia del SARS-CoV-2 se generan cantidades masivas de trombina, con pérdida de la capacidad reguladora de la coagulación. Además, se induce una activación concomitante de un proceso inflamatorio mediado por mecanismos de inmunidad innata y otros factores como eritrocitos, leucocitos y diferentes proteínas plasmáticas. Esta descompensación en los mecanismos reguladores de la coagulación se traduce en el aumento en la generación de fibrina y en la alteración de la fibrinólisis, que son finalmente responsables del incremento del riesgo trombótico en pacientes con COVID-19.

La fase inicial de la coagulopatía asociada a COVID-19 se caracteriza, principalmente, por el aumento en los niveles plasmáticos de dímero D y productos de degradación del fibrinógeno.^(18,19) Las alteraciones en los tiempos de la coagulación y en el recuento de plaquetas son menos frecuentes en estas presentaciones iniciales. Otros hallazgos descritos, aunque inespecíficos son el incremento en los niveles del factor VIII de la coagulación y del factor von Willebrand.⁽²⁰⁾

Según las evidencias revisadas se puede afirmar que los trastornos de la coagulación constituyen un problema significativo en los pacientes críticos contagiados con el SARS-CoV-2 a pesar de que estas complicaciones no son intrínsecas a este virus, la respuesta desencadenada por el sistema inmunológico para su defensa altera la homeostasia del sistema hematológico, lo que conlleva a complicaciones tromboembólicas en los afectados aun recibiendo tratamiento profiláctico de anticoagulación.⁽²¹⁾

Referencias bibliográficas

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 323(13):1239-42. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
2. World Health Organization. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Ginebra: World Health Organization; 2020[acceso 04/04/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19--11-march-2020>.
3. Duboscq C. El sistema plasminógeno plasmina. Hematología. 2017 [acceso 04/02/2021];21(Extraordinario):48-55. Disponible en: www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/10-Vol%2021-extra.pdf

4. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, *et al.* Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1752-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14828>
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
6. 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;18(4):844-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
7. Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, *et al.* Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio.* 2013;4(4):e00271-13. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00271-13>
8. Páramo JA. Neutrófilos como instigadores de trombosis: más allá de la protección antimicrobiana. *Rev Clin Esp.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.11.013>
9. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
10. Barco-Moreno A, Canizales-Cuellar A, Vilas-Cruz MA, Rojas-Bravo MC. Revisión De Tema: Hipercoagulabilidad asociada a COVID-19, acercamiento clínico. *Rev Saltem Scientia Spiritus.* 2020 [acceso 04/02/2021];6(1):101-6. Disponible en: <https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/saltemscientiaspiritus/article/download/2349/2898/>
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
12. Jara González FE, Jimenez Alulima GD, Sananay Auquilla EL, Murillo Sanclemente JC, Molina Vasquez PA, Vélez Páez JL. Hipercoagulabilidad, trombosis intravascular y trombocitosis asociada al COVID-19. Reporte de un caso. *Rev Bionatura.* 2020;5(2):1138-41. DOI: <https://doi.org/10.21931/RB/2020.05.02.11>
13. Besalduch J. Alteraciones hematológicas y COVID-19. *Med balear.* 2020;35(4):69-73. DOI: <https://doi.org/10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.69>
14. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of

severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>

15. Begbie M, Notley C, Tinlin S, Sawyer L, Lillicrap D. The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP. *Thromb Haemost.* 2000;84(2):216-22.

16. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.1570>

17. Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration.* 2017;93(3):212-25. DOI: <https://doi.org/10.1159/000453002>

18. 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;46(6):1089-98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>

19. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M *et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747-51. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14854>

20. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(4):1107-10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>

21. Vieda-Salomón SN, Ortega-Escobar JM. Coagulopatías: El nuevo reto del COVID-19. *Salutem Scientia Spiritus.* 2020 [acceso 26/01/22];6(Supl1):94-100. Disponible en: <https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/article/view/2347/2899>

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Yaima Urrutia Febles: concepción y diseño del trabajo, obtención, análisis e interpretación de datos, redacción y corrección del manuscrito en su versión final. Aprobó la última versión presentada.

Dunia Castillo González: participó en el diseño del trabajo, el análisis e interpretación de datos, la redacción y la corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada.

