

Coagulopatía por COVID-19 en el embarazo: una revisión literaria

Fecha de Actualización: Diciembre del 2020

REDACCIÓN: ARIEL ROBERTO BELTRÁN BUSTAMANTE

MELANIE NICOLE PAUCAR NACIMBA

NICOLE CUMANDÁ PÉREZ PARDO

MARÍA PAULA PINEDA LEDESMA

EDICIÓN: CHRISTIAN LEONARDO MOLINA-HINOJOSA, MD. Ob&Gyn. PhD(c).

APROBACIÓN: CHRISTIAN LEONARDO MOLINA-HINOJOSA, MD. Ob&Gyn. PhD(c).

PUNTOS CLAVE



- Numerosos casos de pacientes embarazadas con estado de hipercoagulabilidad han sido reportados. Sin embargo, hay autores que sugieren que no existe un mayor riesgo de eventos trombóticos.
- Se ha demostrado que la invasión endotelial de pequeños vasos por el SARS-CoV-2 con la consiguiente lesión endotelial grave predispone a la formación de trombos.
- El embarazo por si solo tiene un alto riesgo de comorbilidades en el sistema vascular. Existe un estado de inmunosupresión debido a alteraciones en la respuesta inmunitaria y en los mecanismos inflamatorios.
- La susceptibilidad a la trombosis de las gestantes hace que la anticoagulación profiláctica con heparinas de bajo peso molecular sea prioritaria en estas pacientes.

FECHA DE LA BÚSQUEDA

28 de noviembre, 2020

FUENTES DE BUSQUEDA

PubMed y Tripdatabase

TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

((Pregnant Women OR Pregnancy, Multiple OR Labor, Obstetric OR Maternal-Fetal Exchange OR Parity OR Parturition) AND (coagulopathy OR disseminated intravascular coagulopathy OR fibrinogen OR thrombosis OR venous thromboembolism OR coagulation disorders OR anticoagulation) AND (COVID19 OR SARS-Cov-2 OR Novel Coronavirus OR Wuhan Coronavirus OR Coronavirus Disease 19 OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 OR 2019-nCoV infection OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR ("COVID-19" [Supplementary Concept]))

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Se encontraron 101 artículos, de los cuales se revisaron e incluyeron 18 publicaciones. Se incluyeron metaanálisis y revisiones sistemáticas, estudios de cohorte, revisiones literarias y estudios de casos.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del SARS-CoV-2 puede manifestarse clínicamente como una enfermedad leve, grave o crítica. En los primeros reportes de mujeres embarazadas se estableció que aproximadamente el 86% de gestantes tenían una infección leve, el 9% tenía una grave y el 5% una crítica (1,2).

Dentro de las manifestaciones clínicas de las pacientes con sintomatología leve se encuentran tos seca, fiebre, mialgias, entre otras. En la infección grave puede haber hipoxemia con hipoxia,

taquipnea y disnea, mientras en la infección crítica puede encontrarse alteraciones que comprometan la vida de la paciente, como son la insuficiencia respiratoria y la coagulación intravascular diseminada. Esta última se presenta sobretodo en la enfermedad avanzada asociada a falla multiorgánica (2,3). Dentro de todo el espectro de manifestaciones clínicas es importante detallar que se han presentado muchos más casos de eventos tromboticos que los esperados (4).

Un evento trombotico está dado por alteraciones en la coagulación y está íntimamente relacionado con la tríada de Rudolf Virchow que incluye lesión endotelial, flujo sanguíneo anormal (estasis o turbulento) e hipercoagulabilidad, y todos ellos pueden darse ante una respuesta inmune exagerada. Además, la triada cumple un papel importante porque combina la cascada de coagulación e inflamación en la formación del coágulo (4).

Todas las alteraciones parecen ser causadas por al menos dos mecanismos principales:

- Inmuntrombosis (trombosis microvascular pulmonar)
- Tromboembolismo venoso asociado a hospitalización (5,6)

Estos mecanismos se explicarán de mejor manera a continuación.

POSIBLE EVIDENCIA DE COAGULOPATÍAS DURANTE EL EMBARAZO

Se han reportado numerosos casos de pacientes con trombosis arterial y venosa durante la infección por SARS-CoV-2 (4). Pese a que aún hay autores que sugieren que no existe un mayor riesgo de eventos tromboticos, cada vez hay mayor evidencia de un estado de hipercoagulabilidad (por varios factores desde la infección hasta el mismo estado fisiológico de la paciente), hiperviscosidad (por aumento de fibrina) y daño endotelial, todo esto sumado a la hospitalización y asilamiento social que involucra una reducción de la movilidad (4-7).

El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad en el que hay un aumento de factores protromboticos y una alteración de la fibrinólisis, sobre todo en el periodo periparto. Debido a esto, se creía que el embarazo involucraba un mayor riesgo de complicaciones graves en otras infecciones virales con relación a la población en general (6). Sin embargo, Pereira et al., con datos aportados desde China, sugieren que la clínica de una mujer embarazada es similar a la población general (8). Por otra parte, Ahmed et al. comentan que la infección podría aumentar el riesgo de trombosis placentaria mostrando una serie de casos de 20 gestantes donde se reportó alteración en la perfusión fetal o un evento trombotico placentario (depósito de fibrina en los vasos), aunque sugieren que se realicen más investigaciones al respecto (4).

El manejo y prevención de los estados tromboticos se detalla en las siguientes secciones.

POSIBLES MECANISMO DE ACCIÓN

La viremia aguda del SARS-CoV-2 produce activación del sistema inmunitario, que libera citocinas como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral (6), desencadenando la cascada de coagulación sanguínea y finalmente un estado de inmuntrombosis.

La reacción inflamatoria grave mediada por citocinas proinflamatorias da paso a tres anomalías necesarias para producir trombosis: daño vascular, flujo sanguíneo alterado y un estado de hipercoagulabilidad (tríada de Virchow) (4). Se ha demostrado la invasión endotelial de pequeños vasos por el SARS-CoV-2, con la consiguiente lesión endotelial grave y la alteración asociada de las membranas celulares. Esta disfunción endotelial conduce a la liberación del factor de Von-Willebrand, importante para la agregación plaquetaria. Además, se produce pérdida de la función fibrinolítica de estas células (9), lo que predispone a la formación de trombos. Esta infección también se relacionó con un aumento en la viscosidad sanguínea superior al percentil 95 (4), que no sólo predispone directamente a trombosis, sino que también aumenta el daño endotelial. La pérdida del glucocálix protector y la destrucción de membranas,

junto con la inhibición del sistema fibrinolítico conducen a un estado protrombótico que se puede agravar gracias a la disfunción plaquetaria, activación del complemento y reacciones inmunes sistémicas que promueven microangiopatías trombóticas o coagulación intravascular diseminada (CID) (9).

Debido a que el embarazo representa un factor de riesgo bien establecido para inducir un estado tromboembólico, las pacientes con una infección grave por COVID-19 cumplen totalmente con la tríada de Virchow, que puede empeorar por una posible inmovilidad previa debido al aislamiento domiciliario u hospitalización prolongada (6). Esto genera un escenario ideal para dar paso a un estado protrombótico y activación endotelial, lo que además expone a las pacientes a un alto riesgo de tromboembolismo que puede generar varias complicaciones.

HALLAZGOS EN LA PLACENTA

A pesar de que la fisiopatología de COVID-19 no está completamente dilucidada, existe información de que puede causar una respuesta inflamatoria sistémica severa y que podría conducir a un estado de hipercoagulabilidad con microtrombos diseminados. De esta forma, se ha evidenciado de forma clínica y en autopsias, tromboembolismo venoso y enfermedad microangiopática en diversos órganos como corazón, riñón y pulmones. Actualmente, se investiga si la unidad materno-fetal podría tener repercusiones similares (10).

Patberg et al. en su estudio de cohorte retrospectivo incluyó los hallazgos histopatológicos de la placenta de 77 pacientes con embarazo a término con COVID-19 y un grupo control de 56 pacientes con embarazo a término sin COVID-19 (10).

En el análisis univariable del grupo con COVID-19 (incluso en pacientes asintomáticas) se evidenció un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de:

- Mala perfusión vascular fetal, que corresponde a vellosidades avasculares y fibrina mural depositada, (32.5% vs 3.6%, $P < 0.0001$).
- Vilitis de origen desconocido (20.8% vs 7.1% $P = 0.030$) (10).

Mientras tanto, en el análisis multivariable solo la frecuencia de la mala perfusión vascular fetal permaneció con aumento estadísticamente significativo en el grupo con COVID-19. No se detectaron otras lesiones histopatológicas placentarias (10).

La etiología sobre el aumento de hallazgos de mala perfusión vascular fetal no está definida. En los casos de trombosis localizada en la placa coriónica o los vasos vellosos, las lesiones de mala perfusión fetal son segmentarias. Sin embargo, en este estudio la mayoría de los casos de placentas de mujeres con COVID-19, la distribución de la trombosis fue global. Este particular podría ser por la alteración del flujo sanguíneo y no por una trombosis per se. Estos daños placentarios podrían ser causados por el daño sistémico del sistema inmunitario y/o mediado por el virus, no por cambios fisiopatológicos locales como la hipoxia (10). Sin embargo, esta información contrasta con otros estudios en los que se evidenció trombosis vascular en los casos de mala perfusión vascular fetal (4,10).

FACTORES DE RIESGO

El embarazo es un proceso dinámico con cambios fisiológicos significativos que conllevan a posibles complicaciones. Según los datos recolectados, las mujeres embarazadas experimentan altas tasas de morbilidad y mortalidad tras la infección por COVID-19. Una revisión sistemática y metaanálisis reciente de 17 estudios que incluyeron 2567 embarazos en China (11) concluyó que el 8% de las mujeres embarazadas infectadas tenían propensión a la enfermedad grave durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre. Según datos del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, las mujeres embarazadas entre 15 a 44 años con COVID-19 tuvieron una mayor tasa de hospitalización en

comparación con las mujeres no embarazadas (31,5% versus 5,8%). Además, la mayoría consumía anticoagulantes ya sea de forma profiláctica o terapéutica (1). Esto aclara que el embarazo por sí solo tiene un alto riesgo de comorbilidades en el sistema vascular debido a un estado de inmunosupresión secundaria a alteraciones en la respuesta inmune y los mecanismos inflamatorios. Además, como se mencionó antes, el embarazo y el puerperio se caracterizan por la presencia de los tres componentes de la tríada de Virchow. Estas mujeres además son inducidas a aumentar su estado de hipercoagulabilidad como preparación para la prevención de la hemorragia posparto y la restauración de la hemostasia después del nacimiento (9). Todo esto se junta para potenciar la evolución de coagulopatías, insuficiencia multiorgánica e incluso la muerte materna. Es importante recalcar otros factores de riesgo adicionales además del embarazo en sí, quizás los factores de riesgo más importantes en el contexto del COVID-19 son la obesidad y la diabetes mellitus mal controlada que pueden agravar procesos fisiológicos como el embarazo y dar lugar a trombosis venosas y arteriales (11).

DIAGNÓSTICO

Los trastornos de la coagulación representan una amenaza para los pacientes con COVID-19 (12). En el estudio retrospectivo de Zhong et al., se demostró que los pacientes con COVID-19 severo y crítico presentaron un trastorno inmunológico progresivo y anomalías en la coagulación (13). Los parámetros de coagulación (dímero D, fibrinógeno, TP y FDP) aumentan significativamente de acuerdo a la gravedad de COVID-19 ($p < 0,001$) (13). Sin embargo, los parámetros de coagulación difieren en el embarazo: los niveles de dímero D aumentan, los niveles de fibrinógeno pueden duplicarse, hay disminución en el recuento de plaquetas y el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se acorta ligeramente (6). A continuación, se presentan cambios hemostáticos en mujeres embarazadas con COVID-19:

DÍMERO D

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina, que también se encuentra presente en lesión pulmonar y estados inflamatorios. Así, sus valores pueden estar elevados en las infecciones producidas por virus (6). En pacientes con COVID-19 se han registrado cifras altas de dímero D, que indican un mal pronóstico (8). Pereira et al. tras haber analizado 60 mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2 manifiestan que niveles altos de dímero D y proteína C reactiva (PCR) están asociados con más frecuencia a neumonía grave (8). Sus valores de corte para neumonía grave fueron: dímero D $> 1.9 \mu\text{g/mL}$ y PCR $> 60 \text{ mg}$ (8). Kadir et al. sugieren que los valores elevados varias veces por encima del rango normal en el embarazo, deben tomarse en cuenta como indicativo de coagulopatía (11).

FIBRINÓGENO

El fibrinógeno tiene un rol importante en la viscosidad de la sangre (4). En pacientes con COVID-19 los niveles de fibrinógeno generalmente se elevan pese al aumento de dímero D, esto se correlaciona con la respuesta de fase aguda. Por el contrario, en la coagulación intravascular diseminada, los valores de fibrinógeno se reducen (6). Zhong et al. evidenciaron niveles más elevados de dímero D y fibrinógeno en las mujeres embarazadas en comparación con las mujeres no embarazadas con COVID-19 leve o moderado (13). Sin embargo, no existe suficiente información para manifestar valores umbrales de fibrinógeno y su correlación con el pronóstico en el contexto de mujeres embarazadas con COVID-19 (11).

PLAQUETAS

La trombocitosis y la trombocitopenia pueden ocurrir en COVID-19. Sin embargo, las manifestaciones de hemorragia son raras incluso en el contexto de trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada (4). No hay evidencia de valores umbrales de plaquetas

que correspondan a embarazos afectados por COVID-19. Por lo cual, Kadir et al. sugieren que se tome en consideración los valores en embarazos no afectados por COVID-19. De esta forma, para definir trombocitopenia en el embarazo, el valor umbral de plaquetas es: $\leq 100 \times 10^9 / L$. Hay que tomar en cuenta que la trombocitopenia gestacional afecta del 5-10% de mujeres en el segundo y tercer semestre (11).

TIEMPO DE PROTROMBINA (TP) Y TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (TTPa)

En los eventos pre-terminales, TP y TTP pueden prolongarse. No obstante, cercano al término del embarazo TP y TTPa se acortan por el aumento de factores de coagulación. Kadir et al. sugieren que durante el embarazo se use la razón **PT y la razón TTPa** con punto de corte $\geq 1,5$ para coagulopatía para no depender de valores medidos en segundos (11).

PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE LA TROMBINA (FDP)

Los niveles elevados de FDP deben considerarse como signo patológico temprano, fundamentalmente cuando hay alteraciones en otros parámetros de coagulación. En mujeres no gestantes que no sobrevivieron al COVID-19 existen valores elevados. Los niveles de FDP no parecen sufrir cambios significativos durante el embarazo normal; sin embargo, aumentan en el trabajo de parto, la primera semana post parto y en embarazos complicados. El rango de FDP en el contexto de COVID-19 fuera del período gestacional es: $4.0 \sim 15.0 \mu g / mL$ (11).

MANEJO

Para manejar a una paciente con alteraciones en la coagulación, se debe hacer un abordaje multidisciplinario que incluya un hematólogo, un médico internista, un intensivista y un obstetra para evaluar en conjunto el riesgo de las comorbilidades (5).

El principal tratamiento que deben recibir estas pacientes es profilaxis usando heparinas de bajo peso molecular (14)(3). Las heparinas son ideales sobre todo en el tromboembolismo de origen venoso. Además, otro pilar fundamental es la corrección de la hipoxemia para evitar la perpetuación de la anomalía hemostática (5).

Las pacientes que ya tienen tratamiento anticoagulante con un antagonista de la vitamina K o un anticoagulante oral pueden continuar con su tratamiento actual o cambiarse a heparinas de bajo peso molecular (3).

La trombo-profilaxis se debe continuar durante todo el tiempo que la paciente permanezca en el hospital internada (3).

Las dosis de heparina se deben administrar considerando el peso, función renal, conteo plaquetario y un cribado de coagulación (3).

PROFILAXIS

Para reducir el riesgo de trombosis se debe tomar en cuenta cada uno de los componentes de la triada de Virchow (4).

La susceptibilidad de las gestantes a la trombosis hace que la anticoagulación profiláctica sea prioritaria en estas pacientes, solo en caso de que se espere el alumbramiento en las siguientes 12 a 24 horas (7). Varios estudios hablan del uso de heparinas de bajo peso molecular como profilaxis para pacientes embarazadas con infección por COVID-19.

Como tratamiento preventivo para pacientes embarazadas con COVID-19 se recomienda las siguientes pautas (15):

- Mantener una adecuada hidratación.
- Caminar alrededor de la casa.
- Hacer ejercicios de flexión-extensión y movimientos circulares con el pie varias veces al día.
- Evitar estar de pie por tiempo prolongado o sentarse con las piernas cruzadas.

- Hacer ejercicios leves como pilates o yoga para mujeres embarazadas.

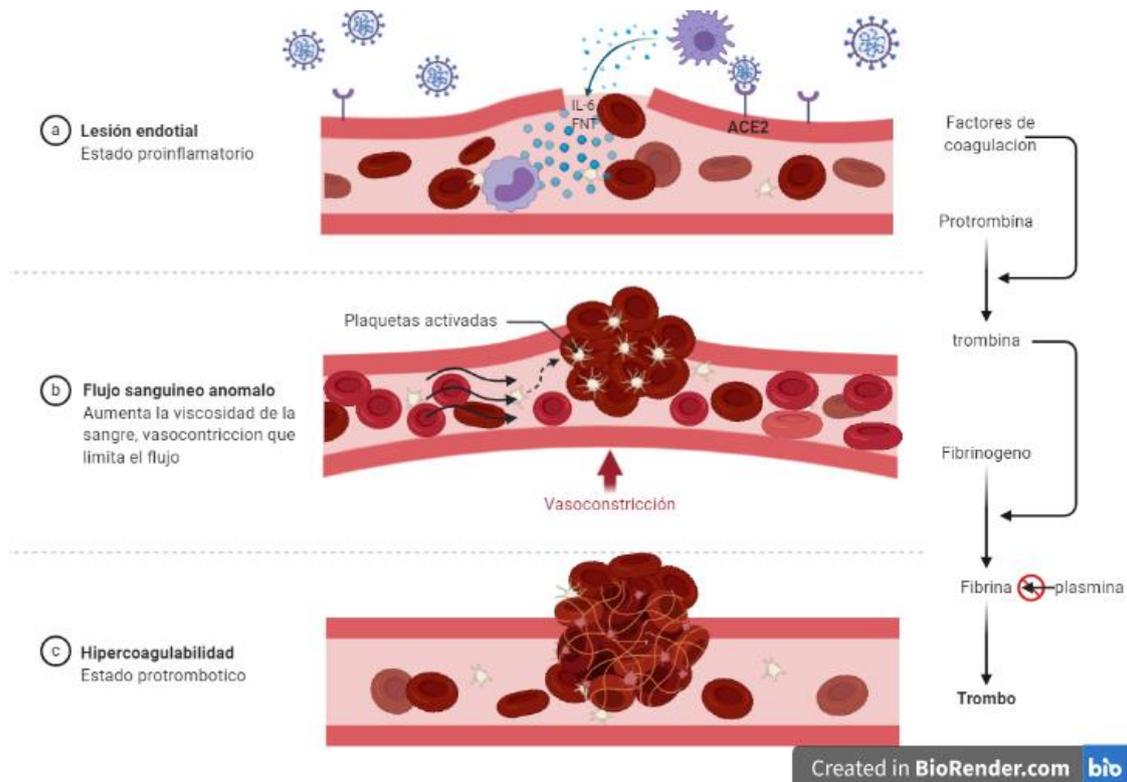


FIGURA 1: MECANISMO DE ACCIÓN

BIBLIOGRAFÍA

1. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020 Aug;2(3):100134. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S258993332030077X>
2. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, McGaw K, Uchai S, Nji M, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Simonin A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Oct 1;15(10):e0239802. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0239802>
3. Faculty of Intensive Care Medicine. Clinical guide for the prevention , detection and management of thromboembolic disease in patients with COVID-19. 2020;(19 June):1–6. Available from: <https://icmanaesthesiacovid-19.org/s/VTE-Patients-with-COVID19.pdf>
4. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COAhmed, S., Zimba, O., & Gasparyan, A. Y. (2020). Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clinical Rheumatology*, 39(9), 2529–2543. <https://doi.org/10.1007/s10067-020->. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 Sep 11;39(9):2529–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-020-05275-1>
5. D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, Zipursky J, Clarfield L, Maxwell C, et al. Pregnancy and <sc>COVID</sc> -19: Pharmacologic Considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Sep 21;uog.23116. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.23116>
6. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L, Acharya G, Hunt BJ, McLintock C. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand*

- [Internet]. 2020 Sep 5;99(9):1110–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aogs.13962>
7. Guasch E, Brogly N, Manrique S. Recomendaciones prácticas en la paciente obstétrica con infección por COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim* [Internet]. 2020 Oct;67(8):438–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034935620301754>
 8. Pereira A, Cruz-Melguizo S, Adrien M, Fuentes L, Marin E, Perez-Medina T. Clinical course of coronavirus disease-2019 in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2020 Jul 10;99(7):839–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aogs.13921>
 9. Makatsariya AD, Slukhanchuk E V, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, Tretyakova M V, Tsibizova VI, et al. Thrombotic microangiopathy, DIC-syndrome and COVID-19: link with pregnancy prothrombotic state. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2020 Jul 6;1–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2020.1786811>
 10. PATBERG ET, ADAMS T, REKAWEK P, VAHANIAN SA, AKERMAN M, HERNANDEZ A, et al. COVID-19 Infection and Placental Histopathology in Women Delivering at Term. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Oct; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820311947>
 11. Kadir RA, Kobayashi T, Iba T, Erez O, Thachil J, Kazi S, et al. COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry—Communication from the ISTH SSC for Women’s Health. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Nov 14;18(11):3086–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.15072>
 12. Waleed RM, Sehar I, Iftikhar W, Khan HS. Hematologic parameters in coronavirus infection (COVID-19) and their clinical implications. *Discoveries* [Internet]. 2020 Oct 1;8(4):e117. Available from: <https://discoveriesjournals.org/discoveries/D.2020.04.RA-Waleed.DOI>
 13. Zhong Y, Cao Y, Zhong X, Peng Z, Jiang S, Tang T, et al. Immunity and Coagulation/Fibrinolytic Processes may Reduce the Risk of Severe Illness in Pregnant Women with COVID-19. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Oct; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820312072>
 14. Bourne T, Kyriacou C, Coomarasamy A, Kirk E, Condous G, Leonardi M, et al. Guidance for maternal medicine services in the evolving coronavirus (COVID-19) pandemic. *R Coll Obstet Gynaecol*. 2020;(Version 2.4: Friday 10 July):1–43.
 15. Jespers V. Thromboprophylaxis and Treatment. 2020;1–63.