

Alteraciones hematológicas como consecuencia de COVID-19 y sus vacunas

Hematological changes as a consequence of COVID-19 and its vaccines

Jennifer C. Vizcaíno-Carruyo¹ , Ana Isabel Toro-Montoya² 

Resumen. El virus SARS-CoV-2 continúa infectando a millones de individuos en el mundo. Aunque los síntomas más frecuentes observados en los pacientes con COVID-19 son fiebre, fatiga y tos, en los casos severos la hipercoagulabilidad y la inflamación son dos condiciones que pueden producir complicaciones y causar daño en órganos, poniendo en riesgo la vida del paciente. Con el fin de clasificar a los pacientes durante el triaje, se han explorado diferentes marcadores hematológicos, incluidos el recuento de plaquetas, linfocitos y eosinófilos, y la relación neutrófilos/linfocitos, entre otros. Por su parte, para la evaluación de las coagulopatías, se vienen determinando marcadores como el dímero D y el fibrinógeno. En esta revisión se abordan las coagulopatías y los parámetros hematológicos en pacientes con COVID-19, al igual que las anomalías en la coagulación como la trombocitopenia trombótica inmune inducida por las vacunas contra el SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, hematología, pronóstico, parámetros, marcadores, coagulación, coagulopatía, trombosis, plaquetas, vacunas.

Abstract. The SARS-CoV-2 virus continues to infect millions of individuals around the world. Although the most frequent symptoms observed in patients with COVID-19 are fever, fatigue and cough, in severe cases hypercoagulability and inflammation are two conditions that can cause complications and organ failure, putting the patient's life at risk. In order to classify patients during triage, different hematological markers have been explored, including platelet, lymphocyte, and eosinophil counts, and the neutrophil/lymphocyte ratio, among others. Furthermore, for the evaluation of coagulopathies, markers such as D-dimer and fibrinogen are being evaluated. This review addresses the coagulopathies and hematological parameters in pa-

¹ Médica, Especialista en Hematología. Asistente Científica, Editora Médica Colombiana S.A. Medellín, Colombia. E-mail: jvizcaino@edimeco.com.

² Bacterióloga y Laboratorista Clínica, MSc en Virología. Directora Científica, Editora Médica Colombiana S.A. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: las autoras declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2022;26:219-236. <https://doi.org/10.36384/01232576.587>.

Recibido el 4 de marzo de 2022; aceptado el 30 de abril de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022[©].

tients with COVID-19, as well as coagulation abnormalities such as immune thrombotic thrombocytopenia induced by SARS-CoV-2 vaccines.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, hematology, prognosis, parameters, markers, coagulation, coagulopathy, thrombosis, platelets, vaccines.

Introducción

La pandemia causada por la infección con el virus SARS-CoV-2 ha sido precedida por otras enfermedades infecciosas como son el VIH/SIDA, influenza H1N1, Zika, Ébola y SARS (síndrome respiratorio agudo severo), entre otras. La cepa original "wild type" causante de COVID-19 ha evolucionado genéticamente, y algunas variantes de preocupación (VOC, del inglés, *Variants of Concern*) han aparecido [1]. En noviembre de 2021, la variante Ómicron surgió con mutaciones en la proteína S (*spike*), que no solo la han hecho mucho más transmisible que las variantes previas, sino que le permiten escapar de la inmunidad generada por las vacunas e incluso por infecciones previas con otras variantes [2].

Aunque la principal patología asociada a la infección por SARS-CoV-2 es a nivel de las células pulmonares, causando un síndrome respiratorio agudo con una respuesta local inflamatoria o con tormenta de citoquinas en los casos severos, son muchas las patologías sistémicas asociadas a la infección por este virus, incluyendo coagulopatías como la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y la microangiopatía trombótica, las cuales son causas importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes con COVID-19 [3]. Debido a esto, los diferentes estudios a nivel mundial vienen tratando de determinar los parámetros hematológicos que podrían ser de utilidad al clasificar

los pacientes en el momento del triaje, con pruebas tan básicas como sería un hemograma automatizado, una prueba rápida y de bajo costo, y los índices derivados como la relación neutrófilos/linfocitos, que se vienen investigando con el fin de reducir la mortalidad en los pacientes afectados.

En la presente revisión se incluyen los principales cambios en los parámetros del hemograma asociados a la infección por SARS-CoV-2, su relevancia en el contexto del pronóstico de la severidad de la infección, y se describen las coagulopatías más importantes asociadas a COVID-19. De igual forma, se aborda el tema de las coagulopatías asociadas a las vacunas desarrolladas contra el SARS-CoV-2, en particular, la trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas.

Parámetros del hemograma en COVID-19

La carga para el sistema de salud que la pandemia de COVID-19 causa a nivel mundial, ha motivado las diferentes investigaciones a buscar marcadores que permitan clasificar a los pacientes durante el proceso de admisión a los hospitales; entre ellos, los parámetros que el hemograma automatizado brinda y sus derivados, como son la relación neutrófilos/linfocitos y la relación leucocitos/neutrófilos. Los diferentes estudios reportan cambios en los parámetros hematológicos que parecen

asociarse a la severidad de la infección por SARS-CoV-2. El estudio de Blomme y colaboradores [4], llevado a cabo en Bélgica en 190 pacientes, clasificó a los participantes en 3 grupos: UCI, no UCI y fallecidos, y se encontró que el grupo de los pacientes fallecidos tenía un recuento de plaquetas significativamente menor, una relación leucocitos/neutrófilos mayor, al igual que un recuento más bajo de eosinófilos, linfocitos y monocitos, en comparación con los pacientes que se recuperaron. En particular, una disminución en el recuento de linfocitos, mostró ser un marcador importante entre los días 9 y 12 después de la admisión, que lo convirtió en un factor predictor de mal pronóstico para los pacientes. Por su parte, Dubey y colaboradores [5] en un hospital en India, evaluaron los parámetros hematológicos en 200 pacientes categorizados con infección leve, moderada y severa. El estudio mostró diferencias significativas en el recuento total de leucocitos ($p=0,001$), siendo la leucocitosis mayor en los pacientes con infección severa en comparación con los otros dos grupos, al igual que la linfopenia ($p=0,001$) y la relación leucocitos/neutrófilos ($p=0,003$), hallazgos similares a los encontrados por Yang y colaboradores [6] en un grupo de 78 pacientes con COVID-19, con excepción del recuento total de leucocitos, que no mostró diferencia significativa al comparar los resultados entre los diferentes grupos de pacientes.

Ghazanfari y colaboradores [7] evaluaron 93 pacientes hospitalizados por COVID-19, y encontraron la mayoría de los parámetros del hemograma alterados en los pacientes enfermos, en comparación con los controles sanos. Al clasificar los pacientes infectados de acuerdo con la severidad de la enfermedad (moderada, severa y crítica), observaron mayor prevalencia de leucoci-

tosis en los pacientes con enfermedad crítica ($p=0,006$) y mayor leucopenia en la moderada ($p=0,029$), además, mayor neutrofilia en los grupos con enfermedad severa y crítica, comparados con aquellos con enfermedad moderada ($p=0,001$), al igual que un aumento en el tiempo de la relación neutrófilos/linfocitos en los pacientes con enfermedad severa ($p=0,016$) y crítica ($p=0,004$). De igual forma, observaron un aumento del recuento de linfocitos, y una disminución del recuento de neutrófilos y de la relación neutrófilos/linfocitos, a medida que la severidad de la enfermedad aumentaba.

Elkhalifa y colaboradores [8] en su estudio retrospectivo en 257 casos de COVID-19 confirmado y 257 controles, evaluaron los parámetros del hemograma y encontraron mayor trombocitopenia ($p<0,001$), anemia ($p=0,074$) y leucopenia ($p=0,003$) en los pacientes con diagnóstico de COVID-19 que en los controles. Por su parte, Al-Saadi [9] en su revisión de 25 metaanálisis, desde diciembre de 2019 a enero de 2021, determinó que los datos eran consistentes al mostrar que la linfopenia y la neutrofilia son características de la enfermedad severa, hallazgos encontrados también en el estudio de Suryawanshi [10], quien además encontró los niveles de hemoglobina significativamente más bajos en los pacientes con enfermedad severa ($p<0,01$). El tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado en los casos críticos también ha sido reportado [11].

Con el fin de buscar unos parámetros del hemograma que fueran de utilidad para determinar el ingreso a UCI, Saubh y colaboradores [12] evaluaron retrospectivamente 105 pacientes positivos para SARS-CoV-2, con resultado de hemograma automatizado dentro de las primeras 24 horas del ingreso al

hospital, para establecer una correlación con la admisión a UCI. Se encontró que la edad $\geq 47,5$ años ($p < 0,01$), el sexo masculino ($p < 0,001$), el recuento de leucocitos ≥ 11.300 células/ μL ($p < 0,014$), el porcentaje de neutrofilia $\geq 70\%$ ($p < 0,007$), el porcentaje de linfopenia $\leq 20\%$ ($p < 0,002$), la relación neutrófilos/linfocitos $\geq 9,1$ ($p < 0,001$) y el recuento absoluto de eosinófilos ≤ 40 células/ μL ($p < 0,001$), se asociaron con el ingreso de los pacientes a UCI. Por el contrario, los niveles de hemoglobina ($p = 0,29$) y el recuento de plaquetas ($p = 0,61$) no mostraron ninguna correlación. Finalmente, están los resultados obtenidos por el grupo de Damiani en 104 pacientes hospitalizados por COVID-19, con una edad promedio de 52 años [13], en los cuales se encontraron todos los parámetros del hemograma con resultados normales, incluida la hemoglobina, y el recuento de leucocitos y plaquetas.

Otra de las alternativas que diferentes investigadores han buscado en su afán de clasificar los pacientes durante el triaje, es la combinación de varios parámetros. Como ejemplo está el estudio de Szklanna y colaboradores [14], quienes lograron un AUROC de 0,9956 en la capacidad para predecir los pacientes que serían ingresados a UCI, al combinar tres parámetros: 1) tiempo de tromboplastina parcial activado $> 31,58$ segundos (valor de referencia de 25 a 36,5 segundos); 2) relación leucocitos/neutrófilos $< 1,09$; y, 3) recuento de plaquetas < 108.830 células/ μL (valor de referencia de 150.000 a 400.000 células/ μL). Desafortunadamente, el estudio solo contó con 54 pacientes, por lo tanto, se requieren más estudios que validen estos resultados.

En niños, el estudio de Alkan y colaboradores [15], en donde se compararon los parámetros hematológicos en me-

nores hospitalizados versus aquellos evaluados en consulta externa, reportó que el riesgo de hospitalización era 6,4 veces mayor para los niños con leucocitosis, y que este parámetro podría utilizarse como un factor predictor independiente de hospitalización en los niños con COVID-19. Por el contrario, en el estudio de Arikan y colaboradores [16], en niños con una mediana de edad de 9 años, se encontró que la neutropenia (47,9%) era el parámetro anormal más común en los niños, seguido de linfocitosis (22,4%) y leucopenia (20,7%). La relación linfocitos/leucocitos era significativamente menor en los casos severos y críticos, en comparación con los casos asintomáticos, leves y moderados, en tanto que el ancho de distribución de los eritrocitos (RDW) y la relación neutrófilos/linfocitos eran mayores en los casos severos y críticos.

Todos los resultados anteriormente mencionados, confirman que aún no se tienen parámetros hematológicos, tanto para adultos como para niños, que puedan considerarse como definitivos al momento de clasificar los pacientes durante el triaje. Más estudios deberán hacerse al respecto.

Es interesante anotar la relación que se ha tratado de establecer entre los grupos sanguíneos y una mayor susceptibilidad a padecer COVID-19. Aunque los hallazgos aún requieren confirmación, parece ser que los grupos sanguíneos diferentes al O tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad más severa que los individuos con grupo O, requiriendo con mayor frecuencia ventilación mecánica y admisión a UCI [10,17]. En los niños, se encontró que aquellos con grupo sanguíneo A, eran admitidos a la UCI pediátrica con una frecuencia mayor significativa, comparada con las de los otros grupos sanguíneos [18].

Coagulopatías asociadas a COVID-19

Fisiopatología

COVID-19 se puede manifestar con trastornos hemostáticos, principalmente de hipercoagulabilidad y estados hipofibrinolíticos, sobre todo en pacientes en estado crítico que reciben apoyo en UCI. Se cree que las alteraciones hemostáticas son probablemente la consecuencia de una respuesta hiperinflamatoria profunda y de endotelopatía por el virus. La hipercoagulabilidad se caracteriza por niveles significativamente más altos de fibrinógeno, factor Von Willebrand (FVW) y dímero D, con leve prolongación del tiempo de protrombina (TP) y trombocitopenia leve [3,19].

Los eventos tromboembólicos han sido cada vez más descritos en la literatura, con una incidencia que alcanza el 14% de los pacientes hospitalizados, y entre el 17% y el 50% de los pacientes en UCI [20], presentándose principalmente embolia pulmonar, seguida de trombosis venosa profunda, y menos frecuente, trombosis arterial (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia de extremidades, trombosis de la aorta torácica y abdominal, e isquemia mesentérica) [20,21]. También se ha reportado trombosis de la vena porta en pacientes masculinos con comorbilidades, y la aparición simultánea de trombosis del seno venoso cerebral (CVST, del inglés, *Cerebral Venous Sinus Thrombosis*) y púrpura trombocitopénica inmune [20].

La infección por SARS-CoV-2 se cree que induce un proceso de inmunidad innata conocido como inmunotrombosis [22], el cual es desencadenado por la activación de neutrófilos y monocitos que interactúan con las plaquetas y la

cascada de la coagulación en el sitio de la lesión endotelial, en respuesta al patógeno [20,22]; cuando este proceso se descontrola, provoca una activación desregulada de la cascada de la coagulación, lo que puede llevar a un estado de tromboinflamación en el que los mediadores proinflamatorios TNF- α , IL-6 y fibrinógeno promueven un estado procoagulante, que lleva a la formación de coágulos intravasculares en pequeños y grandes vasos [3,19,22].

La patogénesis de la coagulopatía en COVID-19 se podría explicar por la tríada clásica de Virchow (**figura 1**), en donde la disfunción endotelial, la estasis del flujo sanguíneo y la hipercoagulabilidad, conducen a los estados de inmunotrombosis y tromboinflamación [3,23]. La unión y entrada del virus SARS-CoV-2 por el receptor ACE2 del endotelio, puede provocar endotelitis, que a su vez aumenta los mediadores proinflamatorios y la expresión de moléculas de adhesión celular como la P-selectina [21]. La disfunción endotelial y la estasis del flujo sanguíneo por la falta de actividad física (inmovilización prolongada del paciente por hospitalización o cuarentena), cambios en las propiedades intrínsecas de la sangre (viscosidad) y obstrucción de la vía del flujo [3,24], pueden conducir a un estado de hipercoagulabilidad con niveles circulatorios elevados de FVW, factor VIII (FVIII), trombomodulina (TM) soluble, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), así como de anticoagulante lúpico, y finalmente, de anticoagulantes naturales reducidos. El daño y la disfunción del endotelio aumentan la respuesta de las células inmunes, la producción de citoquinas inflamatorias como interleuquinas 1 β y 6, TNF y la activación de la vía del complemento. En este estado inflamatorio e hipóxico, la hiperactivación patológica de las plaquetas genera la liberación

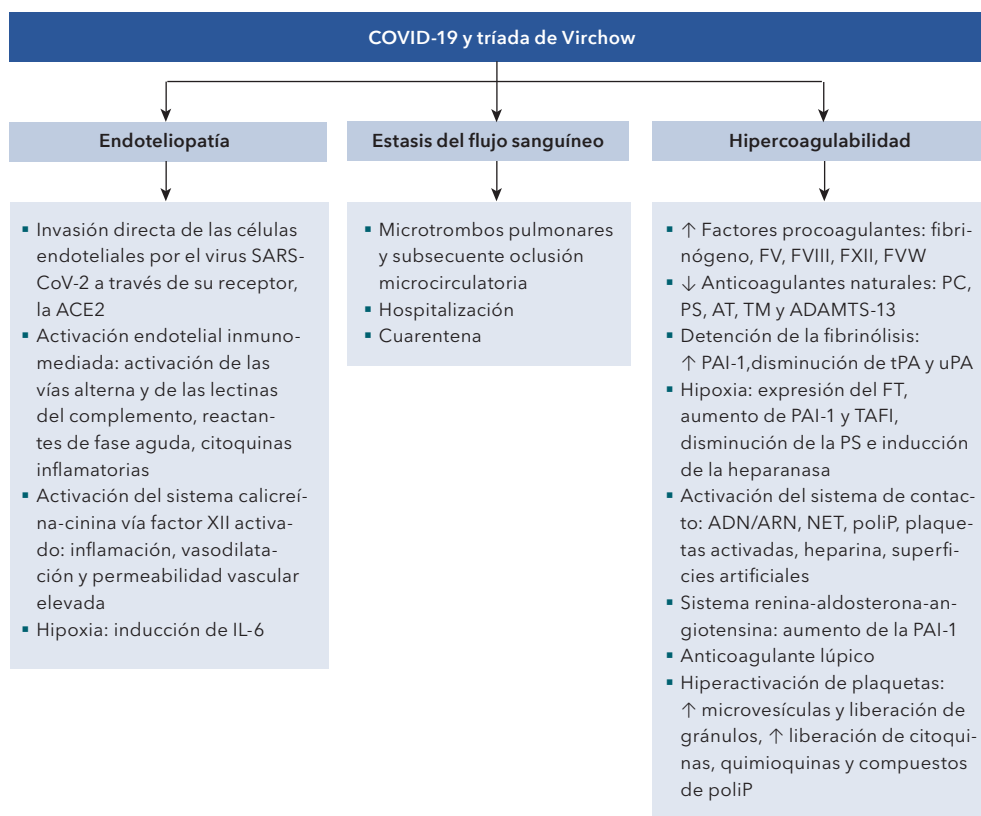


Figura 1. Características de la tríada de Virchow en COVID-19. ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; ADAMTS-13: una desintegrina y metaloproteasa con un motivo de trombospondina tipo 1, miembro 13; AT: antitrombina; IL-6: interleuquina-6; NET: trampas extracelulares de neutrófilos; PAI-1: inhibidor 1 del activador del plasminógeno; PC: proteína C; PS: proteína S; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina; FT: factor tisular; TM: trombomodulina; tPA: activador tisular del plasminógeno; uPA: activador del plasminógeno tipo uroquinas; FVW: factor Von Willebrand; poliP: polifosfatos inorgánicos. Tomado y adaptado de [3].

de microvesículas, gránulos, citoquinas y quimiocinas, y la excreción de compuestos de polifosfato (poliP), que pueden conducir a la activación del FXII y de la cascada de coagulación intrínseca, lo que combinado con la disfunción endotelial, inducen a la formación de trombos [3]. Estas vías se cree que dependen de la hemodinámica y crean bucles o *loops* de retroalimentación positiva que perpetúan la formación de trombos [24].

Al mismo tiempo, se cree que podría haber un reconocimiento del virus SARS-CoV-2 a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR, del inglés, *Pattern Recognition Receptors*), en un mecanismo similar al que ocurre con otros patógenos [19]. Los monocitos y las microvesículas derivadas de monocitos presentan factor tisular (FT) activado en sus superficies y lo liberan en los lugares de localización del patógeno, activando

así la vía extrínseca de la coagulación. Los neutrófilos son reclutados, contribuyendo mediante la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET, del inglés, *Neutrophil Extracellular Traps*), que activan directamente el factor XII y, por tanto, la vía de la coagulación dependiente de contacto. Las NET también se unen al FVW que se libera por estimulación del endotelio, ayudando a reclutar plaquetas y desencadenando su activación, a la vez que promueven la liberación de citoquinas inflamatorias [19,24,25]. La angiopoietina 2, que es otro mediador importante también almacenado en las células endoteliales, al aumentar sus niveles circulantes, induce reacciones procoagulantes y proinflamatorias [25]. Por otro lado, la elastasa de neutrófilos (NE) y la mieloperoxidasa (MPO) de las NET degradan e inactivan los anticoagulantes naturales como el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y la trombomodulina (TM), no obstante, los mecanismos exactos de la inmuntrombosis no están claros y aún se están investigando [19,24] (**figura 2**).

En resumen, algunos de los mecanismos mediante los cuales el SARS-CoV-2 estaría propiciando el desarrollo de coagulopatías, incluyen la lesión directa de las células endoteliales por el virus, con la consiguiente activación de la cascada de la coagulación; la infiltración de neutrófilos que forman NET; la inducción de hipoxemia, que a través de los factores de transcripción inducibles por la hipoxia, generan el aumento de la expresión del FT y la formación de coágulos; la activación del complemento que recluta y activa plaquetas, monocitos y neutrófilos, promoviendo la coagulación; y, un aumento anormal de los niveles de citoquinas proinflamatorias que provocan un daño celular directo.

Diagnóstico por el laboratorio

Existen marcadores para ayudar a comprender la gravedad de la trombosis en pacientes con COVID-19, tales como los niveles elevados de dímero D, FVW, factor VIII, TP, fibrinógeno y anticuerpos antifosfolípidos, o niveles bajos en el recuento de plaquetas y ADAMTS-13 [24,26]. Por otra parte, el estado hiperinflamatorio se ha asociado con niveles elevados de marcadores como interleuquinas, interferones, TNF- α , quimiocinas y otros mediadores que se han relacionado con la gravedad de la enfermedad (**tabla 1**) [24].

Marcadores de coagulación

■ Plaquetas

Se ha encontrado que la relación plaquetas/linfocitos ha sido un factor influyente en la duración de la enfermedad en pacientes graves con COVID-19, y se sugiere una posible correlación entre este índice y la tormenta de citoquinas asociada a la prolongación de los días de hospitalización [9,26]. Se ha observado que hay un aumento del triple de la mortalidad y peor pronóstico en pacientes con trombocitopenia [20], que puede resultar de la sobreactivación y el desgaste de plaquetas asociado con trombosis [27]. En un metaanálisis de pacientes con COVID-19 y trombocitopenia, se determinó que entre el 5% y el 18% de toda la población tenían un recuento reducido de plaquetas de aproximadamente 100.000/ μ L y, en algunos casos, por debajo de este valor [20,28]. A pesar de que los primeros estudios en Wuhan y Alemania no mostraron diferencias significativas en el recuento de plaquetas de los pacientes no graves en comparación con los graves [9,23], se demostró en un estudio de 926 pacientes que los ingresados a las UCI tienen un recuento de

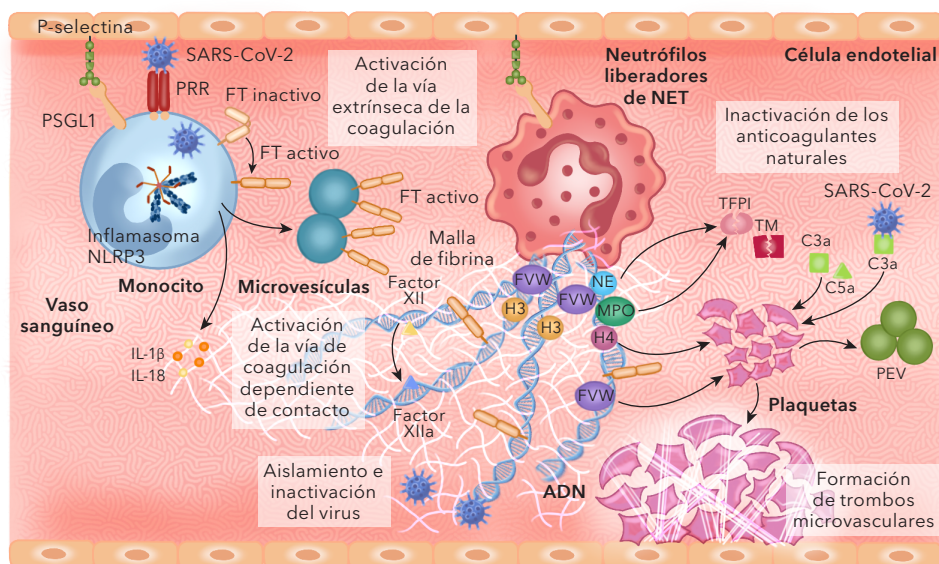


Figura 2. Inmunotrombosis como posible mecanismo de patogénesis de los trastornos de la coagulación en COVID-19. El SARS-CoV-2 es reconocido a través de los PRR. Los monocitos y las microvesículas derivadas de monocitos presentan factor tisular (FT) activado en sus superficies y lo liberan en los lugares de localización del patógeno, activando así la vía extrínseca de la coagulación. También se estimula el inflamasoma NLRP3 de monocitos o macrófagos, que conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina-1 β (IL-1 β) y la IL-18. Los neutrófilos liberan NET que activan directamente el factor XII. A su vez, las histonas H3 y H4 de las NET desencadenan la activación de las plaquetas y también se unen al factor Von Willebrand (FVW), ayudando a reclutar más plaquetas, que también pueden ser activadas por la vía del complemento C3a y C5a, liberando grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias en las vesículas extracelulares plaquetarias (PEV). A través de este mecanismo utilizado para otros patógenos, el SARS-CoV-2 quedaría atrapado dentro de las NET asociadas a fibrina, y sería degradado. PRR: receptores de reconocimiento de patrones; PSGL1: ligando 1 de la glicoproteína P-selectina; NLRP3: proteína de la familia NLR que contiene dominio PYD 3; FVW: factor Von Willebrand; NET: trampas extracelulares de neutrófilos; NE: elastasa de neutrófilos; MPO: mieloperoxidasa; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; TM: trombosmodulina. Tomado y adaptado de [19].

plaquetas inferior más frecuente y notable (promedio de 137.500 células/ μ L), en contraste al de los pacientes no UCI (promedio entre 172.000 células/ μ L a 212.000 células/ μ L) [9,26].

■ Fibrinógeno y dímero D

Es más probable que el fibrinógeno refleje la fase aguda que el riesgo trombótico. Los pacientes con COVID-19

inicialmente tienen niveles elevados de fibrinógeno como resultado del desarrollo de la respuesta inflamatoria y la defensa inmunológica del cuerpo, sin embargo, posteriormente los gránulos plaquetarios dejan de liberarse y los niveles de fibrinógeno descienden significativamente, mientras que los niveles de dímero D aumentan rápidamente [27]. La hiperfibrinogenemia puede contribuir a la hipercoagulabilidad y

Tabla 1. Parámetros de laboratorio sugestivos de trastornos inmunotrombóticos en COVID-19. Tomado y adaptado de [3]

Patología	Características de laboratorio
Coagulopatía	↑ Dímero D ↑ Fibrinógeno, factor Von Willebrand, factor tisular ↑ PAI-1 y tPA ↑ Resistencia del coágulo a la lisis ↓ Anticoagulantes naturales ↑ Potencial de generación de trombina ↑ Calicreína del plasma
Endoteliopatía	↑ Factor VIII y factor Von Willebrand Trombomodulina soluble ↑ PAI-1 ↑ Angiopoyetina 2
Trombocitopatía	Trombocitopenia límite Hiperactivación plaquetaria
Respuesta excesiva inmune e inflamación	↑ Marcadores de inflamación (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y ferritina) ↑ Citoquinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) Activación de macrófagos, sistema de complemento y producción de NET ↑ Bradiquininas

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1; tPA: activador tisular del plasminógeno; IL: interleuquina; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; NET: trampas extracelulares de neutrófilos.

podría estar asociada a un aumento de la mortalidad [25].

La determinación del nivel de dímero D se utiliza para la detección de embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, y puede ser considerado como predictor de ambas condiciones [26]. Un dímero D elevado ≥ 500 ng/mL fue más frecuente en pacientes graves en un estudio que incluyó a 1.099 individuos [21,29]. Se ha establecido un valor de corte de dímero D > 1.500 ng/mL para la predicción de tromboembolismo venoso, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 88,5 % [21].

Es importante diferenciar en los pacientes con COVID-19, los trastornos de la coagulación de la coagulación intravascular diseminada (CID). Los pacientes con COVID-19 tienen un nivel de dímero D y fibrinógeno mucho más altos, y una trombocitopenia menos

grave en comparación con los pacientes con CID [21], en donde predominan los trastornos hemorrágicos. No obstante, en algunas infecciones graves de COVID-19 en fase tardía, puede producirse una CID manifiesta [23,25].

■ Factor VIII y factor Von Willebrand

Se ha informado que el factor VIII está asociado con la aparición de trombosis en pacientes con COVID-19. Por otra parte, se encontró que las concentraciones del FVW fueron más altas de lo normal en pacientes en UCI con COVID-19, incrementándose la mortalidad en este grupo [9,26]; por lo que la elevación entre 3 a 4 veces del FVW por encima del valor límite normal, se considera un marcador (por evidencia indirecta) de daño endotelial severo [21]. Con la progresión de la enfermedad y en ausencia de tratamiento anticoagulante, los niveles de FVW y fibri-

nógeno disminuyen, pero el dímero D persiste alto, lo cual se asocia con mal pronóstico [9].

■ *Tiempo de protrombina*

El estado de hipercoagulabilidad hace que el TP también esté prolongado en los pacientes con COVID-19 severo [9], pero no tan significativamente como el dímero D. El TP de los pacientes que están en UCI o que han fallecido por COVID-19 ha mostrado ser más prolongado que el de los pacientes que no están en UCI, al igual que en los supervivientes, pudiendo predecir un mal pronóstico [21].

Marcadores inflamatorios

■ *Ferritina*

El nivel de ferritina sérica está elevado en el 74,2% de los casos de infección viral complicada, con un mayor riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (HR= 3,53, IC95%: 1,52-8,16, $p=0,003$), ya que puede desencadenar una tormenta de citoquinas al ejercer efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos. La ferritina también se observa elevada en pacientes con comorbilidades como la diabetes, complicación trombótica, disfunción hepática y cáncer [9].

■ *Relación neutrófilos/linfocitos*

Se ha demostrado que el cambio en la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) puede ser de utilidad para determinar la gravedad de COVID-19 [26]. Muchos estudios han sugerido que el aumento de este índice, con un valor de corte que varía entre 3,0 y 13,46, es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes graves con COVID-19. Los datos de 13 estudios en los que participaron 1.579 pacientes

informaron de una sensibilidad y especificidad para este índice del 78% para predecir la gravedad de la enfermedad. Diez estudios con 2.967 pacientes informaron de una mayor sensibilidad y especificidad (83%) para predecir la mortalidad [9]. Por otra parte, el valor de la relación neutrófilos/linfocitos junto con la variable edad, permite una estratificación del riesgo y del desarrollo de protocolos de diagnóstico y tratamiento para los pacientes afectados por COVID-19 [30].

■ *Proteína C reactiva (PCR)*

La PCR es una proteína de fase aguda, que está alta en el 85% de los pacientes con COVID-19 severo [9]. Además, es un marcador valioso que puede predecir la posibilidad de exacerbación de la enfermedad [26].

■ *Procalcitonina*

La procalcitonina es un marcador inflamatorio que se ha utilizado como indicador para la detección de infecciones relevantes. Se encuentra elevada en el 13,7% de los pacientes con enfermedad severa [9].

■ *Lactato deshidrogenasa (LDH)*

La LDH se ha reportado elevada en el 58,1% de los casos graves de COVID-19, y se relacionó con infecciones bacterianas secundarias [9]. La LDH elevada es un factor de riesgo para la exacerbación en COVID-19 leve, por lo que se debe usar como marcador para el diagnóstico temprano de lesión pulmonar y en los casos graves de COVID-19 [26].

■ *Anticuerpos antifosfolípidos*

Todavía es incierto si la aparición de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en COVID-19 es un epifenómeno o sín-

toma secundario, tal como se ha observado en otras infecciones virales sistémicas, o es una consecuencia de una respuesta de anticuerpos contra autoantígenos con un papel patogénico al inducir vasculitis y trombosis inmunomediada [31]. Un estudio realizado por Favoloro y colaboradores [32] determinó que la positividad de los aPL puede ser una característica de COVID-19 en algunos pacientes, pero en general, los aPL identificados tenían títulos bajos y no se podían relacionar bien con los aspectos trombóticos de COVID-19; además, cuando se verificó la persistencia de los aPL, se demostró que eran transitorios. No obstante, en otros estudios se ha descrito que la presencia de anticuerpos anticardiolipina IgM e IgG, anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I (IgA e IgG) y anti-fosfatidilserina, es un factor de riesgo para las enfermedades trombóticas, incluido el accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda [21,22]. Finalmente, vale la pena mencionar que los niveles elevados de aPL en los pacientes genéticamente predispuestos a desarrollar trombosis, podrían desencadenar a su vez un síndrome antifosfolípido inducido por COVID-19 [33].

Riesgo de coagulopatía en COVID-19

Para determinar el riesgo de coagulopatía asociada a COVID-19, se ha propuesto que debe existir la presencia de uno de los siguientes cuatro criterios: 1) disminución del recuento de plaquetas <150.000 células/ μ L; 2) aumento del nivel de dímero D (más de dos veces el límite superior normal; 3) TP >1 segundo o INR $>1,2$; o 4) trombosis; además, uno de los siguientes criterios: 1) aumento del nivel de fibrinógeno; 2) aumento del nivel de FVW (>2

veces el límite superior normal); o 3) la presencia de anticoagulante lúpico y/o de un título alto de anticuerpos antifosfolípidos. Por su parte, para confirmar la coagulopatía asociada a COVID-19, deben existir al menos dos de los cuatro criterios iniciales [19,25].

Coagulopatías asociadas a las vacunas

Como respuesta a la situación mundial por la pandemia debida a SARS-CoV-2, se desarrollaron vacunas a gran velocidad, sin cumplir con los requisitos mínimos exigidos para las vacunas por parte de las entidades reguladoras, antes de ser distribuidas a la población. Más de 200 vacunas se están desarrollando aún y más de 60 están en la fase de ensayo clínico, y se estima que se aplican alrededor de 36 millones de dosis por día en 178 países [34]. Aunque la vacunación ha tenido un impacto positivo en la pandemia, a medida que pasa el tiempo y se aplican más dosis, se ha comenzado a ver los efectos adversos de las vacunas. En febrero del 2021 se anunció la aparición de unos casos de trombosis del seno venoso cerebral con trombocitopenia y anticuerpos contra el factor 4 plaquetario (anti-PF4) en individuos inmunizados con la vacuna de AstraZeneca, y se acuñó el término "trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas" o VITT a esta entidad [35-38], la cual se define de acuerdo con la Asociación Americana de Hematología (ASH), si cumple los siguientes cinco criterios: 1) inicio de los síntomas entre 4 y 42 días posteriores a la vacunación; 2) presencia de cualquier trombosis venosa o arterial; 3) trombocitopenia con recuento de plaquetas <150.000 células/ μ L; 4) nivel del dímero D >4 veces el límite superior normal; y, 5) anticuerpos anti-PFA positivos por técni-

ca de ELISA [39,40]. Si todos los cinco criterios están presentes, se confirma el diagnóstico, si solo hay cuatro, es probable [35,41]. Posteriormente, este síndrome también fue reportado en individuos inmunizados con la vacuna de Johnson & Johnson [35], pero continúa en su mayoría siendo producido por la vacuna de AstraZeneca, probablemente debido a su uso más masivo [36]. Esto tuvo como consecuencia que ambas vacunas fueran suspendidas por un tiempo por las entidades reguladoras a nivel mundial [40,42,43]. Por otra parte, con las vacunas basadas en mRNA (Pfizer y Moderna), los casos reportados son pocos hasta ahora [43], y algunos autores consideran que se relacionan a condiciones preexistentes como trombocitopenia inmune y hemofilia A [36].

Como factores de riesgo asociados a VITT, se considera que son los mismos de la tríada de Virchow, sin embargo, otros factores como una infección por SARS-CoV-2 no detectada al momento de la vacunación, un estado hipercoagulable o una enfermedad autoinmune preexistente, también podrían favorecer la aparición de este síndrome, así mismo, se habla de una edad menor y del sexo femenino como factores de riesgo [36,43].

El riesgo reportado hasta el momento varía, pero se estima que es de 1 en 67.000 a 100.000 casos con la vacuna de AstraZeneca y de 1 en 583.000 a 1.000.000 casos con la vacuna de Johnson & Johnson [35,41,43]. VITT se observa con mayor frecuencia después de la primera dosis, por lo cual se sugiere que la segunda dosis se haga con una de las vacunas mRNA. Sin embargo, también se han reportado reacciones adversas con la combinación de vacunas, pero a la vez, parece tener como resultado positivo una

mejor inmunidad. Adicionalmente, se reporta que hay mayor riesgo en los menores de 60 años y en las mujeres [44,45]. En cuanto a comorbilidades, no hay estudios definitivos aún, pero se ha observado una mayor frecuencia en aquellos individuos con factores de riesgo cardiovascular como obesidad, hábito del cigarrillo, hipertensión o diabetes [35].

Fisiopatología de la VITT

En cuanto a la fisiopatología, se considera que VITT es una enfermedad autoinmune, donde hay producción de anticuerpos anti-PFA que activan de forma directa a las plaquetas, generando trombosis [36,37,46,47]. Los individuos desarrollan una coagulopatía de consumo, con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y aumento en los niveles de dímero D [35]. El mecanismo fisiopatológico de la VITT es similar al causado por heparina, donde también hay producción de anticuerpos anti-PF4. Además, hay activación del complemento, lo cual promueve la activación celular y la adherencia de plaquetas al endotelio. Sin embargo, aún no es claro cómo las vacunas con vectores virales desencadenan el síndrome, pero los estudios con microscopía electrónica sugieren que la cápside viral en las vacunas de AstraZeneca podría unirse a PF4, creando un nuevo antígeno que es reconocido por los monocitos, llevado a los ganglios linfáticos, y que posteriormente estimularía la producción de anticuerpos anti-PF4 [35,43]. También parece ser que ADN libre contenido en las vacunas, pudiera adherirse al PF4 formando complejos inmunes que estarían de igual forma desencadenando una respuesta inmune, lo cual explicaría los casos que se presentan con las vacunas mRNA [41,48]. También se ha-

bla sobre una variante de la proteína S (*spike*) que podía ser la causante de inflamación, al unirse a células endoteliales que expresan la enzima ACE2 (el receptor utilizado para la entrada del virus a las células) [41,49]. Finalmente, también se habla de un mecanismo que involucra la participación de los neutrófilos, debido a los coadyuvantes y componentes de las vacunas, aumentando la producción de las NET [41,50,51] (**figura 3**).

Manifestaciones clínicas

Inicialmente la literatura describió que la VITT se manifestaba como trombosis venosa cerebral, con predominio en mujeres menores de 60 años, pero luego se estableció que también se puede manifestar con trombosis profundas en las piernas, trombosis venosa esplácnica, trombosis arterial y embolismo pulmonar, entre otras [35,44,46]. Los individuos que hayan padecido un episodio de VITT deben evitar una nueva

dosis con vacunas que utilicen los vectores adenovirales, y si fue posterior a la vacuna de Johnson & Johnson, se debe evitar cualquier dosis de refuerzo con cualquier otra vacuna contra el SARS-CoV-2 [35].

Otro de los efectos secundarios observado tanto en pacientes con COVID-19 como en los vacunados, es la trombosis de la vena porta. Un análisis sistemático comparó los casos reportados hasta septiembre de 2021 de trombosis de la vena porta, y encontraron 21 casos por el virus y 19 casos por vacunas. En los casos por COVID-19, el 66,7% fueron hombres, comparados con el 79% de mujeres en los casos por vacunas, algunos de ellos, en ambos grupos, con enfermedad hepática de base como hepatitis o síndrome de Budd-Chiari, al mismo tiempo que enfermedades no relacionadas con el hígado como asma e hipotiroidismo, entre otras. Del grupo de los vacunados, 2 habían recibido la vacuna de Johnson & Johnson, el resto la de AstraZeneca [52].

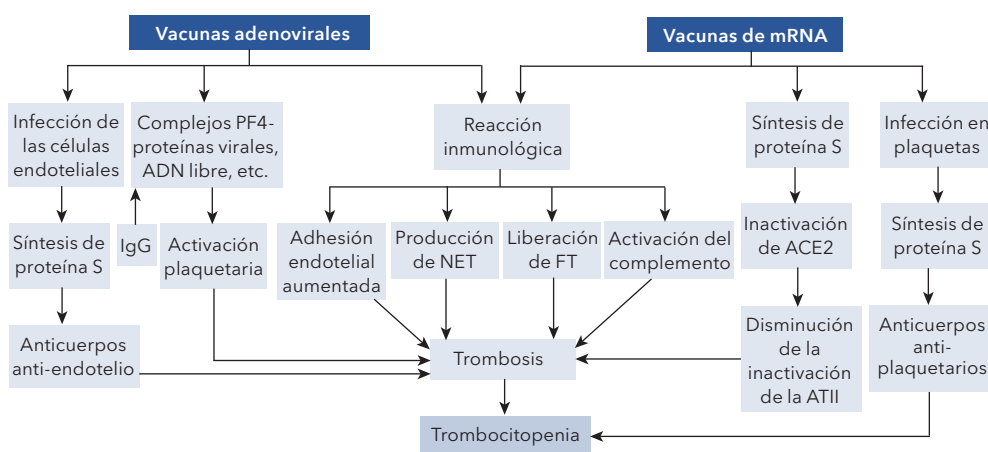


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos propuestos para el desarrollo de la trombosis causada por las diferentes vacunas contra el SARS-CoV-2. PF4: factor 4 plaquetario; IgG: inmunoglobulina G; NET: trampas extracelulares de neutrófilos; TF: factor tisular; ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; ATII: angiotensina II. Tomado y adaptado de [20].

A raíz de las coagulopatías asociadas a la vacunación, en particular con las vacunas a base de vectores adenovirales, se encuentran en la literatura varias series de casos y revisiones sistemáticas con y sin metaanálisis, todas con resultados similares [34,40,41,44,48,53-57]. Por mencionar los resultados de algunas, en una revisión sistemática se evaluó el número de pacientes reportados con VITT y trombosis del seno venoso cerebral inducidas por las vacunas, en PubMed hasta mayo de 2021, encontrando 41 pacientes afectados luego de recibir la vacuna de AstraZeneca y 13 pacientes con la de Johnson y Johnson. La mayoría de los pacientes eran del sexo femenino y la aparición de los síntomas ocurrió, por lo general, dentro de la primera semana posvacunación (rango, 4 a 19 días), siendo la cefalea el síntoma más común. Se presentó hemorragia intracerebral y/o subaracnoidea en el 49% de los pacientes. El recuento de plaquetas varió entre 5.000 y 127.000 células/ μ L y el dímero D se encontró elevado en la mayoría de los casos. El 39% de los pacientes fallecieron por complicaciones [48]. Otra revisión sistemática llevada a cabo con artículos publicados entre febrero y mayo de 2021, reportó que en un total de 61 individuos, la VITT estaba presente en 1 paciente inmunizado con la vacuna de Pfizer y en 2 con la vacuna de Moderna, los 3 con recuentos de plaquetas con una mediana de 32.000 células/ μ L. En cuanto a los inmunizados con AstraZeneca (n=58), todos los pacientes mostraron trombocitopenia y el 93% anticuerpos anti-PF4. Adicionalmente, se describe el mayor riesgo de desencadenar VITT dentro de los primeros 15 días posvacunación. La distribución de la trombosis fue variada, incluyendo el seno venoso cerebral (entre el 25% y 45% de los casos) y vasos pulmonares [41]. En otra serie de casos donde se investigó la asociación entre trombosis del seno venoso cerebral y

las vacunas, con 41 estudios incluidos y un total de 492 pacientes, se encontró que el 89,1% de los casos de trombosis del seno venoso cerebral fueron debidos a la vacuna de AstraZeneca, con una relación mujeres/hombres de 2,25, con mayor frecuencia en menores de 60 años [53].

Finalmente, una revisión sistemática con metaanálisis evaluó los eventos tromboembólicos en los individuos inmunizados con la vacuna de AstraZeneca entre los meses de diciembre de 2019 y septiembre de 2021. Luego de la inclusión de 45 estudios con un total de 144 pacientes, 64,6% mujeres, con edades entre 21 y 68 años, se encontró que los eventos más frecuentes fueron la trombosis del seno venoso cerebral (38,5%) y la trombosis de venas profundas/embolismo pulmonar con 21,1% de los casos. Adicionalmente, se encontró trombocitopenia en el 75% de los pacientes (promedio de 63.000 células/ μ L), hipofibrinogenemia en el 41%, un valor promedio de dímero D de 21.800 ng/mL y presencia de anticuerpos anti-PF4 en el 80%. El tiempo promedio de la aparición de los síntomas fue de 8,5 días posvacunación (rango de 0 a 20 días). Con respecto a la vacuna de Johnson y Johnson, se encontraron 6 estudios con un total de 17 individuos, de los cuales 15 eran mujeres, con una edad promedio de 40,6 años, 11 con comorbilidades. Todos los pacientes presentaron trombocitopenia al momento del ingreso y 16 anticuerpos positivos contra PF4 [44].

Diagnóstico

Con relación al diagnóstico, ante la sospecha de un evento tromboembólico posvacunación, se debe hacer un hemograma completo con extendido de sangre periférica, dímero D, fibrinógeno y pruebas de coagulación (tiem-

po de protrombina, tiempo de trombo-plastina parcial activada e INR), además de pruebas de función hepática y renal, electrolitos y la determinación de anticuerpos anti-PFA por ELISA [36,46,58].

Conclusiones

En cuanto a la utilidad de los parámetros del hemograma en el pronóstico de los pacientes afectados por COVID-19, los diferentes estudios aportan resultados variados. Contar con unos marcadores tan simples como un hemograma, una ferritina y un dímero D, que sean de utilidad para el triaje de los pacientes, en particular en países como el nuestro con recursos más limitados, sería de mucho beneficio. Se requieren más investigaciones con cohortes grandes, que puedan validar los resultados encontrados, y contribuyan a aportar información valiosa al momento de clasificar los pacientes y establecer un pronóstico.

Tanto la infección por SARS-CoV-2 como las vacunas desarrolladas para prevenir la enfermedad severa, pueden desencadenar coagulopatías, sin embargo, la infección por el virus se asocia con un mayor riesgo de eventos trombóticos. La patogénesis puede implicar varios procesos interconectados como son la hemostasis, la integridad vascular, la inflamación y la producción de autoanticuerpos. A pesar de poderse recurrir a los anticoagulantes como terapia, aún se observan complicaciones trombóticas en los pacientes anticoagulados.

De acuerdo con lo publicado hasta el momento, se estima que la frecuencia de VITT es tal vez 1/100.000 vacunados; aunque no es un riesgo muy alto, se deben monitorizar de forma continua los efectos adversos de las vacunas por parte de las diferentes autoridades en salud, con el fin de minimizar el im-

pacto negativo que la inmunización masiva pueda generar en la población.

Referencias

1. **Mendiola-Pastrana IR, López-Ortiz E, Río de la Loza-Zamora JG, González J, Gómez-García A, López-Ortiz G.** SARS-CoV-2 variants and clinical outcomes: A systematic review. *Life* 2022; 12:170. <https://doi.org/10.3390/life12020170>.
2. **Tiecco G, Storti S, Degli Antoni M, Focà E, Castelli F, Quiros-Roldan E.** Omicron genetic and clinical peculiarities that may overturn SARS-CoV-2 pandemic: A literature review. *Int J Mol Sci* 2022;23. <https://doi.org/10.3390/ijms23041987>.
3. **Bahraini M, Dorgalaleh A.** The impact of SARS-CoV-2 infection on blood coagulation and fibrinolytic pathways: a review of prothrombotic changes caused by COVID-19. *Semin Thromb Hemost* 2022;48:19-30. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736166>.
4. **Blomme S, Smets L, Van Ranst M, Boeckx N, Van Laer C.** The influence of COVID-19 on routine hematological parameters of hospitalized patients. *Acta Clin Belg* 2022;77:241-246. <https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1814649>.
5. **Dubey DB, Mishra S, Reddy HD, Rizvi A, Ali W.** Hematological and serum biochemistry parameters as a prognostic indicator of severely ill versus mild COVID-19 patients: A study from tertiary hospital in North India. *Clin Epidemiol Glob Health* 2021;12:100806. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100806>.
6. **Yang H, Xu Y, Li Z, Yan L, Wang J, Liao P.** The clinical implication of dynamic hematological parameters in COVID-19: A retrospective study in Chongqing, China. *Int J Gen Med* 2021;14:4073-4080. <https://doi.org/10.2147/ijgm.S321292>.
7. **Ghazanfari T, Salehi MR, Namaki S, Arabkheradmand J, Rostamian A, Rajabnia Chenary M, et al.** Interpretation of hematological, biochemical, and immunological findings of COVID-19 disease: Biomarkers associated with severity and mortality. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2021;20:46-66. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v20i1.5412>.

8. **Elkhalifa AME, Elderderly AY, Al Bataj IA, Tamomh AG, Alyami MM, Almakrami HA, et al.** Hematological findings among COVID-19 patients attending King Khalid Hospital at Najran, Kingdom of Saudi Arabia. *Bio-med Res Int* 2022;2022:4620037. <https://doi.org/10.1155/2022/4620037>.
9. **Al-Saadi E, Abdulnabi MA.** Hematological changes associated with COVID-19 infection. *J Clin Lab Anal* 2022;36:e24064. <https://doi.org/10.1002/jcla.24064>.
10. **Suryawanshi SY, Priya S, Sinha SS, Soni S, Haidry N, Verma S, et al.** Dynamic profile and clinical implications of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. A retrospective study. *J Family Med Prim Care* 2021;10:2518-2523. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2400_20.
11. **Taj S, Kashif A, Arzinda Fatima S, Imran S, Lone A, Ahmed Q.** Role of hematological parameters in the stratification of COVID-19 disease severity. *Ann Med Surg (Lond)* 2021;62:68-72. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.12.035>.
12. **Saurabh A, Dey B, Raphael V, Barman B, Dev P, Tiewsoh I, et al.** Evaluation of hematological parameters in predicting intensive care unit admission in COVID-19 patients. *SN Compr Clin Med* 2022;4:39. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-01115-8>.
13. **Damiati LA, Bahlas S, Aljohaney A, Bawazir Y, Mustafa M, Denetiu I, et al.** Implications of SARS-CoV-2 infection on the clinical, hematological, and inflammatory parameters in COVID-19 patients: A retrospective cross-sectional study. *J Infect Public Health* 2022;15:214-221. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.12.013>.
14. **Szklanna PB, Altaie H, Comer SP, Cullivan S, Kelliher S, Weiss L, et al.** Routine hematological parameters may be predictors of COVID-19 severity. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:682843. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.682843>.
15. **Alkan G, Sert A, Emiroglu M, Tuter Oz SK, Vatansev H.** Evaluation of hematological parameters and inflammatory markers in children with COVID-19. *Ir J Med Sci* 2021;1-9. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02762-5>.
16. **Ötiken-Arkan K, Şahinkaya Ş, Böncüoğlu E, Kıymet E, Cem E, Akaslan-Kara A, et al.** Can hematological findings of COVID-19 in pediatric patients guide physicians regarding clinical severity? *Turk J Haematol* 2021;38:243-245. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0157>.
17. **Shokri P, Golmohammadi S, Noori M, Nejadghaderi SA, Carson-Chahhoud K, Safiri S.** The relationship between blood groups and risk of infection with SARS-CoV-2 or development of severe outcomes: A review. *Rev Med Virol* 2022;32:e2247. <https://doi.org/10.1002/rmv.2247>.
18. **Saleh M, Alkofide A, Alshammari A, Siddiqui K, Owaidah T.** Changes in hematological, clinical and laboratory parameters for children with covid-19: Single-center experience. *J Blood Med* 2021;12:819-826. <https://doi.org/10.2147/jbm.S321372>.
19. **Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al.** Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021;21:319-329. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>.
20. **Abrignani MG, Murrone A, De Luca L, Ronconi L, Di Lenarda A, Valente S, et al.** COVID-19, vaccines, and thrombotic events: A narrative review. *J Clin Med* 2022;11. <https://doi.org/10.3390/jcm11040948>.
21. **Chen AT, Wang CY, Zhu WL, Chen W.** Coagulation disorders and thrombosis in COVID-19 patients and a possible mechanism involving endothelial cells: A review. *Aging Dis* 2022;13:144-156. <https://doi.org/10.14336/ad.2021.0704>.
22. **Sbirkov Y, Dzharov V, Todorova K, Hayrabadyan S, Sarafian V.** Endothelial inflammation and dysfunction in COVID-19. *Vasa* 2022;51:62-70. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000991>.
23. **Cryer MJ, Farhan S, Kaufmann CC, Jäger B, Garg A, Krishnan P, et al.** Prothrombotic milieu, thrombotic events and prophylactic anticoagulation in hospitalized COVID-19 positive patients: A review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022;28:10760296221074353. <https://doi.org/10.1177/10760296221074353>.
24. **Sastry S, Cuomo F, Muthusamy J.** COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb Res* 2022;212:51-57. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.02.016>.

25. **Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH.** Proposal of the definition for COVID-19-associated coagulopathy. *J Clin Med* 2021;10:191. <https://doi.org/10.3390/jcm10020191>.
26. **Teimury A, Khameneh MT, Khaledi EM.** Major coagulation disorders and parameters in COVID-19 patients. *Eur J Med Res* 2022;27:25. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00655-6>.
27. **Ulanowska M, Olas B.** Modulation of hemostasis in COVID-19; blood platelets may be important pieces in the COVID-19 puzzle. *Pathogens* (Basel, Switzerland) 2021;10:370. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030370>.
28. **Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L.** Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: A new challenge. *Thromb Haemost* 2020;120:949-956. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710317>.
29. **Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
30. **La Torre G, Marte M, Massetti AP, Carli SM, Romano F, Mastroianni CM, et al.** The neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in COVID-19 patients: a case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26:1056-1064. https://doi.org/10.26355/eurev_202202_28017.
31. **Castillo-Martínez D, Torres Z, Amezcua-Guerra LM, Pineda C.** Are antiphospholipid antibodies just a common epiphenomenon or are they causative of immune-mediated coagulopathy in COVID-19? *Clin Rheumatol* 2021;40:3015-3019. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05724-5>.
32. **Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G.** COVID-19 and antiphospholipid antibodies: Time for a reality check? *Semin Thromb Hemost* 2022;48:72-92. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1728832>.
33. **Xiao M, Zhang Y, Zhang S, Qin X, Xia P, Cao W, et al.** Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1998-2004. <https://doi.org/10.1002/art.41425>.
34. **Al-Ali D, Elshafeey A, Mushannen M, Kawas H, Shafiq A, Mhaimeed N, et al.** Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cell Mol Med* 2022;26:636-653. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17137>.
35. **Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M.** Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol* 2022;9:e73-e80. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(21\)00306-9](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(21)00306-9).
36. **Mohseni-Afshar Z, Babazadeh A, Janbakhsh A, Afsharian M, Saleki K, Barary M, et al.** Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after vaccination against Covid-19: A clinical dilemma for clinicians and patients. *Rev Med Virol* 2022;32:e2273. <https://doi.org/10.1002/rmv.2273>.
37. **Iba T, Levy JH.** Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.02.008>.
38. **Arepally GM, Ortel TL.** Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: what we know and do not know. *Blood* 2021;138:293-298. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012152>.
39. **Bussel JB, Connors JM, Cines DB, Dunbar CE, Michaelis LC, Baumann-Kreuziger L, et al.** Vaccine-induced Immune thrombotic thrombocytopenia. Washington: American Society of Hematology; 2022. Acceso 30 de marzo de 2022. Disponible en <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>.
40. **Ahmed SH, Shaikh TG, Waseem S, Qadir NA, Yousaf Z, Ullah I.** Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia following coronavirus vaccine: A narrative review. *Ann Med Surg (Lond)* 2022;73:102988. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102988>.
41. **Bilotta C, Perrone G, Adelfio V, Spatola GF, Uzzo ML, Argo A, et al.** COVID-19 vaccine-related thrombosis: A systematic review and exploratory analysis. *Front Immunol* 2021;12:729251. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.729251>.
42. **Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M.** COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol* 2021;107:173-180. <https://doi.org/10.1111/ejh.13665>.
43. **Calcaterra G, Bassareo PP, Barilla F, Romeo F, Mehta JL.** Concerning the unexpected

- prothrombotic state following some coronavirus disease 2019 vaccines. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2022;23:71-74. <https://doi.org/10.2459/jcm.0000000000001232>.
44. **Matar RH, Than CA, Nakanishi H, Daniel RS, Smayra K, Sim BL, et al.** Outcomes of patients with thromboembolic events following coronavirus disease 2019 AstraZeneca vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2022;33:90-112. <https://doi.org/10.1097/mbc.0000000000001113>.
 45. **Cauchi M, Ball H, Ben-Shlomo Y, Robertson N.** Interpretation of vaccine associated neurological adverse events: a methodological and historical review. *J Neurol* 2022;269:493-503. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10747-8>.
 46. **Afshar ZM, Barary M, Babazadeh A, Hosseinzadeh R, Alijanpour A, Miri SR, et al.** SARS-CoV-2-related and Covid-19 vaccine-induced thromboembolic events: A comparative review. *Rev Med Virol* 2022:e2327. <https://doi.org/10.1002/rmv.2327>.
 47. **Lippi G, Favaloro EJ.** Cerebral venous thrombosis developing after COVID-19 vaccination: VITT, VATT, TTS, and more. *Semin Thromb Hemost* 2022;48:8-14. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736168>.
 48. **Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A.** Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci* 2021;428:117607. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117607>.
 49. **Uzun G, Pelzl L, Singh A, Bakchoul T.** Immune-mediated platelet activation in COVID-19 and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Front Immunol* 2022;13:837629. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.837629>.
 50. **Kashir J, Ambia AR, Shafqat A, Sajid MR, AlKattan K, Yaqinuddin A.** Scientific premise for the involvement of neutrophil extracellular traps (NETs) in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT). *J Leukoc Biol* 2022;111:725-734. <https://doi.org/10.1002/jlb.5covr0621-320rr>.
 51. **Simka M.** Asociación de las vacunas frente a la COVID-19 basadas en vectores de adenovirus y trombosis del seno venoso cerebral: ¿guardan relación estos episodios con la formación de trampas extracelulares de neutrófilos? *Vacunas* 2022;23:564-567. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2021.12.002>.
 52. **Kheyrandish S, Rastgar A, Arab-Zozani M, Sarab GA.** Portal vein thrombosis might develop by COVID-19 infection or vaccination: A systematic review of case-report studies. *Front Med* 2021;8:794599. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.794599>.
 53. **de Gregorio C, Colarusso L, Calcaterra G, Bassareo PP, Ieni A, Mazzeo AT, et al.** Cerebral venous sinus thrombosis following COVID-19 vaccination: Analysis of 552 worldwide cases. *Vaccines (Basel)* 2022;10:232. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020232>.
 54. **Elberry MH, Abdelgawad HAH, Hamdallah A, Abdella WS, Ahmed AS, Ghaith HS, et al.** A systematic review of vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia in individuals who received COVID-19 adenoviral-vector-based vaccines. *J Thromb Thrombolysis* 2022:1-26. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02626-w>.
 55. **Finsterer J.** Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. *Acta Neurol Scand* 2022;145:5-9. <https://doi.org/10.1111/ane.13550>.
 56. **Hafeez MU, Ikram M, Shafiq Z, Sarfraz A, Sarfraz Z, Jaiswal V, et al.** COVID-19 vaccine-associated thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS): A systematic review and post hoc analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27:10760296211048815. <https://doi.org/10.1177/10760296211048815>.
 57. **Waqar U, Ahmed S, Gardezi S, Tahir MS, Abidin ZU, Hussain A, et al.** Thrombosis with thrombocytopenia syndrome after administration of AZD1222 or Ad26. COV2.S vaccine for COVID-19: A systematic review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27:10760296211068487. <https://doi.org/10.1177/10760296211068487>.
 58. **Favaloro EJ, Pasalic L, Lippi G.** Review and evolution of guidelines for diagnosis of COVID-19 vaccine induced thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Clin Chem Lab Med* 2022;60:7-17. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-1039>.