

## Tríada de fenómenos trombóticos en paciente con COVID-19

### Triad of thrombotic phenomena in patients with COVID-19

Luis Fernando Durán-Gutiérrez<sup>1</sup>, María Fernanda Velasco-Hoyos<sup>2</sup>, Karen Mileidy-Pastrana Olaya<sup>3</sup>

Durán-Gutiérrez L, Velasco-Hoyos M, Mileidy-Pastrana Olaya K. Tríada de fenómenos trombóticos en paciente con COVID-19. Rev Soc Peru Med Interna. 2022;35(1): 41-44. <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i1.656>

#### RESUMEN

La enfermedad por COVID-19 se asocia con un estado de hipercoagulabilidad condicionado por importantes cambios inflamatorios agudos, además de fenómenos micro trombóticos, que favorecen la aparición de complicaciones potencialmente letales, como tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda (TVP) y trombosis arterial coronaria; que incrementan la morbilidad y mortalidad de los pacientes que cursan con infección por SARS-CoV-2. Reportamos el caso de una paciente que desarrolló una tríada de dichos fenómenos trombóticos, posterior a cuadro de neumonía por COVID-19.

Palabras claveS: Trombosis arterial, tromboembolia venosa, trombosis coronaria, hipercoagulabilidad, COVID-19, SARS-CoV-2.

#### ABSTRACT

COVID-19 disease is associated with a hypercoagulable state with acute inflammatory changes, as well as micro-thrombotic phenomena, favoring the appearance of potentially lethal events, mainly venous thromboembolic events, but also arterial thrombosis, which leads to increased morbidity and mortality of patients with SARS-CoV-2 infection. We report the case of a patient who developed a triad of thrombotic phenomena, after an episode of COVID-19 pneumonia.

Keywords: arterial thrombosis, venous thromboembolism, coronary thrombosis, hypercoagulability, COVID-19, SARS-CoV-2.

#### INTRODUCCIÓN

El reciente y acelerado crecimiento de los casos de infección por SARS-CoV-2, hasta proporciones pandémicas, trajo consigo el advenimiento de complicaciones graves, que

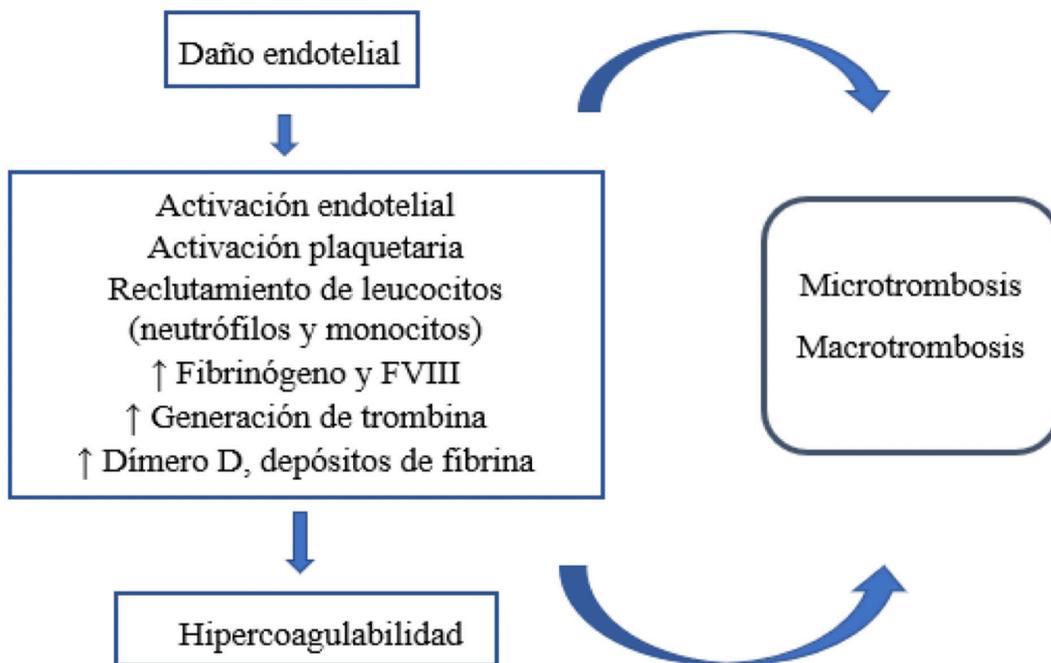
incluyen no solamente las neumonías severas sino también una serie de fenómenos protrombóticos favorecidos presuntamente por la fisiopatología de dicha entidad<sup>1</sup> (Figura 1); y, aunque aún no está del todo clara, se ha dilucidado la participación de ciertos factores que propician estados de hipercoagulabilidad en este tipo de pacientes, tales como la elevación del factor VIII y el fibrinógeno, la presencia de micropartículas protrombóticas circulantes e hiperviscosidad, además del aumento de reclutamiento de plaquetas y neutrófilos, sumado al desarrollo de daño endotelial.<sup>1,2</sup>

Los pacientes con infección por COVID-19 tienen algunos hallazgos de laboratorio similares a los de la coagulación intravascular diseminada (CID), los cuales incluyen un

<sup>1</sup> Médico internista. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia. Docente del posgrado de medicina interna, Universidad Surcolombiana.

<sup>2</sup> Médico residente de medicina interna, Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia.

<sup>3</sup> Médico hospitalario. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia.



**Figura 1.** Fisiopatología en trombosis y COVID-19

marcado aumento en el dímero D y, en ciertos casos, trombocitopenia leve. Sin embargo, otros parámetros de coagulación difieren entre estas dos entidades, pues en COVID típicamente se observa una alta actividad del fibrinógeno y del factor VIII, sugiriendo un estado protrombótico, a diferencia de lo ocurrido en la CID. Dentro de otros mecanismos que se han asociado a esta enfermedad, se encuentra la presencia de trombosis microvascular<sup>3</sup> que ha sido documentada en estudios de autopsias<sup>7</sup>, y en la que se conjetura pueden estar implicados otros fenómenos; además del estado de hipercoagulabilidad, se añade la existencia de una lesión endotelial directa, la activación del sistema del complemento<sup>4</sup> y, más allá de dicho compromiso endotelial, se cree que ocurren cambios bioquímicos que promueven vasoconstricción local a través de la pérdida de síntesis de óxido nítrico y la liberación de endotelina-1.<sup>6</sup> Este fenómeno protrombótico ha sido reconocido en los últimos tiempos como coagulopatía asociada al COVID-19 (CC), donde inicialmente las agresiones vasculares pueden limitarse a la microvasculatura pulmonar y, en tanto la enfermedad progresa, se produce una afectación sistémica que culmina en la trombosis de órganos distantes y finalmente en un síndrome de disfunción multiorgánica.<sup>7</sup> Presentamos el caso de una paciente que fue atendida en nuestro servicio, quien posterior a desarrollar una neumonía por COVID19 fue diagnosticada de trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y trombosis coronaria.



**Figura 1.** Angio-TC de tórax. TEP submasivo hasta el nivel de las arterias segmentarias

#### PRESENTACIÓN DEL CASO

paciente de sexo femenino de 65 años de edad, sin antecedente de hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo ni otros factores de riesgo cardiovascular establecidos. Fue hospitalizada en un hospital de segundo nivel durante ocho días con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 y, una semana después de su egreso, reingresó por pérdida transitoria del estado de conciencia, asociado a sensación de mareo, disnea súbita y dolor torácico atípico.

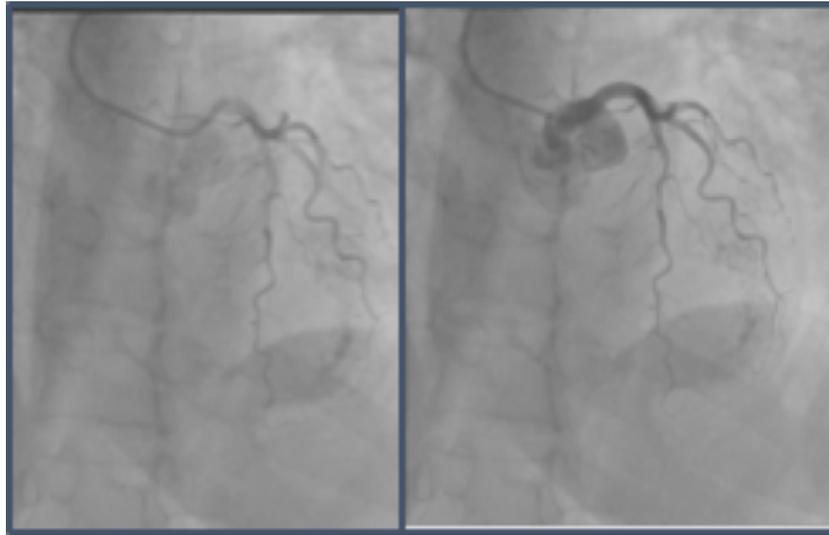


Figura 2. Arteriografía coronaria con evidencia de enfermedad arterial coronaria severa de la arteria descendente anterior.

Bajo sospecha de TEP, fue llevada a angiografía de tórax por tomografía computarizada (Angio-TC) que confirmó el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar submasivo (Figura 1) y, dada su estabilidad hemodinámica, se dio inicio a manejo médico mediante anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis de 1mg/Kg cada 12 horas.

Sin embargo, dos días después, la paciente presentó nuevamente dolor torácico opresivo, intenso, irradiado a cuello y acompañado de diaforesis. Se tomó un electrocardiograma que evidenció signos de isquemia a nivel de la cara antero septal, con biomarcadores cardiacos positivos por lo que fue derivada a nuestra institución con diagnóstico de infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST.

Dentro de los exámenes de ingreso se encontró hemoglobina normal un hemograma solo con trombocitosis leve, hasta de 517 000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, un dímero D elevado en 2 443 ng/ml, sin prolongación de los tiempos de coagulación, con gases arteriales en equilibrio ácido base y trastorno leve de la oxigenación, además de una función renal y hepática preservada, con función tiroidea sin alteraciones.

Solicitamos la estratificación coronaria invasiva, donde se documentó enfermedad arterial coronaria severa de la arteria descendente anterior, tercio medio y distal, con realización de angioplastia exitosa más implantación de stent medicado (Figura 2).

Dentro de los estudios de extensión, le fue realizada una ecografía Doppler de vasos venosos de miembros inferiores que reportó además trombosis venosa profunda a nivel de la vena tibial posterior. Finalmente, la paciente cursó con evolución clínica favorable y salió de alta con indicaciones dadas por medicina vascular y medicina interna, quienes, considerando el alto riesgo de sangrado, definimos manejo dual con clopidogrel más anticoagulante oral directo (DOAC).

## DISCUSIÓN

Pese a que se han identificado ciertos factores implicados en la aparición de fenómenos trombóticos asociados a la infección por COVID-19 faltan estudios complementarios que esclarezcan la causalidad de estos eventos para un correcto entendimiento de la patología que nos permita evaluar y tratar de manera adecuada a nuestros pacientes. La hipercoagulabilidad<sup>8</sup> parece tener un impacto adverso en el pronóstico pero no existen hasta la fecha ensayos de alta calidad que respalden intervenciones que vayan más allá de las indicaciones estándar, y las estrategias de terapia antitrombótica que se han planteado conllevan a un aumento en el riesgo de sangrado.

Lo que parece estar claro es que el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) aumenta notablemente con la infección por COVID-19, especialmente en pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con reportes de series de casos<sup>9</sup> que informan prevalencias del 25% al 43% de aquellos que son manejados en UCI. Un estudio de base de datos, en el que se incluyó más de 6 500 pacientes infectados por SARS-CoV-2, encontró una tasa de TEV del 3% en los pacientes que fueron hospitalizados<sup>10</sup>, y tales eventos se presentaron a menudo a pesar de la tromboprofilaxis<sup>11</sup>; o, incluso, en pacientes que recibían las heparinas a dosis de anticoagulación, como en el caso de nuestra paciente quien desarrolló eventos tromboembólicos aún después del inicio de la anticoagulación plena.

Estas condiciones son problemas clínicos que ensombrecen de manera importante el pronóstico de los pacientes con COVID-19, aunado al riesgo exponencial, que previamente hemos descrito, de desarrollar trombosis microvascular pulmonar<sup>4</sup>, y el riesgo incrementado de presentar episodios trombóticos arteriales<sup>12</sup> como apoplejía, infarto de miocardio e isquemia de las extremidades, los cuales también fueron documentados en el caso en mención. El estudio más grande, que incluyó a 3 334 personas (829 de UCI y 2 505 no UCI)



informó accidente cerebrovascular en el 1,6% de los pacientes e infarto de miocardio en el 8,9%.<sup>13</sup> Los factores de riesgo asociados con trombosis arterial incluyeron edad avanzada, sexo masculino, origen hispano, antecedente de enfermedad de las arterias coronarias y dímero D >2 300 ng/ml en el momento de la presentación, de los cuales nuestra paciente contaba con dos de ellos. Los episodios trombóticos arteriales se asociaron con un aumento de la mortalidad (HR 1,99; IC 95%: 1,65-2,40).<sup>13</sup> Otros estudios, han informado trombos en ubicaciones atípicas que incluyen la aorta, arteria esplénica, arterias renales y a nivel de la microvasculatura cerebral.<sup>14</sup> Respecto a los estudios complementarios, los hallazgos más comúnmente reportados son la presencia de un dímero D elevado, fibrinógeno elevado, TP y TTPa normales o levemente prolongados y trombocitopenia o trombocitosis leve o recuento plaquetario normal.<sup>15</sup>

La elevación del dímero D ha demostrado tener un valor pronóstico importante.<sup>11</sup> Los hallazgos atípicos como un TTPa prolongado y desproporcionado respecto al TP, un nivel bajo de fibrinógeno o trombocitopenia severa, sugieren que puede haber otra afección y puede estar indicada una evaluación adicional. Un dímero D normal es suficiente para descartar evento de TEP, dado su valor predictivo negativo, y en pacientes con sospecha de embolia pulmonar debido a hipotensión inexplicable, taquicardia, empeoramiento del estado respiratorio u otros factores de riesgo de trombosis debe realizarse Angio-TC de tórax como estudio de elección para confirmar o excluir el diagnóstico.<sup>16</sup> Una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q) es una alternativa si no se puede realizar la angiotomografía o esta no es concluyente, aunque la exploración V/Q puede no ser útil en personas con compromiso pulmonar significativo por COVID-19.<sup>17</sup>

Como podemos ver, el manejo de este tipo de pacientes es desafiante debido a la gravedad de la enfermedad y la falta de evidencia científica que soporte la conducta que debemos tomar con cada uno de ellos. Es importante resaltar que se debe impulsar la continuidad de estudios e investigaciones que nos permitan comprender mejor el comportamiento de las múltiples complicaciones que han sido reportadas hasta la actualidad en el marco de la atención de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):389-391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun 4; PMID: 32439870; PMCID: PMC7240244.
2. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020 Sep 1;41(32):3038-3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623. PMID: 32882706; PMCID: PMC7470753.
3. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation*. 2020 Oct 27;142(17):1609-1611. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877231; PMCID: PMC7580651.
4. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003. Epub 2020 May 6. PMID: 32374815; PMCID: PMC7240772.

5. Jia Yu, Gloria F. Gerber, Hang Chen, Xuan Yuan, Shruti Chaturvedi, Evan M. Braunstein, and Robert A. Brodsky. Complement dysregulation is associated with severe COVID-19 illness. *Haematologica*. 2021; Jul 22, 1-22. doi: 10.3324/haematol.2021.279155
6. Lodigiani C, Lapichino G, Carezzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024
7. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus Disease 2019-Associated Coagulopathy. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(1):203-217. doi:10.1016/j.mayocp.2020.10.031
8. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1559-1561. doi: 10.1111/jth.14849. Epub 2020 May 26. PMID: 32302453.
9. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT, et al. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest*. 2020 Nov;158(5):2130-2135. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.031. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32710891; PMCID: PMC7674987.
10. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1421-1424. doi: 10.1111/jth.14830. Epub 2020 May 6. PMID: 32271988; PMCID: PMC7262324.
11. Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):211-216. doi:10.1007/s11239-020-02146-z
12. Hidalgo A. A NET-thrombosis axis in COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 3;136(10):1118-1119. doi: 10.1182/blood.2020007951. PMID: 32882018; PMCID: PMC7472712.
13. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;324(8):799-801. doi:10.1001/jama.2020.13372
14. McBane RD 2nd. Arterial Thrombosis and Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc*. 2021 Feb;96(2):274-276. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.12.009. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33549245; PMCID: PMC7758023.
15. 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):844-847. doi:10.1111/jth.14768
16. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):184-186. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32330083.
17. Patel BV, Arachchilage DJ, Ridge CA, Bianchi P, Doyle JF, Garfield B, et al. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Sep 1;202(5):690-699. doi: 10.1164/rccm.202004-1412OC. PMID: 32667207; PMCID: PMC7462405.

## CORRESPONDENCIA:

María Fernanda Velasco-Hoyos

mvelasco@unicauca.edu.co

Fecha de recepción: 12-09-2021.

Fecha de aceptación: 15-02-2022.

Fuentes de financiamiento: por los autores.

Conflictos de interés: ninguno, según los autores.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES: manejo del paciente: María Fernanda Velasco y Luis Fernando Durán; recolección de la información: María Fernanda Velasco y Karen Pastrana; búsqueda bibliográfica y concepción del reporte: los tres autores; redacción del trabajo: María Fernanda Velasco; y, aprobación de la versión final: Luis Fernando Durán.