

Trombosis simultáneas en pacientes con infección por SARS-CoV-2

Simultaneous thromboses in patients with SARS-CoV-2 infection

JENIFER ANDREA OCHOA-RAMÍREZ, JAINER JOSÉ MÉNDEZ-FLÓREZ
• BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2347>

Resumen

La infección por COVID-19 tiene una alta tasa de morbilidad y mortalidad, si bien existe principalmente compromiso pulmonar, se considera que la infección por SARS-CoV-2 es una verdadera endotelio-patía, dado el riesgo aumentado que tienen estos pacientes de desarrollar fenómenos trombóticos como arteriales y venosos. Presentamos tres casos de pacientes con infección activa por SARS-CoV-2 y trombosis simultáneas en diferentes territorios vasculares: enfermedad cerebrovascular y embolismo pulmonar, enfermedad cerebrovascular y embolismo arterial periférico, enfermedad cerebrovascular más trombosis venosa profunda. Enfatizamos en la poca evidencia de la literatura actual al respecto y la importancia de estar atentos al desarrollo de estos eventos durante la evolución de los pacientes con infección aguda por nuevo coronavirus. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2347>).

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, trombosis, trombosis venosa, accidente cerebrovascular.

Abstract

COVID-19 infection has a high morbidity and mortality rate. Although there is mainly pulmonary involvement, SARS-CoV-2 infection is considered to be a true endothelial disease, given these patients' increased risk of developing both arterial and venous thrombotic phenomena. We present three cases of patients with active SARS-CoV-2 infection and simultaneous thromboses in different vascular territories: cerebrovascular disease and pulmonary embolism, cerebrovascular disease and peripheral arterial embolism, and cerebrovascular disease plus deep vein thrombosis. We emphasize the scant evidence on the topic in the current literature and the importance of being alert to the onset of these events during the clinical course of patients with acute infection with the new coronavirus. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2347>).

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, thrombosis, venous thrombosis, cerebrovascular accident.

Dra. Jenifer Andrea Ochoa-Ramírez: Médico y Cirujano. Médico Departamento de Urgencias Fundación Clínica Shaio; Dr. Jainer José Méndez-Flórez: Internista-Cardiólogo. Fundación Clínica Shaio. Bogotá, D.C. (Colombia). Correspondencia: Dra. Jenifer Andrea Ochoa-Ramírez. Bogotá, D.C. (Colombia). E-Mail: andreaocha723@gmail.com
Recibido: 23/IX/2021 Aceptado: 20/X/2021

Introducción

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario que ingresa a la célula humana a través de la unión de su proteína de superficie a la enzima convertidora de angiotensina 2 del huésped, presente especialmente en órganos como pulmón, cerebro, corazón, riñones e intestino (1). La enfermedad causada por este coronavirus se denomina COVID-19, en donde sus manifestaciones pueden extenderse desde un resfriado común hasta manifestaciones graves, caracterizándose por un síndrome respiratorio agudo severo con compromiso extrapulmonar causado por inflamación

vascular y lesión endotelial multisistémica con una alta tasa de morbilidad y mortalidad.

Declarada pandemia el 11 de marzo de 2020, al día de hoy en Colombia ha causado alrededor de 100 382 muertes y a nivel mundial más de tres millones de fallecimientos por causa directa o indirecta. Su importancia clínica radica no solo en su gran transmisibilidad, favorecida por los pacientes asintomáticos pero infecciosos que asciende hasta 19% (2); sino, también en el alto impacto extrapulmonar en donde se ha asociado a coagulopatías, endotelopatías, defectos asociados a la angiogénesis y complicaciones

tromboembólicas (3) que pueden llegar a manifestarse simultáneamente aumentando riesgo de complicaciones mortales.

Múltiples artículos han mostrado reportes de casos de trombosis en pacientes con infección por COVID-19; sin embargo, la mayoría se limitan a trombosis venosas o arteriales únicas pero no simultáneas, en el presente artículo damos a conocer tres casos diferentes en donde se documentan trombosis simultáneas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmados con compromiso tanto arterial como venoso.

Reportes de casos

Caso 1

Hombre de 50 años con antecedente de hipertensión arterial quien ingresa a urgencias con cuadro de dos horas de evolución de hemiparesia derecha y disartria con NIHSS de ingreso de ocho, signos vitales: tensión arterial 190/100 mmHg, frecuencia cardíaca 80 lpm, frecuencia respiratoria 23 rpm, SaO₂ 83% y glucometría en 382 mg/dL; es llevado a RMN cerebral simple con evidencia de restricción en la difusión del tálamo derecho y frontal

izquierdo no evidente en Flair (Figura 1). Se inicia manejo con la labetalol logrando control de presión arterial, se procede a trombolisis con rTPA/alteplasa, a las 24 horas con NIHSS de 1. La radiografía de tórax de ingreso evidencia infiltrados difusos en ambos campos pulmonares compatibles con infección por COVID-19. RT PCR para SARS-CoV-2 inicial negativa, por lo que ante alta sospecha clínica al día siguiente se realiza prueba confirmatoria con resultado positivo. Se realiza diagnóstico de diabetes mellitus por HbA1C 10%. En la pesquisa neurovascular se realiza Doppler de vasos de cuello, electrocardiograma y ecocardiograma los cuales se encontraban dentro de límites normales. Luego de cinco días de hospitalización presenta dolor torácico de característica pleuríticas asociado a diaforesis y desaturación por lo cual se toma electrocardiograma con evidencia de taquicardia sinusal, troponina negativa y angioTAC evidenciando tromboembolismo pulmonar agudo bilateral a nivel del lóbulo inferior izquierdo y lóbulo superior derecho (Figura 2). Luego de 18 días de hospitalización se da egreso con única secuela neurológica mono hipoestesia de miembro superior derecho con oxígeno por cánula nasal a dos litros.

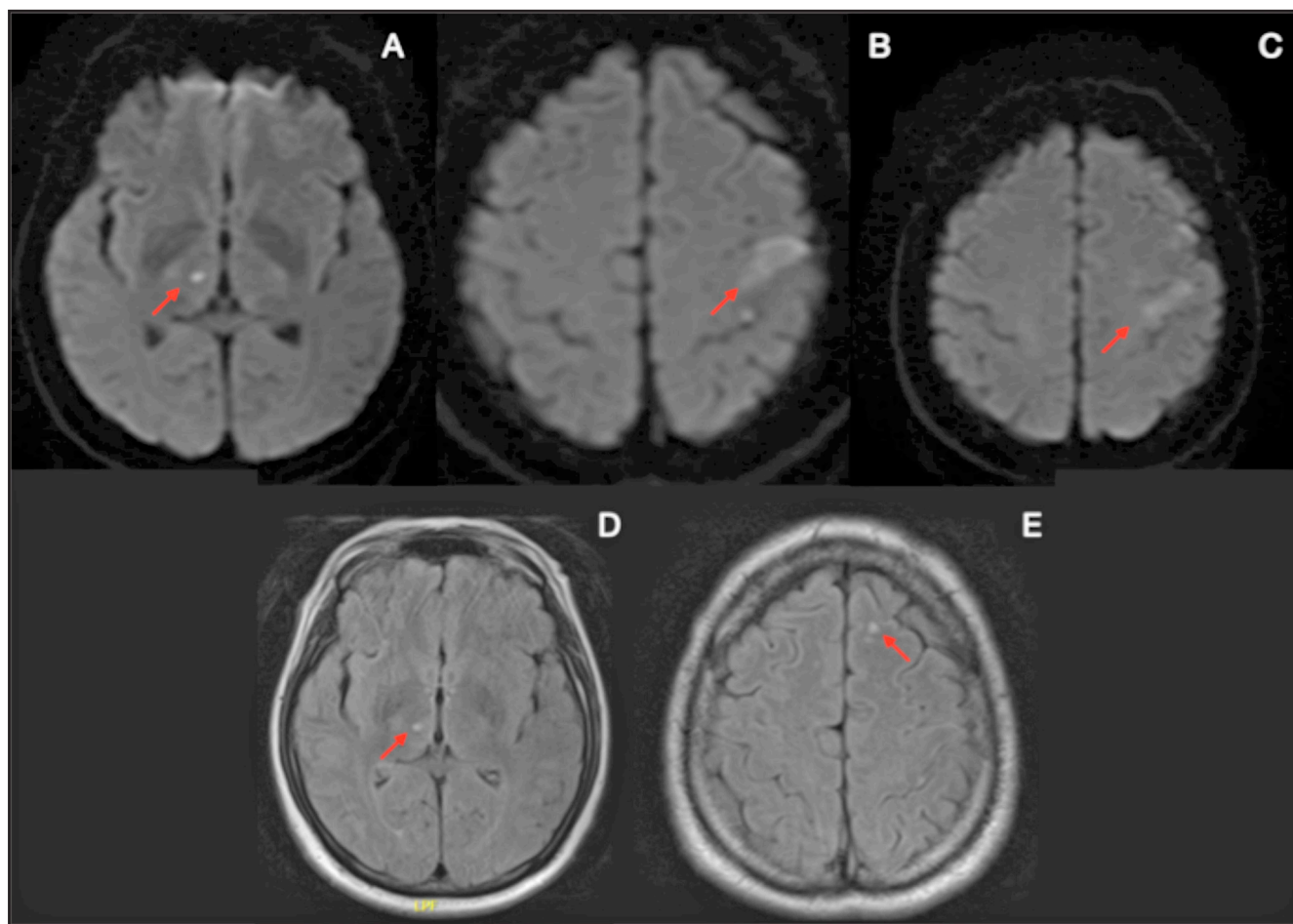


Figura 1. Caso 1. Resonancia magnética cerebral simple en ventana DWI (A, B y C) y T2 FLAIR (D y E) se evidencian áreas de infarto hiperagudo en lóbulo frontal izquierdo y lacunar talámico derecho.

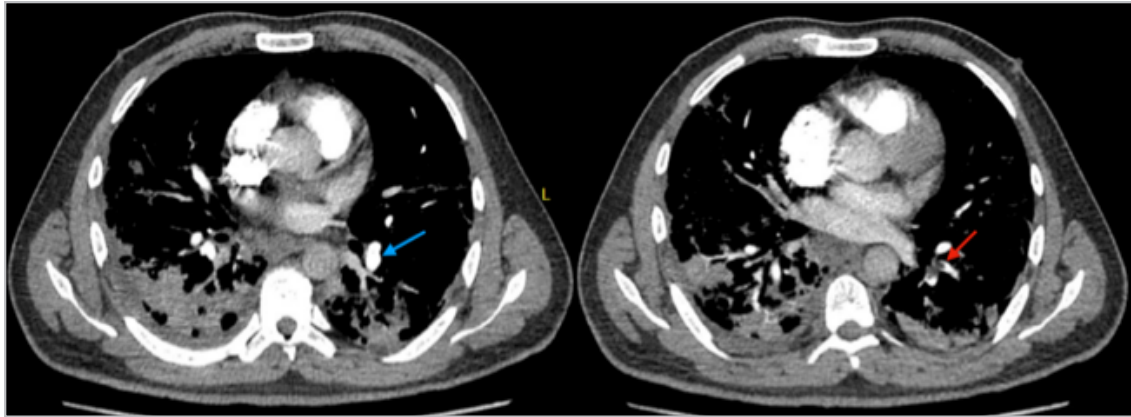


Figura 2. Caso 1. Angiotomografía de tórax con evidencia de tromboembolismo pulmonar agudo en ramas segmentarias para lóbulo inferior izquierdo. La flecha azul muestra vaso permeable y las flechas rojas muestran la obstrucción.

Caso 2

Hombre de 47 años con antecedente de hipertensión arterial y diabetes mellitus no insulino requiriente quien ingresó al servicio de urgencias luego de dos horas de haber presentado episodio convulsivo tónico clónico con recuperación parcial del estado de conciencia y hemiplejía izquierda de novo. Signos vitales de ingreso con TA 153/90 mmHg, Fc 100 lpm, Fr 30 rpm, SaO₂ 70% con glucometría de 250 mg/dL. Se realiza TAC de cráneo simple con hipodensidades focales córtico subcorticales frontal alta izquierda y occipital ipsilateral en relación con eventos isquémicos agudos sin presencia de sangrado, por lo que se realiza RMN cerebral simple con evidencia de infartos fragmentados hiperagudos cortico subcorticales en múltiples territorios arteriales (Fi-

gura 3). NIHSS de ingreso 23 puntos por lo que se realiza trombolisis con rTP alteplasa con NIHSS posterior de 21, declarándose como trombólisis fallida. Se toma RT PCR para COVID con resultado positivo.

Luego de siete días de hospitalización el paciente presenta frialdad distal del miembro inferior izquierdo disminución de pulso tibial y pedio con disminución de la amplitud del pulso y presencia de coloración moteada del primer artejo, cuarto y quinto dedos de pie izquierdo, ante evidencia de signos de microembolia es valorado por cirugía vascular periférica sin indicación de procedimiento quirúrgico o endovascular.

Veintiseis días después de su ingreso el paciente falleció por insuficiencia respiratoria.

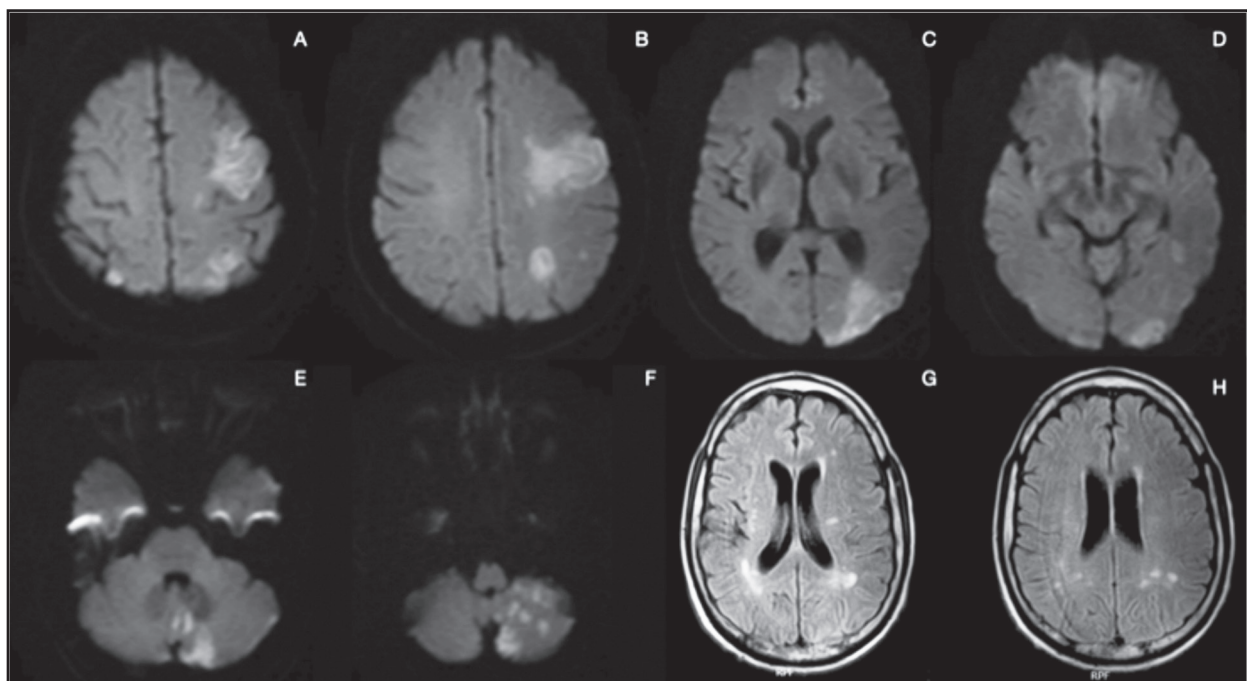


Figura 3. Caso 2. RMN cerebral simple en ventana DWI (A - F) se evidencian infartos fragmentados de evolución hiperaguda, cortico-subcorticales de predominio izquierdo y cerebeloso. Ventana T2 (G y H) con compromiso bilateral sin componente hemorrágico.

Caso 3

Ingresa paciente masculino de 62 años sin antecedentes patológicos, luego de dos horas de haber sido encontrado con disartria, desviación de la comisura labial y dificultad para la bipedestación y la marcha. Signos vitales de ingreso de tensión arterial 104/65, frecuencia cardíaca de 114 lpm, temperatura 36.5°C, saturación al ambiente 77%. Al examen físico con estertores globales, dolor y edema en extremidades inferiores y neurológico con asimetría facial por parálisis central derecha y monoparesia de miembro superior izquierdo fuerza 4/5 con NIHSS de ingreso de 2. Se realiza RMN cerebral simple con evidencia de múltiples infartos hiperagudos en diferentes territorios vasculares con compromiso cerebeloso adicional de más de 1 cm (Figura 4), Doppler venoso de miembros inferiores con documentación de trombosis venosa profunda bilateral infrapoplítea y TAC simple de tórax con neumonía multilobar bilateral con compromiso severo. Una semana después de su ingreso, paciente sin deterioro neurológico con descenso progresivo de oxígeno hasta cánula nasal.

Discusión

El COVID-19 en su manifestación severa, es una enfermedad que genera un estado de hipercoagulabilidad sisté-

mica, que se ha asociado a mayor probabilidad de eventos trombóticos con respecto a otros virus también causales de SDR en el adulto, como la influenza A (4). En donde la complicación más común es el tromboembolismo pulmonar (TEP) a pesar del uso de tromboprofilaxis, alcanzando una incidencia hasta de 20% documentada en vida según una revisión realizada por Fatimah et.al. (5) y que asciende hasta 58% en autopsias *post mortem* incluso en pacientes sin sospecha clínica previa (6). En valoraciones microscópicas de series de autopsias se ha documentado daño alveolar difuso con trombosis y hemorragia, asociándose a mayor riesgo de mortalidad (7).

Las manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2 se extienden desde un compromiso periférico pasando desde hiposmia hasta polineuropatías, y compromiso central desde cefalea y mareo hasta eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos. Fisiopatológicamente se ha asociado a un neurotropismo del virus que favorece la disfunción y degeneración vascular del endotelio (8).

Rey J y cols (9) describieron un caso de un paciente con trombosis en dos arterias coronarias en un paciente con COVID-19, si bien son dos trombosis simultáneas se limitan a ser trombosis arteriales y en un sólo territorio: árbol coronario. Guillan M y cols (10) también reportan

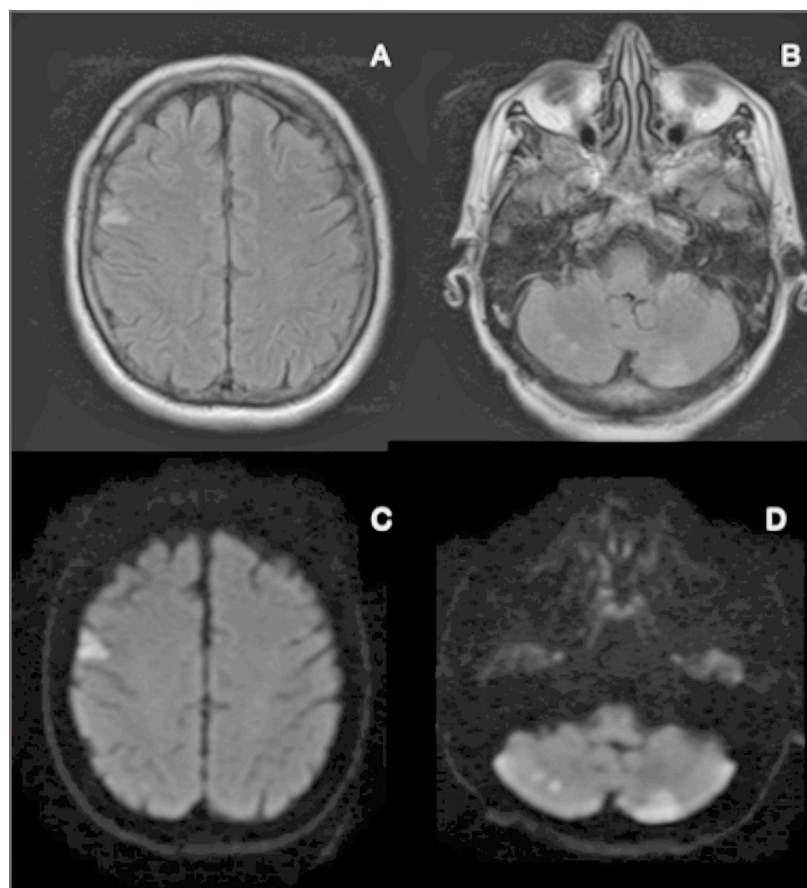


Figura 4. Caso 3. RMN cerebral simple, en ventana. T2 (A y B) se evidencia restricción a la difusión e hiperintensidad con compromiso de ambos hemisferios cerebelosos, convexidad paracentral media del hemisferio derecho. IDW (C y D).

un caso con múltiples episodios trombóticos cerebrales, lo inusual de los casos que publicamos en el presente artículo en que nuestros pacientes cursan con trombosis simultáneas tanto arteriales como venosas: accidente cerebrovascular y embolismo pulmonar en el caso uno y enfermedad cerebrovascular más trombosis venosa profunda en el caso tres, lo cual es muy poco frecuente en infecciones por SARS-CoV-2. Adicionalmente en el caso dos documentamos enfermedad cerebrovascular y trombosis arterial periférica; por tanto, si bien corresponde a dos fenómenos trombóticos arteriales, son en territorios distintos, lo cual es un comportamiento completamente diferente a los casos publicados por Rey J y Guillan M.

Chakir y cols (11) reportan un caso de un paciente con COVID-19, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar y accidente cerebrovascular, este caso se parece a los nuestros en cuanto los fenómenos trombóticos se presentaron en diversos territorios tanto arteriales como venosos; sin embargo, nuestros pacientes tenían infección aguda por COVID-19, en el caso presentado por Chakir y cols, el paciente tuvo RT-PCR negativa con IgG positiva e IgM negativa para COVID-19, lo cual sugiere que había cursado anteriormente y no se encontraba con la infección activa en el momento lo cual pone en duda si es realmente debido a la infección por nuevo coronavirus o no.

En nuestros dos primeros casos, la presentación inicial fue accidente cerebrovascular, incluso en ambos se tomó la decisión de realizar trombólisis por el compromiso neurológico importante de los pacientes, posteriormente se procedió a realizar prevención secundaria con ácido acetilsalicílico y tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular, con posterior desarrollo de nuevos episodios trombóticos, lo cual nos sugiere un alto efecto trombogénico del SAR-CoV-2, con posible beneficio de la anticoagulación en estos pacientes.

Un paciente de los tres casos publicados falleció, si bien tuvo un accidente cerebrovascular y trombosis arterial periférica, la causa de la muerte estuvo ligada a las complicaciones pulmonares por COVID-19 y no a complicaciones de sus fenómenos trombóticos. Los otros dos pacientes fueron dados de alta, se realizó seguimiento de los casos y no han presentado nuevos fenómenos trombóticos.

No existen recomendaciones específicas para la anticoagulación en pacientes con SARS-CoV-2, en el contexto de embolismo venoso se decidió ordenar anticoagulación ambulatoria de los pacientes con anticoagulantes directos, cabe señalar, que no hay evidencia en pacientes con COVID-19 que compare antagonistas de vitamina K con anticoagulantes directos en cuanto a eficacia y seguridad se refiere; siendo este, un punto interesante de investigación a futuro.

Por último, es importante tener en cuenta que se descartaron todas las causas distintas a infección por SARS-CoV-2 como mecanismo causal de los fenómenos trombóticos,

nuestros pacientes no cursaban con trombofilia alguna, tampoco con otras condiciones que aumentan el riesgo trombótico como medicamentos, fibrilación auricular, enfermedad carotídea, foramen oval permeable o estado posvacunación.

Conclusión

La infección por SARS-CoV-2 ha impactado en las condiciones de salud a nivel mundial, constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad en todos los países. Si bien la principal afección por COVID-19 es respiratoria, no hay dudas de la endotelopatía que conlleva dicha infección, ocasionando fenómenos trombóticos tanto arteriales como venosos.

La trombosis en diferentes territorios vasculares es infrecuente en la infección por COVID-19 con muy pocos reportes en la literatura hasta la fecha; sin embargo, es una condición a tener en cuenta y que marca un punto de partida para investigaciones futuras sobre el impacto que tendría la anticoagulación en pacientes con infección por nuevo coronavirus que tienen un primer episodio de trombosis para prevenir recurrencia de los mismos.

Referencias

1. Al-Ani, F., Chehade, S. y Lazo-Langner, A. Riesgo de trombosis asociado con la infección por COVID-19. Una revisión del alcance. *Investigación sobre trombosis* 2020; **192**: 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039>
2. Burkhard - Koren, N., Haberecker, M., Maccio, U., Ruschitzka, F., Schuepbach, R. y Zinkernagel, A. et al. Mayor prevalencia de macrotrombos pulmonares en SARS - CoV - 2 que en la influenza A: resultados de la autopsia de 'gripe española' 1918/1919 en Suiza a la enfermedad por coronavirus 2019. *The Journal Of Pathology: Clinical Research* , 2020; **7** (2): 135-143. <https://doi.org/10.1002/cjp2.189>
3. Fox, S., Akmatbekov, A., Harbert, J., Li, G., Quincy Brown, J. y Vander Heide, R. Patología pulmonar y cardíaca en pacientes afroamericanos con COVID-19: una serie de autopsias de Nueva Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; **8** (7): 681-686. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30243-5)
4. Kawasuji, H., Takegoshi, Y., Kaneda, M., Ueno, A., Miyajima, Y. y Kawago, K. et al. La transmisibilidad de COVID-19 depende de la carga viral alrededor del inicio en pacientes adultos y sintomáticos. *PLOS ONE* 2020; **15**(12): e0243597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243597>
5. Smadja, D., Mentzer, S., Fontenay, M., Laffan, M., Ackermann, M. y Helms, J. et al. COVID-19 es una hemopatía vascular sistémica: conocimiento de los aspectos mecánicos y clínicos. *Angiogenesis* 2021 Nov; **24**(4): 755-788. doi: 10.1007/s10456-021-09805-6. <https://doi.org/10.1007/s10456-021-09805-6>
6. Tsiygoulis, G., Palaodimou, L., Zand, R., Lioutas, V., Krogias, C. y Katsanos, A. et al. COVID-19 y enfermedades cerebrovasculares: una descripción completa. *Avances terapéuticos en trastornos neurológicos* 2020; **13**: 175628642097800. <https://doi.org/10.1177/1756286420978004>
7. Warkentin, T. y Kaatz, S. Hipercoagulabilidad de COVID-19 versus HIT. *Investigación sobre trombosis* 2020; **196** , 38-51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.017>
8. Wichmann, D., Sperhake, J., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C. y Heine-mann, A. et al. Hallazgos de autopsia y tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19. *Anales de medicina interna* 2020; **173** (4): 268-277. <https://doi.org/10.7326/m20-2003>
9. Rey J, Jimenez S, Oveda D, Merino J, Lopez J, Caro J. *Rev Esp Cardiol*. 2020; **73**(8): 676-678
10. Guillan M, Villaceros J, Bellido S, Concepción J, Suarez V, Aragones M, et al. *Thromb Res*. 2020; **193**: 107-109
11. Chakir M, El Jamili M, Boudhar Z, El Hattatou M. *Eur Heart J Case Rep*. 2021; **5**(6): 1-6.

