

## CASE REPORTS / REPORTE DE CASO

# Hipercoagulabilidad, trombosis intravascular y trombocitosis asociada al COVID-19. Reporte de un caso

## Hypercoagulability, intravascular thrombosis, and thrombocytosis associated with COVID-19. Case report

Fernando Esteban Jara González<sup>2,3</sup>, Glenda de Fátima Jimenez Alulima<sup>4</sup>, Erika Lizeth Sananay Auquilla<sup>4</sup>, José Carlo Murillo Sanclemente<sup>1</sup>, Pedro Augusto Molina Vasquez<sup>2</sup>, Jorge Luis Vélez Páez<sup>1,2</sup>

DOI. [10.21931/RB/2020.05.02.11](https://doi.org/10.21931/RB/2020.05.02.11)

**Resumen:** Una nueva pandemia en el siglo XXI, generada por un agente viral del tipo coronavirus denominado SARS CoV-2, que produce la enfermedad COVID-19, la misma que debutó a finales del 2019 en China, con una mortalidad importante, que afecta el tracto respiratorio inferior y se manifiesta como neumonía en humanos.

A medida de su expansión mundial, el virus ha presentado mutaciones y por ende variantes fenotípicas que han generado cuadros clínicos que distan mucho de los síntomas descritos inicialmente; más bien, las alteraciones de la coagulación y la intensa inflamación (tormenta de citoquinas) han generado síntomas atípicos y enfoques terapéuticos diferentes; situando a la ferritina y el dímero D como biomarcadores cardinales para decidir anticoagulación y/o terapia anti inflamatoria como corticoterapia, el monoclonal anti IL6 Tocilizumab o el metotrexate, entre otros.

A continuación, presentamos el caso de un paciente diagnosticado de COVID-19 con RT-PCR, que presenta a más de sus manifestaciones respiratorias, un estado protrombótico que desencadenó trombosis intravasculares y posiblemente embolismo pulmonar, con valores elevados de ferritina y dímero D, que luego de anticoagulación y administración de corticoides superó su estado de gravedad extrema y egreso de Terapia Intensiva.

**Palabras clave:** Trombosis, dímero D, ferritina, SARS CoV-2, COVID-19.

**Abstract:** A new pandemic in the 21st century, generated by a coronavirus-like viral agent called SARS CoV-2, which produces the disease COVID-19, the same that debuted in late 2019 in China, with significant mortality, affecting the lower respiratory tract and it manifests as pneumonia in humans.

As its worldwide expansion, the virus has presented mutations and therefore phenotypic variants that have generated clinical pictures that are far from the symptoms described initially; rather, coagulation disturbances and intense inflammation (cytokine storm) have created atypical symptoms and different therapeutic approaches; placing ferritin and D-dimer as cardinal biomarkers to decide anticoagulation and anti-inflammatory therapy such as corticotherapy, monoclonal anti IL6 Tocilizumab or methotrexate, among others.

Below we present the case of a patient diagnosed with COVID-19 with RT-PCR, who shows more than his respiratory manifestations. This prothrombotic state triggered intravascular thrombosis and possibly pulmonary embolism, with elevated values of ferritin and D-dimer, which after anticoagulation and administration of corticosteroids exceeded his state of extreme gravity and discharged from Intensive Care.

**Key words:** Thrombosis, D-dimer, ferritin, SARS CoV-2, COVID-19.

### Introducción

A mediados de Diciembre del 2019, se presentaron en Wuhan-China, una serie de casos atribuidos a una infección viral, que cumplían con criterios clínicos de neumonía con diferentes estadios de gravedad; llegando incluso hasta la insuficiencia respiratoria e hipoxemia severa<sup>1</sup>.

Esta infección, se atribuyó a una especie nueva de coronavirus, un beta coronavirus diferente al causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)<sup>2</sup> y Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS)<sup>3</sup>. Este nuevo microorganismo fue nombrado por la OMS el 11 de febrero como SARS COV2, y es causante de la enfermedad COVID-19<sup>4</sup>.

Aunque la descripción inicial, fue un cuadro respiratorio agudo que en algunos casos progresa a neumonía, existe un número significativo de pacientes que presentan diferentes manifestaciones clínicas que van desde ser asintomáticos,

hasta daños vasculares y eventos trombóticos asociados a una respuesta inflamatoria al parecer autoinmunitaria exagerada<sup>5,6</sup>.

Enfocándonos en las alteraciones de la coagulación y trastornos vasculares, se ha reportado que un porcentaje de pacientes pueden presentar múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica hasta tromboembolismo pulmonar y coagulación intravascular diseminada (CID), todo esto asociado a una respuesta macrofágica descontrolada, un estado de hipercoagulabilidad y activación patológica de la trombina<sup>7</sup>. La elevación del dímero D, un producto de la degradación de la fibrina, es la ventana que nos permite observar y definir la gravedad de este fallo y tomar decisiones terapéuticas, como la anticoagulación<sup>7</sup>.

Con estas consideraciones presentamos un caso con diagnóstico confirmado de COVID-19, en un paciente adulto sin co-

<sup>1</sup> Universidad Central del Ecuador, Ecuador.

<sup>2</sup> Hospital Pablo Arturo Suárez, Ecuador.

<sup>3</sup> Hospital Oncológico Solón Espinoza, Ecuador.

<sup>4</sup> Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ecuador.

morbilidades, que desarrolla fenómenos trombóticos.

## Caso clínico

Varón de 51 años de edad, de la ciudad de Quito, con antecedentes de hipoacusia súbita hace 2 años, vértigo en tratamiento con dimenhidrinato, y colon irritable en tratamiento no farmacológico.

Luego de viaje al litoral, presentó con 15 días de evolución disnea, tos seca y odinofagia, que se agudizó luego de 7 días, requiriendo ingreso hospitalario; su evolución no fue favorable, 24 horas posterior a su ingreso, presentó hipoxemia severa, con necesidad de ingreso a ventilación mecánica invasiva. Estuvo hospitalizado en el cuarto crítico de emergencia con empeoramiento progresivo; tuvo fiebre, taquicardia, leucocitosis, requerimiento de alta fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ) y presentó fallos multiorgánicos, se lo admite a las 48 horas de su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI).

Ingresó a terapia intensiva, sedado profundamente y con uso de relajantes musculares, acoplado a ventilación mecánica invasiva, modo controlado por presión con parámetros ventilatorios altos (presión inspiratoria de 30 cm  $H_2O$ , presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 14 cm  $H_2O$ , fracción inspiratoria de oxígeno de 80%, frecuencia respiratoria 28). Su hemodinamia estable, no requirió vasoactivos. Fallo renal Akin III, sin criterios dialíticos emergentes. En exámenes de laboratorio se evidenció leucocitosis (15550 VN: 4290-4920), linfopenia (940 VN: 1000-4000), trombocitosis (510000), elevación de ferritina (1038.90 VN: 22-322) y dímero D (1042 VN: 45-500).

Debido a los valores alterados de estos marcadores y el riesgo elevado de eventos trombóticos se consideró como terapéutica anticoagulación y corticoterapia. Continuó recibiendo terapia antibiótica a base de amino penicilinas y macrólido.

A las 36 horas de evolución se logró disminuir parámetros ventilatorios. Se decidió retirar anticoagulación por riesgo de sangrado secundario a la falla renal, y se inició despertar del paciente para liberación de la ventilación mecánica invasiva. De forma súbita presentó hipoxemia con caída brusca de la saturación de oxígeno a 70% pese a concentraciones altas de  $O_2$ . La distensibilidad pulmonar estática se mantuvo normal

(mayor de 40 ml/cm<sup>2</sup>  $H_2O$ ), se incrementó la presión positiva al final de espiración. PEEP, sin mejoría y aumento del  $CO_2$  y acidosis respiratoria severa.

La ecocardiografía (FOCUS) mostró la vena cava inferior dilatada, ventrículo derecho cualitativamente aumentado de tamaño y con presión incrementada. Por lo que se consideró un posible tromboembolismo pulmonar, más sobreinfección bacteriana por gérmenes multidrogaresistentes. Se tomaron cultivos e inició terapia antibiótica a base de carbapenémico más glicopéptido, reiniciamos anti coagulación y se añadió corticoterapia con metilprednisolona a dosis de 1mg/kg.

Tras dos días de evolución, el examen físico diario reveló incremento del tamaño de miembro inferior derecho a nivel de región inguinal, con zona eritematosa y caliente; se solicitó valoración a cirugía vascular quienes realizaron rastreo ecográfico en el cual se observa trombo a nivel de vena femoral común derecha confirmándose trombosis venosa profunda (Figura 1A-1B). Por lo que se mantuvo anticoagulación y corticoterapia.

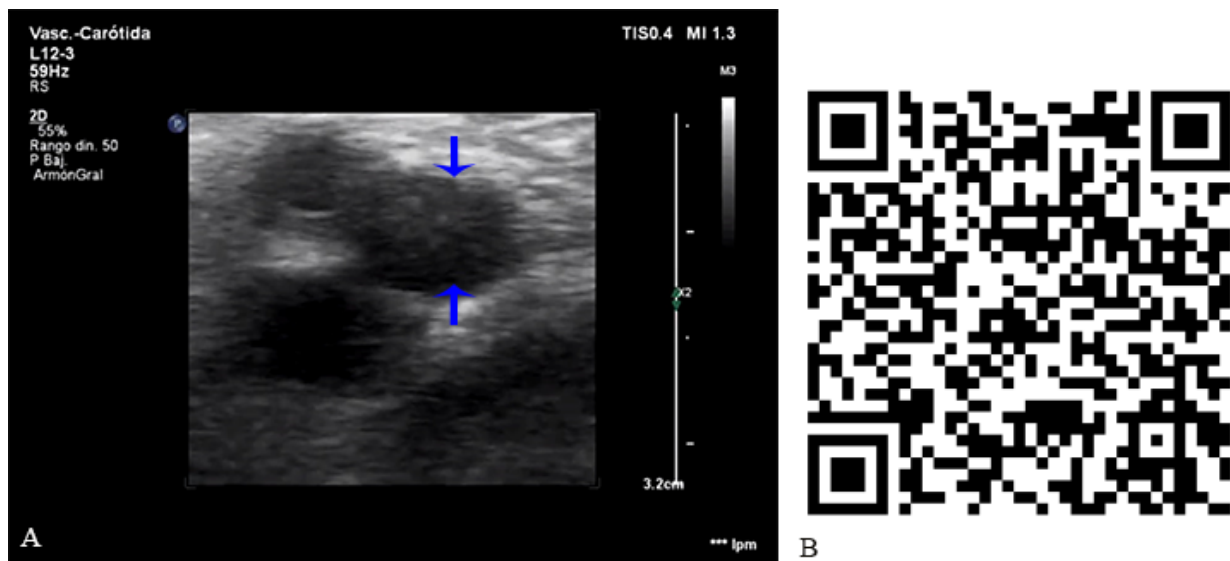
Se observó mejoría clínica progresiva, se suspende la antibióticoterapia por cultivos negativos. El paciente presentó despertar adecuado, y lográndose extubación con retiro de la ventilación mecánica invasiva a los 12 días de hospitalización. Además se realizó terapia de reemplazo renal, con mejoría de los niveles de azoados.

El paciente egresa al día 13, de la unidad de terapia intensiva a piso de Medicina Interna, en buenas condiciones generales.

## Discusión

El tema del origen de la hipoxemia, el estado de hipercoagulabilidad y la tormenta de citoquinas en COVID-19 en los estadios finales del cuadro séptico, que actualmente se sospechan con base a valores altos de ferritina (>500 ng/ml) y dímero D (mayor de 1000 ng/ml)<sup>22</sup>; es un tema interesante, el cual no está comprendido en su totalidad y su entendimiento está convirtiéndose en un pilar fundamental para tratar al paciente infectado con SARS -CoV-2.

La enfermedad grave por COVID-19 ha sido descrita con hipoxemia severa asociada a distensibilidad pulmonar estática



**Figura 1.** A. Ecografía vascular que evidencia trombo (flechas azules en vena femoral común derecha). B. Código QR para visualización de videos en tiempo real de la ecografía vascular realizada que demuestra la presencia del trombo en vena femoral común derecha.

relativamente normal, que no mejora con las maniobras clásicas de reclutamiento alveolar<sup>8,9</sup>; dicho comportamiento difiere con la definición del síndrome de distres respiratorio agudo de Berlin<sup>10</sup>, o en sus inicios por Ashbaugh<sup>11</sup>. Esto ha generado interrogantes sobre si realmente la causa de hipoxemia en el paciente se debe al daño en el neumocito per se cómo se planteó en la patogenia inicial del COVID-19 o se debe a otros mecanismos de daño.

Se ha descrito que fisiopatológicamente, la infección primaria invade el tejido pulmonar mediante la unión a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), lo que explica las manifestaciones respiratorias del COVID-19<sup>12</sup> sin embargo, el mecanismo patogénico es particularmente complejo, la infección viral causa una reacción inmune exagerada denominada “tormenta de citoquinas” con daño tisular importante, donde su protagonista principal es la interleucina 6 (IL-6) junto a hipersecreción de otras citocinas proinflamatorias, como interleucina (IL) IL-1 $\beta$ , interferón y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )<sup>13</sup>.

Cuando esta reacción inmune se perpetua, activa a macrófagos, monocitos, células dendríticas y endoteliales, y produce cambios en la distribución del hierro, explicando el aumento de la ferritina sérica, la misma que se ha convertido en un factor de riesgo de mortalidad<sup>14,15</sup>.

La coagulación intravascular diseminada (CID), observada de manera frecuente en el COVID-19, es un síndrome caracterizado por daño endotelial con lesión del glicocáliz y liberación del factor tisular, que activa al factor VII y desencadena coagulación sistémica, con una fase inicial trombótica y una posterior hemorrágica<sup>7</sup>, la tormenta de citoquinas es una causa de CID, generando un estado protrombótico por activación patológica de la trombina y liberación del factor activador del plasminógeno que conlleva a hiperfibrinólisis, estado que puede desencadenar trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar y alteraciones sistémicas de la coagulación, las cuales se han reportado como causa de muerte en muchos de los enfermos por COVID-19<sup>7</sup>.

El Dímero D elevado es un monitor de este estado procoagulante, y actualmente es considerado como predictor de riesgo para desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)<sup>16,17</sup>. Un estudio observacional, en pacientes con COVID-19 con niveles elevados de dímero D a su ingreso, mostró que la mortalidad a los 28 días fue menor para los que recibieron heparina comparado con los que no la recibieron<sup>18</sup>. Además de sus efectos anticoagulantes, la heparina también muestra una acción antiinflamatoria, varias propiedades inmunomoduladoras, y protege el glicocalix del desprendimiento, los cuales se han considerado como mecanismos de protección<sup>18</sup>.

Los autores Gauna y Bernava<sup>19</sup>, definen a este estado de hipercoagulabilidad como: Respuesta inmune trombótica asociado a COVID-19 (RITAC), además establecen los siguientes criterios:

Paciente confirmado con Covid-19 más síntomas respiratorios, con uno o más de los siguientes parámetros:

1. Dímero D: > 1.000 ng/mL
2. Ferritina >500 ng/mL
3. Disnea de rápida progresión
4. Hipoxemia refractaria
5. Fenómenos trombóticos
6. Shock

Algo llamativo es que una condición demostrada hasta el mes de diciembre en caso de trombosis venosa profunda, fue,

que esta se asoció con trombocitopenia, lo que difiere de este caso, ya que el conteo de plaquetas se mantuvo en valores elevados<sup>20</sup>.

Consideramos también que por el cuadro de deterioro respiratorio súbito, y tomando en cuenta las patrones respiratorios que han sido reportados por Gattiononi<sup>21</sup>, nuestro paciente se encasilla en los pacientes con fenotipo tipo I, es decir un pulmón mecánicamente cercano a lo normal y que la hipoxemia en este paciente puede deberse a embolizaciones provenientes de miembros inferiores<sup>8</sup>, éste tipo de comportamiento clínico se asemeja con reportes mundiales, en dónde la trombosis y las alteraciones embólicas sistémicas son el patrón común de presentación clínica de varios casos<sup>7,23,24</sup>.

## Conclusiones

Actualmente existen más datos que se han ido sumando al concepto fisiopatológico de un estado hiperinflamatorio con una actividad trombótica elevada en el COVID 19, hasta hace pocos meses no se conocía sobre estos mecanismos, y aunque no han podido ser del todo descritos consideramos que la tormenta de citoquinas y la activación exagerada de macrófagos juegan un rol importante en el desarrollo de trombosis.

El caso reportado pondera la solicitud de ferritina y dímero D como biomarcadores, ya que pueden anticipar el deterioro y evolución a cuadros clínicos agresivos que evolucionen rápidamente a la muerte.

## Referencias bibliográficas

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
2. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1967-76.
3. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1814-20.
4. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [cited 2020 Apr 16]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
5. Ammirati E, Wang DW. SARS-CoV-2 inflames the heart. The importance of awareness of myocardial injury in COVID-19 patients. *Int J Cardiol* [Internet]. 2020 Apr 6 [cited 2020 Apr 16]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7134214/>
6. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol*. 2020 Apr 3;
7. Gauna, Mauricio B Juan. Respuesta Inmune Asociedad al COVID 19 [Internet]. Bonamí EStudio Creativo; 2020. Available from: <https://fundacionio.com/wp-content/uploads/2020/04/Si%C3%81ndrome-RITAC.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf>
8. Gattiononi L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2020 Apr 16]; Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202003-0817LE>
9. Pang PS, Collins SP, Gheorghide M, Butler J. Acute Dyspnea and Decompensated Heart Failure. *Cardiology Clinics*. 2018 Feb 1;36(1):63-72.

10. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
11. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319–23.
12. Hussain SN, Simkus G, Roussos C. Respiratory muscle fatigue: a cause of ventilatory failure in septic shock. *Journal of Applied Physiology*. 1985 Jun 1;58(6):2033–40.
13. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Apr 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
14. Feelders RA, Vreugdenhil G, Eggermont AM, Kuiper-Kramer PA, van Eijk HG, Swaak AJ. Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: interferon gamma and tumour necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients. *Eur J Clin Invest*. 1998 Jul;28(7):520–7.
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
16. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus*. 2020 Apr 8;
17. Municio C, Dominguez-Soto Á, Fuentelsaz-Romero S, Lamana A, Montes N, Cuevas VD, et al. Methotrexate limits inflammation through an A20-dependent cross-tolerance mechanism. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 May;77(5):752–9.
18. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar 27;
19. Gauna M, Bernava JL. Recomendaciones diagnosticas y terapeuticas ante la Resuesta Inmune Trombotica Asociada al Covid19 (RITAC). Pautas del Ministerio de Salud de la República Argentina. 2020.
20. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar 13;506:145–8.
21. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical Care*. 2020 Apr 16;24(1):154.
22. J.B.Moore,C.H.June. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*10.1126/science.abb8925 (2020)
23. Vélez JL, Montalvo M, Irigoyen E. Advanced atrioventricular block and extreme bradycardia as initial symptoms of Covid-19: A case report. *Bionatura*. 2020.05.02.9 Available from: <http://dx.doi.org/10.21931/RB/2020.05.02.9>
24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; doi:10.1001/jama.2020.1585.

**Received:** 17 abril 2020

**Accepted:** 25 abril 2020