

De la Trombosis por la COVID-19 a la Trombosis Relacionada con las Vacunas anti-COVID-19

Editorial

Carlos Cantú-Brito

Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México

Fecha de recepción del manuscrito: 28/Abril/2021

Fecha de aceptación del manuscrito: 01/Mayo/2021

Fecha de publicación: 03/Mayo/2021

DOI: 10.5281/zenodo.4734628

Para dar continuidad a la editorial anterior, realizada por el Dr. Antonio Arauz,¹ sobre las lecciones de la pandemia por el virus SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) y su relación con los problemas cerebrovasculares, en la presente editorial exponemos los potenciales mecanismos fisiopatológicos del estado hipercoagulable producido por la COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019) y la reciente preocupación por los probables eventos cerebrovasculares relacionados con las vacunas anti-COVID-19.

El SARS-Cov-2 es un diminuto coronavirus de 100 nanómetros (una diez milésima parte de un milímetro) y compuesto por tan solo 15 genes (comparado con 30 000 de los seres humanos). La COVID-19 se caracteriza por la variabilidad de sus manifestaciones clínicas desde una afección leve en el 80-85% de los casos mientras que puede manifestarse de manera moderada a severa en el 15-20% restante, incluyendo el desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda, choque séptico y disfunción multiorgánica en el 5% que lleva a la muerte hasta el 50% de estos casos. Para entender esta variabilidad clínica y forma de evolucionar de la enfermedad por COVID-19 resulta de utilidad la clasificación en 3 etapas o estadios sobre la progresión de la enfermedad propuesta por Siddiqui HK y Mehra MR:²

Estadio I (Leve) – Infección temprana: caracterizada por fiebre, tos seca y malestar general; puede haber evidencia de linfopenia por laboratorio. En esta etapa SARS-CoV-2 se

multiplica y establece su residencia en el huésped, principalmente en el sistema respiratorio, donde se une a su objetivo usando el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina en las células humanas que son abundantes a nivel pulmonar y del endotelio vascular. Los pacientes que mantienen el virus limitado en esta etapa tienen una recuperación excelente solo con tratamiento sintomático.

Estadio II (Moderado) – Fase pulmonar: se caracteriza por la inflamación pulmonar localizada y evidencia de dificultad respiratoria; se subdivide en estadio IIA cuando no hay hipoxia y IIB cuando existe hipoxemia, que indica el desarrollo de neumonía viral que será evidente por tomografía de tórax con infiltrados bilaterales y opacidades típicas en “vidrio esmerilado”. Puede observarse cierta elevación de los marcadores inflamatorios.

Estadio III (Grave) – Hiperinflamación sistémica: se caracteriza por síndrome de estrés respiratorio agudo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que puede evolucionar al estado de choque e insuficiencia cardíaca. Los marcadores de inflamación usualmente se encuentran significativamente elevados (en particular la proteína C-reactiva, ferritina y el dímero D). En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica son pobres con desenlaces desfavorables hasta en el 50% de los pacientes.

DESARROLLO DE TROMBOSIS EN COVID-19

A partir de la etapa IIA comienza a observarse un proceso protrombótico que es más evidente hacia la etapa IIB y se incrementa de manera sustancial en el estadio III. En la fisiopatología de este estado protrombótico se han implicado diversos factores descritos a continuación:^{3,4}

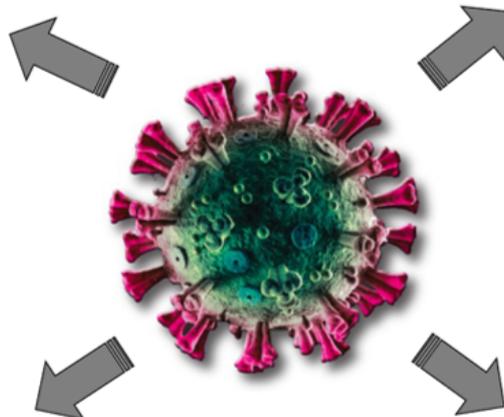
Datos de contacto: Carlos Cantú Brito, Vasco de Quiroga 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, 140800 Ciudad de México, Tel: 5554870900, email: carloscantu_brito@hotmail.com

HIPERCOAGULABILIDAD

- ↑ Dímero D
- ↑ Fibrinogeno
- ↑ Factor VIII
- ↓ Proteína C, Proteína S, antitrombina
- Síndrome antifosfolípido (catastrófico)

HIPERREACTIVIDAD PLAQUETARIA

- ↑ Expresión P-selectina
- ↑ Agregados de neutrófilo-plaquetas, monocitos y células T

**DAÑO ENDOTELIAL**

- Infección viral directa de células endoteliales
- Infiltrados de células T perivasculares
- Activación de macrófagos
- Muerte celular inflamatoria y endotelial

TROMBOSIS MICROVASCULAR

- Microangiopatía
- Trombos ricos en plaquetas en microvasculatura pulmonar, hepática, renal y cardíaca
- Angiogenesis

Fig. 1: Procesos protrombóticos presentados entre la etapa IIa y IIb de la COVID-19.

Este estado protrombótico se postula que existe un proceso trombo-inflamatorio asociado al daño a las células endoteliales (endotelio patía) con disminución de la fibrinólisis e incremento de la producción de trombina asociado a una desregulación del sistema inmune. Lo anterior se refleja en un alto riesgo de tromboembolismo venoso del 15 – 20% y en menor frecuencia de infarto cerebral del 1.5 – 5%. El infarto cerebral asociado a COVID-19 se ha descrito en pacientes más jóvenes y sin factores de riesgo tradicionales de tal forma que alrededor del 50% se consideran como criptogénicos. Debido a la alta frecuencia de eventos trombóticos, las diferentes guías relacionadas con COVID 19 y riesgo trombosis consideran el uso de anticoagulación, usualmente con heparinas de bajo peso molecular, en forma de profilaxis desde la etapa IIB cuando es evidente la presencia de hipoxemia en los pacientes.⁵

Independientemente de la asociación con eventos cerebrovasculares, diversos estudios han puesto de manifiesto las diversas manifestaciones neurológicas de la COVID-19. Desde el inicio de la pandemia, nuestro Departamento de Neurología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, decidió registrar todas las manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19; en este estudio conducido por el Dr. Fernando Flores se documentaron las siguientes manifestaciones neurológicas en el 69% de 1072 pacientes hospitalizados: cefalea 42%, dolor muscular 39%, estado mental alterado 16%, miopatía 10%, disgeusia 8%, anosmia 7%, vértigo 1%, enfermedad cerebrovascular 1%, crisis epilépticas 1%, así como encefalitis y trastornos del movimiento en menos del 0.5%.⁶

Finalmente, debe hacerse referencia a las alertas de las agencias de salud de diversos países, en particular europeas, sobre el potencial de eventos cerebrovasculares asociados a

las vacunas anti-COVID-19, en particular la vacuna de AstraZeneca y la vacuna de JJ. Es de particular interés hacer notar que los eventos corresponden a trombosis venosa cerebral comúnmente asociados a trombocitopenia.^{7,8} Lo anterior está también en relación con el estado protrombótico observado en los casos moderados a severos de COVID-19.

Ya pasaron más de 15 meses que la pandemia por la COVID-19 llegó a México y aun estamos por conocer diversos aspectos de la trombosis asociada a la misma y la incertidumbre que emerge con relación sobre aspectos trombóticos relacionados con las vacunas anti-COVID-19.

REFERENCIAS

- [1] Arauz A. El 2020 y Las Lecciones de La Pandemia Por SARS-CoV-2(COVID-19). *Ictus* 2021;02(01):e16012102011
- [2] Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinicaltherapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012.
- [3] Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(3):143-160. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.
- [4] Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, DOa AA, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Heart Lung*. 2021;50(2):357-360. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.011.
- [5] Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;9(5(3)):872-888. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763.

-
- [6] Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Viguera-Hernández AP, Domínguez-Moreno R, Tristán-Samaniego DP, Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS One*. 2021;8;16(4):e0247433. doi: 10.1371/journal.pone.0247433. eCollection 2021.
- [7] Castelli GP, Pognani C, Sozzi C, Franchini M, Vivona L. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit Care* 2021;12;25(1):137. doi: 10.1186/s13054-021-03572-y.
- [8] Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, Sztrihá LK. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021;20:S0889-1591(21)00163-X. doi: 10.1016/j.bbi.2021.04.006.