

Alteraciones de la coagulación y marcadores de trombofilia en un paciente con SARS-CoV-2, diabetes tipo 2, hipotiroidismo y flebitis de miembro pélvico izquierdo

Coagulation disorders and thrombophilia markers in a patient with SARS-CoV-2, type 2 diabetes, hypothyroidism and phlebitis of the left pelvic limb

Sergio A. Ramírez-García¹, Diana García-Cruz², Nory O. Dávalos-Rodríguez², Sabina López-Toledo¹, Santiago Landeta-Velázquez³, José Domínguez-Rodas⁴, Luis J. Flores-Alvarado², Melecio H. Juárez-Pérez¹ y Carlos E. Cabrera-Pivaral^{5*}

¹Instituto de Nutrición, Universidad de la Sierra Sur, Sistema de Universidades Estatales de Oaxaca (SUNEO), Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca;

²Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; ³Laboratorio Estatal de Salud Pública, Servicios de Salud del Estado de Oaxaca, Oaxaca; ⁴Servicios Médicos Profesionales, A.C. Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca; ⁵Departamento de Salud Pública, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco. México

Al editor:

Retomamos con gran interés el trabajo de Carrillo-Esper R, et al.¹ en el cual se hace una revisión de las alteraciones de la coagulación en los pacientes con SARS-CoV-2. En el manejo del paciente con diabetes tipo 2 cobra importancia por la resistencia a la insulina, que conduce a un estado proinflamatorio y protrombótico, potenciando la tormenta de citocinas, así como la inmunotrombosis, a través de una resistencia endocrina múltiple². En este sentido, presentamos el caso de un varón de 55 años, normotenso, con diabetes tipo 2 de 8 años de evolución, originario de la región de la Sierra Sur, Oaxaca, que desarrolló neumonía por SARS-CoV-2 (confirmado por reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación; variante Δ 382 en ORF1a). Presentaba obesidad de grado I e hipotiroidismo por dishormonogénesis, y fue hospitalizado con fenotipo clínico tipo 1 y saturación de oxígeno del 86%. Durante su estancia hospitalaria, se le detectó en el ultrasonograma Doppler de miembro pélvico un trombo superficial en la rama dorsal lateral de la vena safena externa izquierda, con sistema

venoso profundo permeable. Se determinaron los biomarcadores para diabetes, inflamación y trombosis (Tabla 1). Su manejo se inició con control de la glucemia con insulina de acción rápida hasta normalizarla en valores de 70-100 mg/dl, y se mantuvo posteriormente con insulina glargina (40 UI por la mañana) y lispro (10 UI por la mañana y por la noche). El hipotiroidismo se controló con levotiroxina (100 mg/24 h). La neumonía se manejó con ivermectina (6 mg/8 h) los primeros 3 días y durante 14 días adicionalmente con dexametasona (8 mg/24 h), azitromicina (500 mg/24 h), hidroxycloquinina (400 mg/12 h de inicio, dos dosis, y posteriormente 200 mg/12 h) y nita-zoxanida (500 mg/12 h). Se instaló nefrocardioprotección y trombopprofilaxis con dapagliflozina (10 mg/24 h), ácido acetilsalicílico (100 mg/24 h) y enoxaparina sódica (60 mg/24 h, subcutánea). El paciente se dio de alta a los 18 días con saturación de oxígeno del 96%, temperatura de 36.5 °C y ARN del SARS-CoV-2 negativo. El paciente ciertamente tiene carga genética para diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina, con genotipos heterocigotos para los SNV en *ELMO1* y *ATM* y VNTR's en *ATXN2* y *ATXN3*³, que conducen a

Correspondencia:

*Carlos E. Cabrera-Pivaral

Sierra Mojada 950

Col. Independencia

C.P. 44340, Guadalajara, Jal., México

E-mail: cabrerapivaral@prodigy.net.mx

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 08-01-2021

Fecha de aceptación: 03-02-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000017

Cir Cir. 2021;89(4):559-562

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

Tabla 1. Marcadores genéticos y bioquímicos al ingreso del paciente con SARS-CoV-2

Marcadores genéticos	Genotipo	Riesgo
Mutación en el factor V Leiden, F5 G1691A	G/G	Normal
Polimorfismo de protrombina en 20210, F2 G20210A	A/A	Riesgo de hipercoagulabilidad
Polimorfismo MTHFR C677T	C/T	Normal
Polimorfismo MTHFR A1298C	A/A	Normal
Polimorfismo Ins/del intrón 16 del gen para la enzima convertidora de angiotensina I (ECA-1 I/D)	I/D	Riesgo secundario, proinflamatorio vascular, condicionante de hiperfibrinólisis, aumenta ECA-1, ECA-2 y la angiotensina II en plasma
Polimorfismo (CAG) n en el exón 1 del gen para la ataxina 2 (ATXN2).	22/25	Los alelos largos (>22) o cortos (<22) están ligados a resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, incremento del número de eritrocitos y del volumen corpuscular medio, así como hipercoagulabilidad
Polimorfismo (CAG) n en el exón 10 del gen para la ataxina 3 (ATXN3)	25/30	La ataxina 3 participa en la respuesta ante infecciones virales Los alelos largos (12-44) se asocian a hiperinsulinemia, diabetes tipo 2 y valores elevados de factor de crecimiento insulínico tipo 1
Polimorfismo SNV rs11212617 del gen <i>ATM</i> , T>G	T/G	El estado heterocigoto se asocia con resistencia a la insulina, desarrollo de diabetes tipo 2 e inadecuada reparación vascular El estado homocigoto T se vincula a la respuesta al tratamiento con metformina
Polimorfismo SNV rs1345365 del gen <i>ELMO1</i> , G>A	G/A	El estado heterocigoto se asocia con rasgos del síndrome metabólico y es proinflamatorio vascular El estado homocigoto AA es protector contra el desarrollo de diabetes tipo 2
Estudios de laboratorio y bioquímicos	Nivel	Interpretación
Proteína C	109.42%	Normal (testigo 102.4)
Antitrombina III	96.12%	Normal (testigo 94.56)
Factor VII	144.60%	Normal (testigo 132.6%)
Factor de Von Willebrand	189.74%	Incrementado (testigo 125.6)
Tiempo parcial de tromboplastina tisular	26/31.3 s	Normal, radio 0.89
Tiempo de protrombina	11.8/11.8 s	Normal, radio 0.96
Dímero D	1001 mg/l	Incrementado, aumento de la gravedad
Fibrinógeno	1001 mg/dl	Incrementado
Ferritina	931 ng/ml	Incrementada
Interleucina 6	36 pg/ml	Normal
Colesterol total basal en ayuno de 8 h.	227 mg/dl	Incrementados (normal 100-240)
Triglicéridos totales en ayuno de 8 h	399 mg/dl	Incrementados (normal 35-160)
Glucosa sérica basal en ayuno de 8 h	270 mg/dl	Incrementada (normal <100 mg/dl)
Hemoglobina glucosilada	10.5%	Buen control metabólico 5.5-6-8%, medio 6.8-7.1% y pobre >7.6%
Aspartato aminotransferasa	72 UI/l	Incrementada
Alanina aminotransferasa	98 UI/l	Incrementada
Lactato deshidrogenasa	121 UI/l	Normal

(Continúa)

Tabla 1. Marcadores genéticos y bioquímicos al ingreso del paciente con SARS-CoV-2 (Continuación)

Marcadores genéticos	Genotipo	Riesgo
Lactato sérico	1.28 mg/dl	Normal
Bilirrubina total	0.8 mg/dl	Normal
Bilirrubina indirecta	0.2 mg/dl	Normal
Bilirrubina directa	0.6 mg/dl	Normal
Biometría hemática:		
Leucocitos	6.68 millones/mm ³	Normal
Eritrocitos	4.85 miles/ml	Normal
Linfocitos	8.7%	Ligeramente aumentados
Hemoglobina	13.4 mg/dl	Normal
Hematocrito	42.1%	Normal
Plaquetas	383,000 miles/ml	Normal
Gasometría:		
pH	7.47	Alcalosis respiratoria compensada
pCO ₂	28.1 mmol/l	
pO ₂	60.9	
HCO ₃	20 mEq/l-3	
Déficit de base		
Azoados séricos:		
Urea	28.1 mg/dl	Normales
Nitrógeno ureico	13 mg/dl	
Creatinina	0.8 mg/dl	
Electrolitos séricos:		
Sodio	136 mEq/l	Normales
Potasio	4.7 mEq/l	

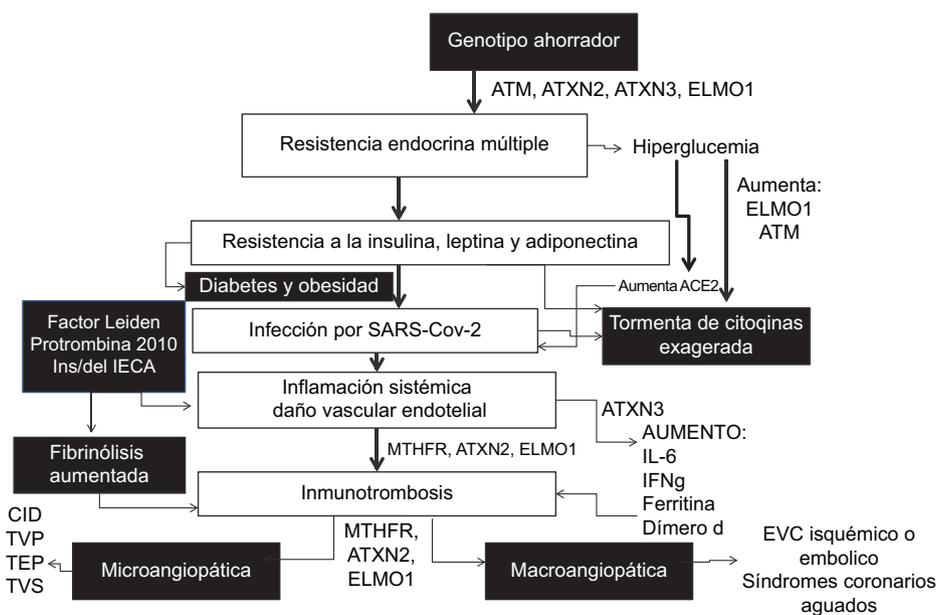


Figura 1. Participación de los marcadores genéticos analizados en la coagulopatía por SARS-CoV-2 en el paciente con diabetes tipo 2. ATM: gen de la ataxia telangiectasia; ATXN2: gen de la ataxina 2; ATXN3: gen de la ataxina 3; CID: coagulación intravascular diseminada; ELMO1: gen dedicator de la citocinesis y alargamiento celular tipo 1; EVC: enfermedad vascular cerebral; IFN-γ: interferón gamma; IL: interleucina; MTHFR: gen de la metilentetrahidrofolato reductasa; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; TVS: trombosis venosa superficial.

coagulopatía, estado proinflamatorio vascular, hiperfibrinólisis (Fig. 1)⁴, potenciada por el genotipo I/D de la enzima convertidora de angiotensina y protrombina 20210 homocigoto A, obesidad, dislipidemia, valores elevados del factor de Von Willebrand y fibrinógeno, que explican en conjunto la aparición de la trombosis superficial de la safena, no descrito en pacientes con SARS-CoV-2. Consideramos que, además del dímero D, la interleucina 6 y la ferritina (por debajo del punto de corte en el paciente) que reportan Carrillo-Esper R, et al¹ como biomarcadores de la coagulopatía, son complementarios los marcadores genéticos de trombofilia y de inflamación analizados, así como las variantes en los genes *CBS*, *VKORC1* y *SERPING1*, ya que por *docking* tienen alta afinidad por ORF7a del SARS-CoV-2^{4,5}. La respuesta al tratamiento del paciente radicó en el manejo inicial del control glucémico y del hipotiroidismo, y en que es portador de un genotipo viral con menor afinidad por la hemoglobina.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Fundación Mexicana de Enfermedades Genéticas y Medicina Genómica, AC y al Laboratorio Estatal de Salud Pública, Servicios de Salud, Oaxaca, por el financiamiento de los estudios del paciente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

Fundación Mexicana de Enfermedades Genéticas y Medicina Genómica, AC, y Laboratorio Estatal de Salud Pública, Servicios de Salud, Oaxaca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Carrillo-Esper R, Melgar-Bieberach RE, Jacinto SA, Tapia M, Campa AN. Alteraciones de la coagulación en COVID-19. *Cir Cir.* 2020;88:787-93.
2. Godínez SA, Valerdi L. Obesidad: resistencia endocrina múltiple. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2012;20:152-68.
3. Feng Q, Miao Y, Ge J, Yuan Y, Zuo Y, Qian L, et al. ATXN3 positively regulates type I IFN antiviral response by deubiquitinating and stabilizing HDAC3. *J Immunol.* 2018;201:675-87.
4. Flores LJ, Ramirez-Garcia SA, Candelario G. Acute pyelonephritis: the clot unfolds, evidence than supports complex nature of the renal vein thrombosis; therapeutical implications. *Brain Disord Ther.* 2015;4:168.
5. Holcomb D, Alexaki A, Hernandez N, Laurie K, Kames J, Hamasaki-Katagiri N, et al. Potential impact on coagulopathy of gene variants of coagulation related proteins that interact with SARS-CoV-2. *bioRxiv.* 2020;2020.09.08.272328.