

Trombocitopenia inmune secundaria a COVID-19: reporte de un caso

Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a case report

Carlos Adrián Pérez-Martínez^{1*}, Brandon Enrique Casados-Rodríguez¹ y Fernando Padilla-Santamaría²

Resumen

Introducción: el virus del SARS-CoV-2, el cual surgió a finales de 2019 en la provincia de Wuhan, China, ha mostrado un espectro amplio de manifestaciones, algunas de las cuales comparte con algunos trastornos autoinmunes. La asociación del SARS-CoV-2 con la trombocitopenia inmune (TIP) es hasta ahora poco entendida, pues todavía no se conocen los mecanismos que expliquen la compleja relación entre estos dos estados protrombóticos.

Caso clínico: se presenta el caso de una mujer de 66 años, sin antecedentes crónicos, que acudió al Servicio de Urgencias por sintomatología respiratoria. Se realizó prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa, la cual fue positiva para SARS-CoV-2. En los estudios de laboratorio se encontró trombocitopenia aislada que se protocolizó, por lo que se descartaron otras causas de esta y se diagnosticó TIP secundaria a COVID-19. Se inició tratamiento con esteroides intravenosos y se obtuvo una respuesta completa.

Conclusiones: la asociación de TIP y COVID-19 es hasta ahora poco clara y plantea retos en el tratamiento. Los esteroides continúan siendo de primera elección con la indicación de disminuir su dosis y duración a las mínimas necesarias. Otros tratamientos de segunda línea plantean más dudas que respuestas en el contexto de esta pandemia.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus; Trombocitopenia; Pandemias; COVID-19

Abstract

Background: The SARS-CoV-2 virus, which emerged in late 2019 in Wuhan province, China, has shown a wide spectrum of manifestations, some of which it shares with some autoimmune disorders. Until now, the association of SARS-CoV-2 with immune thrombocytopenia (ITP) is poorly understood, since the mechanisms that explain the complex relationship between these two prothrombotic states are still unknown.

Clinical case: It is presented the case of a 66-year-old woman, with no chronic disease history, who arrived at the Emergency Department due to respiratory symptoms. It was carried out a polymerase chain reaction with reverse transcriptase, which was positive for SARS-CoV-2. Isolated thrombocytopenia was found in laboratory studies, which was protocolized by ruling out other causes and finally diagnosing ITP secondary to COVID-19. Intravenous steroids treatment was given observing a complete recovery in platelet levels.

Conclusions: Until now, the association of IPT and COVID-19 is unclear and presents challenges in treatment. Steroids continue to be the first choice with the indication to reduce their dose and duration to the minimum necessary. Other second-line treatments present more questions than answers in the context of this pandemic.

Keywords: Coronavirus Infections; Thrombocytopenia; Pandemics; COVID-19

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 72 "Lic. Vicente Santos Guajardo", Servicio de Medicina Interna. Tlalnepantla, Estado de México; ²Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Departamento de Atención a la Salud. Ciudad de México. México

Correspondencia:

*Carlos Adrián Pérez-Martínez

E-mail: carlosadrianperez.m.i@gmail.com

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24/06/2020

Fecha de aceptación: 17/08/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000147

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S329-333

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

Introducción

La aparición del virus SARS-CoV-2 a finales de 2019 en Wuhan, China, trajo consigo nuevos retos a la medicina debido a su amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre las que están: mialgias, artralgias, neumonía intersticial aguda, miocarditis, linfopenia y trombocitopenia, características que comparte con algunas enfermedades reumatológicas, como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren¹ y la trombocitopenia inmune (TIP).

La TIP —anteriormente conocida como *púrpura trombocitopénica idiopática*— es una enfermedad autoinmune adquirida que se caracteriza por un descenso aislado, transitorio o persistente de las plaquetas con cifras $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$;² esta disminución plaquetaria es secundaria a su destrucción acelerada, así como a la deficiente producción por parte del megacariocito en la médula ósea, ambas alteraciones mediadas por autoanticuerpos.³ La TIP puede ser primaria (causa no conocida) o secundaria. En la actualidad, se han reportado pocos casos de TIP asociados a la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19). La asociación de estos dos estados protrombóticos⁴ puede conllevar un peor pronóstico para el paciente, por lo que su identificación y tratamiento juegan un rol importante; debido a esto, se presenta el siguiente caso de una paciente con TIP secundaria a un cuadro grave de neumonía atípica por SARS-CoV-2.

Caso clínico

Mujer de 66 años que acudió al Servicio de Urgencias debido a odinofagia y fiebre no cuantificada de 18 días de evolución, la cual fue manejada con acetaminofén sin mejoría; posteriormente, se agregó disnea de esfuerzo leve que progresó hasta interferir con actividades diarias. Al interrogatorio, refirió alergia a la penicilina y consumo de tabaco por 30 años, con un índice tabáquico de 4.5; una hospitalización a los 42 años por histerectomía total abdominal sin complicaciones; enfermedades y consumo crónico de medicamentos negados.

A su llegada, se encontró con tensión arterial de 107/78 mmHg, frecuencia cardíaca de 101 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto, temperatura de 37.1 °C y saturación de O₂ capilar de 62%. En la exploración física no presentó datos de sangrado de mucosas, púrpura o petequias y resaltó la presencia de estertores subcrepitantes en ambos hemitórax con predominio en región subescapular. Se buscó de manera intencionada hepatoesplenomegalia,

sin hallarla. Se tomó gasometría arterial que reportó alcalosis respiratoria: PO₂ de 47 mmHg, aún con oxígeno suplementario por mascarilla simple a 15 L/min y un índice PO₂/FIO₂ de 87 mmHg. Se realizó radiografía simple de tórax anteroposterior, en la cual se observaron infiltrados intersticiales que abarcaban la totalidad de ambos pulmones, con una escala RALE de 8 puntos (neumonía severa), por lo que se decidió hospitalizar y realizar una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa para SARS-CoV-2, la cual fue positiva. Se inició tratamiento con acetaminofén, ceftriaxona, azitromicina y enoxaparina (1 mg/kg/día).

En los estudios de laboratorio destacó la presencia de deshidrogenasa láctica de 1421 U/L y plaquetas $37 \times 10^3/\mu\text{L}$; otros parámetros hemostáticos fueron tiempo de protrombina 12.1 segundos, el tiempo parcial de tromboplastina de 24.6 segundos, y un índice normalizado internacional 1.32, por lo que se inició abordaje diagnóstico de la trombocitopenia aislada. Se solicitó biometría hemática con citrato que confirmó trombocitopenia verdadera; el resto de los análisis (pruebas tiroideas, anticuerpos antinucleares, panel viral [virus de la inmunodeficiencia humana —VIH—, virus de hepatitis B —VHB— y C —VHC—], perfil TORCH, anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico) se reportaron negativos. El frotis de sangre se reportó con anisocitosis y se buscaron intencionadamente esquistocitos, sin éxito. Se reportaron 12 plaquetas por campo.

En el segundo día de hospitalización, se observó un descenso plaquetario a $10 \times 10^3/\mu\text{L}$, por lo que se decidió iniciar tratamiento con metilprednisolona (1 mg/kg/día) por cuatro días. Posteriormente, las plaquetas incrementaron hasta $278 \times 10^3/\mu\text{L}$, y se obtuvo una respuesta completa, tal como se expone en la [figura 1](#).

Debido a la respuesta al esteroide y a la ausencia de otras etiologías que pudieran explicar la trombocitopenia, incluida trombocitopenia inducida por heparina —ya que la paciente mostraba niveles de plaquetas bajos previo al inicio de esta—, se realizó el diagnóstico de TIP secundaria a infección por SARS-CoV-2.

A pesar de la recuperación en el recuento plaquetario, no se logró obtener el mismo resultado en la remisión de la neumonía y la paciente falleció en su séptimo día de hospitalización por falla respiratoria, después de pasar tres días con ventilación mecánica.

Discusión

En México, no se cuenta con datos sobre la incidencia y la prevalencia de TIP; sin embargo, a nivel

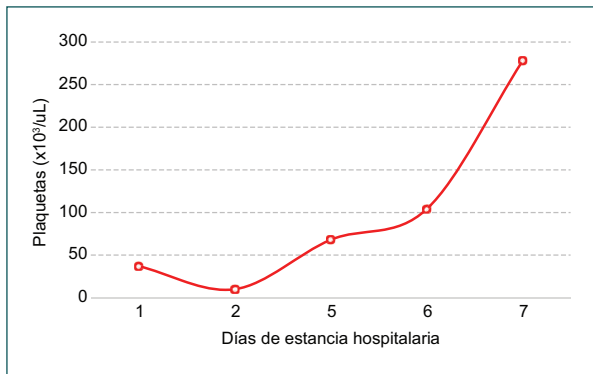


Figura 1. Niveles de plaquetas de la paciente a lo largo de su estancia hospitalaria.

internacional se ha reportado una incidencia de 3.9/100 000 habitantes.⁵ La trombocitopenia *per se* es un hallazgo relativamente común en los pacientes con COVID-19 (aproximadamente en el 36% de los casos)⁶ y es también un marcador de enfermedad grave.⁷ Se han propuesto diferentes mecanismos por los que el SARS-CoV-2 produce esta alteración hematológica:

1. Reducción de las plaquetas: el virus ingresa a la médula ósea a través del receptor CD13 —como lo hace el alfa-coronavirus HCoV-229E— e induce inhibición del crecimiento celular y apoptosis, por lo que causa una hematopoyesis deficiente.⁸
2. Incremento en el consumo de plaquetas: el daño ocasionado por el SARS-CoV-2 en las células endoteliales pulmonares activa las plaquetas en los lechos capilares y ocasiona agregación y microtrombos, lo cual culmina en una reducción por consumo.⁸
3. Incremento de la destrucción plaquetaria: se generan autoanticuerpos dirigidos contra componentes plaquetarios,⁸ originados por medio de un mecanismo conocido como *mimetismo molecular*, el cual se ha descrito en la infección por diversos virus, tales como: VIH, VHC, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y herpes virus;⁹ incluso con otro coronavirus estrechamente relacionado con el SARS-CoV, con el que comparte el 79.6% de su genoma.¹⁰ No obstante, hasta el momento en que se escribieron estas líneas (24 de junio de 2020) no se ha identificado homología entre algún componente plaquetario y el SARS-CoV-2.

Este último explicaría el origen de una TIP secundaria a COVID-19, aunado a la existencia de mayores títulos de anticuerpos inducidos por los coronavirus en adultos mayores comparados con los encontrados en adultos jóvenes.¹¹ Destaca que los pocos reportes de

casos de TIP secundaria a COVID-19 presentan pacientes con una edad media de 61 años.^{12,13,14,15,16,17}

La presentación clínica de la TIP es heterogénea, característica que vuelve difícil su diagnóstico. Los signos cardinales son aquellos que indiquen la presencia de cualquier sangrado: petequias o hematomas (en piernas, tronco o brazos, principalmente), enanema, sangrado vaginal, hematuria, e incluso sangrado de órganos internos;¹⁸ sin embargo, se ha reportado que 15.1-16.1% de los pacientes pueden encontrarse sin datos de sangrado al momento de su diagnóstico, mientras que las hemorragias leves se presentan hasta en el 28% de los pacientes¹⁹ y las graves en 55.9-56.8% de los pacientes.^{20,21} En cuanto a la localización de los sangrados, la piel es la zona con mayor prevalencia (62%), seguida de las cavidades nasal (38%), oral (35%), gástrica (17%), uterina (13%) y vías urinarias (7%), mientras que pulmones y encéfalo son los menos afectados (prevalencia del 8 y 2%, respectivamente).²¹

En 2019 se publicó el último consenso internacional sobre TIP, que actualmente sirve de guía para su diagnóstico y tratamiento.² Al ser una enfermedad cuyo diagnóstico se realiza por exclusión de otras entidades, detectarla resulta difícil, por lo que es recomendable apoyarse con protocolos diagnósticos.¹⁸ Los anticuerpos antiplaquetarios solo están presentes en el 50-60% de los pacientes con TIP y no es recomendable solicitarlos de manera rutinaria; su uso se podría considerar ante la presencia trastornos hereditarios o daño a médula ósea por medicamentos.^{18,19}

El tratamiento de la TIP secundaria a COVID-19 difiere poco del ya estandarizado; sin embargo, en la literatura hay una preocupación latente con respecto a los esteroides y los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RAs): el primero, debido a posibles efectos de inmunosupresión o retraso en el aclaramiento viral, los cuales pueden complicar la evolución de la infección por SARS-CoV-2; el segundo por sus efectos protrombóticos.²² Recientemente, la dexametasona mostró ser útil en la recuperación de pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, de acuerdo con los resultados del estudio RECOVERY,²³ sin olvidar que la dosis utilizada de 6 mg fue inferior a los 40 mg que se recomiendan para TIP no asociada a COVID-19.² Así, los esteroides permanecen como la primera línea de tratamiento en el contexto de infección por SARS-CoV-2 y los más utilizados son la metilprednisolona y la dexametasona cuya dosis y duración hay que reducir a la mínima necesaria para obtener respuesta (entre cuatro y siete días).²² A la paciente del presente caso se le administró metilprednisolona en una dosis

equivalente a 10 mg de dexametasona por cuatro días, con lo que se obtuvo una respuesta completa.

La inmunoglobulina intravenosa se puede utilizar en caso de que no haya una respuesta adecuada a los esteroides, como tratamiento de segunda elección, o si se requiere una elevación rápida de plaquetas. Sin embargo, su papel contra la COVID-19 permanece poco claro, a pesar de que en un estudio retrospectivo realizado en Wuhan se sugirió que iniciar este tratamiento en las primeras 48 horas de hospitalización en una unidad de cuidados intensivos podría reducir la necesidad de ventilación mecánica, acortar los días de estancia y promover una recuperación temprana.²⁴ Además, su costo cercano a los 1200.00 MXN por gramo y su baja disponibilidad lo hace un tratamiento de difícil acceso en nuestro medio.²⁵

La transfusión de plaquetas no es una medida que se indique rutinariamente debido a la corta duración de su efecto y a la transitoriedad de este, sumado a que pueden exacerbar el estado protrombótico en un paciente con COVID-19. Este tratamiento se deberá considerar solo en caso de sangrado mayor o cuando el sangrado comprometa la integridad de algún órgano (como los ojos).²²

En conclusión, la asociación de TIP con COVID-19 plantea nuevos retos respecto a su diagnóstico y tratamiento. Ambos representan estados protrombóticos que pudieran empeorar el pronóstico de los pacientes. El tratamiento de primera elección sigue siendo los esteroides, que, en la asociación de ambos trastornos, se deben administrar en la menor dosis y tiempo posible para evitar efectos deletéreos que compliquen el curso de la infección por SARS-CoV-2.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

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.

Referencias

1. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2055-62. doi: 10.1007/s10067-020-05073-9
2. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-66. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966
3. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood.* 2004;103(4):1364-9. doi: 10.1182/blood-2003-08-2672
4. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520
5. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: A population-based study and literature review. *Eur J Haematol.* 2009;83(2):83-9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
7. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506(2020):145-8. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
8. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1205-8. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0
9. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VEA, Meijers JCM, et al. Review: Viral Infections and Mechanisms of Thrombosis and Bleeding. *J Med Virol.* 2012;84(10):1680-96. doi: 10.1002/jmv.23354
10. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
11. Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses. *J Med Virol.* 2020;92(5):512-7. doi: 10.1002/jmv.25715
12. Humbert S, Razanamahery J, Payet-Revest C, Bouillier K, Chirouze C. COVID-19 as a cause of immune thrombocytopenia. *Med Mal Infect.* 2020;50(5):459-460. doi: 10.1016/j.medmal.2020.05.003

13. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, Te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020;190(2):e61-e64. doi: 10.1111/bjh.16850
14. Zulfiqar A-A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(18): e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472
15. Murt A, Eskazan AE, Yilmaz U, Ozkan T, Ar MC. COVID-19 presenting with immune thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *J Med Virol.* 2020;1-3. doi: 10.1002/jmv.26138
16. Chen W, Yang B, Li Z, Wang P, Chen Y, Zhou H. Sudden severe thrombocytopenia in a patient in the recovery stage of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e624. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30175-7
17. Ahmed MZ, Khakwani M, Venkatasari I, Horgan C, Giles H, Jobanputra S, et al. Thrombocytopenia as an initial manifestation of COVID-19; case series and literature review. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1057-8. doi: 10.1111/bjh.16769
18. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat.* 2018;41(Supl. 5):1-30. doi: 10.1159/000492187
19. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019;381:945-55. doi: 10.1056/NEJMc1810479
20. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viillard J-F, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica.* 2016;101(9):1039-45. doi: 10.3324/haematol.2016.146373
21. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv.* 2017;1(25):2414-20. doi 10.1182/bloodadvances.2017010942
22. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1038-43. doi: 10.1111/bjh.16775
23. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020. doi 10.1056/NEJMoA2021436
24. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-56. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044
25. Scheffler-Mendoza S, Partida-Gaytán A, Yamazaki-Nakashimada M. Inmunoglobulina humana en inmunodeficiencias primarias. *Acta Pediatr Mex.* 2013;34(6):323-31. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/viewFile/661/659>

Cómo citar este artículo:

Pérez-Martínez CA, Casados-Rodríguez BE, Padilla-Santamaría F. Trombocitopenia inmune secundaria a COVID-19: reporte de un caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58 Supl 2:S329-333.