Tromboembolismo pulmonar masivo paciente neumonía COVID-19 positivo

Massive pulmonary embolism in a COVID-19 patient

Ángela Leonor Ruíz¹, Rocío Molina Montero¹, Juan Higuera Lucas¹

ABSTRACT

In December 2019, the infection with COVID-19 was released from the city of Wuhan, China, spreading throughout the world these last months of 2020. Affected patients develop bilateral interstitial pneumonia that, in some cases, evolve into severe forms of respiratory distress syndrome, therefore requiring admission to Intensive Care Units, whose mortality rate is between 20-60%. In these critically ill patients, the massive release of proinflammatory mediators known as cytokine storm is described as one of the causes of poor prognosis, predisposing the development of multi-organ failure. Another of the markers of poor prognosis studied in ICU patients with COVID-19 infection is D-dimer. Serious infection is accompanied by alterations in coagulation factors, associated with disseminated intravascular coagulation processes. We present the case of a patient diagnosed with massive pulmonary thromboembolism and secondary multiple organ failure, in the context of severe COVID infection 19.

Key words:

COVID-19, pulmonary embolism

RESUMEN

En diciembre de 2019 se dió a conocer la infección por COVID-19, desde la ciudad de Wuhan en China, extendiéndose por todo el mundo a lo largo de estos últimos meses del año 2020. Los pacientes afectados desarrollan neumonías bilaterales intersticiales que, en algunos casos, evolucionan a formas graves de síndrome de distrés respiratorio, requiriendo por ello ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos, cuya mortalidad se encuentra entre el 20-60%. En estos pacientes críticos, se describe como una de las causas de mal pronóstico la liberación masiva de mediadores proinflamatorios conocida como tormenta de citoquinas, predisponiendo el desarrollo de fracaso multiorgánico. Otro de los

Palabras clave:

COVID-19, tromboembolismo pulmonar

¹ Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España.

Fecha de recepción: 14 de abril de 2020
Fecha de aceptación: 14 de abril de 2020

ORCID

<https://orcid.org/0000-0003-1778-2291>

Correspondencia:
Juan Higuera Lucas
Email: jhiguera.151@gmail.com

marcadores de mal pronóstico estudiado en los pacientes de UCI con infección por COVID-19 es el dímero D. La infección grave se acompaña de alteraciones en los factores de coagulación, asociándose a procesos de coagulación diseminada. Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de tromboembolismo pulmonar masivo y fracaso multiorgánico secundario, en contexto de infección grave por COVID-19.

Caso clínico

La infección por coronavirus, conocida como COVID-19, fue detectada y dada a conocer desde la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en China, en el mes de diciembre del año 2019, extendiéndose a todo el mundo, reportando más de un millón de casos confirmados desde sus inicios hasta el momento de la realización de este caso descriptivo.

En España, se recogen 170.000 casos confirmados con PCR de COVID-19, con más de 17.000 fallecidos. Los pacientes afectados desarrollan neumonías intersticiales con infiltrados bilaterales en las radiografías de tórax que, en algunos casos, evolucionan hacia formas graves de síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA) requiriendo por ello ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI), por insuficiencia respiratoria aguda grave hipoxémica (IRA), requiriendo soporte de oxígeno y ventilación mecánica (VM), fundamentalmente; hipotensión refractaria con necesidad de soporte vasoactivo o fracaso multiorgánico[1].

En la mayoría de las series, entre un 5-15% de los pacientes con infección por COVID-19 requieren ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos, con una tasa de mortalidad que se encuentra entre el 20-60%. En un porcentaje no despreciable de estos pacientes con infecciones virales graves, se han descrito lo que se conoce como tormenta de citoquinas, entendida como un estado hiperinflamatorio con liberación masiva de mediadores inflamatorios (ferritina, IL6, TNF, GSF, INF gamma), que potenciaría el fracaso multiorgánico en pacientes de UCI.

La producción y liberación masiva de dichos mediadores se observa de forma menos frecuente en los pacientes que no precisan soporte en UCI[2].

Otro marcador de gravedad, incluido también como marcador pronóstico en la infección grave por COVID es el dímero D. Valores de dímero D elevados, hasta 5 veces respecto a la normalidad, al ingreso hospitalario se asocia a peor evolución, siendo un marcador pronóstico de ingreso en UCI. También se ha objetivado alargamiento de tiempos de coagulación en el paciente crítico[3].

Estudios recientes determinan que valores de Dímero D elevados al ingreso se relacionan con formas más graves de infección por COVID-19 y peor evolución.

En el artículo presentado por Tang et al. remarca que muchos de los pacientes afectados por infecciones graves de COVID-19 que murieron durante su ingreso hospitalario por ello, cumplían criterios clínicos y analíticos de coagulación intravascular diseminada[4].

En relación con todo lo anteriormente mencionado, se expone un caso sugestivo de coagulación diseminada en relación con la infección por COVID-19, con tromboembolismo pulmonar masivo y fracaso multiorgánico subsecuente ocurrido a finales de marzo de 2020 en la Unidad de Cuidados Intensivos de Alcalá de Henares (Madrid), uno de los epicentros de la pandemia en España.

Se trata de un paciente de 46 años, con antecedentes de asma bronquial, bien controlada en tratamiento con salmeterol y propionato de fluticasona y salbutamol inhalado a demanda, y en tratamiento crónico de corticoides por una urticaria en seguimiento por el Servicio de Alergología.

Acude a su Centro de Salud de referencia el día 30 de marzo por cuadro clínico consistente en malestar general, sensación disnea y febrícula de una semana de evolución. El día previo a acudir al médico de cabecera, refiere episodio de dolor centro torácico intenso, no irradiado, de varios minutos de evolución y cuadro vegetativo, acompañado de varios episodios sincopales, con recuperación espontánea, sin movimientos anormales ni pérdida del control de esfínteres.

Ante este cuadro clínico el paciente es derivado al Servicio de Urgencias del Hospital Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares), donde se realizan pruebas complementarias, objetivándose en la radiografía de tórax infiltrados intersticiales bilaterales (Figura 1), compatibles con neumonía intersticial bilateral por germen atípico. En analítica destaca discreta leucocitosis y linfopenia, sin alteraciones plaquetarias ni de la coagulación, con leve fracaso de la función renal, de probable origen prerrenal. Ante la alta sospecha con

Figura 1. Rx tórax de ingreso en Urgencias.

cuadro clínico compatible, se solicita en Urgencias la PCR de COVID-19 con resultado positivo.

Durante las primeras horas de ingreso, el paciente presenta deterioro progresivo, con taquipnea, aumento del trabajo respiratorio y desaturación, precisando mayor fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) por lo que, se avisa a Medicina Intensiva. Tras una primera valoración, ante estabilidad hemodinámica del paciente, habiendo ajustado las medidas de soporte respiratorio, se decide mantener en observación.

Posteriormente, se produce empeoramiento clínico brusco con hipotensión marcada de 60/40 mmHg y alteración brusca del nivel de conciencia. Se produce paro cardiorrespiratorio (PCR), iniciándose maniobras de reanimación cardio pulmonar (RCP) avanzada. Se procede a intubación orotraqueal y canalización de accesos venosos centrales.

En monitorización electrográfica, se objetiva bloqueo auriculoventricular completo con ritmo de escape a 20 latidos por minuto por lo que se inicia tratamiento inotrópico con adrenalina e isoprenalina en perfusión con escasa mejoría del cuadro. Se decide colocación de introductor yugular derecho e implantación de marcapasos transitorio, con adecuada respuesta.

Inestabilidad hemodinámica tratada con noreadrenalina a dosis altas para mantener tensiones medias en torno a 90 mmHg. Se realiza TAC craneal urgente descartándose patología cerebral aguda

realizado por el deterioro brusco de nivel de conciencia.

Dada la sospecha clínica de evento trombótico se realiza ecocardiograma en el que se observa dilatación de ventrículo derecho con disfunción sistólica moderada grave y desplazamiento de septo interventricular, todo ello compatible con tromboembolismo pulmonar masivo, decidiéndose realización de fibrinólisis urgente con altepleasa. Se realiza ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda grave en contexto de neumonía bilateral por COVID-19, tromboembolismo pulmonar masivo fibrinolizado, con disfunción grave de ventrículo de derecho y fracaso renal agudo anúrico y acidosis metabólica grave (SOFA 16).

El paciente presenta a su ingreso dos problemas abiertos fundamentales en lo referente a la interacción corazón pulmón. La necesidad de ventilación mecánica por síndrome de *distress* respiratorio agudo secundario a neumonía bilateral por COVID-2, fallo ventricular derecho secundario a hipoxemia y aumento agudo de la poscarga por tromboembolismo pulmonar masivo y aumento de las presiones intratorácicas por la ventilación mecánica.

Cabe mencionar en este punto, la importancia del fallo ventricular derecho en los pacientes conectados a ventilación mecánica. En el caso del paciente crítico, en general, la incidencia de este es en torno al 20%. Su causa fundamental es el aumento de la poscarga del ventrículo derecho por la ventilación mecánica y la hipoxemia. No obstante, en los pacientes con neumonía por COVID-19, su incidencia parece ser mayor en función de algunos de los resultados publicados. Gattinoni, en un editorial publicado en la revista *Intensive Care Medicine*, refiere que un grupo de los pacientes con neumonía diagnosticados de COVID-19 presentan un deterioro hipoxémico grave en relación a *shunt* y presencia de microtrombos vasculares. De ahí que la presencia de afectación intersticial sea algo menor y presenten mejor mecánica pulmonar con mayor distensibilidad. La presencia de estos trombos pueden ser debido a las alteraciones de coagulación producidas y terminar causando tromboembolismos pulmonares masivos como en el caso descrito. A la espera de resultados y estudios, parece conveniente monitorizar de forma más estrecha la función ventricular derecha en estos pacientes[5].

Continuaremos describiendo el caso por apartados según fallo orgánico:

Estabilidad en lo referente al problema respiratorio, adecuadamente adaptado a la ventilación mecánica con dosis bajas de sedoanalgesia con propofol y morfíno.

Figura 2 y 3. Rx tórax durante su ingreso en UCI.

Desde ingreso, en ventilación mecánica protectora con modalidad volumen control con un volumen minuto de diez litros, adecuadamente ventilado. Mantuvimos PEEP en torno a 8 por no perpetuar el daño ventricular derecho, manteniendo PaFiO_2 (presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno) en torno a 200. Entre la radiografía de ingreso en UCI el día 30 de marzo y la realizada dos días después, no se observaba progresión de infiltrados intersticiales (Figuras 2 y 3).

Progresivamente, se objetiva disminución de requerimientos de soporte respiratorio. Al cuarto día de ingreso, se reduce dosis de sedoanalgesia, realizándose cambio a modalidad presión soporte sin empeoramiento de PaFiO_2 ni de la ventilación. Este cambio de modalidad y disminución acompañante de sedoanalgesia, permitió contactar al paciente, que se mostraba tranquilo y colaborador, respondiendo a preguntas y obedeciendo órdenes sencillas. El paciente pudo ser extubado sin incidencias en quinto día de ingreso en UCI, manteniéndose adecuadamente oxigenado y ventilado con un Vmask al 50%, pudiendo disminuirse progresivamente el aporte de oxígeno.

En el apartado renal, durante las primeras horas de estancia se objetiva empeoramiento progresivo de función renal, anuria franca, a pesar de expansión volumétrica e inicio de fármacos vasoactivos. Importante acidosis metabólica con cifras de pH de 7,1 y bicarbonato en torno a 12, valores mantenidos a pesar de tratamiento con bicarbonato 1M e hiperlactacidemia de 7 mmol/l. Se inicia terapia de reemplazo renal con

hemodiafiltración venovenosa continua. Progresivamente se normaliza acidemia, persistiendo situación de anuria. Cifras de creatinina en pico de 2,6 mg/dl con urea hasta 333 mg/dl, en descenso en días posteriores por la adecuada terapia de diálisis. Anuria permanente, tras 6 días de ingreso y de tratamiento de hemodiafiltración.

En el apartado hemodinámico, el paciente evoluciona de manera lenta, aunque favorable desde su ingreso en UCI. La noradrenalina, inicialmente a dosis mayores de 0,1 mcg/kg/minuto, se reduce progresivamente tras fibrinólisis y mejora de la acidemia. Tras 24 horas, el paciente recupera ritmo sinusal a 80 latidos por minuto permitiendo desconectar marcapasos transitorio. Se realiza ecocardiograma transtorácico donde se objetiva normofuncionalidad de ventrículo izquierdo, sin alteraciones segmentarias. Aurícula izquierda ligeramente dilatada, con dilatación moderada de ventrículo derecho, con TAPSE 15 mm. Insuficiencia tricuspídea moderada con PSAP estimada de 32 mmHg, infraestimada debido a la disfunción del ventrículo derecho. Todo ello compatible con tromboembolismo pulmonar en evolución.

En el contexto de situación de bajo gasto cardíaco, el paciente desarrolló insuficiencia hepática aguda isquémica con elevación de enzimas hepáticas, con valores de GPT > 10.000 U/l y LDH > 7.000, a las 24 horas del evento agudo. Bilirrubina total elevada con cifras estabilizadas en 1,40 mg/dl, con pico de 2.5 mg/dl. Normalización de la función hepática a lo largo del ingreso.

Realizada fibrinólisis urgente en las primeras horas de ingreso no objetivamos incidencias ni signos de sangrado posterior. El paciente presenta plaquetopenia al ingreso en cuidados intensivos con cifras mínimas de 85.000 U/dl, estabilizadas en 100.000 U/dl, previas dentro de la normalidad. Tiempos de coagulación alargados a su llegada a Urgencias, con alteración en INR y tiempo de cefalina. Estas alteraciones de coagulación, pueden estar en relación con la propia infección por COVID-19, de ahí la mayor incidencia de eventos trombóticos en estos pacientes con mayor presencia de coagulación intravascular diseminada. Tras realización de fibrinólisis y en controles posteriores, elevación progresiva de INR a 2.18 y alargamiento de APTT hasta 45,8, junto con fibrinógeno > 600 mg/dl y elevación progresiva de dímero D hasta 91 mg/dl que disminuyó hasta valores de 77,60 mg/dl al alta. Tras mejora del enfermo, se produce mejoría paralela de tiempos de coagulación (APTT 32,1, INR 1,18) junto con fibrinógeno de 181 mg/dl, con corrección de cifras plaquetarias.

Se inicia posteriormente anticoagulación terapéutica con enoxaparina 80 mg/día (por presencia de fallo renal) y determinación de antiXa, encontrándose en rango de anticoagulación.

En lo referente al tratamiento de la neumonía bilateral por COVID-19, la situación general del paciente impedía administración del tratamiento completo según las guías publicadas. Lopinavir/ritonavir o su alternativa, darunavir/cobicistat, estaban contraindicados debido a la insuficiencia hepática aguda grave.

El tratamiento con el anti IL6, tocilizumab, también estaba contraindicado debido a la plaquetopenia presentada, con cifras de 85.000-100.000 plaquetas.

Se inició, por tanto, tratamiento con cloroquina a

mitad de dosis (100 mg cada 12 h) debido al fracaso renal agudo en tratamiento hemodiafiltración y se administraron corticoides a dosis de Urbasón 60 mg al día, dado que nuestro paciente era tomador crónico de corticoides, con idea de evitar el desarrollo de insuficiencia suprarrenal aguda.

Durante el ingreso el paciente se mantuvo hipotérmico, con temperaturas mínimas de 35,5 °C. Elevación progresiva de leucocitos, desde 16.000 al ingreso hasta 27.400 a los tres días en UCI, con neutrofilia acompañante. Linfopenia absoluta en analítica de Urgencias, con recuperación progresiva hasta alcanzar valores normales. Resto de reactantes de fase aguda elevados de manera estable, con PCR de 131 mg/l y procalcitonina en valores de 1,9 ng/ml. IL6 determinada al inicio el día 31/3 de 621 pg/ml con disminución a 109 pg/ml al alta del Servicio de Cuidados Intensivos. Cifra de ferritina de ingreso de 98.280, permaneciendo en cifras constantes > 16.500 durante todo el ingreso, compatible con estado de hiperinflamación sistémica. Persistiendo fracaso renal anúrico de tratamiento reemplazo renal, por lo que fue dado de alta a planta de nefrología el día 5 de abril para continuación de cuidados.

Este caso de infección grave por COVID-19 de presentación y evolución atípica podría ayudar a fomentar la investigación en los diferentes mecanismos de acción y organismos diana de la infección por coronavirus. El caso presenta dos características fundamentales en los pacientes COVID 19 con *distress* respiratorio. La presencia de trombosis por el estado inflamatorio y procoagulante con el fallo del ventrículo derecho consecuente a la presencia de tromboembolismo pulmonar masivo. Esperemos que el caso sea de utilidad.

Referencias

1. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 Mar 30; <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2004500>
2. 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. *Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID:31986264
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768> PMID:32073213
4. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection [Hozo SP, Djulbegovic B.]. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar;5(0): <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198> PMID:32119647
5. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Medicine*. Springer Science and Business Media LLC; 2020 Apr 14; <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>