



Caso de Interés Clínico

Embolismo pulmonar agudo en pacientes con neumonía por SARS-COV2. Serie de Casos.

Acute Pulmonary Embolism in patients with SARS-COV2 pneumonia. Cases report.

Olmedo Villarreal¹, Lizeth Pinilla², Sabrina Trejos³.

¹Infectólogo. ²Medicina Interna. ³Neumóloga. Hospital Irma Lourdes Tzanetatos. Panamá.

Palabras claves: COVID-19, SARS-COV2, embolia pulmonar, trombosis

Keywords: COVID-19, SARS-COV2, pulmonary embolism, thrombosis

Correspondencia a:
Dr. Olmedo Villarreal A.

Correo electrónico:
villarreal.md@hotmail.com

Recibido: 28 de junio de 2020.
Aceptado: 1 de nov. de 2020
Publicado:

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno asociado en la publicación de este manuscrito. Se obtuvo el consentimiento informado de todo paciente participante. Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para la elaboración de este manuscrito.

Resumen

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-COV-2) descrito en Wuhan, China a finales del 2019, ha causado más de 9 millones de infecciones en el mundo, y más de 480 mil muertes. En Panamá se han reportado más de 28 mil casos, y más de 500 muertes por COVID-19. Se ha observado un alto riesgo de complicaciones trombóticas, probablemente como consecuencia del daño vascular asociado con la infección viral y la inflamación severa, con la contribución patógena de las plaquetas que interactúan con la pared vascular y los leucocitos. Describimos 3 casos de pacientes hospitalizados en un hospital general en la provincia de Panamá, República de Panamá. Dos hombres y una mujer, edad promedio 40.6 años, estadía hospitalaria promedio de 35.3 días; ingresados con diagnóstico de neumonía por SARS-COV-2, niveles elevados de dímero D (> 5 ug/mL), riesgo bajo calculado para embolia pulmonar. Encontrando embolia pulmonar en las angiotomografía y en un caso acompañado de trombosis venosa profunda. Todos recibían dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular. Se necesitan algoritmos para identificar a aquellos susceptibles de desarrollar complicaciones trombóticas y enfermedades graves, determinar el papel de los biomarcadores y sistemas de puntuación para estratificar el riesgo.

Abstract

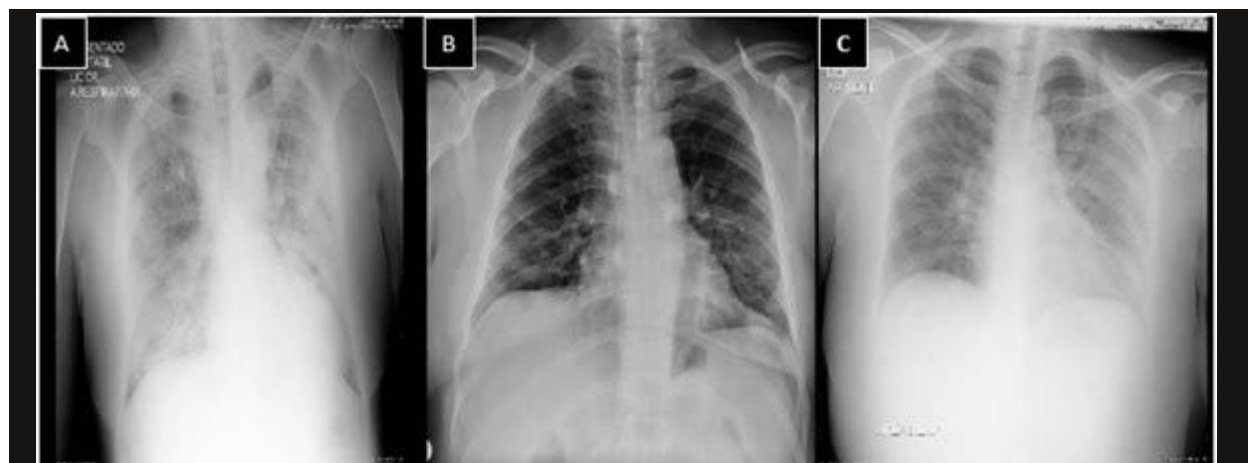
The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2) described in Wuhan, China in late 2019, has caused more than 9 million infections worldwide, and more than 480 thousand deaths. In Panama, more than 28 thousand cases have been reported, and more than 500 deaths from COVID-19. A high risk of thrombotic complications has been observed, probably as a consequence of vascular damage associated with viral infection and severe inflammation, with the pathogenic contribution of platelets that interact with the vascular wall and leukocytes. We describe 3 cases of patients hospitalized in a general hospital in the province of Panama, Republic of Panama. Two men and one woman, average age 40.6 years, average hospital stay of 35.3 days; admitted with a diagnosis of SARS-COV-2 pneumonia, elevated levels of dimer D (> 5 ug / mL), calculated low risk for pulmonary embolism. Finding pulmonary embolism on angiotomography and in one case accompanied by deep vein thrombosis. All received prophylactic doses of low molecular weight heparin. Algorithms are needed to identify those susceptible to developing thrombotic complications and serious diseases, determine the role of biomarkers and scoring systems to stratify risk.

INTRODUCCIÓN

La pandemia causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-COV-2) se presentó inicialmente como neumonía de causa desconocida en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Desde entonces se han reportado más de 9 millones de casos alrededor del mundo con más de 480 mil muertes asociadas; en Panamá se registran más de 28 mil casos y más de 500 muertes [1]. Se han observado variables de coagulación anormales

con altas incidencia de complicaciones tromboembólicas venosas (TEV), lo que plantea la necesidad de desarrollar estrategias de diagnóstico y terapéuticas específicas. [2] Los resultados de las autopsias realizadas en pacientes con COVID-19, mostraron una alta incidencia de embolia pulmonar con o sin trombosis venosa profunda subyacente, a pesar de la ausencia de antecedentes de TEV. [3] La infección por el COVID-19 se ha asociado con

Figura 1. Radiografía de tórax anteroposterior: A Infiltrado alveolo intestinal disufo bilateral B. Infiltrado reticular grueso bilateral C. Infiltrado reticular fino bilateral.



un alto riesgo de complicaciones trombóticas. Hasta ahora, la información es escasa y está emergiendo rápidamente. [4] El COVID-19 expone a los pacientes a un riesgo particularmente alto de tromboembolismo venoso. Es por ello que los pacientes hospitalizados con COVID-19 generalmente son tratados con dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) más altas que las recomendadas para trombo profilaxis. [5]

Los trombos pulmonares en COVID-19 probablemente se desarrollan como consecuencia del daño vascular asociado con la infección viral y la inflamación severa, con la contribución patógena de las plaquetas que interactúan con la pared vascular y los leucocitos; contribuyendo a aumentar la inflamación, [6] el factor XIIa con otros componentes de la fase de contacto de la coagulación, factor Von Willebrand, complemento y otros factores que participan en la trombo inflamación. [4,6]

Las cohortes de pacientes críticos con infección grave por COVID-19 tienen una tasa de trombosis demostrada por imagen del 15% en su primer mes; aunque solo el 5% tenía un TEV que no se considera relacionado con la línea o inmunotrombosis. [3] Lo que se desprende de la literatura actual es que muchos de los embolismos pulmonares descritos en los angiogramas pulmonares son segmentarios o subsegmentales. [7]

Hay problemas apremiantes, incluida la definición de la verdadera incidencia de TEV en pacientes con COVID-19, el desarrollo de algoritmos para identificar a aquellos susceptibles de desarrollar complicaciones trombóticas y enfermedades graves; [8] determinar el papel de los biomarcadores y/o sistemas de puntuación para estratificar riesgo de los pacientes, diseñando protocolos de diagnóstico adecuados y factibles para la EP, estableciendo la estrategia óptima de trombo profilaxis y desarrollando criterios de diagnóstico e informes uniformes. [8,9]

En espera de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, debemos continuar usando 40 mg de enoxaparina para trombo profilaxis de pacientes con COVID-19. [9]

Tabla 1. Características clínicas

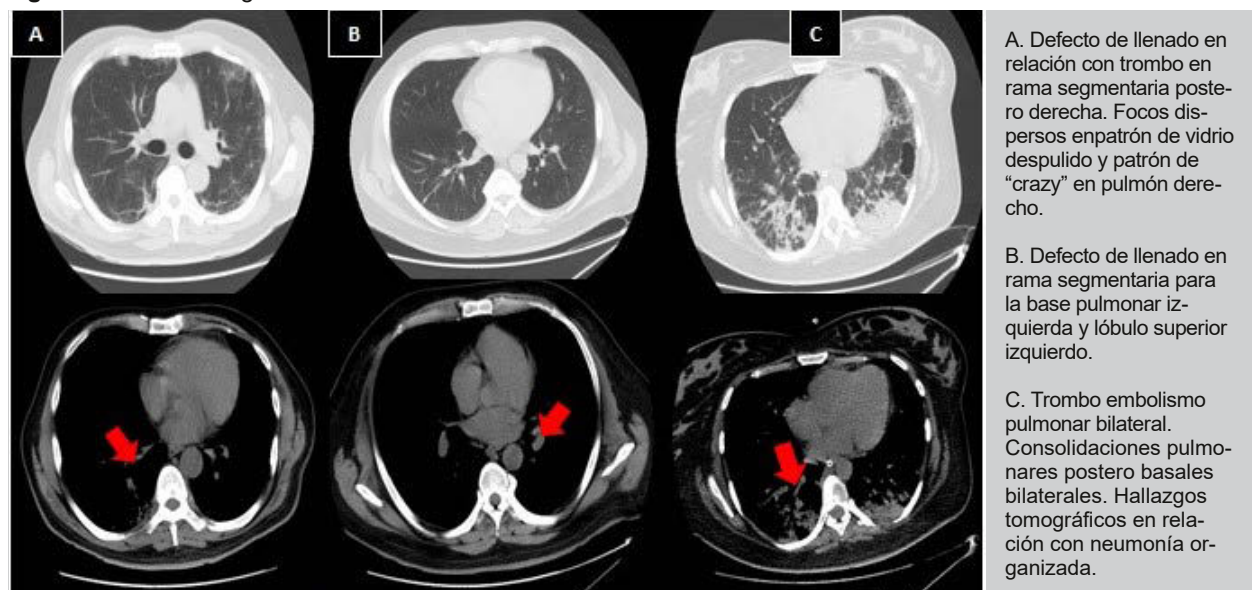
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Masculino	Masculino	Femenina
Edad	57 años	41 años	24 años
Comorbilidades	Hipertensión arterial Diabetes Mellitus	No	VIH
*Criterios de Wells	0 puntos	0 puntos	0 puntos
Saturación O ₂	60%	83%	94%
Presión arterial	128/89 mmHg	110/70 mmHg	125/67 mmHg
^a FR	60 rpm	30 rpm	32 rpm
^b FC	135 lpm	96 lpm	155 lpm
Días de Hospitalización	24 días	28 días	54 días
Tratamientos	Hidroxcloroquina Azitromicina Enoxaparina Lopinavir/ritonavir	Hidroxcloroquina Azitromicina Metilprednisolona	Hidroxcloroquina Azitromicina Metilprednisolona TMP/SMX

* *Prospective Validation of Wells Criteria in the Evaluation of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. Ann Emerg Med 2004 Nov; 44(5):503-10. aFrecuencia respiratoria bFrecuencia cardiaca*

Describimos el curso clínico de tres pacientes ingresados con infección por SARS-CoV-2 y dificultad respiratoria, en un Hospital general en la provincia de Panamá, República de Panamá; donde se detectó embolia pulmonar durante el curso de la hospitalización.

Reporte de casos

CASO 1. Masculino de 57 años, Hipertenso y Diabético. Acude al cuarto de urgencias por presentar fiebre, astenia y disnea de 2 semanas de evolución. Signos vitales a su ingreso: Frecuencia cardiaca (FC): 135/latidos por minuto (LPM); frecuencia respiratoria (FR): 60 rpm; presión arterial (PA): 128/89 mmHg; Saturación de oxígeno: 60%; Temperatura: 37° C (Ver Tabla 1). Al examen físico alerta, consciente y orientado. Pulmones con crépitos bilaterales, tiraje intercostal y aleteo nasal. El resto del examen físico era normal, radiografía de tórax PA con infiltrados bilateral (Ver Figura 1).

Figura 2 ANGIO Tomografía Tórax.

Hisopado nasofaríngeo al ingreso RT-PCR COVID-19 detectado, es admitido a la sala para pacientes COVID-19. El hemograma presentaba leucocitosis (20,210 células por microL), neutrofilia (84.5%), dímero D elevado (3.33 ug/mL), marcadores inflamatorios elevados; gasometría arterial encontrando datos de insuficiencia respiratoria tipo I (Ver Tabla 2). Electrocardiograma (EKG) con ritmo sinusal.

Se le brinda oxígeno suplementario, hidroxiquina por 10 días, azitromicina por 5 días, lopinavir/ritonavir por 10 días y enoxaparina 60 mg SC profiláctica. Progresó la disnea, requiere ventilación mecánica invasiva y es ingresado a la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde permanece 13 días; al día 20 de hospitalización aún requiere oxígeno y niveles elevados de dímero D (5 ug/mL); se realiza angiografía de tórax, encontrando defecto de llenado en relación con trombo en rama segmentaria postero basal derecha (Ver figura 2).

Se aumenta dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) y posteriormente egresa con anticoagulante oral. CASO 2. Masculino de 41 años, sin antecedentes previos, no tabaquismo, pero consumo activo de marihuana y cocaína. Acude al hospital por presentar tos seca, odinofagia, fiebre y disnea de 7 días de evolución. A su llegada a urgencias presenta signos vitales: FC: 96 lpm; FR: 30 rpm; PA: 110/70 mmHg; Saturación O₂: 83%; T: 38.1 °C (Ver tabla 1). Se le realiza hisopado nasofaríngeo RT-PCR COVID-19 Detectado.

A su ingreso presenta insuficiencia respiratoria tipo I, con leucocitos normal, dímero D normal (0.981 ug/mL) (Ver tabla 2), la radiografía de tórax presentaba infiltrado alveolar bilateral (Ver figura 1), EKG con ritmo sinusal. Se le indica tratamiento con oxígeno, azitromicina por 8 días, hidroxiquina por 10 días (Ver tabla 1), progresa a distress respiratorio por lo que requiere intubación y es llevado a la UCI, donde permanece 12 días, posteriormente se traslada a sala de COVID-19.

Tabla 2. Resultados de Laboratorio

Variable	Rango Referencia	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Gasometría arterial				
pH	7.35-7.45	7.46	7.39	7.48
pCO ₂ mmHg	35-45	31	44	34
pO ₂ mmHg	83-105	26	48	65
SO ₂ %	95-98	61	83	94
Lactato mg/dL	20-May	1.9	0.9	1
Leucocitos (x 10 ³ /ml)	4.5-11.5	20.21	5.44	10.03
Neutrófilos (%/x10 ³ /ul)	50-70/1.5-7.5	54.5/ 17.070	66.9/3640	83.7/8.390
Linfocitos (%/x10 ³ /ul)	18-42/1.0-4.5	5.7/ 1.140	21.7/1.180	9.9/990
Hemoglobina (g/dL)	14-18	13.5	14.1	10.7
Plaquetas (x10 ³ /ul)	150-450	428	185	293
Creatinina (mg/dL)	0.7-1.2	1.05	0.74	0.52
BUN (mg/dL)	20-Jun	13.4	8.1	8.6
NT pro BNP (pg/mL)	0-900	2976	40.4	*NR
Dímero D (ug/mL)	0-0.500	3.33	0.981	
Ferritina (ng/mL)	20-400	984.2	984.2	*NR
TP (seg)	13.3-15.9	15.4	14.5	12.4
INR	4-Feb	1.2	1.15	0.94
Alanino aminotransferasa (U/L)		28	67	17
Aspartato aminotransferasa (U/L)		39	35	28
Lactato deshidrogenasa (U/L)		548	251	NR

*NR: no registrado

En el día 24 de la hospitalización, sin requerir oxígeno y buen estado general presenta aun niveles elevados de dímero D (5 ug/mL); se le realiza angio tomografía de tórax encontrando defecto de llenado en rama segmentaria para la base pulmonar izquierda y lóbulo superior izquierdo (Ver figura 2). Se inicia HBPM cada 12 horas, y en días posteriores egresa del hospital.

CASO 3. Femenina de 24 años, previamente sana, acudió a urgencias por presentar disnea y tos de 9 días de evolución. Al examen físico, se encontraba taquicárdica (155 lpm); taquipneica (32 rpm) (Ver tabla 1) saturando 94% aire ambiente. Los pulmones presentaban crépitos bilaterales y tiraje intercostal.

Es ingresada, encontrando en la gasometría arterial, insuficiencia respiratoria tipo I (pO₂ 65 mmHg); hemograma: neutrofilia; anemia 10.7 g/dL (Ver tabla 2); prueba de VIH positiva, linfocitos T CD4: 5 células; carga viral: 16.300 copias (Ver tabla 1). RT-PCR COVID-19 Detectado.

En la radiografía de tórax se observó infiltrado bilateral (Ver figura 1); EKG: taquicardia sinusal. Se le administra oxígeno, hidroxcloroquina por 10 días, azitromicina 5 días, corticoides sistémicos, trimetopin/sulfa (TMP/SMX) (Ver tabla 2). A los 10 días de hospitalización refiere aun disnea, con requerimientos de oxígeno, por lo que se decide realizar angiotomografía el cual informa tromboembolismo pulmonar bilateral (Ver figura 2), se le inicia HBPM cada 12 horas. Además, presenta edema unilateral en miembro inferior izquierdo, se le hace Doppler venoso donde no se reconoce trombosis venosa profunda. Se continúa la anticoagulación y posteriormente se da egreso.

DISCUSIÓN

Cabe resaltar que en los casos presentados el riesgo de embolia pulmonar aguda, basado en los criterios de Wells para embolia pulmonar (EP), eran clasificados como grupo de bajo riesgo, con una probabilidad de 1.3% de presentar EP. La ausencia de factores predisponentes importantes, pero la presencia de neumonía bilateral difusa por COVID-19 parece confirmar el papel de las infecciones graves como factor desencadenante del tromboembolismo venoso agudo y la relación causal.

La Agencia Italiana de Drogas (AIFA) basado en las cohortes de pacientes con COVID-19 y hallazgos de embolia pulmonar; sugirió el uso de 80 a 100 mg de enoxaparina al día, en lugar de los 40 mg habituales.

El dímero D, un marcador de formación de fibrina, se correlaciona con el fibrinógeno y con factores pro coagulantes como el factor VIII. Considerando algunos de los hallazgos patológicos que han surgido, podemos comprender que hay una estimulación intensa de esta infección para eliminar la fibrina. Siempre que se pueda, se debería realizar una angiotomografía para descartar el embolismo pulmonar agudo.

CONCLUSIÓN

COVID-19 es un trastorno complejo agudo que expone a los pacientes a un riesgo particularmente alto de tromboembolismo venoso. Por lo tanto, los pacientes hospitalizados con COVID-19 generalmente deben ser tratados con dosis de HBPM más altas que las recomendadas para trombo profilaxis. Según lo observado en nuestros pacientes, ante la persistencia de dímero D elevado, con o sin disnea se debería realizar angiotomografía de tórax para descartar el embolismo pulmonar agudo.

La superposición de los signos y síntomas del síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado con COVID-19 y COVID-19 con embolia pulmonar concurrente crea un desafío diagnóstico para los médicos.

REFERENCIAS

- [1] OMS report 2020. https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwK-CAJw26H3BRB2EiwAy32zhZ472yanl-wjsaxMeYwXGHK6_JQf25kHZ6mej6YtYTRkLCrUBXOPSRoCbfsQAVd_BwE
- [2] Thachil J, Tang N, Gando S, et al. Guía provisional de ISTH sobre reconocimiento y manejo de la coagulopatía en COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1023-1026.
- [3] Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, y col. Hallazgos de autopsia y tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19: un estudio de cohorte prospectivo. *Ann Intern Med.* 6 de mayo de 2020.
- [4] Al-Ani, F., Chegade, S., & Lazo-Langner, A. (2020). Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis Research.* <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039>
- [5] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020
- [6] Nilsson B, Teramura Y, Ekdahl KN. The role and regulation of complement activation as part of the thromboinflammation elicited in cell therapies. *Mol Immunol* 2014; 61 (02) 185-190
- [7] Desborough, M. J. R., Doyle, A. J., Griffiths, A., Retter, A., Breen, K. A., & Hunt, B. J. (2020). Image-proven thromboembolism in patients with severe COVID-19 in a tertiary critical care unit in the United Kingdom. In *Thrombosis Research.* <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.049>
- [8] Tal, S., Spectre, G., Kornowski, R., & Perl, L. (2020). Venous Thromboembolism Complicated with COVID-19: What Do We Know so Far? In *Acta Haematologica.* <https://doi.org/10.1159/000508233>
- [9] Cattaneo, Malavolta, D., Manzoni, & Orlandi, M. (2020). Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *Trombosis and Haemostasis.* <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712097>