



Neumonía y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda por SARS-CoV-2 en la Ciudad de México

Pneumonia and SARS-CoV-2 Acute Respiratory Distress Syndrome in Mexico City

Pneumonia e Síndrome da Insuficiência Respiratória Progressiva Aguda devido à SARS-CoV-2 na Cidade do México

Jorge Padua Barrios,* José Padua García,† Carlos Anaya,* Julieta Viridiana Galicia Alba,§
Brenda Carolina Fuentes López,§ Silvia Méndez Lobato*

RESUMEN

Durante la pandemia de SARS-CoV-2 se presenta el caso clínico de un hombre joven de 43 años, sin comorbilidades, quien asiste a un concierto en la Ciudad de México y seis días después inicia con un cuadro infeccioso de vías respiratorias altas que evoluciona en seis días a una neumonía con síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) grave. Se confirma infección por SARS-CoV-2 y sobreinfección bacteriana por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, requiriendo asistencia ventilatoria invasiva y cuidados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Bité Medica de la Ciudad de México por un grupo interdisciplinario. El paciente evoluciona favorablemente con hidroxycloquinina y lopinavir/ritonavir, esteroide sistémico, linezolid, estrategias ventilatorias de protección pulmonar y cuidados críticos generales sin desarrollar falla de otros órganos o sistemas.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, SIRPA.

ABSTRACT

During the SARS-CoV-2 Pandemic, a clinical case of a 43-year-old young man is presented, who after six days of attending a concert in Mexico City developed an infectious of the upper respiratory tract that evolved to a pneumonia with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS), confirming SARS CoV2 infection and bacterial superinfection with resistant methicillin *Staphylococcus aureus*, requiring invasive ventilatory assistance and care in the Intensive Care Unit of the Hospital Bité Medica, Mexico City by an interdisciplinary group. The patient improved with hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir, systemic steroid, linezolid, ventilatory strategies for pulmonary protection, and general critical care without developing failure of other organs or systems.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, ARDS.

RESUMO

Durante a pandemia de SARS CoV 2, é apresentado o caso clínico de um jovem de 43 anos que assiste a um concerto na Cidade do México e seis dias depois começa com um quadro infeccioso do trato respiratório superior que evolui em seis dias para pneumonia com síndrome do desconforto respiratório agudo grave, confirmando infecção por SARS CoV2 e superinfecção bacteriana com metilicina resistente *Staphylococcus aureus*, exigindo assistência ventilatória invasiva e cuidados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Bitémedica, Cidade do México por um grupo interdisciplinar. O paciente progride para melhora com hidroxycloquinina e lopinavir/ritonavir, esteroide sistêmico, linezolid, estratégias ventilatórias para proteção pulmonar e cuidados críticos em geral, sem desenvolver falha de outros órgãos ou sistemas.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, ARDS.

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019 la Comisión de Salubridad de la provincia de Hubei en China reportó el brote de una epidemia de neumonías atípicas de etiología incierta adquiridas en la comunidad. El cerco epidemiológico demostró que fue originada en el mercado de mariscos

de Huanan, Ciudad de Wuhan, Provincia de Hubei, China.¹ La investigación arrojó una zoonosis y posteriormente la transmisión del agente de un ser humano a otro, se aisló un nuevo coronavirus que se denominó SARS CoV-2 (por su similitud filogenética con SARS Cov 2002), un virus ARN de cadena única, de forma esférica con proteínas de superficie en forma de espigas (proteínas S1 y S2) que le dan el aspecto de corona. Taxonómicamente pertenece al orden nidovirales, familia β -Coronaviridae, subfamilia *Orthocoronavirinae*, cuyo huésped original es el murciélago *rhinolophus* (patas de caballo) y la pangolina, el huésped intermediario.^{2,3}

La epidemia en Wuhan se extendió a todo China y posteriormente a todos los continentes con excepción de la Antártida. La notificación de la pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue el 20 de enero de 2020, y siete días después, el día 27 de febrero se reportó el primer caso confirmado de SARS-CoV-2 en un hombre mexicano con antecedente de haber viajado a Italia (entonces segundo país con mayor índice de casos después de China), quién fue atendido en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) de la Ciudad de México.

CASO CLÍNICO

La ausencia de medidas de distanciamiento social y la permisividad para la realización de eventos públicos multitudinarios a principios del mes de marzo en que se vivía en el país la primera fase de la pandemia, permitió que el paciente, un hombre de 43 años, ingeniero en sonido sin comorbilidades, tabaquismo, consumo de alcohol ni toxicomanías, asistiera junto con aproximadamente otras 20,000 personas a un concierto en la Ciudad de México el día 03 de marzo de 2020. Seis días después (09 de marzo) el paciente presentó odinofagia, cefalea, malestar general y tos seca esporádica; recibió ciprofloxacino y ceftriaxona sin mejoría sintomática. Al contrario, cinco días posteriores se agregó fiebre de 40 °C, dolor hemitorácico derecho de carácter pleurítico, disnea de pequeños esfuerzos progresiva hasta la ortopnea, motivo por el que acudió al Servicio de Urgencias del Hospital Bité Medica el día 15 de marzo de 2020. A su ingreso los signos vitales mostraron una TA 100/70 mmHg, FR 27xm, FC 105xm, T 37.8 °C, SpO₂

* Unidad de Terapia Intensiva.

† Servicio de Neumología.

§ Servicio de Imagenología, CT Scanner México.

Hospital Bité Medica.

Recepción: 30/03/2020. Aceptación: 02/04/2020.

www.medigraphic.com/medicinacritica

77% (FiO₂ 21%), que corregía a 90% (FiO₂ al 90%) con puntas nasales de alto flujo, cianosis central y periférica, aumento del trabajo respiratorio, alerta, orientado, sin déficit neurológico motor o sensitivo, cavidad oral con mucosas secas, cuello sin soplos o adenomegalias, tórax con hipoaereación subescapular bilateral de predominio izquierdo, estertores crepitantes ipsilaterales, sin fenómenos patológicos a la auscultación cardíaca, resto sin alteraciones.

Gasometría arterial (altitud 2,250 metros, presión barométrica 585 mmHg con FiO₂ al 90%): pH 7.45, PaO₂ 60 mmHg, PaCO₂ 33 mmHg, HCO₃ 24.6 mmol/l, lactato 1.0, SaO₂ 91%.

El paciente fue admitido en la una unidad de cuidados intermedios, con aporte de O₂ con puntas nasales de alto flujo. Se tomaron muestras de laboratorio y gabinete (*Tabla 1*) que arrojaron leucocitosis con leucopenia, linfopenia, elevación de proteína C reactiva, de DHL (deshidrogenasa láctica), ferritina, procalcitonina, niveles séricos normales de dímero D. El hisopado nasofaríngeo para panel viral respiratorio, junto con prueba rápida para virus de influenza A y B fueron negativos. ELISA para VIH negativo.

En las primeras dos horas de evolución el enfermo se deterioró clínicamente con hipoxemia refractaria, e incremento del trabajo respiratorio, motivo por el que se trasladó a la UCI donde se sedó, intubó e inició asistencia ventilatoria invasiva en modo A-C (asisto controlado por volumen) con medidas de protección alveolar (Vt 6 mL/kg: 450 mL, FiO₂ 100%, PEEP: 14 cm H₂O, presión pico 26 cmH₂O, presión Plateau 22 cm H₂O, presión de distensión alveolar: 8 cmH₂O, distensibilidad estática 60 ml/cmH₂O con una PaO₂/FiO₂: 70). Se tomó entonces una prueba de RT-PCR para COVID-19 en aspirado traqueal (positiva) y se realizaron cultivos de sangre, secreción traqueobronquial (*Staphylococcus aureus* metilino resistente) y orina.

En las primeras seis horas el paciente respondió adecuadamente con incremento de la PaO₂/FiO₂ a 140, distensibilidad estática 65 ml/cmH₂O), sin necesidad de fármacos vasopresores y/o inotrópicos.

Los estudios de imagen (*Figuras 1A-E*) mostraron una Rx portátil de tórax (AP) con opacidades heterogéneas bilaterales periféricas con parches de llenado alveolar en regiones parahiliares y supradiafragmáticas internas y externas de predominio izquierdo, con elevación del hemidiafragma izquierdo y disminución del volumen pulmonar bilateral. La TAC de tórax de alta resolución mostró aumento de la densidad con imágenes en vidrio esmerilado, pavimento loco y de organización alveolar con broncograma aéreo generalizado con predominio periférico, sin adenomegalias o derrame pleural.

Ante el escenario de un hombre joven sin comorbilidad y con el antecedente epidemiológico de haber asistido a un concierto en la CDMX, seis días después de diagnosticarse el primer caso de SARS-CoV-2 en México, sin contacto identificado con extranjeros (aunque se sabe que a este tipo de eventos acude un número importante de ellos) y/o viajes recientes, con deterioro respiratorio acelerado entre los días seis y 12 a pesar de recibir tratamiento con antibióticos (cobertura para cocos Gram positivos y atípicos), se sospechó COVID-19 con sobreinfección bacteriana adquirida en la comunidad, complicado con SIRPA grave.

Las principales herramientas en el manejo del enfermo fueron:

1. Medidas ventilatorias de protección alveolar (sin pronación ni PEEP elevado).
2. No hubo necesidad de utilizar parálisis respiratoria farmacológica.
3. Hidroxicloroquina 400 mg bid × dos dosis y posteriormente 200 mg bid × 10 días, lopinavir/ritonavir 400/100 mg bid × 14 días, linezolid 600 mg bid × 10

Tabla 1: Se muestran las variables de laboratorio del paciente del ingreso al quinto día en la Unidad de Terapia Intensiva.

Días	1	2	3	4	5
Leucocitos	17,400	15,400	12,100	11,500	9,600
Hemoglobina g/dL	16.8	14.5	14.6	14.1	14.4
Plaquetas	148,000	201,000	235,000	246,000	280,000
Linfocitos totales	700	1,200	610	1,380	780
Neutrófilos totales	16,400	10,800	9,200	8,700	9,100
Glucosa mg/dL	113	232	166	227	215
BUN	26	21	27	34	35
Cr.	1.3	0.8	0.8	0.7	0.7
ALT U/L	28	52		14	
AST U/L	49	36		33	
DHL U/L	538		320		254
Ferritina ng/mL	1,380			1,080	
Dímero D	346			510	
PCR mg/L	27	23	11.2	5.1	3.2
PCT ng/mL	0.96	2.0	2.0	0.95	0.23
ELISA VIH	Negativo				

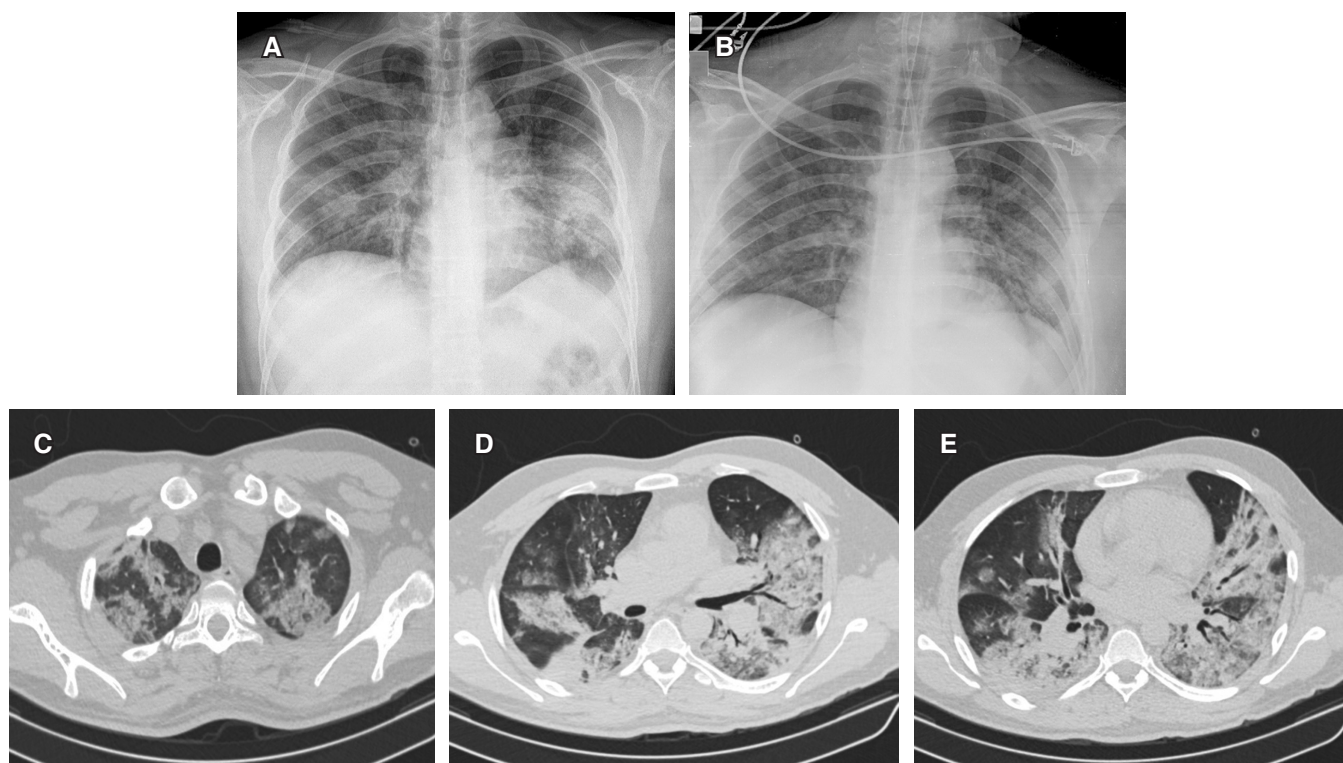


Figura 1: **A)** Día 1: radiografía de ingreso donde se identifican consolidaciones con broncograma aéreo bilateral, la más evidente en la región parahiliar izquierda. Existe disminución de la expansión pulmonar. **B)** Día 4: mejoría gradual y progresiva de las zonas de consolidación bilateral, particularmente en el pulmón izquierdo. **C)** Día 1: tomografía de tórax, corte axial a nivel de los ápices pulmonares, con ventana para pulmón. Se observan múltiples zonas de consolidación de predominio periférico con broncograma aéreo y algunas zonas de vidrio despulido. **D)** Tomografía de tórax, corte axial con ventana para pulmón. Se observan zonas de consolidación bilateral con broncograma aéreo, asociadas a zonas de vidrio despulido y a engrosamiento septal de predominio izquierdo, donde se aprecia cierto patrón de crazy paving. **E)** Tomografía de tórax, corte axial con ventana para pulmón. Se observan zonas de vidrio despulido de predominio periférico (en los segmentos posteriores), con algunas zonas de consolidación parcheadas, y engrosamiento de los septos interlobulillares.

días, meropenem 1 g tid \times 10 días, moxifloxacino 400 mg qd \times 10 días.

4. Profilaxis para enfermedad tromboembólica venosa con enoxaparina 60 mg SC qd.
5. Metilprednisolona 1.5 mg/kg/d 100 mg IV qd por siete días.
6. Nutrición enteral a través de una sonda con avance yeyunal por endoscopia.

La mejoría clínica del paciente evolucionó favorablemente desde las primeras horas, con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en las primeras 72 horas en 180 mmHg, pudiendo descender la FiO_2 a 50% y manteniendo la misma PEEP hasta el día cinco de asistencia ventilatoria invasiva. Con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 220$ se decidió disminuir diariamente la PEEP, manteniendo buena oxigenación y distensibilidad estática y dinámica. Días después al revisar las observaciones del Dr. Luciano Gattinoni y colaboradores en Lombardía (epicentro de la pandemia en Europa) con cientos de enfermos en ventilación invasiva, entendimos que nuestro paciente tenía el fenotipo descrito por ellos como la categoría A, en la cual

existe como principal mecanismo fisiopatogénico una vasoconstricción hipóxica pulmonar grave secundaria a cortocircuitos de 50%, sin potencial de tejido pulmonar reclutable.⁴ Continuó el destete y con una mecánica pulmonar adecuada se extubó y pasó directamente a una fuente de oxígeno con mascarilla facial, aplicando salbutamol/bromuro de ipratropio con dispositivo respirat hacia aerocámara.

Por otro lado, en las imágenes radiográficas del tórax fueron desapareciendo las opacidades alveolares en 70-80%, persistiendo 20% con predominio periférico en tercios medio e inferior izquierdos.

Desde el punto de vista hematoinfeccioso, en el cultivo de aspirado traqueal se aislaron $> 100,000$ UFC de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (sensible a linezolid). No hubo elevación importante de dímero D, alteración en plaquetas y/o tiempos de coagulación. Cabe mencionar que existió desde un inicio linfopenia llegando a ser la más grave de 600 totales a pesar de leucocitosis periférica. La ferritina como marcador de gravedad y reactante del síndrome linfohistiocítico e hiperinflamatorio estuvo elevada con

cifras de 1,380 ng/mL (> 1,297 asociada a alta mortalidad). Cabe mencionar que nunca hubo deterioro de las funciones miocárdica, hepática y/o renal, ni efectos farmacológicos del tratamiento antiviral en el segmento QTc del electrocardiograma.

A los nueve días de ingreso y manejo en la unidad de cuidados intensivos, debido a su extraordinaria evolución, pudo ser progresado en términos ventilatorios y extubado sin complicaciones.

Su estancia hospitalaria total fue de 18 días; en la unidad de cuidados intensivos COVID-19 por 15 días, y en la unidad de cuidados intermedios COVID-19 por tres días.

DISCUSIÓN

El presente fue uno de los dos primeros casos de COVID-19 graves con apoyo ventilatorio invasivo censados por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) en México y Latinoamérica, y el primero que sobrevivió. Particularmente un hombre joven, sin comorbilidades, sobrepeso o adicciones, lo cual lo ubicaba fuera del grupo de alto riesgo aparente según los parámetros reportados en las series de enfermos con COVID-19 en Asia y Europa (mayores de 65 años con una o más comorbilidades cardiorrespiratorias, diabetes mellitus, cáncer).^{5,6} Otro punto epidemiológico a destacar fue que el enfermo no tuvo contacto directo conocido con ningún viajero al extranjero, ni hizo viajes, pero sí acudió a un concierto de rock cinco días después de haberse confirmado el primer caso en México, cuando nos encontrábamos en una fase 1 de la pandemia. Hasta donde sabemos, junto con el paciente en discusión, hubo otros dos hombres jóvenes (25 y 41 años) que acudieron al mismo evento, el de menor edad continúa hospitalizado en asistencia ventilatoria invasiva y el mayor falleció en el INER con asistencia ventilatoria invasiva.

Por otro lado, la forma de presentación del paciente es una representación perfecta de la historia natural de la enfermedad tomando en cuenta que se infecta el 3 de marzo, comienza con sintomatología seis días después (periodo promedio de incubación 5.1 días) y a pesar de manejo habitual con antibioticoterapia en un primer nivel sufre de deterioro clínico durante seis días más, hasta el inicio de fiebre y disnea rápidamente progresivas. Los signos de gravedad del caso en curso son clínicos: disnea de reposo, neumonía viral con sobreinfección bacteriana, neumonitis y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda grave, con deterioro rápido a pesar de manejo con aporte alto de oxígeno y requerimiento de ventilación invasiva durante nueve días.^{7,8}

La evolución y respuesta fueron muy buenas y constantes, sin complicaciones agregadas (falta de otros

sistemas mayores, miocarditis, lesión renal aguda, hepatitis, o signos de tormenta citocínica, reportada como complicación casi fatal).

En retrospectiva quisiéramos haber podido medir los niveles de interleucina 6 (IL-6) que no tuvimos disponibles para valorar el uso de tocilizumab.⁹ Tampoco utilizamos azitromicina, ya que el paciente ingresó antes del reporte del artículo francés que combina hidroxiclo-roquina con este macrólido. Sin embargo, la evolución fue muy buena y el enfermo egresó con oxígeno suplementario, broncodilatador dual LABA/LAMA y SABA/SAMA, con funciones neurológicas superiores conservadas, en un programa de rehabilitación muscular periférica y nutrición enteral.

Los retos serán observar las probables secuelas en el parénquima pulmonar como en otros casos de SIRPA (bronquiectasias, fibrosis residual) para valorar en dos o tres meses.¹⁰

Por último, consideramos que la gravedad de los pacientes con SIRPA asociado con COVID-19 podría tener que ver con tres factores principales:

1. La reserva cardiopulmonar y renal, que en ocasiones no es necesariamente proporcional con la edad. Influyen otros factores como crecimiento y desarrollo pulmonar, insultos por adicciones, exposiciones laborales o condicionados farmacológicamente.
2. La respuesta individual inmunogenética a la infección por COVID-19 y el desarrollo de una hipercitoquemia y linfopenia pueden indicar un control deficiente ante el agente viral.
3. El retraso en la búsqueda de atención médica especializada al existir disnea de esfuerzo persistente y evolutiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, Xiang Zhao, Baoying Huang, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Habibzadeh P, Stoneman EK. The novel coronavirus: a bird's eye view. *Int J Occup Environ Med*. 2020;11:65-71.
3. Muhammad AS. COVID-19 infection: origin, transmisión, and characteristics of human coronaviruses. *J Advanced Research*. 2020;24:91-98.
4. Gattinoni L. Preliminary observation on the ventilatory management of ICU Covid-19 patients. doi: 10.15171/ijem.2020.1921 (letter unpublished). www.sfar.org. Consultado el 24 marzo 2020.
5. Chaomin Wu, Xiaoyan Chen, Yanping Cai, Jia'an Xia, Xing Zhou, Sha Xu, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
6. Ye Yi, Lagniton PN, Sen Ye, Enqin Li, Ren-He Xu. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753-1766. doi: 10.7150/ijbs.45134.
7. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020. doi: org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2.

8. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign; guidelines on the management of critical ill adults with coronavirus disease 2019 COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
9. Nicastrì E, Petrosillo N, Ascoli BT, Lepore L, Mondì A, Palmieri F. National Institute for the Infectious Diseases "L Spallanzani", IRCCS. Recommendations for the COVID-19 clinical management. *Infectious Disease Reports.* 2020;12:8543.
10. Huilan Zhang, Peng Zhou, Yanqiu Wei, Huihui Yue, Yi Wang, Ming Hu, et al. Histopathologic changes and SARS- CoV-2 immunostaining in the lung of a patient With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020. doi: 10.7326/M20-0533. Published at www.annals.org on 12 March 2020.

Conflicto de intereses: Los autores declaramos no tener conflicto de intereses.

Correspondencia:

Jorge Padua Barrios

Prolongación Paseo de la Reforma Núm. 19,
Paseo de las Lomas Santa Fe, Consultorio 627, 01330,
Alcaldía Álvaro Obregón, Ciudad de México.
Tel: 4444 4915

E-mail: consult842.jp@gmail.com