

NO TODO VIDRIO DESLUSTRADO ES COVID

Dr. Javier Errasti Viader / Dr. Carlos Edgardo Orellana / Dr. Francisco de Pablo Cillero

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

La alta prevalencia de neumonía por SARS-CoV2 supone un reto diagnóstico a la hora de interpretar los resultados de las pruebas de imagen y la clínica en los pacientes que no resultan positivos para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en frotis desde un inicio. Presentamos el caso de un paciente inmunodeprimido con hallazgos radiológicos compatibles con neumonía por SARS-CoV2, el diagnóstico diferencial y su manejo en la situación de pandemia actual. La interpretación de los resultados de una TC a la hora de valorar la posibilidad de neumonía COVID-19 ha de tener en consideración la prevalencia de infección y las características clínicas del paciente. Aunque no muy frecuente la toxicidad por gemcitabina está ampliamente descrita en la literatura. El diagnóstico es de exclusión y por tanto deberemos realizar las pruebas complementarias pertinentes para descartar el resto de procesos patológicos compatibles.

ABSTRACT

The high prevalence of SARS-CoV2 pneumonia poses a diagnostic challenge when interpreting clinical and imaging results in patients who are not positive for polymerase chain reaction (PCR) in smears from a beginning. We present the case of an immunosuppressed patient with radiological findings compatible with SARS-CoV2 pneumonia, the differential diagnosis and its management in the current pandemic situation. The interpretation of the results of a CT scan when evaluating the possibility of COVID-19 pneumonia must take into account the prevalence of infection and the clinical characteristics of the patient. Although gemcitabine toxicity is not very frequent, it is widely described in the literature. The diagnosis is of exclusion and therefore we must carry out the pertinent complementary tests to rule out the rest of compatible pathological processes.

PALABRA CLAVE

COVID-19; Gemcitabina; Toxicidad; Caso clínico

KEY WORDS

COVID-19; Gemcitabine; Toxicity; Case report

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de un paciente varón de 55 años, inmunodeprimido, con sospecha inicial de neumonía COVID-19 según hallazgos de tomografía computarizada (TC) de tórax y clínica, que desarrolla una insuficiencia respiratoria aguda grave. Con tres PCR negativas en frotis nasal, un test de antígenos SARS-CoV2 negativo y serología negativa para el mismo, se realizó finalmente un lavado broncoalveolar con resultados negativos para microorganismos y una marcada linfocitosis que apoyaba el diagnóstico de neumonitis por gemcitabina como primera posibilidad diagnóstica.

CASO CLÍNICO

Varón de 55 años con antecedentes de tabaquismo hasta hace 7 años, esofagitis grado B, bulbo-duodenitis erosiva, lesión medular traumática a nivel de D12 con paraplejía incompleta, vejiga e intestino neurógenos y recientemente diagnosticado de adenocarcinoma ductal de páncreas T4,N0,M0 en tratamiento activo quimioterápico en un ensayo clínico con Pamrevlumab o placebo asociados a Abraxane-Gemcitabina.

Notas Clínicas

El paciente hizo una primera visita a urgencias por fiebre de 48 horas de evolución y disuria, motivo por el que había tomado una dosis de fosfomicina 3g dos días consecutivos con cierta mejoría. Analíticamente destacaba una PCR de 19.37mg/dl con hemograma y fórmula normal salvo linfopenia ($500 \times 10^3/\text{mL}$) y anemia (Hemoglobina 11.6g/dl). La analítica de orina mostraba nitritos negativos, flora bacteriana aislada y menos de 3 leucocitos y hematíes por campo de 400 aumentos. El paciente presentaba buen estado general y la radiografía de tórax no mostraba alteraciones. Se tomaron muestras de hemocultivos y fue dado de alta con tratamiento antibiótico (Levofloxacino) con sospecha de infección del tracto urinario; pendiente de valoración por su oncólogo a los 6 días.

A los cuatro días el paciente volvió a urgencias por disnea de reposo de 48 horas de evolución asociando palpitaciones. Presentaba una saturación de oxígeno en sangre periférica (SpO₂) de 85% con gafas nasales a 5lpm. No refería tos ni expectoración y negaba mialgias, cefalea, disuria o diarrea. Analíticamente destacó una PCR que persistía aumentada y un dímero D elevado (Tabla 1). En la radiografía de tórax

(Fig. 1) se apreciaron consolidaciones bilaterales respecto a la radiografía previa. A su vez se completó el estudio con una TC contrastado que reveló un TEP segmentario y opacidades en vidrio deslustrado bilaterales y difusas (Figura 1). Pendiente del resultado de PCR de SARS-CoV2 en frotis nasal, considerando los hallazgos analíticos y de imagen, el paciente ingresó en zona de hospitalización COVID con sospecha de neumonía por COVID-19. Aunque la primera PCR y serología de SARS-COV2 resultaron negativas el paciente permaneció ingresado en zona de hospitalización COVID recibiendo tratamiento con corticoides y antibiótico de amplio espectro programándose una nueva PCR y serología a las 48 horas. A las 24 horas de ingreso y ante progresión de la insuficiencia respiratoria el paciente fue trasladado a la UCRI de Neumología para inicio de oxigenoterapia de alto flujo (OAF) en una zona de hospitalización COVID, donde se continuaron medidas de aislamiento inverso dado que se trataba de una infección no confirmada y un paciente inmunodeprimido. Considerando la gravedad del cuadro clínico se decidió ampliar cobertura antibiótica teniendo en cuenta infecciones oportunistas. Estando

ANÁLISIS DE SANGRE	1º día	13º día	LAVADO BRONCOALVEOLAR	MICROBIOLOGÍA	1º día	3º día	12º día
Ferritina (ng/mL)	855.7	553	CITOMETRÍA DE FLUJO	Hemocultivos	Negativo		
PCR (mg/dL)	12.54	0.72	Eosinófilos (%)	0.46	Urocultivo	Negativo	
PCT (ng/mL)	0.15	0.04	Basófilos (%)	0.06	Ag urinarios (neumococo, legionella)	Negativo	
IL-6 (pg/mL)	97.8		Mastocitos (%)	0.1	Serología VIH, VHC y VHB	Negativo	
Tnl (ng/L)	88.5		Monocitos (%)	44.39	Serología de SARS-CoV2	Negativo	
Urea (mg/dL)	47	21	Linfocitos T (%)	45.96	PCR en frotis nasal de SARS-CoV2	Negativo	Negativo
Creatinina (mg/dL)	0.59	0.65	-CD4 + (%)	25.58	Test rápido de antígenos SARS-CoV2	Negativo	
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mL}$)	8.00	8.30	-CD8 + (%)	18.92	CMV carga viral y serología	Negativa	
Neutrófilos ($\times 10^3/\text{mL}$)	5.8	5.4	CITOLOGÍA: Negativa para malignidad				
Linfocitos ($\times 10^3/\text{mL}$)	1.5	1.7	Macrófagos (%)	89			
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mL}$)	532	448	Linfocitos (%)	10			
Dímero D (mg/L)	1287	226	Neutrófilos (%)	1			
Autoinmunidad	Negativa		MICROBIOLOGÍA				
Precipitinas	Negativa		PCR de Influenza A, B y SARS-CoV2, BAAR, Cultivo de bacterias y Pneumocystis jiroveci	Negativo			

Tabla 1. Hallazgos en los análisis de sangre, lavado broncoalveolar y pruebas de diagnóstico microbiológico.

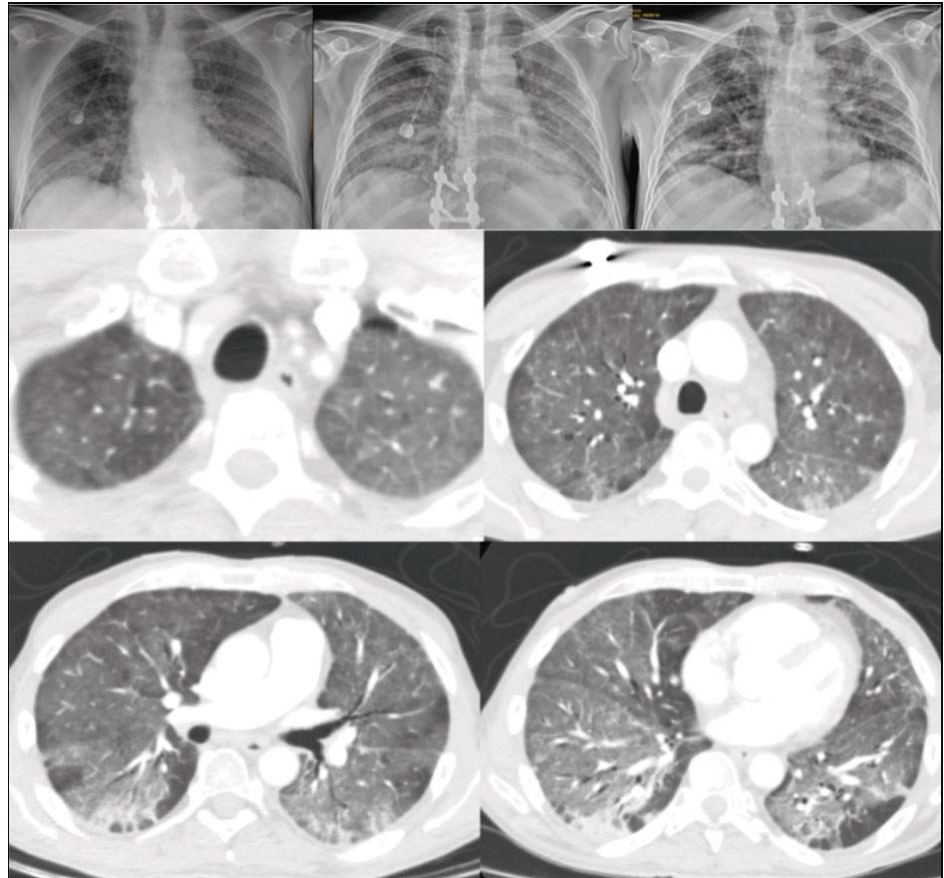


Fig. 1. Arriba, en orden cronológico de izquierda a derecha se presentan las radiografías tomadas los días primero, tercero y décimo noveno del ingreso. Abajo se presentan cortes de la TC realizada el primer día de ingreso.

en tratamiento con Dexametasona 12mg cada 24 horas, Trimetropin-Sulfametoxazol, Meropenem, Amikacina y heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas, se consiguió retirar OAF el sexto día de ingreso en la UCRI realizándose una broncoscopia el mismo día de su retirada. El lavado broncoalveolar mostró una clara linfocitosis y fue negativo para SARS-CoV2. Con los hallazgos del lavado broncoalveolar y considerando el antecedente de exposición a gemcitabina, el paciente fue dado de alta con diagnóstico clínico de neumonitis secundaria a la gemcitabina y tromboembolismo pulmonar.

DISCUSIÓN

La COVID-19, se ha convertido en el momento actual en el diagnóstico inicial a tener en cuenta en todo paciente con síntomas respiratorios e infiltrados pulmonares. Los hallazgos típicos de la TC en esta enfermedad son opacidades en vidrio esmerilado, predominantemente bilaterales y periféricas¹. Sin embargo, la probabilidad de que los hallazgos de la TC

representen COVID-19 depende en gran medida de la probabilidad de infección previa a la prueba, que a su vez se define por la prevalencia comunitaria de la infección. Cuando la prevalencia comunitaria de COVID-19 es baja, el valor predictivo positivo de la TC disminuye. Esto implica que con el uso de la TC de tórax puede haber gran cantidad de resultados falsos positivos².

Dada la presencia de anomalías en la TC de nuestro paciente, la probabilidad de que los resultados de la TC representasen COVID-19 dependía en gran medida de la probabilidad de infección previa a la prueba. A primeros de diciembre de 2020 la incidencia estaba en torno a 250 casos nuevos por día en Aragón. La probabilidad pre-prueba se modifica por factores individuales como el historial de exposición y la probabilidad de diagnósticos alternativos. En el caso que nos ocupa, a pesar de negar exposición conocida y encontrarnos en unos días donde la incidencia no era tan elevada como a principios de noviembre, consideramos que la primera opción diagnóstica era una infección

por SARS-CoV2. El cuadro de fiebre de 48 horas de evolución e inicio de disnea en los días posteriores habiendo estado en tratamiento anti-biótico, apoyaban esta hipótesis.

Los pacientes con cáncer están inmuno-deprimidos por la propia enfermedad maligna en sí, y el tratamiento quimioterápico. Por tanto, aunque no se tratase de un paciente neutropénico estaba en riesgo de sufrir complicaciones pulmonares, principalmente infecciosas. En este caso teniendo en cuenta la distribución difusa, homogénea y bilateral de los infiltrados, *Pneumocystis jiroveci* o una neumonía viral podrían ser la primera posibilidad diagnóstica. No obstante ante un cuadro de vidrio deslustrado difuso y homogéneo como el que nos ocupa no podemos olvidar otros procesos inflamatorios como la toxicidad farmacológica, neumonía intersticial no específica o neumonía eosinofílica (primarias o secundarias), neumonitis por hipersensibilidad aguda, daño pulmonar inducido por vapeo (EVALI) o enfermedad metastásica³. Con menor probabilidad podríamos haber considerado la neumonía intersticial aguda, excluida con la linfocitos del LBA y la favorable evolución del paciente, la neumonía intersticial descamativa, poco probable al haber dejado el tabaco hacia 7 años y con linfocitosis marcada en el LBA, el edema pulmonar cardiogénico, descartable al no presentar semiología de insuficiencia cardíaca, la proteinosis alveolar, no consistente con los hallazgos del LBA, la neumonía intersticial linfocítica, rara en ausencia de quistes y nodulillos centrolobulillares o la hemorragia alveolar, no consistente con la clínica del paciente y los hallazgos del LBA.

Inicialmente el paciente recibió tratamiento con corticoides y ceftriaxona considerando la posibilidad de COVID-19 y sobreinfección bacteriana. Ante el empeoramiento clínico y precisar OAF, considerando las comorbilidades del paciente se decidió ampliar cobertura antibiótica cubriendo fundamentalmente *Pneumocystis jiroveci* y la posible selección de flora resistente al haber recibido tratamiento antibiótico los días previos. Se decidió continuar el tratamiento corticoideo considerando la posibilidad de enfermedad inflamatoria o eosinofílica y a la espera de una tercera PCR de SARS-CoV2. No se inicio tratamiento con ganciclovir a la es-

pera de carga viral de CMV y serología que resultaron negativas.

Ante la buena evolución clínica del paciente y con los hallazgos del LBA se decidió suspender el tratamiento antibiótico y fue dado de alta con corticoides en pauta larga y descendente con el diagnóstico de posible neumonitis por gemcitabina y tromboembolismo pulmonar agudo.

La gemcitabina es un quimioterápico de uso frecuente en múltiples tipos de cáncer como puede ser páncreas, pulmón, mama o esófago. Se trata de un análogo de las pirimidinas que reemplaza a las citosinas durante la replicación del ADN induciendo

la apoptosis de las células tumorales⁴. La toxicidad por gemcitabina es relativamente rara con una incidencia del 0 al 5% para el grado III/IV de toxicidad en pacientes con tumores sólidos. Entre los factores que aumentan el riesgo de toxicidad inducido por gemcitabina encontramos la presencia de neumopatía o radioterapia previa y la combinación con otros fármacos tóxicos para el pulmón.

El mecanismo por el que produce toxicidad pulmonar es desconocido. Una posible hipótesis se deriva del conocimiento que disponemos de la Citarabina, otro análogo de las pirimidinas, que daña el endotelio capilar desencadenando edema intersticial y alveolar. Está descrito que la mayoría de los pacientes presentan la toxicidad tras el segundo ciclo y dentro de las primeras horas tras el mismo. Los síntomas más frecuentes son disnea, seguidos de fiebre e infiltrados pulmonares⁵.

El diagnóstico es por exclusión y mediante una combinación de síntomas y hallazgos radiológicos. Radiológicamente destacan infiltrados pulmonares bilaterales que típicamente muestran un patrón de neumonía intersticial no específica que responde al tratamiento con esteroides. El lavado broncoalveolar puede ayudar para descartar procesos infecciosos, malignos o eosinofílicos. Una intensa linfocitosis sugiere el diagnóstico de neumonitis por Gemcitabina en el contexto clínico adecuado, aunque se han descritos casos de neumonía eosinofílica inducida por Gemcitabina⁶. La biopsia de pulmón es el patrón de oro para su diagnóstico.

Notas Clínicas

Dado que se trata de un diagnóstico de exclusión y clínicamente indistinguible de una neumonía, muchos pacientes suelen recibir tratamiento antibiótico, y es ante la progresión y la sospecha clínica que se inicia tratamiento con corticoides. En el caso que nos ocupa el paciente ya había iniciado tratamiento esteroideo ante la sospecha de neumonía COVID-19 e insuficiencia respiratoria aguda.

Tras realizar una revisión de la bibliografía y una búsqueda en la web pneumotox.com, no encontramos datos de toxicidad pulmonar por Panrelumab, que sin embargo sí parece tener efectos beneficiosos en la Fibrosis pulmonar idiopática enlenteciendo la disminución de la FVC⁷.

CONCLUSIÓN

En los tiempos de pandemia actual, la interpretación de los infiltrados pulmonares en pacientes con un primer test microbiológico negativo para SARS-CoV2 puede suponer un reto diagnóstico, de tratamiento y de manejo a la hora de decidir la localización dentro del hospital y las medidas de aislamiento para evitar la infección nosocomial por COVID-19. Más aún cuando se trata de pacientes inmunodeprimidos.

El conocimiento de las características radiológicas de la COVID-19 y del resto de patologías que pueden coincidir con alguno de los hallazgos frecuentemente observados, nos ayudarán a centrar el diagnóstico teniendo en cuenta el contexto clínico de paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michaela Cellina, Marcello Orsi, et al. Chest computed tomography finding of COVID-19 pneumonia: pictorial essay with literature review. Japanese Journal of Radiology. 2020;38:1012-1012.
2. Maansi Parekh, Achala Donuru, et al. Review of the chest CT differential diagnosis of ground-glass opacities in the COVID Era. Radiology. 2020;297(3):E289-E302.
3. Arenas-Jiménez, et al. Cuando la neumonía no es COVID-19. Radiología. 2020;63(2):180-192.
4. N.Thalambedu and A.H.El-Habr. Gemcitabine induced pneumonitis: a case report and review of literatura. Journal of community hospital internal medicine perspectives. 2020;10(6):579-582.
5. Ullah K, O'Reilly A, Power DG, O'Connor TM. A case series of patients on chemotherapy with dyspnoea and pulmonary infiltrates. BMJ Case Rep 2013. doi:10.1136/bcr-2013-009105.
6. Barlési F, Villani P, Doddoli C, et al. Gemcitabine induced severe pulmonary toxicity. Fundam Clin Pharmacol. 2004;18:85-91.
7. Di Martino, E. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Pirfenidone, Nintedanib, and Pamrelumab for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Annals of Pharmacotherapy. 2020. doi:10.1177/1060028020964451