

Papel de la fibrinólisis en el tratamiento del distress respiratorio asociado a COVID-19

Rafael Bornstein Sánchez

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Central de Cruz Roja. Madrid

El curso clínico del síndrome respiratorio agudo severo asociado a coronavirus 2 (SARS-CoV-2) cumple en muchos pacientes con los criterios del síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), cuya evolución desfavorable conduce en última instancia rápidamente a la muerte. En los casos con desenlace fatal, la fisiopatología del SDRA se atribuye a una reacción hiperinmune que acrecienta el empeoramiento progresivo de la función pulmonar. El SARS-CoV-2 penetra en las células epiteliales alveolares a través del receptor de superficie ACE2 (también presente en enterocitos, células endoteliales y células arteriales de músculo liso). Durante la reacción inflamatoria hiperinmune, la activación del complemento da lugar a formación de C3a y C5a, capaces de reclutar linfocitos, macrófagos, monocitos y neutrófilos, responsables a su vez de la liberación local masiva de citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-8 e interferón- γ . Además, los leucocitos movilizados en el lugar de la lesión ejercen un potente efecto proinflamatorio que ocasiona un daño vasculo-endotelial extenso, de células epiteliales alveolares y trombosis microvascular.

Las implicaciones funcionales de la patogenia específica del SDRA contribuyen al empeoramiento progresivo del desequilibrio ventilación/perfusión y a la pérdida de la vasoconstricción hipóxica reactiva, con un marcado componente de trombosis microvascular intrapulmonar. Recientemente, se ha propuesto como mecanismo principal del distress respiratorio asociado a COVID-19 el daño endotelial alveolar masivo que conduce a un síndrome pulmonar progresivo con trombosis microvascular, sugiriéndose el acrónimo MicroCLOTS (*microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome*) como hipótesis fisiopatológica del SDRA atípico asociado a COVID-19. (1)

En concordancia con tal hipótesis, dos series de 'case-reports' publicadas en abril describen la respuesta a tratamiento fibrinolítico con tPA en pacientes COVID-19 positivos con SDRA en estadio crítico ventilados mecánicamente y niveles de D-dímero persistentemente elevados. En la serie del hospital Mount Sinai de Nueva York, (2) tres de cuatro pacientes respondieron rápidamente a una infusión de 50 mg de tPA durante 2 horas (seguido de 2mg/h más HNF concomitante), demostrándose una mejora significativa en la ventilación alveolar y la función respiratoria (*ratio* PaO₂/FiO₂); el cuarto paciente, tras una mejoría inicial similar, falleció súbitamente una hora después por trombosis biventricular (no detectable en el ecocardiograma pre-administración de tPA). En la segunda serie de la Universidad de Colorado en Denver, (3) dos de tres pacientes respondieron también tras completar una infusión de 25 mg de tPA durante 2 horas y 25 mg durante las 22 horas siguientes, seguida de HNF (10 UI/kg/h, rango TTPA entre 60 y 80 seg), con una rápida y significativa mejoría en la *ratio* PaO₂/FiO₂ (entre el 38% y el 100%); el tercer paciente, experimentó igualmente mejoría en la función respiratoria tras la infusión de tPA, falleciendo por fracaso multiorgánico tres días después. Ningún paciente tratado con tPA sufrió complicaciones hemorrágicas en estas series.

Los pacientes COVID-19 con insuficiencia respiratoria severa muestran un patrón anómalo de intercambio gaseoso compatible con ventilación de espacio muerto alveolar (regiones carentes de intercambio de gases a pesar de llegar aire inspirado) y shunt intrapulmonar (mezcla significativa de sangre no oxigenada con sangre oxigenada), anomalías tales que sugieren fuertemente la posibilidad de una afectación vascular pulmonar severa de instauración brusca

cuyo sustrato anatómico más probable sería el de una trombosis aguda microvascular diseminada a nivel intrapulmonar.

Durante la epidemia por SARS-CoV-1 de 2003, se analizaron en Singapur las necropsias de ocho pacientes con diagnóstico virológico confirmado. (4) En cuatro casos se detectaron tromboembolismos pulmonares en la inspección macroscópica; en uno de ellos se observaron también vegetaciones maránticas valvulares a nivel tricuspídeo, mitral y aórtico. En el examen microscópico, se observaron en todos ellos trombos organizados en ambos pulmones con oclusión de arterias pulmonares segmentarias. En dos de los casos se observó también trombosis venosa profunda así como trombos de fibrina intravasculares diseminados, con infartos en múltiples órganos. Otro estudio necrótico en 20 pacientes SARS-CoV-1 en Toronto demostró trombos de fibrina intravasculares asociados a infartos pulmonares (87%), así como daño endotelial vascular en vasos pulmonares de pequeño y mediano tamaño (73%) en la mayoría de los casos. (5)

Dada la prevalencia elevada de TEP en pacientes críticos COVID-19 sin existencia previa de factores clásicos de riesgo trombótico, la marcada elevación de D-dímero, la mortalidad reducida con el uso de heparina en pacientes con infección COVID-19 severa, (6) y los hallazgos de autopsia de numerosos microtrombos pulmonares en algunos casos, podrían en conjunto hacer pensar que la insuficiencia respiratoria refractaria en estos pacientes sea patogénicamente producida fundamentalmente por micro/macrotrombosis pulmonar extensa (y no tanto por un daño primario infeccioso/inflamatorio). En neumonía por COVID-19, la trombosis pulmonar puede jugar un papel directo y significativo en el desarrollo de anomalías del intercambio gaseoso y fallo multiorgánico. La preservación de la función pulmonar durante la fase precoz de la infección por COVID-19 en pacientes con opacidad bilateral radiológica del espacio aéreo, sugiere que los infiltrados pulmonares pudieran representar áreas de infarto y hemorragia pulmonar.

La administración sistémica de tPA estaría así potencialmente justificada en pacientes críticos con fallo respiratorio refractario asociado a COVID-19. En estos casos, el tratamiento fibrinolítico puede tener un impacto fisiológico inmediato, con mejoría significativa en la ventilación alveolar, la oxigenación y el shock. La fibrinólisis mejoraría la ventilación alveolar restaurando el flujo sanguíneo en regiones previamente ocluidas. Esta redistribución reduciría el flujo de vasos dilatados, disminuyendo la fracción shunt y mejorando la oxigenación.

La fibrinólisis también está siendo contemplada como una opción terapéutica del STEMI en pacientes COVID-19. (7)

En definitiva, la fisiopatología del fallo respiratorio severo por COVID-19 podría explicarse en parte por una disfunción endotelial vascular y microtrombosis pulmonar, potencialmente responsiva a tratamiento fibrinolítico con tPA. Esta opción terapéutica, bajo indicación de uso compasivo (fuera de indicación de FT), debería ser considerada con atención en el manejo de pacientes críticos COVID-19 con fallo respiratorio severo refractario que requiera soporte intensivo. Dado el pronóstico sombrío de esta condición, el uso compasivo de tPA en pacientes COVID-19 en situación crítica no responsiva a ventilación mecánica y/o heparina constituye una alternativa de tratamiento que estamos obligados a ponderar. Dicha opción terapéutica podría ser decisiva en una proporción de pacientes con infección COVID-19 severa y SDRA refractario sin alternativa de tratamiento disponible.

Referencias

- 1.- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020 (Epub ahead of print).
- 2.- Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T, et al. COVID-19 Critical Illness Pathophysiology Driven by Diffuse Pulmonary Thrombi and Pulmonary Endothelial Dysfunction Responsive to Thrombolysis. *MedRxiv.* 2020 (<https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20057125>)
- 3.- Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J Thromb Haemost.* 2020 (doi:10.1111/JTH.14828).
- 4.- Chong PY, Chui P, Linget AE, et al. Analysis of Deaths During the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Epidemic in Singapore. *Arch Pathol Lab Med.* 2004 (128):195-204.
- 5.- Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, et al. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Modern Pathol.* 2005 (18):1–10.
- 6.- Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 (<https://doi.org/10.1111/jth.14817>)
- 7.- Baumbach A, Stefanini G, Kyriakakis C. STEMI management in the context of Covid-19. <https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Zoom-on/COVID-19/PCR-Spotlight/STEMI-management/Thrombolysis> (Webinar 13/04/2020).