



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

REPORTE DE CASO

Hipercapnia refractaria en paciente con síndrome de obesidad-hipoventilación maligno y COVID-19. Reporte de caso y propuesta de manejo



Holmes Algarin-Lara^{a,b,*}, Elber Osorio-Rodríguez^{a,b}, Jhonny Patiño-Patiño^{a,b}, Juan Solano-Ropero^{a,b} y Rómulo Rodado-Villa^{b,c}

^a Departamento de Medicina Intensiva, Camino Distrital Adelita de Char, Mired IPS, Barranquilla, Colombia

^b Grupo de Medicina Intensiva y Cuidados Integrales (GRIMICI), Mired IPS, Barranquilla, Colombia

^c Departamento de Anestesiología y reanimación, Camino Distrital Adelita de Char, Mired IPS, Barranquilla, Colombia

Recibido el 2 de febrero de 2021; aceptado el 20 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 22 de diciembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Síndrome de
obesidad-
hipoventilación;
Síndrome de
Pickwick;
SARS-CoV-2;
Ventilación invasiva

Resumen El síndrome de obesidad-hipoventilación asociado a la COVID-19 conduce rápidamente a la insuficiencia respiratoria aguda severa con la necesidad de ventilación mecánica invasiva, convirtiéndose en un reto terapéutico hacia el personal del cuidado intensivo debido a la ausencia de estrategias ventilatorias. A continuación se expone el caso de un paciente masculino de 51 años con antecedentes de síndrome de Pickwick que presentó neumonía grave por SARS-CoV-2, el cual progresa tempranamente a un síndrome de dificultad respiratoria aguda grave requiriendo soporte mecánico ventilatorio invasivo con presión positiva y la necesidad de soporte vasoactivo, cursando además con un síndrome de obesidad-hipoventilación de fenotipo maligno. En base a lo anterior se realiza una propuesta de manejo clínico institucional basado en la literatura científica actual del síndrome de obesidad-hipoventilación y neumonía grave secundario a SARS-CoV-2. A pesar de la alta mortalidad relacionada con la COVID-19 y la dificultad presentada durante la ventilación mecánica invasiva, el desenlace final del paciente fue favorable.

© 2021 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: holmesalgarin@hotmail.com (H. Algarin-Lara).

KEYWORDS

Obesity-hypoventilation syndrome;
Pickwickian syndrome;
SARS-CoV-2;
Invasive ventilation

Refractory hypercapnia in a patient with malignant obesity-hypoventilation syndrome and COVID-19. A case report and management proposal

Abstract Obesity-hypoventilation syndrome associated with COVID-19 rapidly leads to severe acute respiratory failure with the need for invasive mechanical ventilation, becoming a therapeutic challenge for intensive care personnel due to the absence of ventilatory strategies. The following is the case of a 51-year-old male patient with a history of Pickwickian syndrome who presented with severe SARS-CoV-2 pneumonia, which progressed early to severe acute respiratory distress syndrome requiring invasive mechanical ventilatory support with positive pressure, and the need for vasoactive support, also presenting with a malignant phenotype obesity-hypoventilation syndrome. Based on the above, we make a clinical management proposal based on the current scientific literature on obesity-hypoventilation syndrome and severe pneumonia secondary to SARS-CoV-2. Despite the high mortality related to COVID-19 and the difficulty presented during invasive mechanical ventilation, the patient's outcome was favourable.

© 2021 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Durante la pandemia por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), la obesidad ha sido considerada un problema de salud pública global y agravante de patologías respiratorias¹. Esto favorece a un aumento de 3 veces la presencia de enfermedad grave en pacientes con COVID-19 y un incremento en las tasas de morbilidad en pacientes críticamente enfermos dentro de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)². Dentro de la obesidad, el síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH) o síndrome de Pickwick, es una de las patologías que afectan la dinámica respiratoria³. Además, conlleva mayores dificultades en el manejo (hipoventilación, requerimiento de intubación orotraqueal y retiro de soporte ventilatorio mecánico invasivo) lo que prolonga la estancia hospitalaria⁴.

A continuación, se presenta un caso de SOH que progresa a un fenotipo maligno secundario a neumonía grave por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Además, se realiza una propuesta de manejo clínico institucional basado en la literatura científica actual de estas entidades.

Presentación de caso

Paciente masculino de 51 años, con antecedentes de SOH y alergia a corticoides; ingresa al servicio de urgencias con cuadro clínico de 6 días de evolución caracterizado por tos seca no productiva, disgeusia y disnea en reposo grado 3 según la modified Medical Research Council (mMRC). Al examen físico presentó obesidad tipo III según la Organización Mundial de la Salud con índice de masa corporal de 46 kg/m², Glasgow (15/15), cifras tensionales en 144/75 mmHg, frecuencia cardíaca de 87 latidos/min, frecuencia respiratoria de 25 respiraciones/min y saturación de oxígeno de pulso (SpO₂) en 74% al aire ambiente, por lo que requirió soporte de oxígeno suplementario por máscara de no reinhalación con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) a 15 L/min, mejorando SpO₂ a 94%. Ante riesgo de claudicación respiratoria,

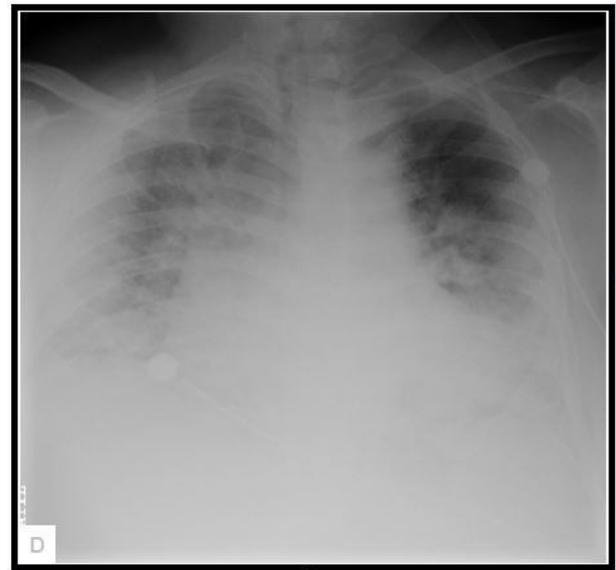


Figura 1 Radiografía de tórax.

Se evidencia cambios bronquíticos pulmonares, radiodensidad basal bilateral de aspecto inflamatorio probablemente infeccioso por SARS-CoV 2 debido a contexto epidemiológico actual.

deterioro hemodinámico y presencia de SOH de fenotipo maligno por Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) > 2 puntos, se decidió el traslado a la UCI.

En la radiografía de tórax inicial se evidenció infiltrados alveolares intersticiales difusos bilaterales (fig. 1), sugyente de infección por SARS-CoV-2, confirmada 48 h después con prueba de RT-PCR. Los paraclínicos reportaron aumento de marcadores pronósticos, leucocitosis y linfopenia (tabla 1). Debido a estos hallazgos y al riesgo de coinfección bacteriana (CURB-65 2 puntos) se inició terapia antibiótica empírica intravenosa con un macrólido y una cefalosporina de cuarta generación.

Después de 20 h, comienza con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave según consenso de Berlín

Tabla 1 Evolución hemática, gasométrica y ventilatoria durante la estancia en UCI

Días de hospitalización	Parámetros hemáticos, gasométricos y monitorización ventilatoria														
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10	Día 11	Día 12	Día 13	Día 14	Día 15
Dímero D (ng/mL)	2000	-	-	1875		387	-	-	425,1	-	525	498,1	-	-	312,5
Ferritina (ng/mL)	998,2	-	-	1098,1		>2000	-	-	1503	-	528,31	786,9	-	-	573,1
LDH	416,2	-	-	406,1		386,6	-	-	225,2	-	274,1	250,4	-	-	198,2
Leucocitos ($10^3/mm^3$)	7,19	7,46	8,19	7,83	7,53	7,06	10,60	11,3	14,50	13	13,30	15,30	13,40	12,1	10,90
Linfocitos (%)	23,40	23,6	19,20	7,15	11,10	19,20	7,72	6,20	3,93	9,99	6,05	5,06	5,81	7,22	12,10
Hemoglobina (g/dl)	13,60	13,70	13	13	13,1	17,10	12,40	12,70	12,80	13	12,70	12,30	11,90	11,90	12
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	194	232	283	307	290	284	376	377	379	296	248	220	222	229	223
Bilirrubina total (mg/dl)	0,50	-	-	0,62		0,71	-	-	0,63	-	0,4	0,34	-	-	0,21
ALT (U/L)	23,2	-	-	71,6		67,1	-	-	54,8	-	58,1	46,5	-	-	28,6
AST (U/L)	18,7	-	-	53,1		41,3	-	-	32,9	-	37,6	30,4	-	-	19,2
Creatinina (mg/dl)	0,68	0,67	0,75	0,93	0,91	0,83	0,82	0,81	0,62	0,65	0,65	0,68	0,63	0,67	0,60
BUN (mg/dl)	8,06	8,62	12,74	20,22	19,54	29,56	29	29,30	31	31	24,74	19	17,2	16,1	18,18
PaO ₂ (mmHg)	66,9	91,5	68,6	62,6	189,7	102,9	132,9	202	137,4	150,1	165,8	223,5	109	98	91,2
PaCO ₂ (mmHg)	41	42	48,6	39,9	47,7	50	45	53	52,9	54,3	47,4	51,8	50,2	48,2	45,1
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	88,6	91,5	68,6	62,6	189,7	113	132,9	202	195,7	250	275	447	363,3	326,6	304
PEEP (cmH ₂ O)	-	12	12	14	14	14	16	16	13	13	11	8	-	-	-
FiO ₂ (L/min)	15	15	15	15	15	12	15	15	10	9	8	7	6	4	3

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; LDH: lactato deshidrogenasa; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; PaO₂: presión parcial de oxígeno; PaO₂/FiO₂: presión parcial de oxígeno/Fracción inspirada de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración.

con cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$, por lo cual se procede a proteger la vía aérea a través de ventilación mecánica invasiva (VMI) con presión positiva. Se consideró una vía aérea difícil debido a la presencia de factores asociados como: cuello corto, circunferencia de cuello $> 40 \text{ cm}$, pobre protrusión mandibular y distancia tiromentoniana $< 7 \text{ cm}$. De igual manera se tomó muestra de cultivo por aspirado de secreción bronquial.

A pesar de tener VMI, con niveles elevados de presión positiva al final de la espiración (PEEP) $> 15 \text{ cmH}_2\text{O}$, presión de conducción $< 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ y FiO_2 a 15 L/min , persistió con un trastorno significativo de la oxigenación con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$ e hipercapnia $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ (tabla 1). Por otro lado, el paciente presentó hipotensión arterial sistémica, oliguria ($< 0,5 \text{ cc/kg/h}$) por lo que requirió soporte inotrópico positivo y la necesidad de diuréticos de asa a dosis baja. Se solicitó ecocardiografía Doppler transtorácica que reportó signos indirectos de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) grupo 3 según la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea Respiratoria.

En el cultivo de secreción bronquial, se reportó el aislamiento microbiológico de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, escalonando la terapia antibiótica a vancomicina y meropenem por riesgo a *Pseudomonas aeruginosa*. Al quinto día, persistió con niveles elevados de PEEP $> 15 \text{ cmH}_2\text{O}$, FiO_2 a 15 L/min y deterioro respiratorio por hipercapnia no permisiva ($\text{PaCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$), por lo que se ajustó relación inspiración/espiración con mejoría 48 h después de su dinámica respiratoria por PaCO_2 ($45\text{-}50 \text{ mmHg}$) y aumento de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150 \text{ mmHg}$. De igual manera se disminuyó progresivamente la PEEP $< 13 \text{ cmH}_2\text{O}$, $\text{FiO}_2 < 10 \text{ L/min}$, así como el retiro de soporte inotrópico y mejoría de función renal. Tres días después, se inicia el proceso de destete ventilatorio efectuado exitosamente.

Finalmente, evolucionó a un síndrome confusional agudo de tipo hiperactivo de etiología múltiple según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5 (DSM-V) por lo que se inició haloperidol por horario con adecuada adherencia clínica. Ante buen progreso clínico y una dinámica ventilatoria espontánea con venturi a 6 L/min , se obtuvo una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300 \text{ mmHg}$ y PaCO_2 entre 40 y 45 mmHg , por lo que se decidió traslado a sala de hospitalización general y egreso hospitalario 12 días después.

Discusión

Según la Sociedad Americana de Tórax el SOH se describe como la presencia de obesidad (índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), trastornos respiratorios del sueño e hipercapnia diurna despierto (PaCO_2 en reposo $\geq 45 \text{ mmHg}$ a nivel del mar) en ausencia de patología que explique la hipoventilación³. Por otro lado, su fenotipo maligno se caracteriza por la presencia de SOFA ≥ 2 puntos⁵. Aunque se desconoce la prevalencia global, se ha relacionado con aumento de la tasa de morbimortalidad y la necesidad de hospitalización en UCI⁴.

En nuestro caso, la coexistencia del SOH maligno y la COVID-19 delimitó un curso clínico de gravedad, lo que culminó en la insuficiencia respiratoria aguda tipo ii, necesidad de VMI con niveles de PEEP $> 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ y FiO_2 a 15 L/min , e hipercapnia no permisiva con $\text{PaCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$.

Problemática similar a lo reportado por Huang et al. donde los niveles de PaCO_2 permanecieron elevados a pesar de ajustes en la terapia de oxigenación¹. Esto se explica por la poca capacidad de volumen pulmonar, responsable de la hipoventilación alveolar y la disminución de la sensibilidad de los quimiorreceptores de PaCO_2 , ocasionando retención y problemas en su eliminación².

En pacientes con SDRA sometidos a VMI, la hipercapnia genera un aumento del cortocircuito pulmonar, creando zonas de West 3, así como vasoconstricción capilar pulmonar e incremento de la poscarga del ventrículo derecho, lo que favorece a la presencia de HAP y cor pulmonale agudo, presente en el 50% de los pacientes con SOH². De igual manera, la hipercapnia aumenta el riesgo de disfunción diafragmática y el tiempo de destete ventilatorio como se evidenció en este caso⁶.

En nuestro paciente se evidenció la existencia de cor pulmonale agudo, el cual pudo estar asociado a SOH o desencadenado por los altos niveles de PEEP $> 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ ², coinfección bacteriana en el tracto respiratorio inferior e hipercapnia refractaria. Estas condiciones clínicas favorecieron el requerimiento de uso de soporte inotrópico positivo progresando a un SOH de fenotipo maligno, por lo que se estableció una situación poco caracterizada y potencialmente fatal. La relación entre la presencia de HAP y COVID-19 aún no está clara, sin embargo, en los pacientes con HAP severa se evidencia una disminución en la expresión de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2, lo que podría explicar la baja mortalidad de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, como se presentó en nuestro caso⁷. Además, el fenómeno conocido como «paradoja de la obesidad», en pacientes con SDRA y VMI aumenta la morbilidad, pero parece proteger contra la mortalidad⁶.

En pacientes con hipercapnia ($\text{PaCO}_2 \geq 50 \text{ mmHg}$), Nin et al. observaron un aumento en la disfunción renal, cardiovascular, así como una menor $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ y un incremento significativo de la mortalidad en UCI (62,5%; $n = 1899$)⁸. Estos hallazgos son compatibles con lo reportado por Tiruvoipati et al. donde se observó un aumento significativo en la mortalidad en los pacientes que desarrollaron acidosis hipercápnica ($\text{pH} < 7,35$ y $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) en las primeras 24 h de la ventilación mecánica, comparados con aquellos con normocapnia y pH normal ($\text{pH} 7,35\text{-}7,45$ y $\text{PaCO}_2 35\text{-}45 \text{ mmHg}$)⁹.

Según lo reportado por Yang et al. la hipercapnia se asocia a mayor gravedad en pacientes con neumonía grave por COVID-19, así como el aumento en la necesidad de VMI¹⁰. Esto es debido a que durante el SDRA y el estado protrombótico secundario a la COVID-19 se afectan las células endoteliales alveolares, lo cual provoca mayor derivación de CO_2 y aumento en las especies reactivas de oxígeno⁸. Esto favorece la lesión pulmonar, reducción en los procesos de reparación celular y suprime las respuestas inmunitarias innatas como adaptativas, lo que intensifica la susceptibilidad a procesos infecciosos coexistentes⁹.

Propuesta de manejo

El abordaje ventilatorio del SOH maligno durante la COVID-19 es poco evidenciado en la literatura actual, lo que lleva

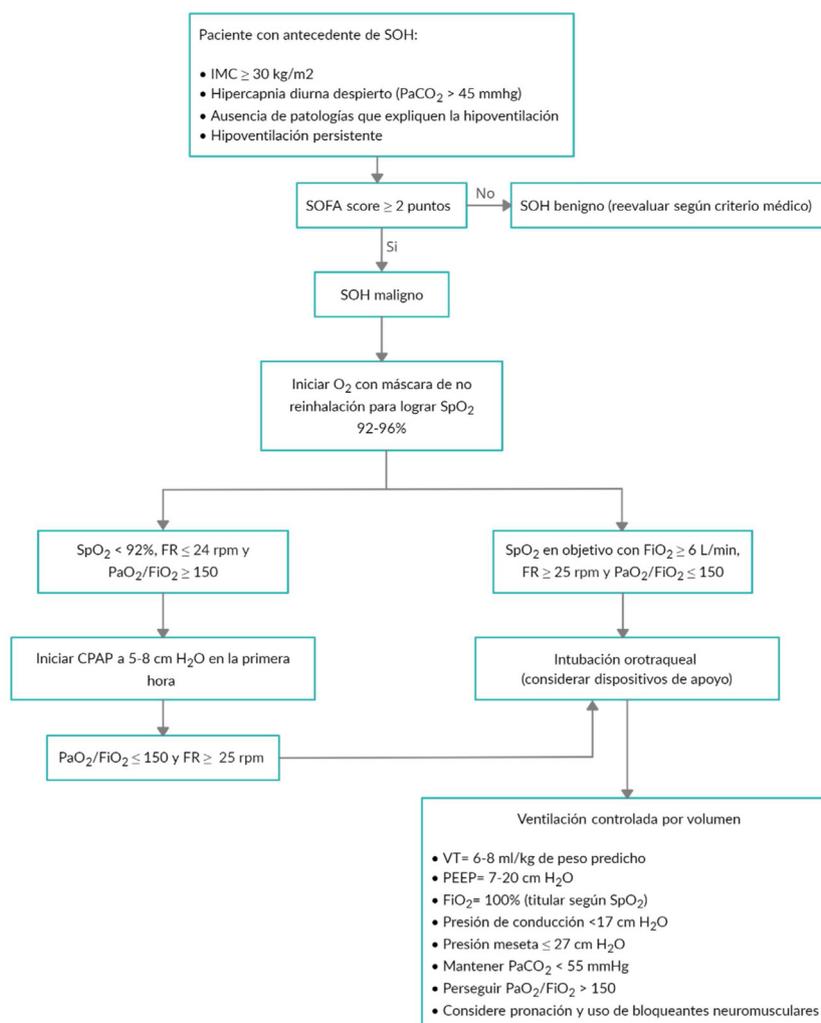


Figura 2 Algoritmo de manejo para la insuficiencia respiratoria aguda en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y el síndrome de obesidad-hipoventilación maligno.

CPAP: presión positiva continua en la vía respiratoria; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; IMC: índice de masa corporal; O_2 : oxígeno; $PaCO_2$: presión parcial de dióxido de carbono; rpm: respiraciones por minuto; PaO_2/FiO_2 : presión parcial de oxígeno/Fracción inspirada de oxígeno; PEEP: Presión positiva al final de la espiración; SARS-CoV-2; infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; SOH: síndrome de obesidad-hipoventilación; SpO_2 : saturación de oxígeno de pulso; VT: Volumen corriente.

a la necesidad de diseñar este algoritmo de manejo (fig. 2). En primer lugar, en pacientes con SOH que ingresan a la UCI se debe valorar la estrategia de evaluación en falla multiorgánica a través del puntaje SOFA⁵. Si el paciente cumple con 2 o más puntos se considera que cursa con disfunción orgánica y SOH maligno. Marik et al. observaron que un 75-86% de los pacientes con SOH maligno admitidos en la UCI son diagnosticados erróneamente, lo que dificulta recibir una ventilación adecuada⁵.

El manejo inicial consiste en mejorar la ventilación alveolar y la permeabilidad de las vías respiratorias⁸. Se recomienda el uso de oxígeno por máscara de no reinhalación para mantener SpO_2 (92-96%). En pacientes clínicamente estables, $PaCO_2 < 55$ mmHg y $SpO_2 < 92\%$, el tratamiento de elección consiste en la aplicación de presión positiva continua en las vías respiratorias^{3,5}. Si la respuesta clínica no es favorable se debe proceder a proteger la vía aérea con intubación orotraqueal. Se propone utilizar

ventilación mecánica protectora en modo controlado por volumen, con el objetivo de obtener una mejor oxigenación y responder ante los retos ventilatorios que se presenten durante su utilización (fig. 2).

Conclusiones

La coexistencia del SOH maligno, hipercapnia no permisiva y la COVID-19 puede delimitar un curso clínico de gravedad en pacientes críticamente enfermos. Por lo tanto, uno de los pilares de manejo incluye el uso de distintas terapias de oxigenación, con la finalidad de proporcionar un adecuado soporte respiratorio y mejorar el intercambio de gases. Es imperativo establecer y hacer uso de protocolos de atención institucionales, como se planteó en este manuscrito con el objetivo de responder ante los retos clínicos y así impactar en una evolución positiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Huang J-F, Wang X-B, Zheng KI, Liu W-Y, Chen J-J, George J, et al. Letter to the Editor: Obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. *Metabolism* [Internet]. 2020 Jul;108:154249, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154249>.
2. Athayde RAB, Oliveira Filho JRB, Lorenzi Filho G, Genta PR. Obesity hypoventilation syndrome: a current review. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2018;44:510–8, <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000332>.
3. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019;200:e6–24, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201905-1071ST>.
4. Rubio Herrera MA, Bretón Lesmes I. Obesidad en tiempos de COVID-19. Un desafío de salud global. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2020.10.001>.
5. Marik PE, Desai H. Characteristics of patients with the “malignant obesity hypoventilation syndrome” admitted to an ICU. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2013;28:124–30, <http://dx.doi.org/10.1177/0885066612444261>.
6. De Jong A, Wrigge H, Hedenstierna G, Gattinoni L, Chiumello D, Frat J-P, et al. How to ventilate obese patients in the ICU. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46:2423–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06286-x>.
7. Nuچه J, Pérez-Olivares C, Segura de la Cal T, Jiménez López-Guarch C, Arribas Ynsaurriaga F, Escribano Subías P. Curso clínico de la COVID-19 en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2020;73:775–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.028>.
8. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017;43:200–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4611-1>.
9. Tiruvoipati R, Pilcher D, Buscher H, Botha J, Bailey M. Effects of hypercapnia and hypercapnic acidosis on hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* [Internet]. 2017;45:e649–56, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002332>.
10. Yang X, Cai S, Luo Y, Zhu F, Hu M, Zhao Y, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* [Internet]. 2020 May 18, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004447>. Publish Ah.