



TRATAMIENTO
DEL ENFERMO CRÍTICO DE
COVID-19

PROPUESTA

Feldman Sara (1), Camal Ruggieri Iván N. (1), Cícero Andrés M.,
Ceccarelli Eduardo A., Lombardia Esteban

La presente revisión proviene del análisis de la literatura científica disponible, de la opinión de expertos y del estudio de la enfermedad. **Es una propuesta, no un protocolo de tratamiento.** La aplicación de cualquier procedimiento aquí descrito deberá ser realizada por un profesional de la medicina con la evaluación y consideración de cada caso y bajo su entera responsabilidad.

TRATAMIENTO DEL ENFERMO CRÍTICO DE COVID-19

Síndrome Agudo Covid-19

Con el advenimiento de la actual pandemia de COVID-19, se han puesto en evidencia las limitaciones de los sistemas de salud mundiales y especialmente la incapacidad de los mismos para reaccionar y abordar la enfermedad desde una óptica diferente, haciendo uso de los recursos que cada país tiene a la mano. Al presente, los protocolos de tratamiento de la enfermedad en Argentina siguen recomendado el uso de la hidroxiclороquina y azitromicina cuando las evidencias mundiales de la incapacidad de estas drogas para combatir la enfermedad son evidentes.

El virus SARS-CoV-2 da cuentas de la generación de una amplia variedad de síntomas. Tal como hemos descrito en las revisiones anteriores (<http://hdl.handle.net/2133/18015> - <http://hdl.handle.net/2133/18016>) los sistemas de salud necesitan actualizarse para lograr efectividad en tratamientos y resultados acordes con las crisis que enfrenta. La sintomatología característica de la enfermedad es claramente más amplia y diferente al simple dolor de garganta, fiebre y tos. Este virus ocasiona efectos muy diversos en las personas infectadas, pasando desde casos asintomático (más del 80%) hasta síntomas distintos a los caracterizados inicialmente. Este hallazgo permite suponer que la diversidad de síntomas y manifestaciones está íntimamente relacionada con mecanismos aún desconocidos del sistema inmunológico que dependen de cada persona. Es así que sólo alrededor de un 20% manifiesta algún síntoma y de los enfermos la mitad llega a estados de gravedad.

Las enfermedades virales pueden prevenirse mediante el uso de vacunas o combatirse mediante drogas antivirales. Desde la aparición de esta enfermedad se ha intentado desesperadamente encontrar estas alternativas, pero aún no están disponibles. Sin embargo, el análisis científico de los casos graves ha permitido reconocer una chance a esta lucha. El COVID-19 al igual que otras enfermedades virales no es la causa directa de la mortalidad asociada a dicha enfermedad. Existen evidencias muy sólidas que permiten suponer que este virus desencadena en los casos de gravedad el **Síndrome Agudo COVID-19** que tiene particularidades similares al síndrome macrófágico y antifosfolípido característico de otras enfermedades, pero que no necesariamente se desencadenan de la misma manera ni involucran los mismos efectos.

El **Síndrome Agudo COVID-19** parece caracterizarse por la inducción descontrolada del sistema inmunológico e íntimamente vinculado al proceso de coagulación. Este síndrome se distingue por la presencia de **trombosis microvascular generalizada** acompañada de **inflamación pulmonar y neumonía**. Estas últimas, además del efecto local del virus, probablemente se originan por hipoperfusión, generando profundos daños en los tejidos, edema e impedimentos de la llegada de fármacos.

Los problemas de coagulación sanguínea son problemas recurrentes en pacientes críticos y en general de mal pronóstico. La relación entre el proceso inflamatorio y la hemostasis puede derivar en trombosis o en hemorragias, y este desarrollo depende de las características de cada enfermedad.

En el caso del COVID-19, es lógico pensar que la inflamación es un proceso generalizado y que impacta en muchos órganos, aunque con mayor intensidad sintomatológica en los pulmones. Estas manifestaciones asociadas a las infecciones virales que, en otros casos como el Dengue o la Fiebre Hemorrágica Argentina, se manifiestan de manera distinta (caracterizadas por hemorragias) no sólo ponen de manifiesto que el sistema inmunológico se encuentra hiperactivado sino que además, como patrón común, existe un estrecho involucramiento con el sistema de coagulación.

Dado que el COVID-19 posee una tasa de mortalidad relativamente elevada y un índice de propagación muy alto, existe la oportunidad de estudiar tratamientos ya no relacionados a eliminar la infección sino a controlar el sistema inmunológico y hematológico para evitar que los pacientes en estados 1 y 2 se agraven y mueran.

Focalizar los esfuerzos en controlar la sintomatología de esta enfermedad puede claramente reducir significativamente la mortalidad.

COVID-19 posee un patrón de evolución rápida. Poder diagnosticar la enfermedad de manera temprana y adoptar un protocolo de tratamiento del **Síndrome Agudo COVID-19** mediante medicación convencional puede ser parte importante de la solución a esta pandemia.

El personal médico debe para ello ser rápidamente capacitado en este abordaje. **Los médicos deben diferenciar los procedimientos dirigidos a contener los síntomas responsables de la mortalidad por SARS-CoV-2 con aquellos que buscan combatir el virus.** Aquí se plantea una estrategia diferente. Una vez alcanzado el Estadio 2, el abordaje de la enfermedad debe dirigirse a reducir rápidamente la inflamación y la alteración de la coagulación generalizada y no a evitar la replicación viral, ya que cuando este **Síndrome Agudo COVID-19** se manifiesta, el sistema inmunológico ya generó los recursos antivirales necesarios y por ello la ayuda farmacológica debe orientarse al control y equilibrio del sistema de defensa y hematológico.

En publicaciones anteriores hemos mencionado que marcadores bioquímicos como la **Ferritina** y **Proteína C Reactiva** se encontraban aumentadas en pacientes que evoluciona a estadios de gravedad. También, el **Dímero D** elevado se vincula a un mal pronóstico de la enfermedad. Dado que el dímero D se produce como efecto tardío del sistema de coagulación, en el cual los microcoágulos se destruyen por descomposición de la fibrina, es que la medición de dímero D es un marcador clave de la enfermedad aguda aunque también es tardío. Valores elevados de dímero D indican que la coagulación ya se produjo y el sistema intenta eliminar los microtrombos. Una de las señales que dispara la remoción de trombos es la detención o estancamiento flujo sanguíneo a nivel microvascular. El tratamiento del estadio 3 (Síndrome Agudo COVID-19) debe ser capaz de determinar rápidamente la presencia de microtrombos y evitar que estos se sigan produciendo, deteniendo así el enorme daño generalizado que produce.

ETAPAS DE LA ENFERMEDAD Y DIAGNÓSTICO

TABLA 1

1
ESTADIO

2
ESTADIO

ESTADIO DE ALERTA FINAL ESTADIO 2

3
ESTADIO

<p>CARACTERÍSTICAS</p>	<p>Malestar general, tos seca, fiebre, conjuntivitis, dolor muscular, vómitos, diarrea, pérdida del olfato y el gusto.</p>	<p>Neumonía, tos, fiebre, hipoxia, estado mental alterado, miocarditis.</p>	<p>Hipoxia considerable.</p>	<p>Distrés respiratorio agudo y síndrome de hiperinflamación sistémica.</p>
<p>DIAGNÓSTICO Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS</p>	<p>PCR de hisopado nasofaríngeo; IgG e IgM de SARS-CoV-2; Rx de tórax alterada Linfopenia y Neutrofilia en algunos casos.</p>	<p>PCR de hisopado, materia fecal o esputo Rx de tórax o tomografía computarizada con infiltrados bilaterales Linfopenia.</p>	<p>INCREMENTO DE 2 O 3 DET. SUCESIVAS DE FERRITINA Y PROTEÍNA C REACTIVA CONSECUTIVA CADA 8 hs Medidas elevadas de IL-6 y Dímero D.</p>	<p>Ferritina, Proteína C reactiva, Dímero D todos significativamente elevados Biomarcadores de inflamación: Interleuquina (IL) IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1-α, factor de necrosis tumoral α. Si IL-6 no puede determinarse, es aceptable la proteína C reactiva, dado que hay una buena correlación entre ellos.</p>



TRATAMIENTO




Sugerimos las siguientes acciones a aplicar sobre pacientes que presenten **fiebre** como único síntoma. El objetivo es maximizar las acciones preventivas, el diagnóstico rápido y la aplicación sin demoras del tratamiento apropiado. Estas acciones también pueden utilizarse en pacientes que muestren otros síntomas variados.

El rápido diagnóstico por PCR de saliva y esputo son claves para iniciar el control de marcadores bioquímicos. Ante la sola sospecha de estar frente a un caso de COVID o ante cualquier síntoma del estadio 2 con PCR negativa, se tienen que comenzar a medir los marcadores indicados. Se sugieren determinaciones de **Dímero D, Proteína C Reactiva, Plaquetas y Ferritina cada 6 hs**. Medidas elevadas de Dímero D y Ferritina pueden relacionarse directamente con casos graves y el tratamiento no debe demorarse.

PASOS

- 01 Fiebre.
- 02 Diagnóstico molecular positivo (PCR de esputo y saliva) ó síntomas característicos del Estadio 2.
- 03 Seguimiento de marcadores bioquímicos.
- 04 Tratamiento.

VALORES DE REFERENCIA DE MARCADORES

			
FERRITINA	Hasta 350 ng/mL.	350 - 500 ng/mL.	> 500 ng/mL.
DÍMERO D	Hasta 100 ng/mL.	Entre 100 y 500. Un incremento es más indicativo que el valor absoluto.	Valores superiores a 500 ng/ml sugieren fuertemente coagulación intravascular diseminada.
PROTEÍNA C REACTIVA	Hasta 2 mg/L en personas normales. Entre 3 y 10 mg/L en patologías leves.	10 - 40 mg/L.	> 40 mg/L.
PLAQUETAS	Valor normal 150.000 y 450.000 por micro litro.	Disminuida.	Disminuida.
LINFOPENIA	Sí.	Sí.	Sí.

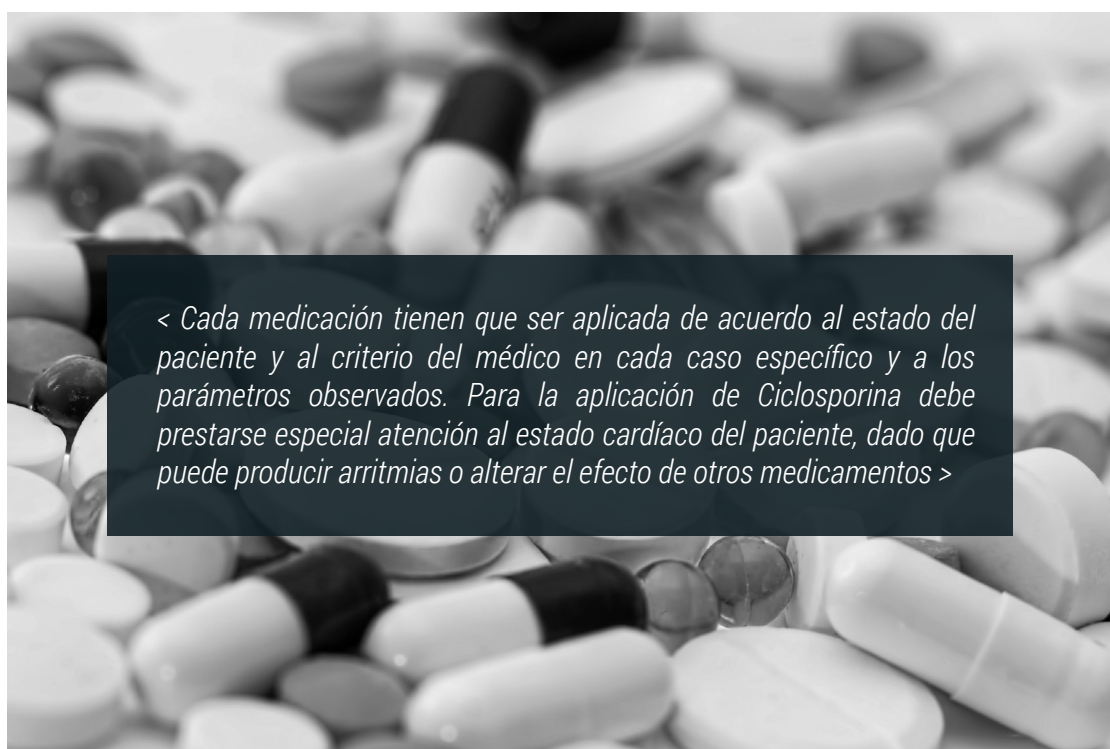
Se ha relacionado el incremento de valores de dímero D con niveles elevados de **IL-6**. Es clara la relación entre el proceso de coagulación y la hiperestimulación del sistema inmunológico. Por esta razón, este manuscrito propone un tratamiento que intenta controlar de manera simultánea ambos procesos. La medicación debe ser suministrada de modo que ambos procesos encuentren el equilibrio rápidamente y no de modo separado. Es así que la administración de **pulsos de corticoides y heparina de bajo peso molecular** deben administrarse de manera conjunta puesto que, de lo contrario, los efectos buscados podrían no alcanzarse. Si bien los corticoides son considerados pro virales, en este caso, debemos discriminar el efecto buscado. Los corticoides intentan aquí reducir la inflamación y contener la neumonía de un proceso de infección que ya ocurrió. La administración de corticoides sin heparina no podría controlar la sintomatología de gravedad. En la Tabla 2 se sugieren medidas para el tratamiento del paciente en estado crítico o que posee indicadores que señalan que su estado empeorará entrando en la Fase 3 de la enfermedad. Las propuestas de tratamiento en las fases anteriores pueden encontrarse en la versión anterior de esta propuesta (<http://hdl.handle.net/2133/18016>).

RESUMEN DE OPCIONES DE TRATAMIENTOS DEL SÍNDROME AGUDO COVID-19



TABLA 2

TRATAMIENTO	SÍ	SÍ
Corticoides + antibiótico + heparina de bajo peso molecular (HBPM).	SÍ	SÍ
Ciclosporina + antibiótico + HBPM.	SÍ	SÍ
Tocilizumab / Ruxolitinib + HBPM.	SÍ	SÍ



< Cada medicación tienen que ser aplicada de acuerdo al estado del paciente y al criterio del médico en cada caso específico y a los parámetros observados. Para la aplicación de Ciclosporina debe prestarse especial atención al estado cardíaco del paciente, dado que puede producir arritmias o alterar el efecto de otros medicamentos >