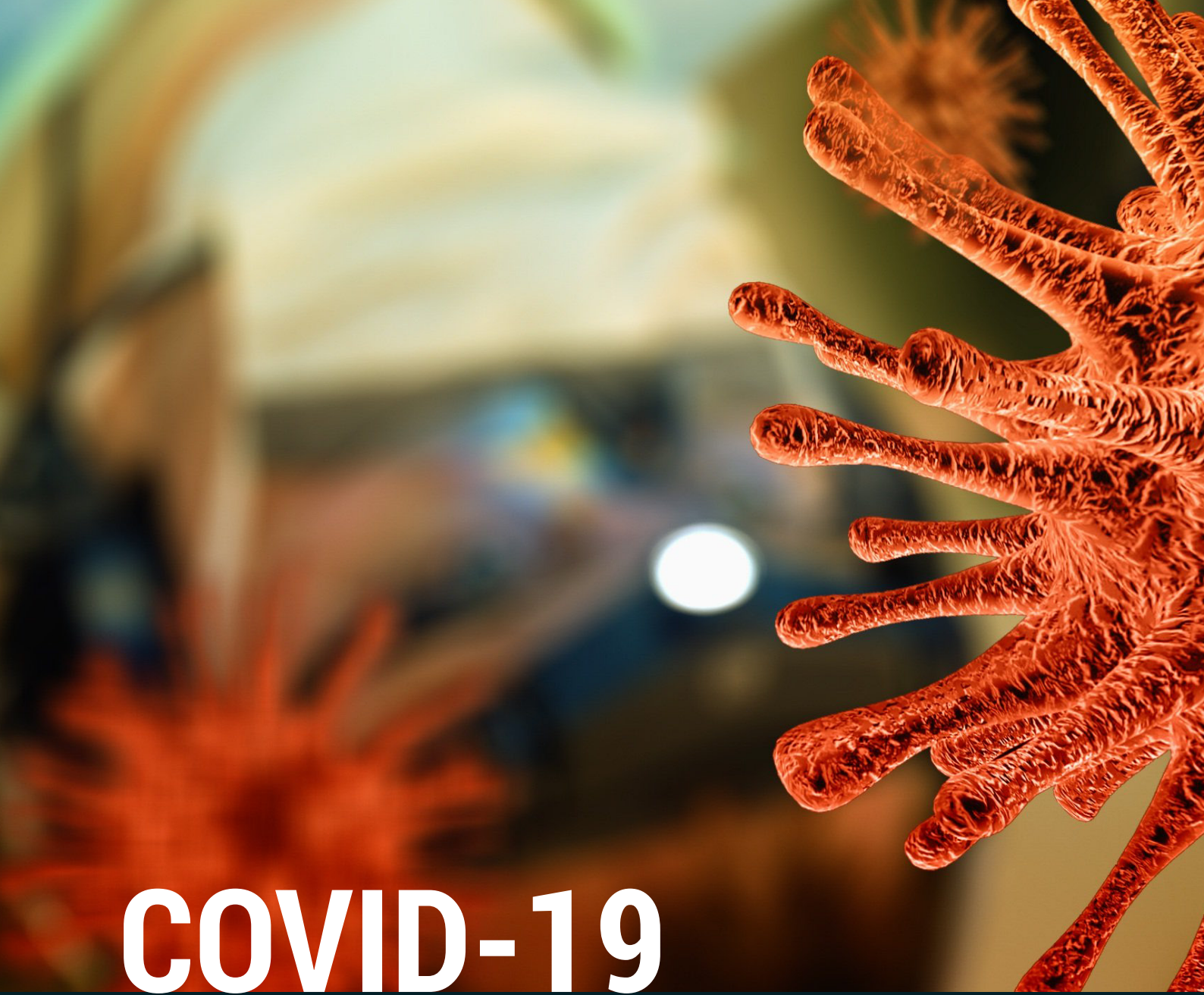




COVID-19

SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE

PROPUESTA

[Feldman Sara (1), Camal Ruggieri Ivan N.(1), 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.

Algunas consideraciones que pueden ser relevantes para el manejo de la epidemia

1 El **uso de barbijos** en lugares públicos es recomendado no como protección sino como manera de evitar que asintomáticos y enfermos leves distribuyan el virus. Ha sido aplicado en China y recientemente Austria, República Checa y Bosnia-Herzegovina que legislaron la obligatoriedad del uso de barbijos en espacios públicos. Las recomendaciones actuales de la OMS enfatizan la importancia del uso racional y apropiado por parte de todos los trabajadores de la salud. También recomienda capacitación del personal sobre estas recomendaciones. Finalmente, la OMS continúa enfatizando la importancia extrema de la frecuente higiene de manos, etiqueta respiratoria, limpieza y desinfección ambiental, así como la importancia de mantener distancia y evitar el contacto cercano y sin protección con personas con fiebre o síntomas respiratorios.

2 La **detección temprana** de la patología es esencial. Es aconsejable cambiar a métodos de detección “**in situ**” que permitan a los médicos tener una primera evaluación. El sistema de QTPCR puede aplicarse posteriormente, pero no a los efectos del inicio del tratamiento.

3 Junto al proceso de cuarentena, promover el **aislamiento estricto** de individuos y microregiones por síntomas (sospecha de infección), antes de la definición por PCR de la enfermedad.

4 La aplicación en tiempo de **medicación** puede resultar en una baja considerable del agravamiento de pacientes, y por lo tanto el manejo adecuado puede resultar en una alternativa importante para atemperar las condiciones de colapso de sistemas de salud.

La siguiente información tiene como objetivo identificar con mayor claridad las **etapas de evolución de la enfermedad** y abordar distintos tratamientos para cada fase, a fin de aumentar la efectividad de los mismos.

Resumen de etapas de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento

	ESTADIO 1	ESTADIO 2	ESTADIO 3
CARACTERÍSTICAS	Malestar general, tos seca, fiebre	Neumonía viral, tos, fiebre, hipoxia	Distrés respiratorio agudo del adulto Síndrome de hiperinflamación sistémica
OTROS SÍNTOMAS	Conjuntivitis, dolor muscular, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y olfato	Durante la hospitalización, la lesión cardíaca podría ser una condición común y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad	Hiperinflamación generalizada, similar a un síndrome de activación macrofágica Síndrome antifosfolípidos Micro-trombos
DIAGNÓSTICO	PCR de muestra respiratoria IgG e IgM de SARS-CoV-2 Kits rápidos Inicio de imágenes de tórax	PCR de muestra respiratoria Radiografía de tórax o tomografía computarizada con infiltrados bilaterales	Estado de empeoramiento más parámetros bioquímicos
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	A veces linfopenia y neutrofilia Función hepática alterada	Los marcadores de la etapa 3 medidos en este periodo son indicadores de empeoramiento seguro del paciente	Ferritina Proteína C reactiva Dímero D Todos significativamente elevados Proteína C reactiva, NT-proBNP, y creatinina permitirían seguir la lesión cardíaca

ESTUDIOS BIOQUÍMICOS AVANZADOS		Linfopenia	Linfopenia Biomarcadores de inflamación: Interleucina (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 considerar los valores obtenidos por proteína C reactiva, dado que hay una buena correlación entre ellos
MEDICACIÓN	Paliativos, antifebriles analgésicos	Cloroquina / hidroxicloroquina (MUY IMPORTANTE; VER MÁS ABAJO*) Azitromicina	Metil Prednisolona Heparina de bajo peso molecular
OTROS TRATAMIENTOS SUGERIDOS O EN ESTUDIO	Sueros IgG de pacientes curados Revacunación BCG Remdesivir? Flavipiravir? No disponibles	Sueros IgG de pacientes curados previa determinación de niveles de Ac neutralizantes. Kaletra (antiviral HIV, parece poco efectivo)	Ciclosporina Ruxolitinib (Jakavi®) Actemra (Tocilizumab) (inaplicables en uso generalizado por el costo)

Sobre la enfermedad y el tratamiento:

Los pacientes que acuden al hospital por disnea o con infiltrados en la radiografía suelen empeorar sistemáticamente de forma brusca tras 2-3 días de ingreso. Este empeoramiento es difícil de frenar. Por este motivo, creemos que hay que anticiparse y tratar de forma más intensiva desde los días previos.

La falla respiratoria por síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA) está encabezando la causa de mortalidad. Una de las posibles causas del SDRA, se postula que puede ser un síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica (haemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome, sHLH). Las características cardinales del sHLH es un síndrome de hiperinflamación descontrolada con fiebre alta, citopenias, hiperferritemia y SDRA, con aumento de gran cantidad de citoquinas proinflamatorias. Algunas de esas citoquinas se pueden utilizar como predictores de mortalidad según trabajos de Wuhan, China así como niveles altos de **ferritina e IL-6**. Si IL-6 no puede determinarse debido al alto costo o la falta de disponibilidad de la determinación, es aceptable considerar los valores obtenidos por proteína C reactiva, dado que hay una buena correlación entre ellos.

Un seguimiento mínimo en el paciente internado debe ser mediante el llamado laboratorio de rutina, que debe constar de recuento de glóbulos blancos (RGB), linfocitos (L), monocitos (M), neutrófilos (N), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), urea (Ur), creatinina (Cr), ácido úrico (AcU), glucosa (Gluc), proteína C reactiva (PCR), tiempo de protrombina (TP), tiempo de trombina (TT), tiempo parcial de tromboplastina activado (APPT), fibrinógeno (FB), procalcitonina (PC), interleuquina 6 (IL6) -si fuera posible- y dímero D (DD).

Los principales predictores de progresión son la **linfopenia** (a expensas de CD4) y el aumento de **dímero D** o de la **ferritina**, aunque en el panel de marcadores hay que añadir PCR, LDH, CPK y troponina I.

En la actualidad, se sugiere iniciar corticoides (metil prednisolona, en pulsos) a todos los pacientes desde el ingreso (entre 3-5 días), precisamente para anticiparnos a la fase de progresión, que es muy brusca y efectivamente muestra datos de activación macrofágica.

El punto crítico máximo de neumonía no severa se relacionó con un valor de 24,3 pg/ml de IL6 y 0,28 ng/L de DD.[i] Otro parámetros de laboratorio como linfocitopenia, leucocitosis, aumento de ALT, LDH, Troponina I ultrasensible, CPK, ferritinemia, IL6, TP, creatinina y procalcitonina también se asocia a mayor mortalidad., aumento de urea y marcadores cardíacos. Durante la hospitalización, la lesión cardíaca podría ser una condición común y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad, por lo que debe observarse a los pacientes en este aspecto. El COVID produce per se una miocarditis viral.

La edad, un valor alto en SOFA Score (ver abajo), y niveles mayores a 1 µg/ml de dímero-D pueden ser útiles para evaluar un mal pronóstico en etapas tempranas.

Por otra parte, se sugiere desde el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, UAM, Madrid, España, como algo muy innovador, respecto a otros grupos es iniciar inmunomodulación con **ciclosporina** (1,5 a 2,5 mg/kg/día) desde el primer día de ingreso a todos los pacientes que consienten. La selección de este fármaco se basa en su eficacia en pacientes con neumonitis de origen inflamatorio / autoinmune (en particular en los casos agudos que cursan con activación macrofágica) y también en su actividad antiviral. Estos resultados son preliminares y no provienen de un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo y controlado. Por lo tanto esta posibilidad de tratamiento debe ser considerada con precaución.

Respecto al uso de **tocilizumab**, se administra como rescate en pauta de 400 mg, a aquellos pacientes que tienen una $FiO_2 \geq 60$ a pesar del resto de medidas terapéuticas, con objeto de tratar de evitar la intubación. La elevación de IL6 plasmática en los pacientes es muy variada y puede no servir de referencia (entre decenas y miles de unidades). También se administra por protocolo a los pacientes que ingresan directamente a la Unidad de Cuidados intensivos. No diferir mucho en caso de pacientes graves que precisen O_2 con alto flujo (por ejemplo) y sin techo terapéutico. También se debería determinar otras como TNF, IL-1 beta, e interferones, pero esto está fuera de las posibilidades actuales.

La mayoría de los pacientes que se ven en los hospitales son graves. Por eso y por las restricciones, a veces se espera demasiado para utilizar **tocilizumab**. Sin embargo, esto no es aconsejable porque es más difícil que respondan los pacientes con un distrés grave. Esto parece debido a que hay mucha destrucción del parénquima pulmonar.

Table 1. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score*

Variables	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory Pao_2/Fio_2 , mm Hg	>400	≤ 400	≤ 300	$\leq 200^\dagger$	$\leq 100^\dagger$
Coagulation Platelets $\times 10^3/\mu L^\ddagger$	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Liver Bilirubin, mg/dL ‡	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular Hypotension	No hypotension	Mean arterial pressure <70 mm Hg	Dop ≤ 5 or dob (any dose) §	Dop >5, epi ≤ 0.1 , or norepi $\leq 0.1^\S$	Dop >15, epi >0.1, or norepi >0.1 §
Central nervous system Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine, mg/dL or urine output, mL/d $ $	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

*Norepi indicates norepinephrine; Dob, dobutamine; Dop, dopamine; Epi, epinephrine; and Fio_2 , fraction of inspired oxygen.

† Values are with respiratory support.

‡ To convert bilirubin from mg/dL to $\mu mol/L$, multiply by 17.1.

§ Adrenergic agents administered for at least 1 hour (doses given are in $\mu g/kg$ per minute).

$||$ To convert creatinine from mg/dL to $\mu mol/L$, multiply by 88.4.

El tratamiento con **hidroxicloroquina y azitromicina** para neumonía debería considerarse con sumo cuidado en pacientes con riesgos cardiovasculares., con enzimas marcadoras de alteraciones cardíacas altas.

(*) La administración de estas drogas debe ser minuciosamente controlado. Dado que la administración de las mismas prolonga el intervalo QT en el electrocardiograma (ECG), con lo cual aumenta el riesgo de taquicardia y fibrilación ventricular (gravísimo). Esto implica efectuar un ECG antes del comienzo de la administración de las drogas y chequear 24-48 hs si se prolonga el QT lo cual lleva a modificar/suspender el tratamiento. A los efectos de seguir la administración de estas drogas, se adjunta a continuación un gráfico indicativo de seguimiento del tratamiento según Mayo Clinic al final de este documento.

(1) LABOATEM, Catedra de Química Biológica, Fac Cs Medicas UNR

Esta revisión ha sido preparada mediante la consulta a especialistas, el asesoramiento de la Fundación Jimenez Diaz de Madrid, España, trabajos originales extraídos del LitCovid (NCBI - NLM - NIH), de la OMS y separatas científicas o pre-publicaciones accesibles vía internet.

Possible COVID-19 Pharmacotherapies and QT c/TdP Liability
Giudicessi, Noseworthy, Friedman, Ackerman. Mayo Clinic Proceedings 2020 (published online 03/25/2020)

