

Avances en COVID-19: Breve actualización a julio 2020

Fernando L. Soto, MD, FACEP

Emergenciólogo
Presidente-Electo, Colegio de Emergenciólogos de Puerto Rico
PR Chapter of the American College of Emergency Physicians



La enfermedad producida por el nuevo SARS-CoV-2 es un reto para la comunidad médica global, y la información, así como los conocimientos relacionados con ella, varían muy rápidamente. La ciencia evoluciona siempre y, ante estas circunstancias únicas, no es sorpresa que las recomendaciones sean modificadas mientras el conocimiento y el número de casos aumentan exponencialmente.

A continuación, revisamos algunos conceptos que han cambiado luego de varios meses de evolución, evaluación y progreso científico. Es necesario adelantar que mucho de lo que se publica hoy día puede ser modificado o retractado en los próximos meses o inclusive antes. Muchas de las recomendaciones aquí presentadas provienen de las *Guías de manejo de Australia* en las que han preparado un *living site* que es editado en forma continua y constantemente (<https://covid19evidence.net.au/>) y también de los CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>). La visita de estas páginas es recomendable para evaluar adelantos y otros detalles que puedan cambiar continuamente.

Cambios en patofisiología

El COVID-19 (enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2) es una enfermedad principalmente respiratoria que puede progresar desde asintomática hasta fatal. Se presenta con síntomas no específicos como malestar general, síntomas respiratorios, tos, dolor de garganta y síntomas gastrointestinales (en cerca de 15% de los casos). Uno de los datos más importantes a reconocer es que la ausencia de fiebre no excluye la enfermedad, pues cerca de la mitad de los pacientes (45%) tienen fiebre al ser

admitidos al hospital. Luego del tercer día de enfermedad, más del 85% llegan a tener fiebre.³

En un inicio se sospechaba que la razón por la cual los pacientes desarrollaban fallo respiratorio requiriendo oxígeno se debía a un cuadro de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA o ARDS). Luego, se estableció que son microtrombos (algo que también suele ser común en pacientes con sepsis severa) los que tienen un rol muy importante en el mecanismo por el cual los pacientes desarrollan dificultad respiratoria progresiva. Estos trombos sistémicos resultan en una elevación en el valor del dímero-d (*D-dimer*). Un valor elevado se correlaciona con la probabilidad de hospitalización y de utilización de ventiladores mecánicos, y es un predictor de muerte.⁴

Presentaciones pediátricas

Al principio de la pandemia se sospechaba que los pacientes pediátricos no padecían de esta enfermedad. Aunque la razón era desconocida existía una teoría: el virus utiliza la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) para entrar a las células. Se piensa que el hecho de que los pacientes pediátricos tienen niveles bajos de esta enzima los protege del virus.⁵

Sin embargo, en la población pediátrica se comenzó a observar un fenómeno raro, inflamatorio y similar a la enfermedad de Kawasaki, al que se le llamó “síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico” (SMIP) - (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* - MIS-C). Estos pacientes suelen presentarse con varios días de malestar general, que pudiera estar asociado

con fiebre. Los síntomas como náusea, vómitos, diarrea y dolor abdominal son comunes y pueden estar asociados con una erupción en la piel no específica y hallazgos de conjuntivitis. Algunos de estos pacientes pueden progresar a desarrollar presión baja y disfunción cardíaca, además de confusión y deshidratación. La terapia en estos casos es de soporte. Muchos de estos pacientes terminan en la unidad de cuidado intensivo por la duración de la enfermedad. Afortunadamente, esta condición no parece acarrear una alta morbilidad ni mortalidad, ya que en los estudios que ya se han publicado casi todos los pacientes que han padecido de este síndrome han sido dados de alta sin mayor complicación conocida hasta el momento.⁶

Intubación temprana vs. hipoxemia tolerada y pronación

Una de las primeras estrategias de manejo que se presentó fue la de intubación temprana. El propósito de esta recomendación buscaba encontrar un balance entre minimizar la mortalidad de los pacientes y el proteger al personal hospitalario de partículas de aerosol potenciales. Esto era seguido por estrategias de manejo similares a las utilizadas con *ARDS*: baja fracción inspirada de oxígeno (*F_iO₂*) combinada con altas presiones postexpiratorias (*PEEP*). Sin embargo, se comenzaron a observar ciertas peculiaridades: surgieron nuevas teorías sobre la patofisiología del COVID-19, se observó el beneficio de la pronación temprana y se estableció el concepto de “*happy hypoxia*”, entre otras observaciones clínicas.

Actualmente muchos pacientes presentan hipoxia con síntomas mínimos o ausentes, tanto así que se empezó a utilizar el término “*happy hypoxia*”⁷ para describir a aquellos pacientes con saturaciones de oxígeno por debajo del 90%, pero casi asintomáticos o que solo presentaban alguna sintomatología ante una actividad intensa. Anecdóticamente, se podía observar a estos pacientes en la camilla de observación enviando mensajes de texto o jugando con su celular, mientras estaban con signos vitales anormales. En ellos, la estrategia de manejo actual recomienda el retrasar la intubación. Se les debe proveer oxígeno de manera progresiva y conjunta: cánula nasal, máscara de oxígeno, alto flujo (*high flow oxygen*) y presión positiva utilizando ventilación no invasiva.

Además, se comenzó a utilizar la pronación como adyuvante terapéutico. Con esta intervención, se pide a los pacientes conscientes que se coloquen de lado o boca abajo para reclutar más alveolos y así optimizar su oxigenación. Esta alternativa se puede utilizar en cualquier fase de la enfermedad, tanto al principio cuando los pacientes están conscientes, como en aquellos que ya se encuentran intubados.

Progresión en terapia y recomendaciones para intubación

De ser inevitable la intubación debido a los requerimientos de oxígeno o a la progresión en la dificultad respiratoria, el modo preferido para realizarla sería por laringoscopia asistida por video (*VL*) en lugar de directa (*DL*), ya que la primera aumenta la distancia a la que se puede mantener el médico de las secreciones bucales del paciente.

No se debe ventilar al paciente para minimizar la aerosolización y se debe maximizar el uso de intubación de secuencia rápida para proteger al personal (que debe estar utilizando todas las precauciones necesarias incluyendo máscara N95 o más, “*face shields*”, batas protectoras y, además, llevar a cabo este procedimiento en un cuarto con presión negativa).

Finalmente, se debe enfatizar que todo paciente que esté recibiendo alguna terapia respiratoria debe colocarse en un cuarto con presión negativa y se debe presumir que está contaminado COVID-19. En caso de tener que transportar al paciente dentro del hospital, se deben detener todas estas terapias.

Nuevos datos sobre farmacoterapias

Durante los pasados meses se han considerado muchas opciones terapéuticas con poco éxito. Solo dos intervenciones han surgido como prometedoras: **anticoagulación y esteroides**.

Dada la observación de que muchos de estos pacientes presentan microtrombos en la circulación, no debe sorprendernos que la anticoagulación (heparina, heparina de bajo peso molecular [*LMWH*] o fondaparinux, según protocolo local) sea utilizada en ellos con beneficios de menor mortalidad. Actualmente, se recomienda que todo paciente admitido por COVID-19 sea anticoagulado

de no tener contraindicaciones, como sangrado agudo o trombocitopenia.


Por otro lado, basado en uno de los estudios más importantes de los últimos meses (*RECOVERY trial*), la dexametasona ha surgido como una terapia exitosa reduciendo la mortalidad en aquellos pacientes que requerían oxígeno. Este corticoesteroide de larga duración no se recomienda en pacientes con síntomas mínimos, que no requieran oxígeno, ni a manera de profilaxis.⁸

Entre los demás agentes, cabe mencionar específicamente el remdesivir, un agente antiviral que obtuvo mucho espacio y difusión en la prensa cuando se presentó como una opción. Existen muchas colaboraciones científicas concurrentes que buscan averiguar si este medicamento es la “bala mágica” que estamos esperando. Lamentablemente los primeros estudios, en especial el ACTT-1, demostraron solo un beneficio marginal en los días de hospitalización, pero esto fue luego de modificaciones al protocolo, que no permiten tomar en serio los resultados, por lo que se considera que este medicamento aún carece de evidencia de beneficio.⁹

Finalmente, terapias como la colchicina, el agente antimalaria hidroxicloroquina y un sinnúmero de agentes antivirales han presentado resultados desalentadores o conflictivos. Muchos de estos agentes presentaban actividad “in vitro” contra el SARS y el MERS (dos cepas diferentes y epidemias recientes de coronavirus). Lamentablemente, estos no han probado ser efectivos en el manejo clínico del SARS-CoV-2. Al momento, ninguna sociedad médica científica apoya su uso, a menos que se encuentre atado a un protocolo de investigación.¹

Conclusiones

1. El COVID-19, una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, es una presentación clínica novel que se ha elevado a categoría de pandemia. El conocimiento de esta condición, el tratamiento óptimo y la información circulante están en constante evolución;
2. Los microtrombos son en parte responsables de los estragos causados por el virus, en especial, la patología del pulmón;

3. Pacientes pediátricos pueden padecer de un proceso inflamatorio conocido como síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (SMIP o *MIS-C*);
4. La hipoxia puede ser tolerada (“*happy hypoxia*”) y es aceptable retrasar la intubación proveyendo oxígeno de manera progresiva, con pronación como adyuvante; y
5. Las terapias farmacológicas que han probado ser beneficiosas hasta el momento incluyen: dexametasona y heparina. 

Referencias

1. <https://covid19evidence.net.au/> Accesado el 7/18/20.
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html> Accesado el 7/18/20.
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published online ahead of print, 2020 Apr 22] [published correction appears in doi: 10.1001/jama.2020.7681]. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.
4. Barnes, G.D., Burnett, A., Allen, A. et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 50, 72–81 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702.
6. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(3):393-398. doi:10.1093/jpids/piaa069.
7. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia is Baffling to Physicians [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;10.1164/rccm.202006-2157CP. doi:10.1164/rccm.202006-2157CP.
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764.