**RECOMENDACIONES PARA UNA CONDUCTA TEMPRANA EN EL MANEJO CLINICO DE LOS PACIENTES CON Covid-19**

**RESUMEN**

Se ha descrito que pacientes con la COVID-19 han presentado dos diferentes escenarios, el primero es una fase convencional durante el cual el virus se multiplica y el segundo es una fase hiperinmune inflamatoria que se caracteriza por una tormenta de citoquinas que le va a llevar al paciente hacia complicaciones potencialmente mortales tales como coagulopatía y trombosis.

Es de suma importancia que los médicos distingan estas dos fases, ellos tienen que apoyarse en signos de alerta temprana que los van a orientar sobre una conducta médica adecuada en la cual deben decidir si el paciente puede permanecer en casa o debe ser tratado por hospitalización. La consideración más importante es establecer una escala de severidad que enfoque específicamente hallazgos de un proceso neumónico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) está desarrollando un protocolo aleatorizado de investigación que incluye a más de 130 países y que incluye tratamientos tempranos con cuatro antivirales: remdezivir, hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir e interferón beta 1 b, desde un punto de vista lógico estos tratamientos que son iniciados en una fase temprana de la enfermedad tienen la finalidad de evitar la multiplicación viral y el daño subsecuente a nivel de órganos. Existen mundialmente múltiple Guías de Tratamiento para la COVID-19, este ensayo enfoca la Guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología (SEIMC) como modelo para tratamientos tempranos de la COVID-19.

Nuevos protocolos de investigación se están llevando a cabo a través de todo el mundo, son procesos contra el tiempo que demandan una respuesta temprana para evitar seguir perdiendo pacientes

Palabras claves: Covid-19, tratamientos tempranos, signos de alerta,

**ABSTRACT**

It has been described that patients with COVID-19 have presented two different scenarios, the first it is a conventional phase where the virus replicates and the second it is an hyperimmune inflammatory phase characterized by a cytokine storm that it will lead the patient to potentially deadly complications such as coagulopathy and thrombosis

It is of outmost importance that physicians distinguish these two phases they must rely on identifying early alert signs that will trigger an appropriate medical conduct deciding wether the patient must remain home or a hospital treatment must be started. The most important consideration is, first to establish a severity score, specifically upon findings that are suggestive of a pneumonia process. The World health Organization (OMS) is going through an aleatory investigational protocol which it includes over 130 countries in which early antiviral treatment is provided to hospital treated patients, using four different drugs: Remdezivir, hidoxichloroquine, loipinavir-ritonavir and interpheron beta 1b, from a logical point of view those treatments are started in an early phase to avoid the virus from multiplying and causing organ damage. There are multiple COVID-19 Treatment Guidelines worldwide, this paper focus the SEIMC (Spanish Society of Infectious Diseases and Microbiology) as a model to start early COVID-19 treatments.

New investigation protocols are been carried out throughout the whole world, it is a run for process which it demands an early answer to avoid loosing more patients to the virus.

Key words: Covid-19, early treatments, alarm signs.

Hasta abril de 2020, se contabilizaba una cifra cercana a los dos millones de contagiados con SARS-Cov-2, diseminándose a centenares de países en todo el mundo. El impacto se ha visto reflejado en todos los estratos sociales, afectando a los más carenciados y ha develado las grandes debilidades de las estructuras sanitarias frente a pandemias en la gran mayoría de los gobiernos.

En el mes de diciembre de 2019 aparecen los primeros pacientes con neumonía viral en Wuhan, China. Epidemiológicamente, todos los pacientes habían visitado el mercado de productos exóticos de dicha ciudad. A fines del mismo mes, un joven médico oftalmólogo de Wuhan describe, virtualmente, a siete pacientes con sintomatología similar al SARS y recomienda a sus amigos usar equipos de protección, por este hecho fue castigado por las autoridades policiales y más tarde fallecería por COVID-19. En la primera semana de enero, 2020, las autoridades chinas anuncian que han identificado un nuevo coronavirus (Co-V) en los pacientes que estaban siendo tratados por neumonía viral.

Un diagnóstico correcto de las personas infectadas es de suma importancia en la presente pandemia, este se sustenta en tres pilares fundamentales: la clínica, los exámenes complementarios y la imagenología.

La parte clínica nace desde el componente epidemiológico, traducido por el antecedente de haber estado cerca o en contacto con una persona sospechosa o confirmada de tener COVID-19, durante los 14 días anteriores al inicio de los síntomas.

Las estimaciones actuales del periodo de incubación oscilan entre 1 y 14 días, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centers for Disease Control and Prevention de EE.UU (CDC). Se ha estimado que el período medio de incubación es de aproximadamente 5 días. La transmisión puede producirse durante el período de incubación [1,2].

Se debe sospechar el diagnóstico en los pacientes con enfermedades respiratorias agudas (es decir, fiebre y al menos un signo/síntoma de enfermedad respiratoria como la tos o disnea) y un historial de viajes o residencia en un lugar que haya informado de la transmisión de la enfermedad COVID-19 en la comunidad durante los 14 días anteriores al inicio de los síntomas [3].

Se conoce que SARS-CoV-2 se transmite por aire, a través de gotitas provenientes de pacientes que presentan estornudo o tos, por fómites (contaminando cualquier objeto inanimado) y, se postula incluso, que la eliminación del virus por materia fecal es una posible ruta de transmisión. La presentación clínica es similar a la de una neumonía viral y la intensidad de la enfermedad varía de leve a grave, aproximadamente, el 80% de los pacientes se presentan con una enfermedad leve, el 14% con una enfermedad grave y el 5% con una enfermedad crítica [4].

La conducta médica inicia con una evaluación semiológica adecuada para reconocer signos y síntomas que se interpreten como de alarma para una respuesta temprana y apropiada que permita una clara diferenciación de un plan de tratamiento en escenarios ambulatorios con seguimiento o de hospitalización. Los pacientes que se hospitalicen deben ser evaluados con las siguientes pruebas diagnósticas de laboratorio, sobre todo aquellos que presenten signos de alerta y/o características de enfermedad grave:

• Oximetría de pulso • Gasometría arterial (GSA) (está indicado para detectar la hipercapnia o la acidosis) • hemograma completo (HC) • Perfil metabólico completo (PMC) • Cribado de coagulación • Marcadores de inflamación (procalcitonina sérica y proteína C-reactiva) • Troponina sérica • Lactato deshidrogenasa en suero • Creatina-cinasa en suero [4].

Uno de los aspectos más importantes es que el médico sepa reconocer tempranamente los denominados signos de alarma para afectación respiratoria, tomando tres parámetros clínicos del quick sofa, el médico puede seleccionar pacientes en riesgo de complicación: FR: > a 30, TA: < a 100 y sat O2: < a 93%, a esto se suma una TAC anormal, HTA, diabetes, inmunosupresión, edad > a 60, embarazo y obesidad como factores de riesgo. Esta es una forma rápida y práctica de activar signos de alarma para una alerta temprana de hospitalización [5].

Marcadores de mal pronóstico:

* El más precoz, el aumento de Ferritina (a partir del 4º día)
* D-Dimero después de la primera semana y va progresivamente aumentando con los días en los que no sobreviven.
* Otros: CRP, Troponina, LDH,
* IL-6 a partir del día 13.
* Procalcitonina elevada si hay co-infeccion bacteriana asociada.

Todos los pacientes que tengan criterios de sospecha o que clínicamente demuestren signos de alarma deben someterse a una toma de muestra para identificación virológica. En el caso de SARS-CoV-2 la muestra puede provenir de diferentes sitios anatómicos, los más importantes por tasa de positividad son: lavado broncoalveolar (93%), esputo (72%) e hisopado nasal (63%) y fibrobroncoscopía (43%).

Conducta Médica (BMJ. Best Practice, march 27,2020):

* Conducta frente a enfermedad leve sin factores de riesgo: confinamiento en instalaciones no tradicionales o en casa con monitorización más cuidados de soporte adjunto: antipirético/analgésico
* Conducta en el ingreso hospitalario: casos con sospecha de COVID-19 y no graves: procedimientos de aislamiento y prevención y control de infecciones más antimicrobianos empíricos con monitorización adjunta y cuidados de soporte: antipirético/analgésico
* Conducta frente a una enfermedad grave o enfermedad leve con factores de riesgo: ingreso hospitalario activando procedimientos de prevención y control de la infección, se debe evaluar a los adultos por su fragilidad con monitorización adjunta, cuidados de soporte: antimicrobianos empíricos y antipirético/analgésico, complemento de oxígeno: avanzado/soporte ventilatorio adjunto, adaptar el manejo a las comorbilidades y administrar terapias experimentales

El diagnóstico de SARS-CoV-2 se hace por prueba de PCR (Polymerase chain reaction), su sensibilidad es alta en hisopados nasofaríngeos y al inicio de los síntomas, pudiendo existir resultados de falsos negativos, en cuyo caso frente a sintomatología persistente se debe repetir la prueba [6]

Se debe considerar que la prueba de PCR se negativiza al día 8 de inicio de la sintomatología por lo que a partir del día 7, la PCR habría que hacerla en esputo o heces y habría que utilizar como complemento un test de detección de anticuerpos IgM/IgG. El test de Anticuerpos IgM/IgG se va haciendo progresivamente positivo a lo largo de los días desde el inicio de los síntomas, siendo a partir del 7º día positivo en el 50% pacientes, en el 10º día en el 70% y en el 14º día desde el inicio de los síntomas en el 100% de los pacientes. El test de Anticuerpos IgM/IgG se considera importante en los casos siguientes [11]:

* Pacientes que acuden con enfermedad evolucionada con más de 7 días de síntomas
* Pacientes con síntomas y PCR negativa
* Estudio de personas en contacto y personal sanitario para ver si tienen inmunidad y por lo tanto bajo riesgo de contraer infección grave
* Estudios epidemiológicos

En consideración a los signos de alarma y su repercusión sobre el pulmón se recomiendan estudios imagenológicos:

* Radiografía de tórax: se debe solicitar en todos los pacientes que presentan sospecha de neumonía, se encuentran infiltrados pulmonares unilaterales en el 25% de los pacientes e infiltrados pulmonares bilaterales en el 75% de los pacientes [7,8].
* Tomografía computarizada (TC) de tórax: se debe considerar la posibilidad de realizar una TC de tórax. Se han informado hallazgos anormales en la TC de tórax en hasta un 97% de los pacientes en un meta-análisis de 50,466 pacientes hospitalizados [9]. La TC es la principal modalidad de estudios por imágenes en China [10].

No es el propósito de este ensayo indicar puntualmente cuál antimicrobiano (antibiótico, antiviral o antimicótico) se debe utilizar, existen innumerables Guías de Manejo de Covid-19 publicitadas a nivel mundial que los citan muy bien. Más bien, he analizado diferentes guías internacionales de tratamiento de Covid-19, que son coincidentes en muchos aspectos y que las he considerado importantes para una adecuada conducta clínica, seleccionando una de ellas.

Tomo las recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica (SEIMC) para tratamiento de pacientes con Covid-19 [11]:

Se debe considerar fisiopatológicamente las fases de la enfermedad:

* FASE I DE INICIO DE INFECCIÓN Y RESPUESTA VIRAL (PCR Nasofaringea positiva, Anticuerpos negativos). Va desde el día 1 al día 7 aproximadamente desde el inicio de los síntomas
* FASE II O FASE PULMONAR: Del día 7 al día 10/15 Fase de neumonía (Control radiológico, fundamentalmente TAC Torácico con imágenes sugestivas). PCR positiva en vías bajas (esputo, BAS, BAL o Heces). Serología IgM/IgG comienza a ser positiva.
* FASE III O FASE HIPERINFLAMATORIA: A partir del día 10-15, especialmente en mayores de 65 años y pacientes inmunodeprimidos o con otros factores de riesgo, ya que en estos pacientes no se activa de forma importante el interferón y por lo tanto no se activa la regulación inmunológica produciéndose una desregulación con una respuesta inflamatoria exacerbada.

De acuerdo a la fase en la que el paciente se encuentre se recomienda:

* Fase I: Remdesivir 200 mg IV/24 horas y luego 100 mg IV/24 h durante 5-10 días. Es un inhibidor de la RNA polimerasa del virus. Se ha demostrado efectivo en otros Coronavirus (SARS y MERS)
* Se puede añadir Hidroxicloroquina 800 mg el día 1 y luego 400 mg del día 2 al 7. Las cloroquinas actúan inhibiendo el receptor que necesita el virus para penetrar en las células.
* Fase II y III: Tocilizumab o Siltuximab. Son inhibidores de la Interleuquina IL-6 (Citoquina) a dosis de 8 mg/kg de peso = ó > 80 kg…. Primera dosis 600 mg Intravenosos y una 2ª dosis a las 12 horas (1.047 Euros dosis x 2 = aprox 2.100 Euros) <80 kg: primera dosis 400 mg intravenosos y luego una segunda dosis a las 12 horas (en casos excepcionales, una tercera dosis. El Tocilizumab tiene una vida media entre 7 y 14 días. Principales efectos secundarios: reactivación infecciones latentes (tuberculosis), diverticulitis complicada.
* En fase III se pueden añadir corticoides para bajar la respuesta inflamatoria, pero nunca en la fase I que agravaría la infección vírica.
* En profilaxis de pacientes que hayan estado en contacto con enfermos y siempre y cuando la serología IgM/IgG salga negativa se puede administrar Hidroxicloroquina.
* Hay un nuevo tratamiento, que se administraría cuando los pacientes llegan al hospital (a partir del 5º día del inicio de los síntomas) pero no antes para permitir que los pacientes desarrollen los anticuerpos, y es el Baricitinib oral 4 mg, 1 dosis al día durante 12 a 14 días. Administración cómoda, sólo 1 vez al día y oral y con buena tolerancia. Problema: efectos secundarios tardíos (después de la semana 52): Herpes zoster en el 3,2% de los pacientes.

En el manejo de la medicación el médico debe considerar los efectos adversos de cada uno de los fármacos y tomar precaución, por ejemplo, ante la masificación de la utilización de hidroxicloroquina es fundamental que antes de su prescripción se le realice un electrocardiograma al paciente, igualmente se deben realizar electrocardiogramas posteriores de seguimiento y así como con este fármaco, con todos los medicamentos que se utilicen

Ante la controversia suscitada por cuál tratamiento es útil o no, los niveles de evidencia de la mayoría de las recomendaciones se han sustentado por el efecto benéfico de fármacos en estudios observacionales o por demostración de efectividad de los mismos in vitro. El cuestionamiento ha venido a punto de partida de no existir estudios ramdomizados o aleatorios, la OMS por ello desde hace un mes lleva a cabo un estudio denominado SOLIDARIDAD de efectividad de cuatro esquemas de tratamiento: remdesivir, cloroquina e hidroxicloroquina, interferón beta 1, y lopinavir-ritonavir, los fármacos fueron seleccionados sobre la base de datos obtenidos en estudios de laboratorio, en animales y clínicos, el razonamiento fue que “todos estos fármacos habían demostrado resultados esperanzadores” [12]. GILED se encuentra en plena fase de selección de 3000 pacientes en un ensayo clínico de fase 3 de remdesivir, en colaboración con la OMS y los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (USA). Inglaterra lleva acabo un estudio de múltiple brazo denominado RECOVERY, actualmente ya probado en más de 4000 pacientes y está participando en un estudio internacional con un universo de 40.000 pacientes para prevención de Covid-19 con cloroquina e hidroxicloroquina [13].

La problemática de contener a una pandemia siempre ha demostrado que se requiere un enorme trabajo en múltiples e innumerables aspectos. El presente ensayo refleja únicamente el aspecto médico y dentro de éste, puntualmente, las consideraciones clínicas más importantes para la atención temprana y oportuna de los pacientes con Covid-19.

Bibliografía:

1- Dong E, Du H, Gardner L. COVID­19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). April 14, 2020. https://coronavirus.jhu.edu/map.html

1-Jiang X, Niu Y, Li X, et al. Is a 14-day quarantine period optimal for effectively controlling coronavirus disease 2019 (COVID-19)? March 2020 [internet publication, medRxiv preprint; doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.15.20036533]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036533v1

2- Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. J Infect Dis. 2020 Feb 18 [Published online 2020 Feb 18. doi: 10.1093/infdis/jiaa077] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32067043.

3- World Health Organization. Global surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19). March 2020 [internet publication]. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)

4- BMJ. Best Practice, Coronavirus disease 2019 (COVID-19), march 27,2020. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/aetiology

5- Kevin Javier Arellano Arteaga, Guía práctica para el manejo de los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna con infección por SARS-CoV-2, 2020. Disponible en: https://www.cmim.org/PDF\_covid/Guia\_Practica\_Clinica\_MI-SARS\_COV2.pdf

6- Babiker A, Myers CW, Hill CE, Guarner J. SARS-CoV-2 testing. Am J Clin Pathol 2020 March 30 (Epub ahead of print). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184440/

7- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/

8- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-13. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/

9- Sun P, Qie S, Liu Z, et al. Clinical characteristics of 50466 hospitalized patients with 2019-nCoV infection. J Med Virol. 2020 Feb 28 [Epub ahead of print]. Dsiponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25735

10- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res. 2020 Feb 6;7(1):4. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003341/

11- Mayte Coiras, José Alcamí, José A. Plaza. INFORME DEL GRUPO DE ANALISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCIII, España, Abril 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/

12- OMS, Solidarity Trial for Covid-19 Treatments, 2020, Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments

13- Asher Mullard. Flooded by the torrent: the COVID-19 drug pipeline. www.thelancet.com Vol 395 April 18, 2020. Disponible en: https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930894-1