

Manejo Hospitalario del COVID-19 (Adaptación resumida para el contexto de Ecuador de la Guía de Manejo Hospitalario por COVID-19 propuesto por el Hospital General de Massachusetts)

Adaptación resumida realizada por: Ruth Jimbo Sotomayor. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Rodrigo Henríquez Trujillo. Universidad de las Américas, Xavier Sánchez Choez. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Revisada por: Dr. Germán Torres. Coordinador del Postgrado de Medicina Crítica de la PUCE, Dr. Luís González. Docente de la PUCE.

Fecha: 4 de abril de 2020

Los autores informan que el contenido no esta destinado a ser completo, exhaustivo, o un sustituto para el asesoramiento, diagnóstico, o tratamiento profesional médico. La información que incluye la guía debe ser adaptada a cada paciente específico basado en el juicio profesional independiente del medico y la consideración de las necesidades del paciente, los recursos disponibles en el lugar donde el servicio médico profesional estén provistos (ejemplo, institución de salud, clínica ambulatoria, consultorio médico, etc.), y cualquier otra circunstancia particular. Esta información no debería ser usada para reemplazar, sustituir, o anular el juicio del profesional médico calificado.

PRESENTACIÓN CLÍNICA COVID-19

Sintomatología
Tos (65-80%)
Fiebre (45%)
Síntomas de una Infección respiratoria alta (15%)
Síntomas gastrointestinales (10%)
Empeoramiento súbito después de síntomas leves tempranos que puede llegar a Insuficiencia respiratoria

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE ALTO RIESGO PARA COVID-19 GRAVE

Epidemiológicos – Categoría 1	Signos vitales – Categoría 2	Laboratorio – Categoría 3
Edad >55 años	Frecuencia respiratoria >24 respiraciones por minuto	Dímero-D > 1000 ng/mL
Enfermedad pulmonar preexistente	Frecuencia cardiaca >125 latidos por minuto	CPK > dos veces sobre lo normal
Enfermedad renal crónica	SpO2 ≤93% en aire ambiente	Proteína C reactiva > 100
Diabetes con HbA1c >7.6%	PaO2/FiO2 < 300 mmHg	LDH > 245 U/L
Historia de HTA		Troponina elevada
Historia de enfermedad cardiovascular		Contaje absoluto de linfocitos < 0.8
Uso de medicamentos biológicos*		Ferritina > 500 ug/L
Historia de trasplante o tratamiento inmunosupresor*		
VIH con contaje de CD4 <200 o CD4 desconocido*		

*Todavía no se ha comprobado como factor de riesgo para progresión en COVID-19, se infiere por el riesgo aumentado para otras infecciones.

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

Exámenes de laboratorio para el diagnóstico, pronóstico / estratificación de riesgo, y/o seguridad de agentes sugeridos para pacientes <u>hospitalizados</u> con sospecha o confirmación de COVID-19	
<p><u>Exámenes recomendados diariamente:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biometría hemática con conteo leucocitario 2. Panel metabólico completo¹ (Glucosa, creatinina, BUN, GSA, TGO, TGP, Na,K, Cl) 3. CPK 4. Ferritina/Proteína C reactiva/VES 	<p><u>Serología viral ² (una sola vez):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Serología para hepatitis B 6. Anticuerpos hepatitis C, a menos que sea positiva en el pasado 7. HIV 1/2 Ab/Ag
<p><u>Para estratificación de riesgo:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Dímero D (repetir diario si esta elevado) 9. LDH (repetir diario si esta elevado) 10. Troponina³ (repetir cada 2 a 3 días si están elevadas o existe deterioro clínico) 11. ECG (electrocardiograma) de base 	<p><u>Si clínicamente esta indicado:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 12. Hemocultivo de rutina (2 tomas) 13. Para daño renal agudo (ej. creatinina >0.3 por encima de la línea de base), solicitar un urianalisis, proteínas en orina y creatinina urinaria 14. Procalcitonina 15. IL-6* si hay factores de riesgo Categoría 2 o 3 (ver más abajo)
<p><u>Radiología</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 16. Radiografía portátil de torax al ingreso 17. Umbral alto para Rx PA/lateral en pacientes ambulatorios, considerar solo si la sospecha es baja para COVID-19 y el resultado podría cambiar el manejo o afectar el estado de paciente bajo investigación 18. Tomografía no contrastada de tórax es de limitada utilidad en diagnosticar definitivamente COVID-19 y debería solamente ser considerada si es probable que esta cambie el manejo del paciente bajo investigación 19. ECG (electrocardiograma) de base (guía para repetir se muestra abajo)⁴ 	<p><u>Seguimiento de las guías actuales de control y apropiado uso de equipo de protección personal (EPP)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 20. Pruebas SARS-CoV-2, si no han sido realizadas⁵ (Prueba de amplificación de ácidos nucleicos) 21. Si se dispone, solicitar Influenza A/B y VSR (virus sincitial respiratorio) 22. Paneles respiratorios extendidos de rutina no son recomendados hasta el momento y necesitarían ser aprobados según el caso 23. De acuerdo a la indicación de cada paciente, cultivo y tinción de gram en esputo, antígeno urinario para Legionella/Streptococo pneumoniae
<p>Sugerencia para pacientes inmunocomprometidos:</p> <p>Si está clínicamente indicado, solicitar anticuerpos por fluorescencia directa (DFA) en esputo para Pneumocistis (no realizar por inducción de esputo por riesgo de aerosoles). Si no es posible enviar esputo, considerar solicitar beta-d-glucano. Considerar cultivos de esputo para hongos/BAAR si existe sospecha.</p>	

¹ Para una introducción sobre problemas hepáticos relacionados a COVID19 y su tratamiento, por favor consultar nuestro documento de soporte hepático

² La serología viral ayuda a la interpretación de elevaciones ALT, presente en 25% de los pacientes. Lopinavir/ritonavir no deberían ser usadas como único agente si es HIV positivo. La hepatitis viral activa incrementa el riesgo de hepatotoxicidad debido a lopinavir/ritonavir. Nota: las pruebas moleculares de seguimiento para VIH / VHB / VHC pueden tomar tiempos de respuesta más largos de lo habitual

³ Troponinas elevada (> 2 veces limite superior normal) sin compromiso hemodinámico, puede repetirse troponina en 24 horas; el ecocardiograma no es necesario a menos que sea indicado por otra circunstancias. La elevación de troponinas con compromiso hemodinámico u otro síntoma/signo cardiovascular preocupante se debe realizar un ecocardiograma.

⁴ Si se inicia una medicina que prolonga el QTc, puede repetirse el electrocardiograma en 24-48 horas para monitorizar el QTc. Si la línea de base QTc es >500, repetir dentro de 24 horas y considerar detener la administración de otras drogas que prolongan el QTc. Continuar monitorizando cada 1 – 2 días si se encuentra con 2 o más drogas que prolongan el QTc.

⁵ Por favor referirse a Criterios para pruebas del COVID-19

TRATAMIENTO

Antipirético

El acetaminofén es el antipirético de primera línea, a menos que este contraindicado. Si se usan AINEs, se sugiere la dosis efectiva más baja.

Tratamiento de Influenza

Si el diagnóstico de influenza es incierto o positivo:

Oseltamivir 75mg BID en todos los pacientes adultos con función renal normal (se puede detener si el examen de influenza A/B por PCR es negativo y existe baja sospecha)
(Ajustar para pacientes pediátricos o insuficientes renales)

Tratamiento Empírico de Neumonía Bacteriana

No ha sido documentada la sobreinfección bacteriana en varios centros con pacientes con COVID-19; se debe monitorizar y realizar un análisis individual para cada paciente.

Ceftriaxona 1 g (o cefepime si existen factores de riesgo para microorganismos multiresistentes)

+

Azitromicina 500mg 1 dosis, luego 250mg diario por 4 días (vigilar el riesgo de prolongación de QT)

+

Vancomicina si existe factores de riesgo para MRSA

por 5 días o más según el estado clínico y microbiológico.

Tenga en cuenta que según estudios hasta la presente fecha, la procalcitonina (PCT) permanece baja en los primeros 7-10 días de infección por COVID-19 y puede elevarse posteriormente, incluso sin sobreinfección bacteriana.

Nebulizaciones

Los medicamentos inhalatorios deben ser administrados por un inhalador de dosis medida (IDM) más que por nebulización. La nebulización aumenta el riesgo de formación de aerosoles de SARS-CoV-2 (**NO REALIZAR NEBULIZACIONES**). Si se administra medicación nebulizada, utilice adecuado EPP (Equipo de protección personal)

Inhibidores IECA / bloqueadores de receptores de angiotensina (ARA)

Debe tener en cuenta el rol potencial de los IECA / ARA en la fisiopatología de esta enfermedad ya que el virus SARS-CoV-2 se une al receptor de la ECA2 para la entrada a la célula. Existen teorías que estos pueden tanto ayudar como empeorar la enfermedad por COVID-19.

Actualmente no hay información que soporte ni la administración ni la suspensión de IECAs o ARAs en cualquier paciente con COVID-19. Sin embargo, si existe daño renal agudo, hipotensión o desarrollo de otra contraindicación, recomendamos suspenderlos en cualquier momento. Después de que una persona está recuperándose del síndrome viral, la medicación puede reiniciarse si está indicado.

Empezar un IECA / ARA si tiene indicación primaria como fracción de eyección reducida persistente.

Estatinas

Continúe con estatinas en pacientes que ya las tomaban.

Si no hay contraindicación, y para aquellos que tienen una indicación para estatinas, considere comenzar con atorvastatina 40 mg diarios.

Cuando existan interacciones farmacológicas importantes con atorvastatina, considere 80 mg diarios de pravastatina (o 4 mg diarios de pitavastatina*).

Nota: La enfermedad cardiovascular es un factor de riesgo importante de CoVID-19 grave.

Las estatinas pueden ayudar a promover la respuesta inmune innata antiviral.

Considere no iniciar una estatina si la CPK está elevada ≥ 500 U/L.

Evite el inicio de estatinas si la ALT > 3 veces sobre el límite normal superior.

Fármacos experimentales

Los siguientes medicamentos experimentales y/o fuera de etiqueta (off label) se presentan como sugerencia pues se encuentran en fase experimental.

Considere tratamientos en fase experimental, después de consentimiento informado del paciente o su representante legal.

Cloroquina (CQ) /Hidroxicloroquina(HCQ)

Se puede usar CQ o HCQ como fármaco experimental

HCQ 400 mg BID x 2 dosis, luego 400 mg al día por un total de 5 días.

o

CQ 250 mg VO Dosis diaria: 2 comprimidos BID por un total de 5 días.

El uso de HCQ/CQ debe hacerse bajo vigilancia de infectología y evaluación cardiaca previa.

Verifique el ECG antes del inicio de CQ o HCQ dado el riesgo de prolongación de QTc.

El riesgo aumenta en pacientes con otros agentes que prolongan el QTc.

Antiretrovirales (ARV)

Generalmente no se recomienda lopinavir/ritonavir (LPV/r) ni Darunavir/cobicistat (DRV/co)

LPV/r 400/100 mg BID por hasta 10 días.

Evite el uso de ARV si el paciente va a recibir remdesivir

Evalúe las interacciones farmacológicas (incluso con los inhibidores de la calcineurina, ejemplo ciclosporina, tacrolimus) antes de comenzar

Para los inhibidores de la proteasa, el principal efecto secundario es la intolerancia gastrointestinal.

Controle las pruebas de función hepática mientras esté en terapia.

Suspenda estos agentes al alta independientemente de la duración a menos que se hayan utilizado previamente como medicamentos de mantenimiento para otra indicación

Interferon (INF)

Considerar para ciertos pacientes refractarios o en progresión (que están en UCI), pero generalmente no se recomienda

Dosis para enfermedad progresiva por COVID-19 todavía no determinada

Tenga en cuenta que si se decide usar el IFN generalmente se combinaría con LPV/r o CQ o HCQ para pacientes con COVID-19.

Tocilizumab

Se puede utilizar en pacientes con evidencia de síndrome de liberación de citocinas.

Dosis todavía no determinada para COVID-19

Determine niveles de IL-6 en suero antes de administrar la primera dosis de tocilizumab

Remdesivir*

Remdesivir no se comercializa en Ecuador, esta disponible para pacientes enrolados en ensayos clínicos.

Remdesivir 200 mg por vía intravenosa, seguida de 100 mg por día por 10 días.

*No disponible en Ecuador

Tratamientos No Recomendados

Los esteroides sistémicos deberían generalmente ser ***EVITADOS*** para estos pacientes dado el potencial daño. Corticoides pueden ser considerados si es indicado por otras razones (ej. shock séptico refractario, o específico por guías de trasplante de pulmón, como se indica abajo).

Tenga en cuenta: **Considerar la discontinuación de esteroides inhalados** ya que pueden reducir la inmunidad local y promover replicación viral, a menos que sea necesario por indicaciones agudas.

Hasta el momento, no se recomienda recomendamos iniciar IECA/ARA o ribavirina para COVID1-19

Profilaxis post exposición para los trabajadores de la salud

No existe recomendación de profilaxis post exposición de una persona luego de la exposición a COVID-19. Se debería seguir un auto aislamiento de 14 días y monitorizar por posibles síntomas. Los trabajadores de la salud deben seguir las recomendaciones de salud ocupacional.

RESUMEN DE FÁRMACOS EXPERIMENTALES REVISADOS

AGENTE	CLASIFICACION	OBJETIVO/ MECANISMO	DOSIS	TOXICIDAD
Remdesivir*	Investigación	Dependiente ARN Inhibidor ARN polimerasa	200 mg IV x1, luego 100 IV QD por hasta 10 días	Náusea, vómito, elevación de ALT
Hidroxicloroquina	Medicamento fuera de etiqueta (Off – Label**)	Múltiples acciones, evita la unión a ACE2, transporte en endosomas y otros.	400 mg BID x 2 dosis, luego 400 mg al día por un total de 5 días.	Prolongación de QT.
Cloroquina	Medicamento fuera de etiqueta (Off – Label**)	Múltiples acciones, evita la unión a ACE2, transporte en endosomas y otros.	250 mg. VO Dosis diaria: 2 comprimidos BID	Prolongación de QT.
Lopinavir/ritonavir	Medicamento fuera de etiqueta (Off – Label)	Inhibidor 3CLpro (proteasa viral)	400/100 mg BID por hasta 10 días.	Prolongación del QT, elevación de ALT.
Interferon	Medicamento fuera de etiqueta (Off – Label)	Inmunomodulador, estimula la inmunidad innata y adaptativa.	Dosis para enfermedad progresiva por COVID-19 todavía no determinada.	Depresión, reacción sitio de administración, síndrome tipo influenza.
Tocilizumab	Medicamento fuera de etiqueta (Off – Label)	Anticuerpo monoclonal al receptor IL-6/trata el síndrome de liberación de citoquinas.	Dosis todavía no determinada para COVID-19/CRS	Elevación de ALT
Atorvastatina	Medicamento fuera de etiqueta (Off – Label)	Cardioprotección, inmunomodulador.	40 – 80 mg VO QD	Evitar si se usa lopinavir/ ritonavir
Pravastatina	Medicamento fuera de etiqueta (Off – Label)	Cardioprotección, inmunomodulador.	80 mg VO QD	Evitar si se usa lopinavir/ ritonavir

*Farmaco no disponible en el país. ** Off Label: medicamento por fuera de la indicación para el que fue aprobado

Guía de tratamiento Hospitalario del COVID-19

PRESENTACION CLINICA

Síntomas principales

Tos (65-80%)
 Fiebre (45%)
 Signos de IRA¹ (15%)
 Sint. gastrointestinales (10%)
 Empeoramiento rápido después de inicio de síntomas.

Riesgo alto para enfermedad severa

Edad mayor a 55 años
 Comorbilidades:
 Enf. pulmonar, cardíaca o renal.
 Diabetes, HTA²
 Inmunodepresión

Laboratorio indicado para enfermedad severa

Dímero D > 1000
 CPK > 2x³
 PCR > 100. LDH > 245
 Troponina elevada (tendencia alta)
 Cuento linfocitario > 0,8
 Ferritina > 300

DIAGNOSTICO

Laboratorio diario

BH con tendencia a la linfocitosis
 Panel metabólico completo (Glu, Crea, BUN, GSA, TGO, TGP, Na, K, Cl,)
 CPK

Riesgo Categ 2-3 diario PRN⁴

Dímero D
 Ferritina/PCR/VSG
 LDH
 EKG

Una sola vez para todos los pacientes

Hep B, Hep C, VIH
 Influenza A y B, VSR⁵
 Estudio de aspirado traqueal si está intubado
 SARS COV 2

Falla Respiratoria

Intubación temprana en UCI
 Evitar uso de CNAF⁶ y CPAP⁷
 Sig. de peligro: ↑FIO₂, ↓SO₂, RX que empeora

VENTILACION PULMONAR PROTECTORA

- Vent. 4-6 ml/Kg del peso estimado
- Presión media de la vía aérea < 30
- Presión de conducción (Pplat-PEEP) < 15
- Objetivo de SatO₂ 90-96%, PaO₂ > 60
- Iniciar PEEP 8-10 cmH₂O

ESTRATEGIA CONSERVADORA DE LÍQUIDOS

- Diuresis acorde a la Hemodinámica/Creatinina
- No líquidos de mantenimiento

AJUSTE DEL PEEP⁹

La mejor PEEP por el volumen Corriente (TIDAL) o modelo ARDSnet con bajo PEEP

PRONO

Considerar tempranamente si se mantiene hipoxemia o una presión elevada de la vía aérea

TERAPIAS ADICIONALES

- Relajantes musculares para asincronía no rutinariamente
- ON inhalado hasta 80ppm (no epoprostenol)

CONSULTA A ECMO⁹

Si mantiene hipoxemia o presión elevada de la vía aérea

KIT DE CALIDAD DIARIA

SAT/SBT¹⁰ cuando es apropiado
 Paquete de ABCDE

HEMODINAMIA

Norepinefrina 1era. elección de vasopresor
 Si empeora:

- Considerar miocarditis o shock cardiogénico
- Hacer ecografía portátil (en lugar de atención), EKG, troponinas, CVO₂¹¹ (con ETT¹² en casos de alta sospecha)

CAMBIOS DEL CUIDADO HABITUAL

- No RX de rutina diaria
- Minimizar el contacto del personal en la habitación
- Alto umbral para broncoscopia
- Alto umbral para movilización
- Procedimientos de cabecera
- Usar guía en aislamiento de aerosoles apropiada para los siguientes procedimientos:
 - Broncoscopia
 - Intubación/Extubación
 - EVITAR Nebulizaciones, preferir IDM¹³

TERAPEUTICA

PARA TODOS LOS PACIENTES EN UCI

Bajo umbral para antibióticos empíricos

Considerar:

- Hidroxicloroquina/Cloroquina y estatinas
- Remdesivir (EC¹⁴)

MODULACION INMUNOLOGICA

Terapias inmunomoduladoras consultando a infectología y con asistencia de UCI
 No usar esteroides para falla respiratoria (considerar solamente como indicación adicional en shock séptico)

¹IRA Infección respiratoria alta, ²HTA hipertensión arterial, ³2 veces más del límite normal alto, ⁴PRN por razones necesarias ⁵VSR Virus sincitial respiratorio, ⁶CNAF Canula Nasal de alto flujo, ⁷CPAP: presión positiva continua en la vía aérea, ⁹ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea, ¹⁰SAT/SBT: Spontaneous Awakening Trials (SAT) and Spontaneous Breathing Trials (SBT), ¹¹CVO Contenido Venoso de Oxígeno, ¹²ECTE: Electrocardiograma transtorácico, ¹³IDM: Inhaladores de dosis media, ¹⁴EC: Ensayos clínicos.