

## Título:

Manejo de epistaxis moderadas/severas en pacientes con COVID-19

(Versión 25/05/20)

## Equipo investigador:

**Investigador Principal:** Ana María Gasós Lafuente

**Colaboradores:** María José Lavilla Martín de Valmaseda, Carmelo Morales Angulo.

**Centros participantes:** Servicio de ORL del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, otros centros por concretar.

## Antecedentes y justificación

### Aspectos básicos de la pandemia COVID

En diciembre de 2019 se detectó en Wuhan, una ciudad China, una agrupación de casos de neumonía de origen desconocido<sup>1</sup>. Se identificó un nuevo coronavirus, el SARS-COVID-19 como causante de dicho cuadro. Dicho virus fue extendiéndose a otros países de Asia y al resto de mundo, de tal modo que la Organización mundial de la salud (OMS) declaró a la epidemia de COVID-19 una emergencia de salud pública internacional el 31 de enero de 2020, y posteriormente pandemia mundial el 11 de marzo. Actualmente, a fecha 20 de mayo de 2020, más de 5 millones de contagios por este virus han sido declarados alrededor de todo el mundo.

Se trata de un betacoronavirus que afecta a las vías respiratorias, causando un cuadro de gravedad variable. Lo más habitual es que los pacientes presenten síntomas leves como tos seca, odinofagia o fiebre, se resuelva sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, un porcentaje desarrolla complicaciones graves como edema pulmonar, shock séptico, fallo multiorgánico, neumonía severa o síndrome de distress respiratorio agudo<sup>2</sup>. Como factores de riesgo para desarrollar síntomas severos y precisar ingreso hospitalario se han descrito ser varón, tener más de 65 años, presentar comorbilidades como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, digestivas o respiratorias, así como la obesidad o la inmunodepresión<sup>3</sup>.

Entre las manifestaciones clínicas también pueden aparecer en la trombopenia o complicaciones tromboembólicas que obligan al tratamiento mediante anticoagulantes, siendo ambos factores de riesgo de desarrollo de epistaxis. A su vez el tratamiento con oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO) o sistemas de oxigenación de alto flujo puede también contribuir al desarrollo de las mismas. Actualmente existe una gran incertidumbre con respecto al mecanismo de propagación del SARS-COVID-19.

El conocimiento actual se basa en datos de coronavirus similares, que se transmiten de persona a persona a través de fómites respiratorios. Típicamente, los virus respiratorios son más contagiosos cuando un paciente es sintomático. Sin embargo, cada vez hay más pruebas que sugieren que la transmisión de persona a persona puede estar ocurriendo durante el período de incubación asintomática de COVID-19, que se estima entre 2 y 10 días<sup>4 5</sup>.

Como prueba objetiva diagnóstica se está llevando a cabo la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR), que emplea muestras tomadas mediante un hisopo en el cavum o la orofaringe preferiblemente. También pueden tomarse de un aspirado traqueal o lavado broncoalveolar (BAL)<sup>6</sup>. No se recomienda el uso de la broncoscopia como método de diagnóstico para COVID-19, a no ser que se trate de pacientes intubados cuando las muestras de las vías respiratorias superiores son negativas y el resultado de la prueba cambie significativamente el manejo clínico del paciente<sup>7 8</sup>. Además, ya hay algunos trabajos que proponen la saliva como muestra para la detección directa del virus SARS-CoV-2, la cuantificación de las inmunoglobulinas específicas producidas contra él y para la evaluación de la respuesta inmune innata no específica del paciente<sup>9 10</sup>.

En la actualidad, no existe un tratamiento antiviral o vacuna eficaz para COVID-19. El tratamiento de primera línea para la fiebre incluye antipiréticos como el paracetamol<sup>11</sup>. Los pacientes con infección respiratoria aguda grave, disnea, hipoxemia o shock requieren la administración de oxigenoterapia inmediata, a dosis de 5 L / min para alcanzar una saturación de hemoglobina mayor del 90%<sup>12 13 14</sup>.

La Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China recomienda el uso de IFN- $\alpha$  y lopinavir /ritonavir. Este consejo se basa en investigaciones previas que demuestran que estos medicamentos reducen las tasas de mortalidad en pacientes infectados con SARS<sup>15</sup>. Oseltamivir, un inhibidor de la neurominidasa, también está siendo utilizado actualmente ante infecciones a pesar de la falta de evidencia concluyente con respecto a su efectividad en COVID-19. Los glucocorticoides también pueden considerarse para pacientes con reacciones inmunes graves<sup>16</sup>.

## La epistaxis como consulta frecuente ORL

La epistaxis es una de las urgencias más frecuentemente atendidas por los otorrinolaringólogos, representando 1 de cada 200 consultas atendidas por los servicios de urgencias<sup>17</sup>. Es difícil calcular la frecuencia real de las mismas, ya que la mayoría no precisan atención médica, pero se estima que al menos un 60% de la población mundial presenta algún episodio a lo largo de su vida<sup>18</sup>.

El origen de la hemorragia nasal más frecuente es la zona anterior del tabique, a nivel del área de Little, una red de capilares que se originan en las arterias etmoidales anterior y posterior, la arteria esfenopalatina, la arteria palatina mayor y la arteria

labial superior. Las epistaxis severas suelen ser de origen posterior, dependiendo de la arteria esfenopalatina, la arteria palatina mayor y / u ocasionalmente la arteria etmoidal posterior<sup>19</sup>.

En el 85% de los casos no se encuentra una causa desencadenante de la epistaxis, se dice entonces que son idiopáticos<sup>20</sup>. Como desencadenantes se han identificado factores locales, como traumatismos, infecciones y neoplasias. Así mismo, se han descrito otros factores sistémicos entre los que están la hipertensión arterial, alteraciones de la coagulación y fármacos como el acenocumarol, la warfarina, el ácido acetilsalicílico y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>21</sup>.

El manejo clínico de la epistaxis depende de las características clínicas del paciente, así como de la cuantía del sangrado. Existen diferentes escalas para evaluar la gravedad del mismo, entre las que se encuentra la de Sadick, que por su sencillez resulta muy útil. Como opciones de tratamiento contamos con unos más conservadores, como son la cauterización, el taponamiento nasal anterior o posterior o tratamientos más invasivos, como la ligadura endoscópica de la arteria esfenopalatina o la embolización. La epistaxis severa a veces requiere transfusión de sangre. Las medidas conservadoras generalmente logran manejar las hemorragias nasales; sin embargo, aproximadamente el 1% de los pacientes requieren intervención quirúrgica para controlar la epistaxis<sup>22</sup>.

## COVID-19 y epistaxis

Tanto el empleo de anticoagulantes que precisan algunos de estos pacientes, como la oxigenoterapia a alto flujo son factores que predisponen a un mayor riesgo de sangrado<sup>23 24</sup>.

Por otra parte, el diagnóstico más fiable de COVID-19 se realiza mediante toma de muestras con un hisopo de la nasofaringe<sup>25</sup>, un procedimiento medianamente complicado para personal no otorrinolaringológico, que puede ser causante de sangrados nasales por traumatismo de la mucosa, en ocasiones de pacientes con las alteraciones previamente comentadas.

## Manejo complejo de la epistaxis por alta exposición del médico que le atiende

Dado el alto grado de replicación del virus SARS-CoV-2 en la faringe<sup>26</sup> varios procedimientos otorrinolaringológicos están considerados como de alto riesgo de generación de aerosoles, entre ellos la endoscopia nasal y el manejo de las epistaxis por el riesgo de desencadenar tos o estornudos<sup>27</sup>. En Wuhan y otras ciudades chinas los otorrinolaringólogos implicados en el tratamiento de epistaxis de pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 utilizaron nivel máximo de protección mediante EPI completos<sup>28</sup>.

A pesar de que se han escrito y publicado varias guías de manejo de epistaxis en pacientes con COVID-19,<sup>29 30 31</sup> son escasas las referencias al manejo de epistaxis en pacientes con dicha enfermedad, a excepción de varios casos aislados relacionados con una trombopenia subyacente<sup>32 33</sup> o una serie de pacientes publicada por Cui y

Cols<sup>34</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es conocer las características clínico –epidemiológicas de los pacientes con COVID-19 que desarrollan epistaxis, determinar si la realización de frotis nasofaríngeo para el diagnóstico mediante PCR del COVID-19 está relacionado con un aumento de epistaxis severas en estos pacientes y conocer si el manejo de la epistaxis por parte de los otorrinolaringólogos se ha visto modificada durante los meses más duros de la pandemia COVID- 19, así como conocer las medidas de protección utilizadas.

## Objetivos

### Objetivo principal

- Conocer si el manejo de la epistaxis por parte de los otorrinolaringólogos se ha visto modificada durante los meses más duros de la pandemia COVID-19 (1 de marzo y 15 de mayo).

### Objetivos secundarios

- Determinar los datos epidemiológicos principales de los pacientes COVID-19 con epistaxis.
- Determinar si la realización de frotis nasofaríngeo para el diagnóstico mediante PCR del COVID-19 está relacionado con un aumento de epistaxis severas en los hospitales españoles.
- Determinar los factores subyacentes previos y propios del COVID-19 que agravan el manejo de pacientes con COVID-19: trombopenia, tratamiento antiagregante/anticoagulante, otros.
- Gravedad de las epistaxis en pacientes COVID-19.
- Medidas de precaución especiales utilizadas durante el manejo de la epistaxis durante dicho periodo.
- Incidencia acumulada de epistaxis en el área de cuidados intensivos, planta y Servicio de urgencias.
- Evolución de los pacientes COVID -19 tratados por epistaxis.

## Metodología

### Diseño del estudio

Se pretende realizar un estudio observacional descriptivo retrospectivo multicéntrico.

### Definición de la población

- Pacientes COVID positivos que presentaron epistaxis durante el ingreso o que motivó su ingreso hospitalario en el periodo desde el 31 de enero de 2020, fecha en que se conoció el primer caso de COVID-19 en España, hasta el 19 de mayo de 2020.

- Criterios de exclusión: Pacientes atendidos por epistaxis no diagnosticados de COVID 19.

## Método de estudio

Se creará un protocolo de recogidas de datos en un programa EXCEL, de los pacientes con epistaxis que incluirá los siguientes parámetros: edad, sexo, patología subyacente previa con riesgo de sangrado no relacionado con el COVID-19 (Rendu-Osler, tratamiento antiagregante, tratamiento anticoagulante, trombopenia...), tratamiento anticoagulante/antiagregante por complicaciones relacionadas con el COVID-19, factor desencadenante (si le hubiese: por ej. Toma de muestra con hisopo en nasofaringe/nariz, oxigenoterapia de alto flujo, sistemas de ventilación no invasivos, ECMO, etc.), día de aparición en relación al inicio de síntomas (o si estaba asintomático previamente), gravedad de la epistaxis (según la escala de SADICK<sup>35</sup>), tratamiento administrado (coagulación, taponamiento anterior con material reabsorbible, merocel, rapidrhino...), si precisó más de un tratamiento, cuánto tiempo se mantuvo, recurrencia de epistaxis y tratamiento, si precisó entrada al quirófano (y procedimiento realizado en el mismo) o radiología intervencionista, lugar de asistencia del paciente (urgencias, consultas, planta COVID-19, UCI, quirófano), evolución posterior (alta a casa, permanece ingresado en planta o UCI, muerto, (en este caso si fue influido por la epistaxis), utilización de material de protección para asistir al paciente (EPI completo, gafas/mascarilla FFP2-3, solo mascarilla....).

Se contactará con otorrinolaringólogos de otros hospitales pertenecientes al grupo ORL COVID creado durante los momentos de mayor incidencia de la pandemia.

## Aspectos éticos

El presente estudio seguirá los postulados de Buenas Prácticas Clínicas y las convenciones internacionales sobre la protección de los individuos en investigación clínica (Declaración de Helsinki y posteriores actualizaciones).

## Consideraciones prácticas

**Responsabilidades de los implicados en el proyecto de investigación:** El investigador principal revisará y aprobará el protocolo del estudio, solicitará la autorización del comité de ética institucional, así como la conformidad del Director de la Institución, y firmará el formulario de compromiso del investigador. Es responsabilidad suya también revisar y aprobar el informe final del proyecto de investigación.

Los investigadores colaboradores tendrán la misión de evaluar la elegibilidad del paciente, recoger los datos del paciente y anonimizarlos, y realizar el seguimiento de los acontecimientos adversos. Los investigadores son responsables de cumplir con los requisitos del protocolo.

**Recogida de datos:** Se creará una base informática con los datos clínicos y epidemiológicos del paciente. Los datos estarán disociados y codificados mediante un código interno numérico, generado consecutivamente por orden de inclusión, que impedirá identificar directamente a los pacientes. Solamente se incluirá la información relevante para el objetivo del estudio y sólo será accesible a los investigadores del estudio a través de una clave secreta. La fecha límite para poder enviar los datos, rellenando el Excel en cuestión es el 26 de junio de 2020.

**Confidencialidad:** El procesamiento de los datos personales se realizará según el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, y su regulación en España a través de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código de forma que no sea posible la identificación del paciente. Sólo el investigador y personas autorizadas relacionadas con el estudio tendrán acceso a dicho código y se comprometen a usar esta información exclusivamente para los fines planteados en el estudio. Los miembros del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos o Autoridades Sanitarias pueden tener acceso a esta información en cumplimiento de requisitos legales. Se preservará la confidencialidad de estos datos y no podrán ser relacionados con ningún paciente, incluso aunque los resultados del estudio sean publicados.

**Financiación:** No precisa financiación.

**Mail Contacto:** [anagasos01@gmail.com](mailto:anagasos01@gmail.com)

## Bibliografía

- 1 Lu H, Stratton CW, Tang Y (2020) Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. *J Med Virol* jmv.25678
- 2 Chen N, Zhou M, Dong X, et al (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- 3 Wang D, Hu B, Hu C, et al (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- 4 Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al (2020) Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* NEJMc2001468
- 5 Li Q, Guan X, Wu P, et al (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* NEJMoa2001316
- 6 Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020
- 7 WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. 2020
- 8 Giuseppe Pascarella , Alessandro Strumia, Chiara Piliago , Federica Bruno, Romualdo Del Buono, Fabio Costa, Simone Scarlata, Felice Eugenio Agrò.COVID-19 Diagnosis and Management: A Comprehensive Review *J Intern Med*. 2020 Apr 29. doi: 10.1111/joim.13091. Online ahead of print
- 9 Jose J. Ceron, Elsa Lamy, Silvia Martinez-Subiela, Pia Lopez-Jornet, Fernando Capela e Silva, Peter David Eckersall and Asta Tvarijonaviciute. Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 1491; doi:10.3390/jcm9051491
- 10 Sabino-Silva, R.; Jardim, A.C.G.; Siqueira, W.L. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin. Oral Investig*. 2020, 24, 1–3
- 11 Wang D, Hu B, Hu C, et al (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- 12 Røsjø H, Varpula M, Hagve T-A, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, Omland T (2011) Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med* 37:77–85

- 13 World Health Organization (2013) Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses.
- 14 World Health Organization (2014) WHO Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza
- 15 Chu CM (2004) Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 59:252–256
- 16 Kui L, Fang Y-Y, Deng Y, et al (2020) Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*.
- 17 Pallin DJ, Chng YM, McKay MP, Emond JA, Pelletier AJ, CamargoCA Jr. Epidemiology of epistaxis in US emergency departments, 1992 to 2001. *Ann Emerg Med*. 2005;46:77–81.3
- 18 Viehweg TL, Roberson JB, Hudson JW. Epistaxis: diagnosis and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64:511-8.
- 19 Viehweg TL, Roberson JB, Hudson JW (2006) Epistaxis: diagnosis and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 64(3):511–518
- 20 Choudhury N, Sharp HR, Mir N, Salama NY (2004) Epistaxis and oral anticoagulant therapy. *Rhinology* 42(2):92–97
- 21 Viehweg TL, Roberson JB, Hudson JW. Epistaxis: diagnosis and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2006 64(3):511–518 3. Upile T, Jerjes W, Sipaul F, Maaytah ME, Singh S, Hopper C et al (2008) A change in UK epistaxis management. *Eur Arch Oto-rhinolaryngol* 265(11):1349–1354
- 22 Saraceni Neto P, Nunes LM, Gregorio LC, Santos Rde P, Kosugi EM (2013) Surgical treatment of severe epistaxis: an 11-year experience. *Braz J Otorhinolaryngol* 79(1):59-64
- 23 Patrícia Gomes, Pedro Salvador, Catarina Lombo, Sérgio Caselhos, Rui Fonseca. Role of age and anticoagulants in recurrent idiopathic epistaxis. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2020;71(3):160–165
- 24 Abrich V, Brozek A, Boyle TR, Chyou P, Yale SH. Risk factors for recurrent spontaneous epistaxis. *Mayo Clinic Proc*. 2014;89:1636-43
- 25 Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020
- 26 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. *Nature* 2020;april



- 27 Thamboo A, Lea J, Sommer DD, Sowerby L, Abdalkhani A, Diamond C, et al. Clinical evidence based review and recommendations of aerosol generating medical procedures in otolaryngology- head and neck surgery during the COVID-19 pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;49:28
- 28 Cui C, Yao Q, Zhang D, Zhao Y, Zhang K, Nisenbaum E et al. Approaching Otolaryngology Patients During the COVID-19 Pandemic. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation* 2020; march 27
- 29 D'Aguanno V, Ralli M, Greco A, de Vincentiis M. Clinical recommendations for epistaxis management during the COVID-19 pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 May 5:194599820926497
- 30 Dr. Isam Alobi, Dr. Pedro Cabrera, Dr. Pedro Díaz de Cerio, Dr. Fernando López, Dr. Pablo Parente. Recomendaciones de la seorl-ccc para la práctica de la especialidad durante la pandemia de covid-19 (22 de marzo de 2020). Consultado en: <https://seorl.net/wp-content/uploads/2020/03/Recomendaciones-de-la-SEORL-CCC-22-de-marzo-de-2020.pdf>
- 31 Elgan Davies, Claire Hopkins, Phil Harries, Abi Walker, Elliot Heward. ENT UK COVID-19 Epistaxis Management. Consultado en: <https://www.entuk.org/sites/default/files/COVID%2019%20Epistaxis%20Management.pdf>
- 32 Nham E, Ko JH, Jeong BH, Huh K, Cho SY, Kang CI, et al. Severe thrombocytopenia in a patient with COVID-19. *Infect Chemother*. 2020 Apr 23
- 33 Baldacini M, Pop R, Sattler L, Mauvieux L, Bilger K, Gantzer J, et al. Concomitant hemorrhagic syndrome and recurrent extensive arterial thrombosis in a patient with COVID-19 and promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 2020;may 5
- 34 Cui C, Yao Q, Zhang D, Zhao Y, Zhang K, Nisenbaum E et al. Approaching Otolaryngology Patients During the COVID-19 Pandemic. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation* 2020; march 27
- 35 Bergler W, Sadick H, Riedel F, Götte K, Hörmann K. (2002). Topical estrogens combined with argon plasma coagulation in the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 111:222–228.