

Guía de tratamiento farmacológico y manejo de escenarios clínicos de COVID-19



Asunción, 8 de octubre del 2020

Tratamiento farmacológico.

I. Drogas que se encuentran bajo investigación

1. Cloroquina/hidroxicloroquina

No hay evidencia de eficacia como profilaxis ni tratamiento. Por lo tanto, el panel de expertos de la SPI no recomienda su uso para profilaxis ni tratamiento de COVID19.

2. Lopinavir/ritonavir

Actualmente no hay evidencia en cuanto a la eficacia como profilaxis ni tratamiento para COVID19. *El panel de expertos de la SPI recomienda considerar su uso en el contexto de un ensayo clínico.*

3. Remdesivir (GS-5734)

El remdesivir se ha asociado a una disminución en el tiempo de recuperación y una tendencia no estadísticamente significativa a la reducción en la mortalidad. El beneficio es mayor en aquellos pacientes con COVID-19 grave con oxígeno suplementario que en aquellos con ventilación mecánica u oxigenación mecánica extracorpórea. La FDA ha autorizado su uso en pacientes con COVID19 severos y críticos.

El panel de expertos de la SPI recomienda considerar su uso en COVID19 grave y crítico en el contexto de un ensayo clínico.

4. Azitromicina

No se demostró beneficio clínico como antiviral. *Por lo tanto, el panel de expertos de la SPI no recomienda su uso para profilaxis ni tratamiento de COVID19.*

5. Ivermectina

En estudios in vitro muestra una inhibición del 50% de la replicación de SARS-CoV-2 en células de ratones. Se necesitan ensayos clínicos para evaluar la eficacia

potencial de la ivermectina en el entorno clínico. *Por lo tanto, el panel de expertos de la SPI no recomienda su uso fuera del contexto de un ensayo clínico.*

6. Tocilizumab

Es un inhibidor de la interleucina 6 (IL-6), se ha publicado series de casos en donde su utilización en pacientes graves con COVID19 se asoció a mejoría clínica. Se necesitan ensayos clínicos para evaluar la eficacia en el tratamiento de COVID19. *El panel de expertos de la SPI recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico.*

7. Colchicina

Se ha demostrado recientemente que la colchicina es un inhibidor de los inflamasomas NLRP3 y mitigador de la activación de citoquinas, por lo tanto, la colchicina muestra un efecto potencial de moderador de la respuesta inflamatoria. Actualmente están en curso varios estudios clínicos sobre el uso de la colchicina en COVID-19. *El panel de expertos de la SPI recomienda considerar su uso en el contexto de un ensayo clínico.*

8. Plasma convaleciente hiperinmune

La administración de plasma convaleciente en pacientes con COVID19 se asoció con reducción en la mortalidad, aunque la calidad de los estudios es baja y con riesgo de sesgo. Un nuevo estudio publicado en el servidor de preimpresión bioRxiv, los investigadores evaluaron la mortalidad a los 7 y 30 días en una cohorte de 35.000 pacientes internados que recibieron plasma convaleciente, encontrando una asociación entre la terapia precoz y reducción de la mortalidad en pacientes internados con alto riesgo de progresión a la severidad, pacientes con enfermedad grave y crítica.

En teoría, los beneficios de esta terapia se evidencian principalmente dentro de los primeros 7 a 10 días de

infección, cuando la viremia está en su punto máximo y la respuesta inmune primaria aún no se ha producido. *El panel de expertos de la SPI recomienda considerar su uso precoz en pacientes internados con alto riesgo de progresión a la severidad, pacientes con enfermedad grave y crítica en el contexto de un ensayo clínico.*

II. Consideraciones generales para todos los casos

1. Evitar **nebulizaciones** por ser un procedimiento generador de aerosoles. Si se requiere medicación inhalada se utilizará aerocámara.
2. Se recomienda el uso de **corticoides sistémicos** en pacientes con enfermedad severa y crítica.
3. **Ibuprofeno y COVID19:** no se ha demostrado un vínculo entre el uso de AINE's y el empeoramiento clínico
4. **IECA y ARA-II:** no suspender rutinariamente el tratamiento antihipertensivo con estas drogas.
5. **Estatinas:**
 - a. Continuar con estatinas si ya lo recibe.
 - b. Iniciar estatinas si no hay contraindicaciones. Atorvastatina 40 mg /día o Rosuvastatina 20mg /día. Contraindicaciones: CPK > 500 o GPT > 3 veces el valor normal.
6. **Influenza y COVID19:** ante la sospecha clínica de influenza, iniciar oseltamivir 75mg c/ 12h por 5 d. Suspender si se descarta mediante análisis de laboratorio.
7. **Ivermectina 6mg:** 0.2mg/kp (>70kg: 3 comprimidos) dosis única o repetir una segunda dosis a las 24 h para desparasitar a todos los pacientes que recibirán corticoides.
8. **Antibióticos y COVID19.**

Existe una mayor probabilidad de infección bacteriana en caso de objetivarse condensación lobar en la placa de tórax, procalcitonina elevada, COVID19 no confirmada. Se debe monitorear y decidir caso por caso. Se recomienda el siguiente esquema:

Ceftriaxona 2 g IV c/ 24 h o Amoxicilina/Sulbactam 1.5 g IV c/ 8 h

+

Azitromicina 500mg cada 24 h por 4 días (en caso de intolerancia a la VO, considerar Levofloxacin 500-750 mg IV c/ 24 h)

Vancomicina ** 15-20 mg/kg IV dosis inicial, luego 1 g cada 12 h*** (goteo en 2 h), o según vancocinemia****

Si hay factores de riesgo para *Staphylococcus aureus* Meticilino-Resistente (SAMR) -aislamiento en hisopado nasal, internación previa, antibioticoterapia previa en los últimos 3 meses, abscesos cutáneos recurrentes, insuficiencia renal crónica en hemodiálisis-.

* Clase B en el Embarazo

** Clase C en el Embarazo

*** Precaución en poblaciones especiales (pacientes geriátricos o con insuficiencia renal, por ejemplo)

****Tomar muestra antes de la tercera o cuarta dosis. Nivel terapéutico deseado: 15-20 µg /mL.

9. **Antitusivos:** considerar uso de dextrometorfano o codeína.

10. En caso de presencia de secreciones respiratorias valorar uso de **bromuro de ipratropio**.

III. Exámenes complementarios para pacientes internados con sospecha o COVID-19 confirmado.

Solicitar al ingreso:

Hemograma, hepatograma, urea, creatinina, electrolitos, glicemia, CPK, dímero D (si está elevado diariamente solicitar diariamente), ferritina, PCR, VSG, LDH, troponina I (cada 48-72hs si está elevada), procalcitonina, crisis sanguínea (si está elevado diariamente solicitar diariamente), EC.

Serologías: HIV, Hepatitis B y C.

Solicitar cada 24hs

Hemograma, glicemia, perfil renal, electrolitos, PCR Marcadores inflamatorios: dímero D, ferritina, PCR, LDH, fibrinógeno (si hay empeoramiento clínico o los resultados se encuentran por encima de valor de referencia pedir diariamente, si no, se puede solicitar cada 48 – 72hs)

Estudios imagenológicos

- La radiografía de tórax al inicio puede estar normal, en fase más avanzada de la enfermedad, imágenes en vidrio esmerilado bilateral, menos frecuentemente condensación.
- La TAC de tórax puede ser normal o mostrar imágenes en vidrio esmerilado, y/o áreas de

condensación unilaterales o bilaterales, a predominio periférico, preferentemente en segmentos posteriores y basales.

Quando solicitar TAC de tórax de urgencia.

- En caso de discrepancia clínica/analítica/radiológica: pacientes graves con alta sospecha clínica o analítica, Rx. de tórax normal y dificultad para obtener PCR o con PCR negativa, o no concluyente.
- En pacientes graves con sospecha clínica, para toma de decisión en cuanto a su ubicación hospitalaria en UCI convencional (limpia) o UCI de aislamiento (infectados por COVID-19).
- En pacientes con otra patología crítica, con sospecha o duda diagnóstica de ser COVID-19 positivos, que requieren tomar una decisión terapéutica inmediata y por tanto un diagnóstico rápido para elevar la protección de los profesionales intervinientes (cirugía, técnicas intervencionistas, etc.)
- Sospecha de complicaciones en el curso evolutivo de la enfermedad.

IV. Categoría de riesgos

▪ **Categoría 1 - Epidemiológicos**

Edad > 65 años

Enfermedad pulmonar preexistente

Enfermedad renal crónica

Diabetes sin buen control (HbA1c >7.6%)

Hipertensión arterial

Enfermedad cardiovascular

Obesidad IMC >30

Uso de agentes biológicos

Trasplante u otra inmunosupresión

VIH, CD4 <200 o CD4 desconocido

▪ **Categoría 2 – Signos vitales**

FR >24/minuto

FC >125/minuto

Saturación de oxígeno ≤94% con aire ambiente

▪ **Categoría 3 - Laboratorio**

Dímero D >1000ng/ml

PCR >100 mg/L

LDH >245U/L

Troponina elevada

Linfocitos absolutos <800/uL (al ingreso)

Ferritina >500ug/L

PaFi <300mmHg

V. Pautas terapéuticas.

a. Asintomáticos o enfermedad leve sin factores de riesgo categoría 1, 2 ni 3.

- Saturación de O₂ > 94%
- Temperatura > 37.5 °C
- Tos u otros síntomas respiratorios sin disnea
- Sin factores de riesgo
- Rx de tórax normal

Tratamiento:

- Manejo ambulatorio.
- No requiere tratamiento *específico*, tratamiento sintomático con AINE's (paracetamol, naproxeno, ibuprofeno), antitusivos (dextrometorfano, codeína), antihistamínicos.
- Aislamiento respiratorio por 14 días desde el inicio de la enfermedad.
- Baño de uso exclusivo, utensilios de uso personal, limpieza con detergente y desinfección con alcohol al 70% o lavandina 0.1%.

b. Asintomáticos o enfermedad leve con factores de riesgo categoría 1.

- Saturación de O₂ > 94%
- Temperatura > 37.5 °C
- Tos u otros síntomas respiratorios sin disnea
- Rx de tórax normal

Tratamiento:

- Manejo ambulatorio
- Considerar uso de **Heparina** sobre todo en:
 - ✓ Pacientes inmovilizados
 - ✓ Trombofilia conocida
 - ✓ Historia familiar o familiar de TEP
 - ✓ Embarazo
 - ✓ Insuficiencia cardiaca o respiratoria
 - ✓ Edad: >70 años
 - ✓ Neoplasias en tratamiento
 - ✓ Cirugía mayor en los últimos 3 meses

▪ **Dosis recomendada:**

Heparina de bajo peso molecular (HBPM)
1mg/kg/d o

Heparina no fraccionada (Heparina sódica)
1000UI sc cada 8 h por 10-14.

Control de dímero D cada 72 h.

c. Enfermedad moderada: factores de riesgo de categoría 2 y 3.

Tratamiento:

- Internación en sala

- Hidratación cuidadosa
- HBPM 1mg/kp/d por 10 – 14 d.

Si dímero D \geq 1000ng/ml:

HBPM 1mg/kp c/ 12 h o

Heparina sódica: dosis inicial 80UI/kp y luego 20 UI/kp (diluído en Sol. Fisiol. 0.9% 500ml), goteo para 24 hs

- **Dexametasona** 6mg IV cada 24h o hidrocortisona IV 50mg cada 8h (c/6h para shock refractario) o metilprednisolona IV 30mg/d o prednisona VO 40mg cada 24h.
- **Remdesivir** 200mg de carga, luego 100mg cada 24hs por 5 – 10 días (tratamiento experimental compasivo)
- Atorvastatina 40 mg /día o rosuvastatina 20mg /día
- Plasma convaleciente: dosis 200 a 300 ml EV (en el contexto de un ensayo clínico y preferentemente antes de los 3 días del ingreso)

d. Enfermedad severa

Pacientes con SpO₂ \leq 94% con aire ambiente y aquellos que requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica o ECMO (oxigenación por extracorpórea).

Tratamiento

- Internación en sala o en UCI.

- **HBPM** 1mg/kp c/ 12h.
- **Dexametasona** 6mg IV cada 24h o hidrocortisona IV 50mg cada 8h (c/6h para shock refractario) o metilprednisolona IV 30mg/d o prednisona VO 40mg cada 24h.
- **Remdesivir** 200mg de carga, luego 100mg cada 24hs por 5 – 10 días (tratamiento experimental, compasivo)
- **Atorvastatina** 40 mg /día o rosuvastatina 20mg /día
- **Plasma convaleciente:** dosis 200 a 300 ml EV (en el contexto de un ensayo clínico y preferentemente antes de los 3 días del ingreso)

En casos de evidencia de **tormenta de citoquinas** (aumento de ferritina, fibrinógeno, DD, PCR >100, troponina), al inicio del agravamiento clínico (neumonía con insuficiencia respiratoria PaFi<350, empeoramiento rápido de la situación respiratoria).

- Considerar **Tocilizumab** en el contexto de un ensayo clínico, debe dosarse IL-6 antes de la primera dosis.
Tocilizumab >75 kp> 600 mg iv, goteo en 1 h <75 kp> 400 mg iv, goteo en 1 h Puede repetirse una 2ª dosis a las 12 h