

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



Asunción, 13 de enero del 2022

Tratamiento farmacológico.

1. Antivirales

Remdesivir (GS-5734)

- Recomendamos el uso de remdesivir ambulatorio en pacientes con COVID19 leve a moderado, que presentan alto riesgo de progresión (mayores de 60 años, obesidad mórbida, inmunodepresión, cardiopatía, diabetes mellitus con mal control metabólico). (Recomendación condicional, certeza baja de la evidencia).

Dosis: remdesivir 200mg de carga el primer día, luego 100mg cada 24hs por 2 días más.

- Recomendamos el uso de remdesivir en pacientes internados con COVID-19 grave (saturación de oxígeno <94% con aire ambiente) y crítico (aquellos que requieren oxígeno suplementario por cánula de alto flujo). (Recomendación condicional, certeza moderada de la evidencia)

Dosis: 200mg de carga el primer día, luego 100mg cada 24hs por 4 días más.

- No recomendamos el uso de remdesivir en pacientes que requieren ventilación mecánica o ECMO.

Justificación¹⁻⁶.

El ensayo clínico ACTT-1 (doble ciego, controlado con placebo; sitios en América del Norte, Europa y Asia) aleatorizado 1.062 participantes con neumonía grave por COVID-19, definida como infiltrados en las imágenes o SaO₂ <94%, a recibir 10 días de remdesivir (RDV) o placebo. Los resultados finales de ACTT-1 fueron similares a los del informe preliminar y proporcionan información adicional sobre la mortalidad a los 29 días. Durante 28 días de seguimiento después de la aleatorización, los pacientes del brazo RDV tuvo una mediana de tiempo hasta la recuperación de 10 días en comparación con 15 días entre los pacientes del brazo de placebo (p <0,001).

Los resultados sugirieron una tendencia hacia la reducción de la mortalidad entre los que recibieron RDV, con estimaciones de Kaplan-Meier a 29 días del 11,4% para el grupo de RDV y del 15,2% para el grupo de placebo. Análisis de subgrupos encontraron que los pacientes que requerían oxígeno suplementario pero no ventilación mecánica o extracorpórea tuvo una mayor reducción en el tiempo de recuperación. No hubo diferencias en los resultados entre los que recibieron ventilación mecánica o ECMO. Redujo el porcentaje de pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana

extracorpórea (ECMO) el día 15. Además, hubo una reducción en la mortalidad a los 29 días en las personas que requirieron oxígeno suplementario pero no ventilación o ECMO y recibieron RDV.

El estudio Solidarity es un ECA de etiqueta abierta de remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir / ritonavir y interferón beta 1a subcutáneo. El estudio se llevó a cabo en 405 hospitales de 30 países y dependió del uso de medicamentos habitualmente disponibles en cada hospital. Se incluyeron un total de 11.266 adultos hospitalizados, con 2750 aleatorizados a 10 días de remdesivir, 954 a hidroxicloroquina, 1411 a lopinavir / ritonavir, 651 a lopinavir / ritonavir más interferón, 1412 a interferón solo y 4088 a ningún fármaco del estudio. La mortalidad del día 28 fue del 12%.

No hubo una reducción en la muerte entre los que recibieron remdesivir en comparación con el estándar de atención (razón de riesgo 0,95, p = 0,5). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la necesidad de ventilación mecánica o el tiempo hasta el alta. Este estudio no incluyó evaluaciones de mejoría clínica en comparación con el estudio ACTT-1.

Un ECA comparó el tratamiento con tres días de remdesivir versus no remdesivir en pacientes no vacunados. El estudio reclutó a pacientes con alto riesgo de progresión (p. Ej., Obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, inmunodepresión, etc.) o de 60 años o más que presentaban síntomas menor a 7 días y que no habían recibido tratamiento previo (por ejemplo, anticuerpos monoclonales), y que no se esperaba que requieran oxígeno en el momento del enrolamiento (> 94% con aire ambiente).

El remdesivir tuvo un perfil de seguridad aceptable y resultó en un 87% menos de riesgo de hospitalización o muerte que el placebo⁴³.

Molnupiravir

Recomendamos el uso de molnupiravir hasta el quinto día de iniciado los síntomas, en pacientes con COVID19 leve a moderado, que presentan **alto riesgo de progresión** (mayores de 60 años, obesidad mórbida, cáncer, enfermedad cardiovascular severa: cardiopatía isquémica, miocardiopatía, insuficiencia cardiaca; diabetes mellitus, enfermedad renal, hepática y pulmonar crónica), que no dispongan de otras opciones terapéuticas.

La Sociedad Americana de Trasplante ha recomendado utilizar de forma ambulatorial anticuerpos monoclonales o remdesivir para evitar la progresión de la enfermedad en este grupo de pacientes.

Dosis: 800mg via oral cada 12hs por 5 días.

Contraindicado: embarazadas, mujeres que amantan, menores de 18 años.

Justificación⁴⁴⁻⁴⁶

En un ensayo de fase 3 (ensayo MOVE-OUT) evaluaron la eficacia del tratamiento con molnupiravir en no vacunados, antes del quinto día del inicio de los síntomas, en pacientes con alto riesgo de progression a enfermedad severa. Informaron una reducción del 30% del riesgo de hospitalización y muerte, siendo menos beneficiados lo que habían tenido infección previa, baja carga viral al inicio del tratamiento y los diabéticos.

En un ensayo clínico de fase 2a doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y multicéntrico, se evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia antiviral del análogo de nucleósidos molnupiravir en 202 participantes no vacunados con infección confirmada por SARS-CoV-2 y con una duración de los síntomas

<7 días. El 92,5% de los participantes que recibieron 800 mg de molnupiravir lograron el aclaramiento de ARN viral en comparación con el 80,3% de los receptores de placebo al final del estudio (4 semanas). El virus infeccioso se detectó en 1,9% del grupo de 800 mg de molnupiravir en comparación con el 16,7% del grupo de placebo en el día 3 del tratamiento ($p = 0,016$). En el día 5 del tratamiento, no se aisló el virus infeccioso de ningún participante que recibiera 400 u 800 mg de molnupiravir en comparación con el 11,1% de los receptores de placebo ($p = 0,034$ y $0,027$, respectivamente).

La FDA otorgó el 23 de diciembre del 2021 una autorización de emergencia al molnupiravir de Merck, pero solo en los casos en que otros tratamientos de Covid autorizados por la FDA no son accesibles o clínicamente apropiados. Según los hallazgos de los estudios de reproducción en animales, el molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a personas embarazadas. Otras preocupaciones con molnupiravir incluyen la posibilidad de mutagénesis viral en personas inmunodeprimidas que no pueden eliminar el virus. La FDA incluyó una serie de advertencias y precauciones con su autorización. No se recomienda el uso del medicamento durante el embarazo, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante cuatro días después de la dosis final. También se recomienda a los varones en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante los tres meses siguientes a la última dosis.

Favipiravir

No existe evidencia suficiente de buena calidad para recomendar el uso de favipiravir para el tratamiento de COVID-19, excepto si su uso se realiza dentro de un ensayo clínico bien diseñado.

Justificación⁷⁻⁸.

La eficacia y seguridad de favipiravir para el tratamiento de COVID-19 aún no ha sido establecida. Se requieren datos adicionales para fundamentar los informes iniciales de eficacia para el tratamiento de COVID-19 e identificar la dosis óptima y la duración del tratamiento. Dada la falta de datos farmacocinéticos y de seguridad para el uso dosis altas de favipiravir para el tratamiento de COVID-19, el medicamento debe utilizarse con precaución en dichas dosis.

2. Ivermetina

No recomendamos el uso de ivermectina para el tratamiento del COVID-19, excepto si su uso se realiza dentro de un ensayo clínico bien diseñado.

Justificación⁹⁻²⁰.

López Medina et al. realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego realizado en un centro en Colombia que incluyó a 476 pacientes, la duración de los síntomas no fue significativamente diferente para los pacientes que recibieron un ciclo de 5 días de ivermectina en comparación con placebo (tiempo medio hasta la resolución de los síntomas, 10 frente a 12 días; cociente de riesgo para la resolución de síntomas, 1,07).

Castañeda-Sabogal et al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó doce estudios (cinco estudios retrospectivos de cohortes, seis ensayos clínicos aleatorizados y una serie de casos) con un total de 7412 participantes. La ivermectina no se asoció con una reducción de la mortalidad (logRR: 0,89, IC95% 0,09 a 1,70; p=0.4), o recuperación más temprana (logRR 5.52; IC95% -24.36 a 35.4, p=0.51). Todos los estudios tenían un alto riesgo de sesgo y un muy bajo nivel de evidencia.

Pacientes internados.

La evidencia es muy incierta, pero los estudios sugirieron que la ivermectina puede disminuir la mortalidad entre las personas con COVID-19 (RR: 0,57; IC del 95%: 0,36; 0,90). Las personas que reciben tratamiento con ivermectina pueden tener una tendencia a una mayor resolución de los síntomas y aclaramiento viral (RR: 1,07; IC del 95%: 0,69, 1,65; CoE y RR muy bajos: 1,33; IC del 95%: 1,00, 1,78).

Pacientes ambulatorios

La evidencia es muy incierta, pero un estudio sugirió que la ivermectina puede reducir el tiempo de recuperación entre los pacientes ambulatorios con COVID-19 (diferencia de medias: 7,32 días menos; IC del 95%: 9,25 a 5,39 días menos). Del mismo modo, la evidencia es muy incierta; sin embargo, puede haber una tendencia hacia la reducción de la mortalidad y el aclaramiento viral en el día 7 (RR: 0,12; IC del 95%: 0,01, 2,09; CoE y RR muy bajos: 0,93; IC del 95%: 0,63, 1,37).

3. Inmunomoduladores

Inhibidores JAK

Recomendamos el uso de baricitinib con remdesivir en pacientes internados con COVID-19 grave (SpO₂ ≤94% con aire ambiente, incluidos los pacientes que reciben oxígeno suplementario, oxígeno a través de un dispositivo de alto flujo o ventilación no invasiva) que no pueden recibir corticosteroides debido a una contraindicación.

Baricitinib parece demostrar el mayor beneficio en aquellos con COVID-19 grave con oxígeno de alto flujo / ventilación no invasiva al inicio del estudio.

Los datos adicionales limitados sugieren una reducción de la mortalidad incluso entre los pacientes que requieren ventilación mecánica.

Los pacientes que reciben baricitinib para el tratamiento de COVID-19 no deben recibir tocilizumab u otros inhibidores de IL-6.

(Recomendación condicional, baja certeza de la evidencia)

Dosis 4 mg/ día (o dosis renal adecuada) hasta 14 días o hasta el alta hospitalaria.

Entre los adultos hospitalizados con COVID-19 grave * que tienen marcadores inflamatorios elevados, el panel de la IDSA sugiere baricitinib en lugar de ningún baricitinib. (Recomendación condicional, certeza moderada de la evidencia)

Observaciones:

Justificación²¹⁻²².

El estudio ACTT-2 comparó baricitinib y remdesivir vs. placebo y remdesivir e informó una diferencia estadísticamente significativa en el resultado primario de tiempo de recuperación. Los participantes del grupo de baricitinib llegaron al alta hospitalaria un día antes que el placebo. La tasa de progresión hacia la muerte o la ventilación invasiva fue menor en el grupo de terapia combinada (12,2% frente a 17,2%; razón de tasas, 0,69; IC del 95%, 0,50 a 0,95).

Los pacientes fueron excluidos del ensayo si estaban recibiendo corticosteroides: los riesgos y beneficios de baricitinib frente a la dexametasona se desconocen y requerirán más estudios.

En consecuencia, se prefiere remdesivir más dexametasona sobre baricitinib + remdesivir, que debe usarse solo en situaciones en las que no se pueden usar corticosteroides.

Tocilizumab:

Recomendamos el uso de tocilizumab en pacientes internados con enfermedad grave progresiva o crítica a pesar de recibir dexametasona y oxígeno de alto flujo o en sus primeras 24 horas de cuidados intensivos.

Dosis: 8 mg / kg, peso corporal real hasta 800 mg, como una única infusión intravenosa con una segunda dosis 12-24 h más tarde si no hay mejoría.

El tocilizumab debe administrarse solo en combinación con dexametasona (u otro corticosteroide en una dosis equivalente).

El beneficio probablemente sea mayor si se administra temprano, es decir, dentro de las 48 h de la hospitalización o <24 h después del ingreso en la UCI. Los pacientes pueden beneficiarse si tienen marcadores inflamatorios elevados (p. Ej., PCR >75 mg/L y ferritina) y los niveles de interleucina-6 no son necesarios para evaluar la elegibilidad de tocilizumab.

Se debe evitar el uso de tocilizumab en pacientes con cualquiera de los siguientes: (1) inmunosupresión significativa, particularmente en aquellos con antecedentes de uso reciente de otros fármacos inmunomoduladores biológicos; (2) alanina transaminasa > 5 veces el límite superior de lo normal; (3) alto riesgo de perforación gastrointestinal; (4) una infección viral grave, no controlada, bacteriana, fúngica o no relacionada con el SARS-CoV-2; (5) recuento absoluto de neutrófilos <500 células / μ l; o (6) recuento de plaquetas <50.000 células / μ l.

Justificación²³⁻³⁰.

El ensayo de etiqueta abierta RECOVERY de 2022 pacientes aleatorizados a tocilizumab en comparación con 2094 pacientes aleatorizados a la atención habitual (el 82% de los pacientes en general estaban tomando corticosteroides sistémicos) informó un beneficio en la mortalidad a los 28 días con tocilizumab, 596 muertes (29%) vs. 694 muertes (33%) ($p = 0,007$). El tocilizumab también aumentó la probabilidad de ser dado de alta dentro de los 28 días del 47% al 54% ($p < 0 \cdot 0001$). Se observaron tendencias hacia el beneficio, que no alcanzaron significación estadística en la mayoría de los casos, en varios subgrupos de pacientes, incluidos aquellos que solo requerían oxígeno suplementario y ventilación no invasiva, pero no ventilación mecánica. El tocilizumab en combinación con corticosteroides redujo la mortalidad en comparación con los que recibieron corticosteroides y tratamiento standard 457/1664 (27%) frente a 565/1721 (33%), RR = 0,80 (IC del 95%: 0,70 a 0,90)].

El ensayo aleatorizado doble ciego de fase III (N Engl J Med. 2020; 383: 2333) de tocilizumab comparado con placebo para pacientes hospitalizados moderadamente enfermos con COVID-19 confirmado no

encontró diferencias en la intubación o muerte, empeoramiento de la enfermedad; o tiempo para suspender el oxígeno suplementario.

El ensayo controlado aleatorio (N Engl J Med.2021; 384: 20) de tocilizumab versus placebo para pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 encontró que tocilizumab redujo la probabilidad de progresión al resultado combinado de ventilación mecánica o muerte, pero no mejoró la supervivencia.

Ensayo internacional aleatorio, multifactorial y de plataforma adaptativa (NEJM 2021, 25 de febrero; NEJMoa2100433. Doi: 10.1056 / NEJMoa2100433) de pacientes de la UCI que recibieron soporte de oxígeno con cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva o mecánica, o soporte presor reportaron mejores resultados incluida la mortalidad con Tocilizumab (353 pacientes).

4. Corticoides

Se recomienda el uso de corticoides en pacientes con COVID19 grave ($SpO_2 \leq 94\%$ con aire ambiente con requerimiento de oxígeno suplementario) y crítico (ventilación mecánica o ECMO).

No se recomienda el uso de corticoides en pacientes con COVID19 leve o moderado sin requerimiento de oxígeno suplementario.

Justificación³¹⁻³⁸.

El ensayo RECOVERY encontró una menor mortalidad a los 28 días en pacientes tratados con dexametasona en comparación con tratamiento standard. La dexametasona redujo las muertes en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva y en pacientes que recibieron oxígeno suplementario sin ventilación mecánica invasiva, pero no se demostró beneficio en la mortalidad y se asoció a posibles daños en pacientes que no requirieron oxígeno suplementario.

El metanálisis (JAMA 2020; 324: 1330) de siete ensayos controlados aleatorios recientes de esteroides (3 dexametasona, 3 hidrocortisona, 1 metilprednisolona) para pacientes con COVID-19 en estado crítico encontró una mejor supervivencia a los 28 días en aquellos tratados con corticosteroides sistémicos. El beneficio de supervivencia fue impulsado en gran medida por la dexametasona.

5. Plasma Convaleciente

No se recomienda el uso de plasma de convaleciente en pacientes ambulatorios ni hospitalizados con neumonía debido a que su uso no redujo el riesgo de progresión o muerte.

Justificación³⁹⁻⁴¹.

Libster et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado para comparar el uso de plasma convaleciente (con títulos altos de IgG contra el SARS-CoV-2) versus placebo en pacientes adultos mayores dentro de las 72 horas posteriores a la aparición de síntomas leves de COVID-19. En un análisis de intención de tratar, la enfermedad respiratoria grave se desarrolló en 13 de 80 pacientes (16%) que recibieron plasma convaleciente y 25 de 80 pacientes (31%) que recibieron placebo (RR 0,52; IC95% 0,29–0,94; $p=0,03$), con una reducción del riesgo relativo del 48%. El estudio demostró reducir en forma significativa el riesgo de hospitalización y/o progresión.

Simonovich et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado para comparar el uso de plasma convaleciente versus placebo en pacientes con neumonía severa por COVID-19. En el día 30, no se observó ninguna diferencia significativa entre el grupo con plasma convaleciente y el grupo placebo en la distribución de los resultados clínicos según la escala ordinal de la OMS (OR 0,83; IC95% 0,52–1,35; $p=0,46$). La mortalidad global fue del 10,96% en el grupo de plasma convaleciente y del 11,43% en el grupo placebo (Diferencia de riesgo - 0,46%; IC95% -7,8% a 6,8%). No se observaron diferencias significativas en el estado clínico o la mortalidad general entre los pacientes tratados con plasma convaleciente y los que recibieron placebo.

Un análisis del programa de acceso ampliado al plasma de convaleciente sugiere que el mayor beneficio se observa cuando el plasma de convaleciente se administra en los primeros tres días desde el diagnóstico. A principios de febrero de 2021, la FDA emitió una revisión de la EUA para limitar la autorización al uso de plasma convaleciente de COVID-19 con títulos altos para el tratamiento de pacientes hospitalizados en etapas tempranas del curso de la enfermedad.

Los ensayos para medir los títulos de anticuerpos neutralizantes no ha estado ampliamente disponibles desde el inicio de la pandemia, por lo que no está claro si el plasma utilizado en el contexto del programa de acceso ampliado han tenido adecuados títulos de anticuerpos neutralizantes cumpliendo con los objetivos de la FDA.

Los datos de subgrupos de un ECA abierto que informó sobre plasma con valores ELISA de dominio de unión al antirreceptor correspondientes a un límite de título alto de anticuerpos dieron como resultado una reducción del riesgo relativo no significativa en la mortalidad del 5 % (RR: 0,95; IC del 95 %: 0,73, 1,25). Un análisis de subgrupos adicional sugirió que el plasma convaleciente no seleccionado (es decir, no limitado a títulos altos de anticuerpos) puede aumentar el riesgo relativo de mortalidad en un 49 % (RR: 1,42; IC del 95 %: 0,92, 1,69)⁴⁷.

6. Colchicina

No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de colchicina para el tratamiento de pacientes con COVID19, excepto si su uso se realiza dentro de un ensayo clínico bien diseñado.

Justificación⁴².

El ensayo RECOVERY se estableció como un ensayo clínico aleatorio para probar una variedad de tratamientos potenciales para COVID-19. Desde noviembre de 2020, el ensayo RECOVERY ha incluido una comparación aleatoria de colchicina frente a la atención habitual sola. La colchicina es un fármaco antiinflamatorio que se usa comúnmente para tratar la gota y que se ha sugerido como tratamiento para COVID-19. Hasta la fecha, no ha habido evidencia convincente del efecto de la colchicina en los resultados clínicos en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19.

El Comité de Monitoreo de Datos (DMC) ha cerrado el reclutamiento para el brazo de colchicina del ensayo RECOVERY. El DMC no vio evidencia convincente de que un mayor reclutamiento proporcionaría una prueba concluyente de un beneficio de mortalidad valioso, ya sea en general o en cualquier subgrupo preespecificado. El DMC revisó los datos de los pacientes asignados al azar a la colchicina frente a la atención habitual sola. El análisis preliminar se basa en 2178 muertes reportadas entre 11,162 pacientes aleatorizados, el 94% de los cuales estaban siendo tratados con un corticosteroide como la dexametasona. No hay diferencias significativas en el criterio de valoración principal de la mortalidad a los 28 días (colchicina al 20% frente al 19% de la atención habitual sola; cociente de riesgos 1,02 [intervalo de confianza del 95%: 0,94 a 1,11]; $p = 0,63$). El seguimiento de los pacientes está en curso y los resultados finales están pendiente.

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/kg (>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 Levofloxacina 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* Metilino-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.

Cuando 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. Enfermedad leve sin factores de riesgo categoría 1, 2 ni 3.

- ✦ Saturación de O₂ > 94%
- ✦ Tos u otros síntomas respiratorios sin disnea
- ✦ 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 7 a 10 días dependiendo del estado vacunal.

b. Enfermedad leve/moderada con factores de riesgo categoría 1.

- ✦ Saturación de O₂ > 94%
- ✦ Tos u otros síntomas respiratorios sin disnea
- ✦ Rx de tórax normal

Tratamiento:

- ✦ Manejo ambulatorio
- ✦ Antivirales
 - Remdesivir 200mg de carga el día 1, luego 100mg cada 24hs por 2 días adicionales.
 - o
 - Molnupiravir 800mg VO cada 12hs por 5 días

OBS: En pacientes trasplantados es preferible remdesivir para evitar progression. (Ver: AST Statement <https://t.co/G19xdMTB58>)

- ✦ Considerar uso de **Heparina** sobre todo en:

Pacientes inmobilizados
 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/kp/d 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
- ✦ **Remdesivir** 200mg de carga, luego 100mg cada 24hs por 5 días.
- ✦ HBPM 1mg/kp/d por 10 – 14 d.
- ✦ **Dexametasona** 6mg IV cada 24h o hidrocortisona IV 50mg cada 8h o metilprednisolona IV 30mg/d o prednisona VO 40mg cada 6h.
- ✦ Atorvastatina 40 mg/día o rosuvastatina 20mg/día

d. Enfermedad severa

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

Tratamiento

- ✦ Internación en UCI.
- ✦ **Remdesivir** 200mg de carga, luego 100mg cada 24hs por 5 días (contraindicado en caso de ARM o ECMO)
- ✦ **HBPM** 1mg/kp c/ 12h.

- ✦ **Dexametasona** 6mg IV cada 24h o hidrocortisona IV 50mg cada 8h o metilprednisolona IV 30mg/d o prednisona VO 40mg cada 24h.
- ✦ **Atorvastatina** 40 mg/día o rosuvastatina 20mg/día

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).

- ✦ **Tocilizumab** considerar su uso para COVID19 grave progresivo o crítico.
Tocilizumab >75kp > 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

- ✦ **Baricitinib:** considerar su uso en pacientes con COVID19 grave que presentan marcadores inflamatorios elevados o en aquellos pacientes que tiene contraindicado el uso de corticoides.

Dosis: Baricitinib 4 mg/día por 14 días o hasta el alta hospitalaria.

Observación: los pacientes que reciben baricitinib para el tratamiento de COVID-19 no deben recibir tocilizumab ni otros inhibidores de la IL-6.

Bibliografía

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med*. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445440/>
2. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020:[Epub ahead of print]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459919>
3. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients With moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821939/>
4. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Pre-print: Repurposed antiviral drugs for COVID19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>. Published 2020. Updated October 15. Accessed 2020 November 16.
5. Garibaldi BT, Wang K, Robinson ML, et al. Effectiveness of remdesivir with and without dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. <https://doi.org/10.1101/2020.11.19.20234153>. Published 2020. Updated November 20. Accessed 2020 December 10.
6. Anjum S Kaka, Roderick MacDonald, Nancy Greer et al. Major Update: Remdesivir for Adults With COVID19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med* 2021 Feb 9;M20-8148. doi: 10.7326/M20-8148
7. Eloy P, Solas C, Touret F et al. Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108:188. PMID: 32350860 DOI: 10.1002/cpt.1877.
8. Du YX, Chen XP. Response to "Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2". *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108:190. PMID: 32353191 DOI: 10.1002/cpt.1878.
9. Eduardo López-Medina, Pío López, Isabel Hurtado et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 4; e213071. doi: 10.1001/jama.2021.3071.
10. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* **2020**; 178: 104787.
11. Bray M, Rayner C, Noel F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res* **2020**; 178: 104805.
12. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis* **2020**; 103: 214-6.
13. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV2/COVID-19 Patients. *Int J Sci* **2020**; 9(09): 31-5.
14. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* **2020**: [In press] Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>.
15. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). *medRxiv* **2020**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979> [Epub ahead of print 8 July 2020].
16. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv* **2020**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345> [Preprint 27 October 2020].
17. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Ul Haque WMM. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC J Med Sci* **2020**; 14(2): 002. [Epub ahead of print 3 September 2020].

18. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* **2021**; 159(1): 85-92.
19. Bukhari SKHS, Asghar A, Perveen N, et al. Efficacy of Ivermectin in COVID-19 Patients with Mild to Moderate Disease. *medRxiv* **2021**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250840> [Preprint 5 February 2021].
20. Ravikirti, Roy R, Pattadar C, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19—A double blind randomized placebo-controlled trial. *medRxiv* **2021**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310> [Preprint 9 January 2021].
21. Parampalli Yajnanarayana S, Stubig T, Cornez I, et al. JAK1/2 inhibition impairs T cell function in vitro and in patients with myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2015;169(6):824-833. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25824483> 95. Eli Lilly and Company.
22. Baricitinib in combination with remdesivir reduces time to recovery in hospitalized patients with COVID-19 in NIAID-sponsored ACTT-2 trial. <https://investor.lilly.com/news-releases/newsrelease-details/baricitinibcombination-remdesivir-reduces-time-recovery>. Published 2020. Updated September 14. Accessed 2020 October 7.
23. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021:2021.2002.2011.21249258. <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/02/11/2021.02.11.21249258.full.pdf>
24. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* **2020**; 181(1): 32-40.
25. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* **2021**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258> [Preprint 11 February 2021].
26. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv* **2020**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> [Preprint 12 September 2020].
27. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* **2021**; 384(1): 20-30.
28. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* **2020**; 181(1): 24-31.
29. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* **2020**; 383: 2333-44.
30. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* **2021**; 372: n84.
31. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8(3): 267-76.
32. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020.
33. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv* 2020: 2020.06.22.20137273.

34. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020.
35. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020.
36. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020.
37. Petersen MW, Meyhoff TS, Helleberg M, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID) trial-Protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand* 2020.
38. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2020.
39. R. Libster, G. Pérez Marc, D. Wappner, S. Coviello, et al. Fundación INFANT–COVID 19 Group. Early HighTiter Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *NEJM* January 6, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2033700
40. VA Simonovich, LD Burgos Pratz, P Scibona, et al PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *NEJM* November 24, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304
41. The RECOVERY Collaborative Group. Peter W Horby, Lise Estcourt, Leon Peto et al.Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.21252736v1>
42. The RECOVERY Collaborative Group. RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19. <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>.
43. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2021.
44. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et. al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2021: Available at: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116044> [Epub ahead of print 16 December 2021].
45. Fischer WA, Eron Jr JJ, Holman W, et. al. A Phase 2a clinical trial of Molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med* 2021. Available at: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abl7430> [Epub ahead of print 23 Dec 2021].
46. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Patients And Caregivers: Emergency Use Authorization (EUA) Of Molnupiravir For Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.fda.gov/media/155055/download>. Accessed 28 December 2021.
47. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-10>