



TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA ANTIVIRAL DEL PACIENTE CON COVID-19

Si bien se ha avanzado en el conocimiento de la infección por SARS-2, no disponemos aun de un tratamiento farmacológico antiviral específico, y los que se usan tienen bajo nivel de evidencia, debiendo considerarse el riesgo/beneficio de la prescripción.

Lo ideal sería emplear los tratamientos antivirales dentro de estudios clínicos aleatorizados, donde se monitorea la persistencia viral con hisopado nasofaríngeo cada 48-72 hs.

Se han reportado más de 400 ensayos clínicos en curso, estudiando fármacos para la enfermedad por SARS 2, muchos en etapa de reclutamiento y la mayoría inconcluso. (Pub Méd abril de 2020).

Pero a pesar de la baja calidad de la evidencia y la escasa fuerza de recomendación, los tratamientos empíricos compasivos, son lo único con que contamos actualmente y se encuentran sujetos a revisión y modificación permanente.

El tratamiento de las complicaciones y las medidas de soporte oportuno son las intervenciones con mayor impacto beneficioso en la morbimortalidad de personas con COVID- 19.

Reconociendo que más del 80% de los casos son leves y no requieren mayor asistencia, es importante anticiparnos en detectar al paciente crítico que comprende aproximadamente un 5% de los casos y que se encuentran en un grupo asociado a factores de riesgo de mala evolución:

- Edad (> 60 años)
- Comorbilidad: respiratoria, cardiovascular, Isquémica, HTA, Inmunológica, Insuficiencia renal crónica, diabetes, hepatopatía y oncohematológica.
- Signos clínicos de alarma: Taquipnea, saturación < 92%, (si esta desciende a <90% o la FR >30, es indicación de UTI, y probablemente ARM).



En conjunción con otras medidas de soporte, y de modulación de la respuesta inmune se consideran como tratamiento antiviral para el SARS COV 2, los siguientes fármacos:

* Lopinavir/Ritonavir: (Kaletra) posee nivel de evidencia bajo o muy bajo, y su efectividad sólo se ha registrado cuando se usa precozmente, y con fármacos asociados, como interferón B-sin alcanzar significancia estadística - En **un contexto de falta de opciones alternativas**, es una opción terapéutica, preferiblemente, en estadíos precoces y combinado.

Presenta interacciones medicamentosas relevantes y potencialmente graves por inhibición del citocromo P450. Se ha usado extensamente en pacientes HIV, y su principal efecto adverso es la intolerancia gastrointestinal.

Si el paciente no está en ARM 400m/100 de Lopinavir/Ritonavir cada 12hs vía oral (2 comp.)

En el caso de requerirse administración por sonda nasogástrica, no se debe triturar el comprimido, debe indicarse jarabe de lopinavir/ritonavir 80/20mg, 5ml cada 12h, y debe administrarse por sonda siliconada o PVC (interacción de etanol y propileno).

* El uso de cloroquina o hidroxicloroquina (HDQ) presenta nivel de evidencia muy bajo, y hay incertidumbre respecto su uso. Tiene efectos antiviral y antiinflamatorio (inmunomodulador). Prolonga el intervalo QT del ECG, y este efecto se acrecienta por el uso de otros fármacos como la azitromicina y el Lopi/Rito, así como por el deterioro de la función renal y hepática, y las alteraciones del K y del Mg, o uso de diuréticos.

El QTc previo a su administración debe ser <500ms, y es necesario el monitoreo diario con el paciente internado.

Se administra en dosis de 400 mg cada 12h vía oral, y luego 200mg cada 12 hs durante 5-10 días (Plaquenil)- comprimidos de 200 mg . La Toxicidad es menor en tratamientos cortos.

* Azitromicina: fármaco antibiótico de uso habitual, Se ha usado combinado con HCQ, en estudios pequeños, favoreciendo el aclaramiento viral. Baja o nula evidencia.



* Remdesivir : La OMS y el INH, destacan a este fármaco (nucleótido inhibidor de la ARN polimerasa viral) como uno de los más efectivos en los estudios en curso (dosis- 200 mg IV primer día y luego 100mg IV 5-10 días) aún en pacientes con ARM y cargas virales elevadas. No disponible en nuestro país salvo en pacientes bajo ensayo clínico.

Los tratamientos que se inician como caso sospechoso se deben re-evaluar al conocer los resultados de los estudios basales y suspenderse cuando se descarte la infección por SARS-COV-2 o exista un mejor diagnóstico alternativo.

PROFILAXIS CON DROGAS: Pre exposición/post exposición - sin evidencia.

IECA y ARAII: Si bien existen estudios in vitro de que el SARS-COV-2 se une a los receptores ACEII, cuya expresión aumenta en pacientes que reciben IECA o ARA-II, no hay evidencia de que la exposición a estos fármacos se asocie a mayor riesgo de COVID 19.

La suspensión y/o Switch del Tratamiento en pacientes que reciban IECA o ARA-II no se recomienda como estrategia preventiva ni de tratamiento de la infección.

De los esquemas farmacológicos con supuesto efecto antiviral, ninguno tiene el aval de entidades regulatorias como el ANMAT o FDA; tampoco la OMS y el CDC hacen recomendaciones específicas, por lo que se consideran tratamientos fuera de la indicación convencional (off label) y requieren consentimiento informado.



Figura 1 - Esquemas de tratamiento según gravedad

<u>Clasificación</u>	<u>Características</u>	<u>Esquema terapéutico</u>
Leve	a-<60 años b-Sin comorbilidad c-Sin laboratorio de riesgo d-Rx de tórax normal	Sintomático Evaluar progresión **
Riesgo de Progresión (uno o más de los siguientes)	a->60 años b-Comorbilidad: Cardíaca, HTA Asma, EPOC; Diabetes mellitus, Insuf renal, Cirrosis, Inmunodepresión d-SaO ₂ <93% con FIO ₂ 21% e-Rx de tórax con infiltrados f-FR≥30xmin FC>125x min i-Laboratorio: linfocitos <1000/mm ³ , Elevación de PCR, CPK, LDH, Troponina, Dímero D, Ferritina	LPV/R O HDQ+AZITRO (considerar TTO combinado) Recordar evaluar interacciones y riesgo beneficio – monitoreo cardiovascular por riesgo de prolongación del QT En caso de contraindicación para uso de HDQ, emplear LPR/r sólo. Evaluar interacciones medicamentosas
Grave	Criterios de Neumonía grave (ATS,CURB-65) SDRA, ARM, Shock, Disfunción multiorgánica Progresión de infiltrados>50% en 24/48h	LPV/R+HDQ+AZITRO

Se sugiere utilizar ceftriaxona (1g/día) en las NAC, para minimizar contacto con el paciente. La claritromicina sería reemplazada por la azitromicina en las NAC graves. Recordar oseltamivir 75 mg /12 hs.

****En pacientes con enfermedad leve y marcadores de inflamación, o en aquellos sin neumonía radiológica, pero hallazgos tomográficos (infiltrado bilateral vidrio esmerilado) sería prudente el tratamiento, antiviral y antiinflamatorio.**



Al 30 de marzo de 2020 la O.M.S. no indica ninguna medicación antiviral específica para la enfermedad por COVID 19 (2) ni la FDA ni las agencias Europeas han aprobado una droga específica para esta etiología.

El INH al 21 de abril de 2020, clasifica la infección por COVID 19 en los siguientes estadios:

- **Asintomático / Presintomático**
- **Enfermedad Leve, Moderada**
- **Enfermedad Crítica**

En ninguno de ellos encuentra evidencia para rechazar o indicar fármacos antivirales o terapéuticas inmunomoduladoras, si bien provee un cuadro con los principales agentes terapéuticos en estudio y en uso.

De las diversas drogas ensayadas, se destacan: remdesivir, lopinavir / ritonavir, interferón alfa 2 a, Interferon B, Hidroxicloroquina, colchicina, Nitazoxanida, Ivermectina, Litio, Teicoplanina, Baricitinib, Tacilizumab, Siltuximab, plasma de convalescientes, Gammaglobulinas IV, Acido acetil salicílico, Metrotexate.

Entre los estudios en curso, se halla la profilaxis con (OH) cloroquina para contactos con serología IgM /IgG negativas.

NOTIFICACIÓN DE PACIENTES EN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La identificación de casos sospechosos de COVID-19 constituye un evento de notificación obligatoria en el marco de la Ley 15.465 y debe ser notificado en forma inmediata y obligatoria como establece la norma. El incumplimiento de la ley está sancionado según lo establecido en el artículo 16 y 17 de la misma.

La notificación oficial de los casos confirmados de COVID-19 se efectúa únicamente con la información suministrada en el Sistema Nacional De Vigilancia de Salud, SNVS 2.0 proveniente del registro de casos sospechosos y de la información correspondiente de los laboratorios de diagnóstico.



SISTEMA INTEGRADO
DE SALUD PÚBLICA

Servicio de Infectología

Todos los laboratorios de diagnóstico del país, públicos y privados, que realicen pruebas para detectar SARS-CoV2 están obligados por ley a notificar, incluyendo la carga del resultado, a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud.

Es requisito indispensable para la dispensa de LPR/r y/o HCQ la carga del caso en el SNVS 2.0 y la medicación en la ventana de tratamiento y aportar información clínica relevante en el Registro Argentino de COVID (Arg-COVID).

El paciente en tratamiento requerirá completar una planilla de seguimiento evolución clínica y eventos adversos para garantizar el adecuado seguimiento y aportar información clínica.

Al inicio del tratamiento debe ingresarse al Registro Arg.COVID:

<https://redcap.msal.gov.ar/surveys/?s=APX8897HEX>

Al alta, egreso, derivación o defunción debe ingresarse a **<https://redcap.msal.gov.ar/surveys/s=MCYLRPND4E>**

*** OTRAS ESTRATEGIAS DEL USO DE FÁRMACOS EN LA EPIDEMIA**

Existe la Necesidad Urgente de:

- a) **Evitar la evolución a neumonía** con distress y requerimiento de ARM donde la mortalidad es mayor del 80%
- b) **Frenar la rápida diseminación de la pandemia** (disminuir el contagio)

Dado que la gravedad y la diseminación se relacionan con la carga viral, la reducción de ésta (que puede ser mayor en períodos presintomáticos), daría sentido al tratamiento precoz de pacientes sintomáticos leves (vía aérea superior, o inferior o con hallazgos característicos en TAC de tórax : infiltrado bilateral periférico en vidrio esmerilado) con la intención de impedir la evolución a casos graves y simultáneamente la contagiosidad de la infección.



Recordemos que la excreción viral antecede a los síntomas y dura en promedio 3 semanas desde el inicio de la enfermedad, pudiendo persistir hasta el día 37, y también que la neumonía severa ocurre entre el 7º al 10º día de la presentación **(ventana terapéutica breve)**.

Es incierto si el tratamiento precoz en oligosintomáticos (primeros 7 días) **Fase I** con antivirales (remdesivir, lopinavir/ritonavir), cloroquina o azitromicina, puede evitar la progresión de la infección a la **fase II** pulmonar (aparición de infiltrados pulmonares días 7-10) y **fase III** hiperinflamatoria (10-15 días). El mismo interrogante existe respecto al uso de inmunomoduladores –anticitoquinas- en etapas iniciales. (Ej Baricitinib al 5to día de síntomas).

No se recomienda el uso rutinario de corticoides (mayor riesgo de complicaciones y prolongación del tiempo de clearance viral).

Si bien se han comunicado alteraciones de la coagulación, asociados a la enfermedad por COVID 19, así como hallazgos de microtrombosis en anatomía patológica, en diferentes órganos, no hay evidencia de que la anticoagulación a dosis terapéutica modifique la evolución de la enfermedad.

Recordar:

Ante un caso sospechoso de enfermedad por SARS COV 2, se sugiere:

- Tratamiento empírico si es un caso grave, y luego confirmar o descartar diagnóstico de COVID 19.
- Tratar la NAC de forma habitual +/- los fármacos antivirales disponible.
- SI se utiliza LOP/RIT testear VIH rápido/ medir QTc si se va a usar HDQ.
- Evaluar gravedad y riesgo de progresión.
- Interacciones y contraindicaciones.
- Realizar proceso de consentimiento informado y notificación.

Bibliografía

- Recomendaciones SADI marzo 2020
- OMS. Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients(30 de marzo de 2020)
- Nicastri E et al L Spallanzani IRCCS Recommendations for COVID 19 management. Infectious Diseases Report 2020 .12.8543
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72-73
- Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. In Press.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- Servicio de infectología HIGA (Hospital San Martín de La Plata) Protocolo de tratamiento COVID 19 – 30 de marzo de 2020
- Gautret et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six –day follow up : un observational study International Journal of Antimicrobial Agents. In Press.
- MSN Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 –abril 2020
www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/evaluación-inicial-ira
- Jamies S. et al: Original investigation. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID 19 in the New York City area. JAMA. Doi: 10.1001/jama. 2020.6775
Published online April 22, 2020