



TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA ANTIVIRAL DEL PACIENTE CON CoViD-19

Versión: 9-5-21

El manejo clínico de los pacientes con CoViD 19 depende de la severidad de la infección, que abarca desde la ausencia de síntomas hasta el enfermo crítico.

Al mes de mayo de 2021 hay más de 1700 ensayos clínicos de terapéutica farmacológica (Clinical trials.gov).

Los pacientes adultos con CoViD 19 pueden ser agrupados en las siguientes categorías según severidad:

- Infección Asintomática o pre sintomático: Individuos con test positivo para SARS-Cov-2 por PCR o antígeno, sin manifestaciones clínicas.
- Enfermedad leve: Individuos que tienen uno o varios signos y síntomas de CoViD-19 fiebre, tos, dolor de garganta, debilidad, cefalea, mialgias, vómitos/diarrea, sin falta de aire, disnea o infiltrado en Rx de tórax.
- Enfermedad moderada: Individuos que tienen evidencia de enfermedad respiratoria baja, por clínica o imagen, y una saturación de oxígeno \geq de 94% (aire ambiente)
- Enfermedad severa: individuos con $FR > 30$, $Sat O_2 < 94\%$ (PaO_2/FIO_2) < 300 mmHg o infiltrados pulmonares $> 50\%$
- Enfermedad Crítica: Falla respiratoria, Shock séptico y/o disfunción orgánica múltiple.

Es desconocido que porcentaje de pacientes asintomáticos progresa a enfermedad clínica. En alguno de ellos se observa infiltrado compatible con neumonía CoViD-19 en Rx de tórax

Personas con test positivo para SARS CoV-2 por PCR o antígeno y que están asintomáticos deberían aislarse en domicilio. Si permanecen asintomáticos pueden discontinuar el aislamiento 10 días después de su primer test positivo. No se recomienda ningún tratamiento para asintomáticos confirmados o sospechosos de SARS-CoV-2.



La mayoría de las infecciones son leves (80%), 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: Los signos clínicos de alarma, son taquipnea, disminución de la saturación $< 92\%$ o $FR > 30$. Personas con enfermedad leve, sin disnea, falta de aire, o imagen anormal, pueden ser manejadas en forma ambulatoria sin medicación específica. El subgrupo con factores de riesgo para enfermedad severa, deben ser monitoreados estrechamente, por la posibilidad de progresión rápida

Edad (> 60 años), HTA, Obesidad, Diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica (EPOC, ASMA) enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad cerebrovascular, cáncer, las enfermedades que producen inmunodeficiencia y embarazo

En estos pacientes han sido efectivos anticuerpos monoclonales: Bamlanivab + etesivimab, o Casirivimab + imdevimab (no disponibles aún en nuestro medio) y también está en estudio el Plasma de convalecientes.

Remdesivir es la única droga antiviral específica aprobada por la FDA para el tratamiento de CoViD-19. Se recomienda para uso en el paciente hospitalizado que requiere oxígeno suplementario. No se recomienda rutinariamente para pacientes con enfermedad leve o moderada, o que requieran ventilación mecánica. No está disponible en nuestro medio.

Dosis de carga 200, mg /IV primer día seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg/IV al día – efectos adversos, más frecuentes Hipotensión, gastrointestinales. Su administración se extiende durante 5 días o hasta el alta.

Corticosteroides: la dexametasona ha sido efectiva en mejorar la sobrevida en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno. Con el mayor beneficio observado en aquellos que requieren ventilación mecánica. Dosis 8 mg IV/oral por 10 días.

Tocilizumab: Anticuerpo monoclonal anti receptor de IL6. Redujo mortalidad en forma moderada en estudios REMAP-CAP y RECOVERY (de 33 a 29%)

Se administra por vía endovenosa, única dosis, 8mg/kg en pacientes hospitalizados con deterioro respiratorio rápido. Siempre sumado al esteroide.

Pacientes recientemente hospitalizados (3 días de admisión) que han sido ingresados a UTI en las 24 hs previas y que requieren ARM, VNI o CAFO (0.40 FIO2 y 30L/min de O2).

Pacientes recientemente hospitalizados (3 días de admisión), no ingresados a UTI, y que tienen un incremento rápido en las necesidades de oxígeno y requieren ventilación no invasiva o CAFO y que tienen marcadores de inflamación elevados (pCR >75mg/L).

NNT=25 (evita una muerte cada 25 pacientes tratados). Debido a estas características, la ventana terapéutica estrecha, su efecto moderado y el alto costo, su uso en CoViD-19 figura como **Considerado** (y no **Recomendado**) en la mayoría de las guías

No se recomienda en pacientes inmunosuprimidos severos como los que usan Biológicos, < 500 PMN, < 50000 plaquetas, Transaminasas x 5, con alto riesgo de perforación intestinal, hipersensibilidad a la droga, o infección no covid descontrolada.

Acentra: 400 mg /20 ml ampolla. Se infunde diluido en 100 ml SS, IV en una hora (total 2 ampollas)

Administración de plasma de convalescientes; Su uso es controversial. Decidirá su aplicación el médico tratante, quien junto al hemoterapeuta, acordará realización de grupo y factor, consentimiento informado, hoja de solicitud, y factibilidad del procedimiento.

Según las guías de la SADI y del Protocolo de manejo del CoViD-19, (Abril 2021) del Ministerio de Salud de la Pcia de Bs As, el plasma de convalescientes podría ser **Recomendado** en etapas tempranas de la infección (72hs de FIS)- en pacientes con estadíos leves, mayores de 75 años o en personas entre 65 y 75 años con comorbilidades, HTA, EPOC; ECV, obesidad, inmunodeficiencia 1ª o 2ª, enfermedad renal o hepática crónica, cáncer o quimioterapia).

Su utilización en enfermedad moderada y hasta el 7º día de FIS puede ser **Considerado** en similares pacientes.



Cada unidad a transfundir tiene un volumen de 200-250 ml. Y se transfundirá una unidad a paciente < 70 kg y dos Unidades a pacientes >70 kg. Se puede repetir la dosis a las 48 h.

Para detalles sobre administración, contraindicaciones y efectos adversos, consultar El protocolo para respuesta al CoViD-19 del ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, del 14 de abril de 2021.

Uso de ATB: La coinfección bacteriana ocurre en menos del 10% de los pacientes con CoViD-19.

Si hay suposición de que las características del enfermo son típicas de CoViD-19, es razonable NO usar antibióticos empíricos. Los pacientes en Terapia intensiva tienen más probabilidades de infección que aquellos en guardia o piso y el uso de antibióticos se instrumentará de acuerdo a criterio clínico y hallazgos microbiológicos. Puede ser difícil distinguir un cuadro grave de CoViD-19 y una infección pulmonar secundaria de origen bacteriano. Se sugiere uso restrictivo de antibióticos, seleccionar de acuerdo al tiempo de inicio del cuadro, antes o después de 72h de ingreso (extrahospitalario/intrahospitalario, desescalamiento del esquema si hay datos microbiológicos, y no más de 5 días de duración cuando evolución es favorable.

Heparina: En el curso de la infección por CoViD-19 se ha observado un incremento de coagulopatías y de eventos trombóticos.

Se recomienda profilaxis antitrombótica precoz en todos los pacientes internados, con HBPM (heparina de bajo peso molecular) siempre que no haya contraindicación (acorde a peso y función renal) durante la estadía hospitalaria.

Pacientes sin factores de riesgo trombótico: Enoxaparina 40 mg/24h subcutánea.

Pacientes con factores de riesgo trombótico: Enoxaparina 1 mg/kg 24h SC

Pacientes con enfermedad tromboembólica : Enoxaparina 1mg/kg c/12h SC

*Factores de mayor riesgo trombótico: Formas de covid grave con las siguientes alteraciones: PCR >150mg/l, Dímero D > 1500 ng/ml, Ferritina > 1000 ng/ml, Linfopenia < 800/ cel ml, antecedentes personales de enfermedad trombótica venosa o arterial, trombofilia conocida, cirugías recientes, gestación, terapia hormonal de la menopausia o anticoncepción hormonal.

Para pacientes anticoagulados previamente por otras indicaciones, puede mantenerse dicho esquema o cambiar a HBPM según cada caso y en consulta con hematología.

Sobre aislamiento y alta:

- En los pacientes con neumonía grave/crítica: continuar con el aislamiento respiratorio hasta cumplir con los siguientes: al menos, 10 días después de la aparición de síntomas **MAS**, al menos 72h después de la desaparición o estabilidad de los síntomas respiratorios, **MAS** test rápido negativo en una muestra de hisopado nasofaríngeo o aspirado traqueal al día 15-20.
- En casos de pacientes con formas leves o moderadas: continuar el aislamiento hasta: Al menos 10 días después de la aparición de síntomas, **MAS** al menos 72 h después de la desaparición o estabilidad de los síntomas respiratorios. Otorgar el alta de aislamiento sin necesidad de hisopado nasofaríngeo.



Manejo farmacológico de pacientes con CoViD-19 basado en la severidad de la enfermedad,

NO HOSPITALIZADO
COVID LEVE-MODERADO

AINES*

HOSPITALIZADO CON
REQUERIMIENTO DE
OXIGENO

DEXAMETASONA €
8mg/DIA IV 10 DIAS

HOSPITALIZADO CON
REQUERIMIENTO DE ALTO
FLUJO O VNI

DEXAMETASONA €
**

HOSPITALIZADO CON
REQUERIMIENTO DE ARM

DEXAMETASONA €
**

*En pacientes con enfermedad leve con los factores de riesgo mencionados, (FDA-EUA), se ha usado Ac monoclonales y Plasma de convalescientes

La dosis utilizada en el estudio Recovery que demuestra el efecto favorable de la dexametasona se refiere a dexametasona base. **Como en nuestro país se comercializa el fosfato de dexametasona, la equivalencia correspondiente es de 8 mg**

**Tocilizumab 8mg/k. en pacientes con Ferritina elevada, PCR (≥ 75), dímero D elevado y en pacientes que requirieron ARM dentro de las 24 hs de ingreso a UTI.

El Remdesivir está disponible y aceptado por la ANMAT al 28 de abril de 2021, para tratamiento de pacientes con CoViD-19 e hipoxemia, sin embargo el efecto sobre la enfermedad CoViD-19 es modesto y de baja certeza agregado a ello su costo elevado. No figura en las guías nacionales (Ministerio de Salud de la Nación).

Estas recomendaciones están sujetas a cambios conforme avancen los ensayos clínicos durante el transcurso de la pandemia.

Bibliografía

- OPS. Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients(28 de julio de 2020)
- Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis Reed AC Siemieniuk,1 Jessica J Bartoszko,1 Long Ge,2 Dena Zeraatkar,1 Ariel Izcovich,3
- Hector Pardo-Hernandez,4,5 Bram Rochweg,1,6 Francois Lamontagne,7| BMJ 2020;370:m2980 | doi: 10.1136/bmj.m2980
- Nicastrì E et al L Spallanzani IRCCS Recommendations for COVID 19 management. Infectious Diseases Report 2020 .12.8543
- 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
- MSN Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 –abril 2020 ww.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
- Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report RECOVERY Collaborative Group*
* medRxiv preprint doi:
<https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>.this version posted June 22, 2020
- Estudio Recovery
- Brady L. Stein, MD, MHS reviewing Al-Samkari H et al. Blood 2020 Jul 23
- Rates of bleeding were as high as rates of thromboembolism in a large retrospective study of hospitalized COVID-19 patients.
- Registro único de donantes de plasma de convalescente en el tratamiento de COVID 19- 24 de julio de 2020- MSPBA
- Guías Sadi terapéutica covid 19 Febrero 2021
- Protocolo para el manejo de la Pandemia Covid 19 Ministerio de Salud de la Pcia de Bs As 14 de abril de 2021
- NIH abril 2021 COVID- 19 Guidelines
- NICE guidelines 2021
- Nadal Llover M y Cols Jiménez M. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19 FMC. 2021;28(1):40-56
- Interim Guidance on Ending Isolation and Precautions for Adults with COVID-19 Updated Mar. 16, 2021 Summary of Recent Changes CDC
- COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC) Remdesivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID N°01
Fecha de última actualización: 28 de Abril de 2021 MSN

Servicio de Infectología