



Revisión diagnóstica y terapéutica frente a la infección viral por COVID-1

Consideraciones generales sobre el comportamiento frente al COVID-19 en pacientes con defectos de la inmunidad primaria y secundaria, pacientes pediátricos y población general.

Actualmente no existe ningún tratamiento único que haya demostrado evidencia en el tratamiento de COVID-19 en individuos infectados. Los protocolos de tratamiento están en constante revisión, por lo que su uso se limitará a casos graves. Y ameritan crítica observación.

Los datos cambian en forma constante por lo cual toda revisión debe ser actualizada en forma permanente.

Consideraciones generales en pacientes con errores innatos de la inmunidad (EII) (deficiencias primarias - IDP y deficiencias secundarias-IDS).

➤ **Consideraciones generales.**

En la actualidad contamos con pocos casos que nos permita definir claramente cuál es el comportamiento del virus en individuos con EII (IDP) o IDS (como en los pacientes bajo tratamiento con fármacos inmunosupresores).

En ausencia de datos más precisos, los pacientes con EII deben tener especial cuidado para evitar contraer esta infección, dado que ciertos pacientes con EII pueden estar en mayor riesgo que otros de contraer esta infección o presentar un curso más grave de la enfermedad.

Las precauciones que deben tomar los pacientes con IDP e IDS para evitar contagiarse por el nuevo coronavirus son, en principio, las mismas que para la población general, aunque con algunos matices dependiendo de la severidad de la enfermedad y/o tratamiento inmunosupresor, así como de otros posibles factores médicos -comorbilidades- (como edad, padecer o no una enfermedad pulmonar crónica, etc.).

➤ **Reporte de pacientes con EII al 8 de abril 2020.**

<https://dsp.institutimagine.org/copid/connexion.php>

Se están realizando esfuerzos de investigación para monitorear los casos de COVID-19 en pacientes con EII a escala global. Hasta el 08-04-2020, la encuesta mundial realizada por las sociedades científicas de seguimiento de las IDP, ha demostrado que hasta la actualidad los enfermos no han presentado un riesgo mayor que la población general, especialmente no han desarrollado las formas graves.

Desde el lanzamiento de la primera encuesta mundial realizada por las sociedades de científicas de seguimiento de las IDP, se ha informado en total de 15 casos en las últimas 3 semanas (13/15 fueron menores de 45 años):

- 7/15 pacientes requirieron hospitalización (incluidos 2 con síndrome de dificultad respiratoria aguda). Todos han tenido una buena evolución clínica y respuesta a los tratamientos recibidos.
- Se encontraron varios tipos de categorías de diagnóstico de EII
 - Defectos de fagocitos
 - Inmunodeficiencia combinada
 - Deficiencias de anticuerpos
 - Enfermedad ALPS like.
 - Enfermedad autoinflamatoria.

Los síntomas típicos de presentación se informaron de la siguiente manera:

- Síntomas de las vías respiratorias superiores 14/15
- Tos 14/15
- Fiebre 14/15
- Diarrea, vómitos y mialgia. 1/15

➤ **Recomendaciones para pacientes con EII y IDS**

Los pacientes con EII que viven en áreas de alta prevalencia deben tomar todas las precauciones y cumplir con las recomendaciones locales, regionales y nacionales (quedarse en casa, tele - consulta, trabajar desde casa, etc.).

Más allá de las precauciones mencionadas anteriormente, le recomendamos que se comunique rápidamente por teléfono con un médico si se sospecha una infección (en caso de que sea su experto en IDP o su médico de cabecera quien debe informarle a su experto en IDP sobre su condición para proporcionar el mejor consejo para cada IDP condición específica del paciente).

Los pacientes siempre deben tener a mano los detalles de su diagnóstico de IDP y sus historiales médicos, medicamentos, un médico experto en IDP y sus familiares, en caso de que se necesite atención médica urgente.

Pacientes con EII (IDP) con complicaciones pulmonares y / o cardíacas, receptores de trasplantes de órganos sólidos, receptores recientes de trasplante de células madre hematopoyéticas o terapia génica, pacientes con EII que reciben tratamiento para un cáncer (neoplasia maligna), así como pacientes bajo fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores (para autoinmunes o inflamatorio o autoinflamatoria que complica el curso de IDP) deben permanecer con su terapia específica hasta que su médico experto en IDP recomiende lo contrario.

Los medicamentos inmunosupresores (en particular los corticosteroides) pueden limitar los signos de infecciones (fiebre y otros síntomas clínicos). Se recomienda contactar a su médico experto en PID en caso de cambio inexplicable en el estado clínico, incluido su bienestar.

Los pacientes con EII con problemas respiratorios importantes (asma grave, bronquiectasia o insuficiencia respiratoria crónica) deben recibir atención especial (en cuanto a cualquier riesgo de infección respiratoria).

Se recomienda que los pacientes continúen con el tratamiento regular de su enfermedad de base.

Los medicamentos derivados de plasma (MDP), como las inmunoglobulinas (IVIG o SCIG) son seguros y lo protegerán de muchas otras infecciones.

Para todos, incluidos los pacientes con EII, se recomienda que se mantenga al día con la información más reciente sobre el brote de COVID-19 en su región, por ejemplo, proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) y por sus autoridades nacionales y locales de salud pública.

Deben seguirse las directrices nacionales proporcionadas por las autoridades sanitarias nacionales (la situación epidemiológica y la gestión pueden diferir de un país a otro).

Historia de COVID-19 en pacientes pediátricos.

En el inicio del brote no se describieron casos en la población infantil. Posteriormente, se ha descrito afectación en niños con una clínica leve o incluso ausencia de síntomas que se han relacionado con una dinámica de transmisión intrafamiliar, que han sido foco de contagio.

Acorde a datos mundiales al 12 de abril 2020, hay 1,835,373 personas afectadas, mayoritariamente en USA (547,681 casos). Con 113,362 fallecidos (de ellos 46.094 se concentran en Italia, España, Francia y UK). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Los datos son de 185 países/regiones. Según información proporcionada por el CDC de China a día 28.01.2020, las edades de los casos confirmados oscilaban entre 9 meses y 96 años.

Según información proporcionada por la OMS a fecha 27.01.2020, los casos detectados en países diferentes a China tenían una mediana de edad de 45 años, con un rango entre 2 y 74 años siendo el 71% de los casos de sexo masculino.

Se ha publicado una serie de casos pediátricos con COVID-19, en los que el contagio fue principalmente por contacto familiar. La mayoría de los casos presentaron un buen pronóstico y en los casos que presentaron sintomatología leve, estos se recuperaron en 1 - 2 semanas después del inicio de la enfermedad. No se ha reportado ningún caso de muerte por COVID-19 en esta serie.

Existen datos acerca de pacientes pediátricos pueden presentar excreción prolongada del virus en materia fecal (15 días), sin poder establecer aun su contagiosidad, que merecen atención.

Esto significa que el lavado frecuente de manos debe aplicarse incluso después de la recuperación clínica.

Posibles consideraciones a tener en cuenta acorde a las técnicas de diagnóstico disponibles en cada centro/país para pacientes con posible infección por COVID-19:

➤ **Diagnóstico:**

- PCR, técnica de referencia, se negativiza a partir del día 8 desde el inicio de los síntomas en muestras nasofaríngeas (la principal que se envía al laboratorio) y a partir de ahí y hasta máximo el día 22 sólo sería positiva en muestras de esputo (vías bajas) o heces.

- En situaciones ideales, a partir del día 7 del inicio de los síntomas, la PCR habría que hacerla en esputo o heces y en conjunto con un test de detección de Anticuerpos IgM/IgG, (*en individuos sin antecedentes de inmunodeficiencia de anticuerpos tanto en el número como en la función*). El test de anticuerpos IgM/IgG se va haciendo progresivamente positivo a lo largo de los días desde el inicio de los síntomas, siendo a partir del 7º día positivo en el 50% pacientes, en el 10º día en el 70% y en el 14º día desde el inicio de los síntomas en el 100% de los pacientes (considerar que los pacientes con deficiencia de anticuerpos nunca realizarán la seroconversión, por lo que está este estudio NO debe indicarse para descartar enfermedad por COVID-19). Aún no existen conclusiones solidas sobre la adecuada sensibilidad de las técnicas serológicas.

▪ **En casos de contar con el test de Anticuerpos IGM/IGG se considera realizarlo teniendo en cuenta que aún es una técnica con sensibilidad dudosa en:**

- Pacientes que acuden con enfermedad evolucionada con más de 7 días de síntomas.
- Pacientes con síntomas y PCR negativa.
- Estudio de personas en contacto y personal sanitario para ver si tienen inmunidad y por lo tanto bajo riesgo de contraer infección grave.

Fases evolutivas de la enfermedad por COVID-19

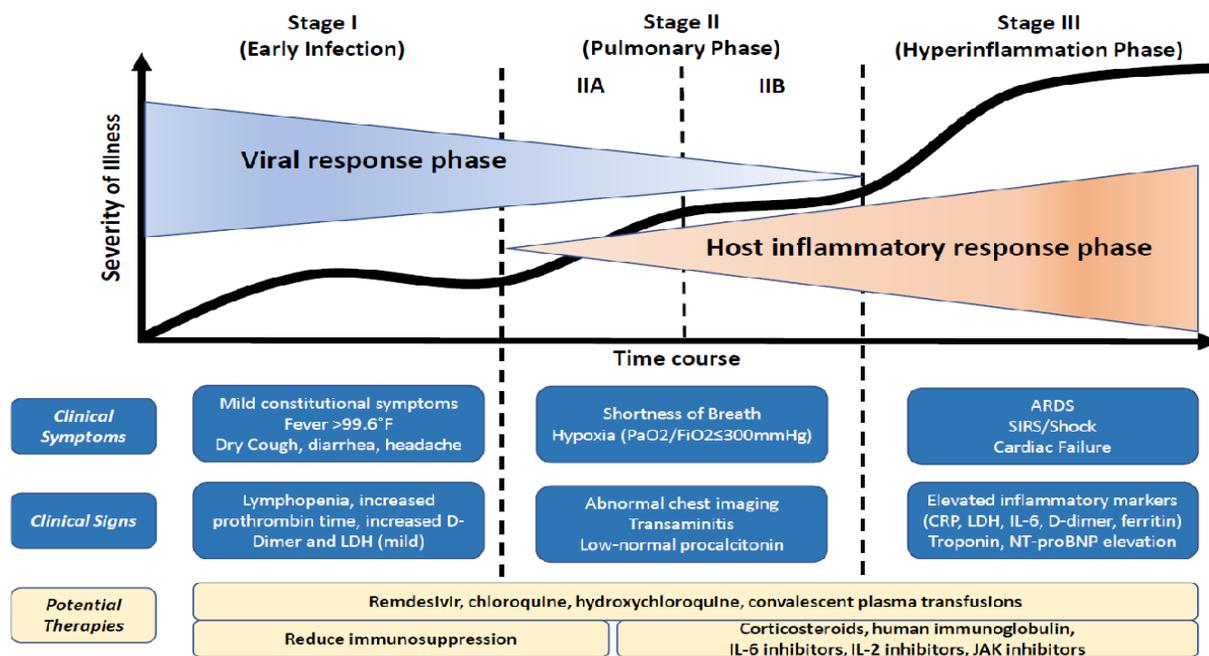
Los pacientes frente a la infección por COVID-19, cursa en su evolución por 3 fases:

- **Fase I de inicio de infección y respuesta viral** (PCR Nasofaríngea positiva, Anticuerpos negativos). Va desde el día 1 al día 7 aproximadamente desde el inicio de los síntomas

- **Fase II o fase pulmonar:** Del día 7 al día 10/15 - Fase de neumonía (Control radiológico, fundamentalmente TAC Torácico con imágenes sugestivas). PCR positiva en vías bajas (esputo, BAS, BAL o Heces). Serología IgM/IgG comienza a ser positiva, en individuos sin deficiencia de anticuerpos.

- **Fase III o fase hiperinflamatoria:** A partir del día 10-15, especialmente en mayores de 65 años y pacientes inmunodeprimidos o con otros factores de riesgo, ya que en estos pacientes no se activa de forma importante el interferón y por lo tanto no se activa la regulación inmunológica produciéndose una desregulación con una respuesta inflamatoria exacerbada.

- Evolución: Normalmente COVID-19 se presenta de forma leve o moderada en el 80% de los pacientes y de forma grave (Fiebre alta, > 30 respiraciones/minuto, SpO2 < 93%, FiO2 >300) en el 20% de los pacientes.
- Los pacientes que desarrollan la forma grave fallecen 1 de cada 3 por daños cardiacos, y sintomatología de sepsis en el 42% de los que sobreviven, presentando una alta tasa de mortalidad.



Adaptado de Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012

Posibles indicadores de mal pronóstico frente a la infección por COVID-19:

- El más precoz de la PCR y el aumento de Ferritina (a partir del 4º día) puede en algunos casos también ser temprano
- Linfopenia (con predominio de linfopenia CD4)
- D-Dímero después de la primera semana y va progresivamente aumentando con los días en los que no sobreviven.
- Otros: CRP, Troponina, LDH,
- IL-6 a partir del día 13.
- Procalcitonina elevada si hay coinfección bacteriana asociada.

Tratamientos en cada una de estas fases de infección por COVID-19:

➤ Tratamiento:

Esta enfermedad se trata de una enfermedad emergente, nueva, que nos encuentra a todos susceptibles de infección. Ante la rapidez y gravedad de avance de la enfermedad no existe al momento información científica con evidencia sólida que fundamente una terapéutica determinada.

Actualmente no existe ningún tratamiento que haya demostrado evidencia en el tratamiento de COVID-19 en pediatría por lo que su uso se limitará a casos graves y previo contacto con los equipos formados de los Ministerios de Salud de cada país.

Debemos recordar que los medicamentos recomendados son fuera de indicación aprobada y por tanto se deberá informar al paciente y a la familia, dejando constancia en la historia clínica que se les ha informado correctamente.

Tratamiento en función del contexto clínico del paciente

Síntomas leves, sin neumonía asociada o con neumonía sin hipoxia.

Las primeras medidas a tomar frente a los primeros síntomas frente a la infección por COVID-19

➤ Pacientes con cuadro gripal leve:

- Las estrategias generales incluyen **reposo** y tratamiento **sintomático**; asegurando una correcta **hidratación** (ingesta suficiente de agua o sueroterapia)
- **Tratamiento sintomático.**
Solo en algunos casos concretos (pacientes inmunodeprimidos, pacientes en que sea urgente reducir el tiempo de posibilidad de transmisión de la infección para poder someterlo a procedimientos urgentes o cirugía, diabéticos tipo I con mal control metabólico, cardiopatía grave, patología pulmonar grave), se valorará la realización de tratamiento con **hidroxicloroquina** durante 5 días (400 mg/12 horas vo el primer día seguido de 200 mg/12 horas el resto de días).

➤ Pacientes con cuadro de neumonía ambulatoria.

- **Hidroxicloroquina** durante 5 días (400 mg/12 horas vo el primer día seguido de 200mg/12 horas el resto de días)
+
- **Azitromicina** 500 mg/24h iv o vo durante 3 días
+
- **Lopinavir 200mg/ritonavir 50 mg (Kaletra®)** 2 comprimidos cada 12 horas vo durante 7 días o hasta la resolución de los síntomas. Valorar de manera individualizada su uso en población pediátrica
+
- **Enoxaparina** 1mg/kg/día. (según clínica del paciente y antecedentes del mismo)

El tratamiento antivírico específico se realizará en función de la presentación y gravedad clínica.

- **Tratamiento Antiviral.**
- **Protocolo posible para el tratamiento actual para infección por COVID-19 (en revisión constante)**

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Sin embargo, con los conocimientos actuales se pueden hacer ciertas recomendaciones de tratamiento que se detallan en este documento.

El tratamiento antivírico es actualmente un tratamiento de uso compasivo, por lo que requiere el consentimiento informado del paciente.

➤ Fase I:

- **Hidroxiclороquina** durante 5 días (400 mg/12 horas vo el primer día seguido de 200 mg/12 horas el resto de días).

Ajuste de dosis: en caso de pacientes en hemodiálisis o con filtrado glomerular $<30\text{ml}/\text{min}$, la dosis de hidroxiclороquina es de 400mg/12 horas (oral) el primer día seguido de 200mg/24 horas hasta completar 5 días (en caso de hemodiálisis, se administrará después de ésta).

Efectos adversos: Manifestaciones gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal) y prolongación del QT (revisar cualquier otro fármaco que prolongue QT por potenciación de este efecto, así como QTc basal. No se recomienda la administración en caso de QT largo).

- **Lopinavir/ritonavir**

Lopinavir 200mg/ritonavir 50 mg (Kaletra®), 2 comprimidos cada 12 horas vo durante 7 días o hasta la resolución de los síntomas. Valorar de manera individualizada su uso en población pediátrica.

Efectos adversos: Manifestaciones gastrointestinales frecuentes (diarreas, dolor abdominal) e interacciones farmacológicas (se han de evaluar posibles interacciones con otros fármacos (www.covid19-druginteractions.org). En caso de intolerancia digestiva o interacciones farmacológicas, se retirará.

- **Remdesivir:** solo aprobado, y como uso compasivo, en mujeres embarazadas y pacientes de < 18 años. Indicado en pacientes con neumonía grave, siempre acompañado de hidroxiclороquina. La dosis es de 200 mg iv el primer día, seguido de 100 mg/día hasta completar 10 días. Contraindicaciones: hipotensión.

➤ Fase II y III: Se puede indicar tratamiento inmunomodulador

- **Tocilizumab:**

A pesar de la ausencia de evidencia científica acerca del beneficio de tocilizumab en COVID-19 grave, se valorará de forma individualizada su indicación en aquellos pacientes con deterioro progresivo refractario:

IL-6 > 40 pg/mL (o D-Dímero >1500 ng/ml o rápido aumento) y

- Neumonía con signos de gravedad (criterios de UCI pero que permanece en planta por motivos diversos) y Requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo (SaFi <300)

Posología: Dosis única iv (diluir en 100 ml y administrar en 1 hora)

- pacientes > 75 Kg: 600mg
- pacientes < 75 Kg: 400 mg

Contraindicaciones: elevación de AST/ALT (> 5 veces el valor máximo de la normalidad), sepsis bacteriana, neutropenia (<500), plaquetopenia (<50.000), diverticulitis complicada o perforación intestinal, interacciones con otros fármacos.

Efectos adversos: tocilizumab se asocia a un ligero aumento del número de infecciones, sobre todo a nivel respiratorio, aunque también hay casos descritos de infecciones oportunistas y reactivaciones virales. También se asocia a elevación de transaminasas y citopenias, fundamentalmente neutropenia y plaquetopenia.

Profilaxis antifúngica

No se recomienda profilaxis antifúngica universal.

En la fase III, aunque no existe aún criterios unánimes se pueden añadir corticoides para bajar la respuesta inflamatoria, pero nunca en la fase I que agravaría la infección vírica.

Tratamiento Antibiótico

El tratamiento antibiótico se recomendará en pacientes con neumonía y consistirá en **azitromicina** a dosis de 500mg/día vo durante 3 días (por su potencial efecto antiviral y antiinflamatorio).

En pacientes sin criterios de ingreso de ingreso hospitalario NO se recomienda otro tratamiento antibiótico empírico a no ser que exista sospecha clínica de sobreinfección bacteriana (neumonía lobar, leucocitosis importante, expectoración mucopurulenta, etc.). El tratamiento antibiótico se adecuará en función de los resultados microbiológicos. En tal caso de sospecha de infección bacteriana sin cultivos positivos se cubrirá de manera empírica con ceftriaxona 1g/24 horas iv o amoxicilina-ácido clavulánico 1g/8 horas iv durante 5-7 días o levofloxacina iv(500mg/día).

El tratamiento antibiótico se adecuará en función de los resultados microbiológicos, suspendiéndose en caso que no se confirme la neumonía bacteriana.

Consideraciones especiales

- Corticoesteroides:

No están recomendados de forma general (valorar en aquellos pacientes en fase 2 con SDRS y parámetros de inflamación presentes). Se puede valorar en casos de SDRA, choque séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando haya un broncoespasmo franco con sibilantes.

Los datos en pacientes con COVID-19 se limitan a una sola cohorte china retrospectiva, donde la administración de metilprednisolona redujo el riesgo de muerte en pacientes con COVID-19 en comparación con pacientes que no recibieron metilprednisolona (cociente de riesgos [HR] 0.38; IC 95% 0.2- 0,71) doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

En caso de indicarse se recomienda: metilprednisolona intravenosa. En caso de indicarse se recomienda: metilprednisolona intravenosa (1-2 mg/kg/día cada 8-12 hs) durante 3 a 5 días.

NOTA: Se puede valorar de manera individual y de forma cautelosa, en:

a) Aquellos pacientes que tengan indicaciones por otros motivos (broncoespasmo, uso crónico por patología pre existente y/o shock séptico con requerimiento de noradrenalina a dosis altas)

b) Pacientes que desarrollen SDRA grave:

- Refractoriedad al tratamiento
- No mejoría radiológica
- PCR persistentemente elevada (30 mg/dL), hiperferritinemia, D-Dímero elevado y linfopenia profunda.

Posología: En las unidades de cuidados intensivos la dosis es baja o moderada ($\leq 0,5-1$ mg/Kg por día de metilprednisolona o equivalente) y la duración debe ser corta (≤ 7 días).

Control de los efectos secundarios: hiperglucemia, hipernatremia e hipocalcemia.

▪ **Anakinra**

La IL1 es una de las citoquinas que juega un papel central en la tormenta de citoquinas producto de la respuesta exagerada que sufren algunos de los pacientes frente a la infección SARA-CoV-2, que causa piroptosis con la liberación de IL-1 β .

Anakinra es un antagonista recombinante del receptor de IL-1 humano y su utilización en paciente graves durante cuadro de sepsis y del desarrollo del síndrome de activación macrofágica (MAS), ha demostrado potencial efectividad sin reacciones adversas graves (comunicación personal Dr. Marco Gattorno).

COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? P. Sarzi-Puttini¹, V. Giorgi¹, S. Sirotti¹, D. Marotto², S. Ardizzone³, G. Rizzardini⁴, S. Antinori⁵, M. Galli. Clinical and Experimental Rheumatology 2020

▪ **Gammaglobulina humana:**

Si bien no hay indicaciones específicas, su uso está limitado a casos donde el/la paciente desarrolle criterios de activación macrofágica, en el contexto de la aproximación terapéutica correspondiente en cada caso. No extensible como norma a todos los casos. De consideración en fase II/III. (Se debe tener en cuenta en pacientes con trastornos de la coagulación, cardíacos, enfermedades renales, hipertensos, etc., sus posibles complicaciones.)

- Actualmente existe desarrollo en investigación de plasma convalecientes en algunos países ([ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04292340](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04292340)), y un consorcio internacional de alianza industrial para desarrollar una terapia potencial derivada de plasma para tratar COVID-19.

Alianza industrial para luchar contra el COVID-19.

Los pacientes infectados por COVID-19 han aumentado rápidamente en muchos países de Europa, EE. UU y en los países de América Latina. La mayoría de las personas que sufren esta

infección viral se recuperarán de la misma, debido a que tienen la capacidad de desarrollar anticuerpos específicos para combatir el virus. Las donaciones de plasma de esos donantes "convalecientes", que se han recuperado con éxito de COVID-19, se pueden utilizar para fabricar un producto de IgG específico que contiene concentraciones extremadamente altas de anticuerpos anti-COVID-19. Por tal motivo se han constituido un consorcio entre diversos laboratorios de la industria farmacéutica para la obtención de un producto específico de IgG hiperinmune derivado del plasma para tratar pacientes infectados con COVID-19.

Este producto IgG específico se utilizará para tratar a los pacientes con una evolución más severa en todo el mundo afectados por el COVID-19. Las compañías farmacéuticas combinadas, que juntas representan más del 70% del mercado global de fraccionamiento de plasma, trabajarán para identificar donantes convalecientes y recolectar el plasma de dichos donantes en nuestros más de 500 centros de donación de plasmaféresis en Europa y los EE. UU. El plasma recolectado se agrupará y enviará a un sitio de fabricación designado en los Estados Unidos y Europa. Se fabricará un producto IgG específico sin marca en cada ubicación, y estará disponible para asignación y distribución, que será supervisada por un tercero independiente. Los socios trabajarán en estrecha colaboración con las autoridades reguladoras para tener el producto disponible en el menor tiempo posible.

La importancia de compartir experiencia y agrupar todo el plasma de individuos convalecientes permitirá lograr que juntos se pueda realizar en forma rápida la obtención de este producto que ayude a solucionar los cuadros más severos disminuyendo la mortalidad de los pacientes más graves.

Recientemente la Sociedad Española de Inmunología (SEI) junto con la Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica (SEIMC) han publicado unas recomendaciones para la prevención frente al Covid-19.

(<https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/5/0/1500.pdf>).

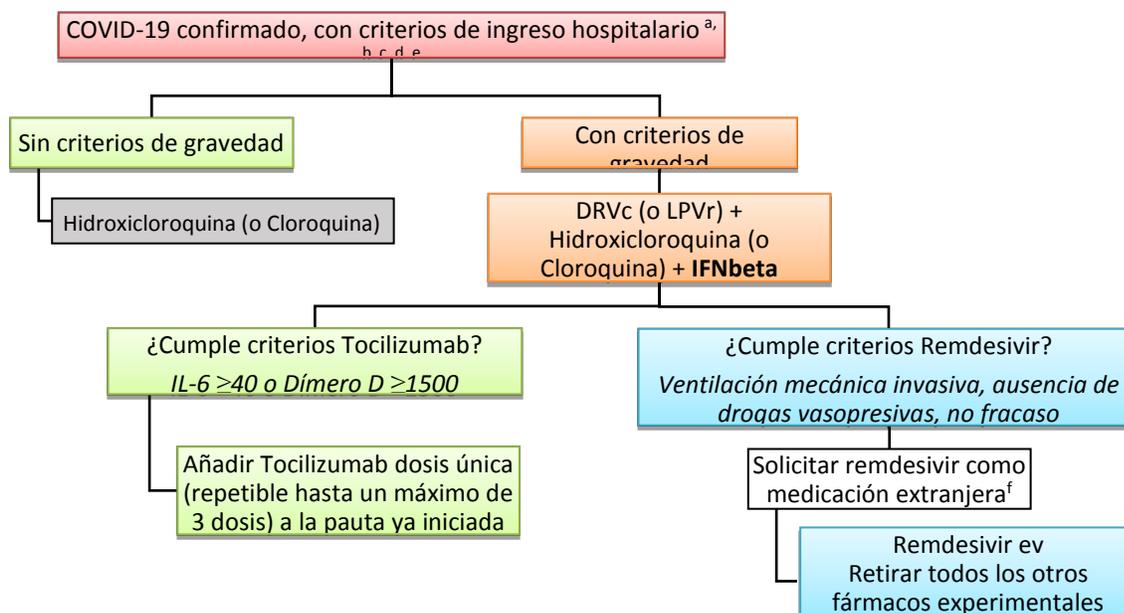
Protocolo cedido por el Dr. Pere Soler. Hospital Vall d'Hebron, Cataluña, Barcelona, modificado Dra. Liliana Bezrodnik* y Dr Ignacio L. Uriarte**

Asesoramiento de la Dra. Silvia Sánchez Ramón. Profesora del Departamento de Inmunología Clínica del Instituto de Medicina de Laboratorio. Hospital Clínico San Carlos Universidad Complutense de Madrid.

**Liliana Bezrodnik. Presidente LASID. Directora del Centro de Inmunología Clínica. Directora del Centro Jeffrey Modell Argentina. Consultora Grupo de Trabajo de Inmunología Hospital de niños Ricardo Gutiérrez. Investigador CONICET*

***Ignacio L. Uriarte Médico, Inmunólogo-Pediatra, jefe área Diagnóstico y Tratamiento Inmunología, Hospital Materno Infantil "V. Tetamanti" Mar del Plata. Profesor Titular Agentes, Mecanismos de Defensa y Nutrición, Escuela Superior de Medicina, Universidad Nacional de Mar del Plata. Miembro Titular LASID*

Algoritmo del seguimiento de un paciente infectado por COVID-19



ANEXO

1. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment: ver adjunto

2. Tratamiento de adultos con infección por SARS-CoV-2

Servicio de Enfermedades Infecciosas HUGTiP

Versión 18/3/2020

1. Fármacos con posible eficacia ante SARS-CoV-2

1.1. Recomendados en el *Documento técnico de manejo clínico de pacientes con COVID-19*.

* Medicamentos bajo solicitud especial al Ministerio de Sanidad:

- Si el paciente está en Silicon, prescripción via Silicon como habitualmente.

- Si no está en Silicon (Urgencias, UCI, etc.) prescripción nominal mediante receta rosa.

Fármaco	Nombre comercial (compañía)	Dosis	Duración	Características
Lopinavir/tv (*)	Kaletra (Abbvie) -comprimidos recubiertos 200/50 mg -solución oral 80 mg/20 mg/mL.	400 mg/100 mg (200 mg/50 mg por cápsula) das cápsulas ó 5 mL de la solución, dos veces al día, vo.	14 días	Peor tolerancia y más interacciones que DRVc, particularmente alargamiento de QTc cuando se coadministra con cloroquina
Inferferon-1 beta	Betaferon (Bayer)	0.25 mg subcutáneo / 48 h	14 días	Actividad antiviral <i>in vitro</i> superior a la de LPVr
Tocilizumab (*)	RoActemra (Roche) Concentrado estéril para solución para perfusión. Viales de 200 mg/10mL	8 mg/kg ev, dosis única. Si mala evolución clínica segunda infusión 8-12 horas después de la primera. Si respuesta clínica parcial o incompleta, eventual tercera infusión 16-24 horas después de la segunda infusión	De 1 a 3 dosis	Criterios de inclusión: - Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave - Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva - Presencia de otro fallo orgánico (principalmente shock o escala SOFA score ≥ 3) - Criterios de respuesta Inflamatoria Sistémica grave - IL-6 > 40 pg/ml o dímero-D > 1500 Criterios de exclusión - AST/ALT > 5 veces el LSN. - Neutrófilos < 500 cell/mmc. - Plaquetas < 50.000 cell/mmc. - Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19. - Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico - Diverticulitis complicada o perforación intestinal - Infección cutánea en curso (p.e piodermitis)
Remdesivir (*)	No comercializado, medicación extranjera (Gilead)	Día 1: 200 mg ev Días 2 a 10: 100 mg/día ev	10 días	Sólo indicado en pacientes que requieran ventilación mecánica, invasiva, en ausencia de drogas vasopresivas, sin fracaso multiorgánico y mantengan FG>30

Aceptados de forma consensuada por el grupo de expertos multidisciplinar del HUGTiP

Fármaco	Nombre comercial (compañía)	Dosis	Duración	Características
Hidroxicloroquina (*)	Dolquine , comprimidos 200 mg	Día 1: 2 comp /12 h Día 2: 1 comp/ 12 h Día 3: 1 comp/ 12 h Día 4: 1 comp/ 12 h Día 5: 1 comp/ 12 h	5 días	Preferible a cloroquina si hay disponibilidad en el hospital por mejor perfil de efectos adversos Un estudio <i>in vitro</i> , sugiere mayor potencia antiviral que cloroquina (Yao et al CID 2020) Semivida de eliminación 32-50 días 40% de la toxicidad aguda de cloroquina Preferible a cloroquina si hay disponibilidad en el hospital por mejor perfil de efectos adversos
Cloroquina (*)	Resochin , comprimidos recubiertos, 250 mg/comprimido	Día 1: 2 comprimidos ahora y 2 comprimidos 6 horas después Día 2: 2 comprimidos Día 3: 2 comprimidos Día 8: 2 comprimidos	8 días	Actividad antiviral in vitro. EC50 = 1.13 uM (Wang, M., et al. Cell Res 2020) Vida media 7-10 días Utilizar en ausencia de hidroxicloroquina

1.2. A utilizar ante toxicidad a LPV/r o para reducir el riesgo de interacciones farmacocinéticas, particularmente el riesgo de alargamiento de QTc en combinación con cloroquina o hidroxicloroquina

Fármaco	Nombre comercial (compañía)	Dosis	Duración	Características
Darunavir/cobicistat	Rezolsta (Jansenn), 800/150 mg /día vo	1 comp 800/150 mg /día vo	14 días	Más potente que LPV contra la proteasa del VIH-1. Eficacia contra coronavirus incierta. Posología más simple y mejor tolerancia que LPV/r. Menor interacción con cloroquina que lopinavir

2. Manejo terapéutico del paciente hospitalizado con COVID-19

CRITERIOS DE GRAVEDAD DE COVID-19

- Insuficiencia respiratoria severa PO₂/FiO₂ <250
- Frecuencia respiratoria > 30 rpm
- Afectación radiológica multilobar
- Necesidad de drogas vasopresoras
- Necesidad de ventilación mecánica o cánulas nasales de alto flujo
- Estado mental alterado
- Signos de sepsis o disfunción orgánica

^d **Criterios de Tocilizumab:**

- **Criterios de inclusión:** Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave; Empeoramiento rápido respiratorio que necesita VMI o VMNI; Otro fallo orgánico (principalmente shock o escala SOFA score ≥ 3); Respuesta Inflamatoria sistémica grave; IL-6 > 40 pg/ml o dímero-D > 1500.
- **Criterios de exclusión:** AST/ALT > x5 LSN; Neutrófilos < 500; Plaquetas < 50.000; Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19; Comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico; Diverticulitis complicada o perforación intestinal; Infección cutánea en curso

Si sale un candidato entre 22 y 8h, contactar con el farmacéutico de guardia para la preparación del producto.

^f **Remdesivir** es medicación extranjera lo solicita farmacia del hospital, quien se coordinará con la Unidad COVID-19. Se solicita en horario laboral.

3. Contraindicaciones y efectos indeseables

<p>BETAFERON (IFN-beta1b)</p> <p>Contraindicado si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IGRAs en sangre positivo - VHB, VHC o HIV positivo - Presencia infección bacteriana - Alergia a albúmina - Sd depresivo y/o ideación suicida - Neutropenia < 500 células/m³ - Hepatopatía descompensada - Epilepsia - Insuficiencia renal - Insuficiencia cardíaca - Arritmias - Hipotiroidismo - Embarazo <p>Efectos indeseables:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Microangiopatía trombótica – LDH y esquistocitos - Sd nefrótico - Pancreatitis - Hipertrigliceridemia - Empeoramiento de los estados hipotiroideos - Anemia - Leucopenia - Plaquetopenia 	<p>CLOROQUINA / HIDROXICLOROQUINA</p> <p>Contraindicado si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal con FG < 10 mL/min - Retinopatía o deterioro del campo visual - Trastornos del sistema hematopoyético - Miastenia gravis - Psoriasis <p>Efectos indeseables:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipoglucemia grave - Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, náuseas-vómitos - QT largo, trastornos del ritmo cardíaco posible pero poco frecuente - Plaquetopenia y leucopenia posible pero poco frecuente - Aumenta la concentración de digoxina - Aumenta la miopatía por corticoides - No se recomienda administrar conjuntamente con Azitromicina o levofloxacino empíricamente por el riesgo de alteraciones ECG. <p>Valorar ajustar dosis en si FG 10-30 mL/min</p>
---	---

<p>REZOLSTA (Darunavir / Cobicistat) Comprimidos de 800 mg/150 mg Contraindicado si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia hepática grave - Fenitonia y rifampicinas contraindicadas porque pierde efecto Rezolsta - Trasplante renal <p>Efectos indeseables:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumenta las concentraciones de amiodarona y de digoxina - Aumenta las concentraciones de midazolam. Se desaconseja en perfusión - Aumenta las concentraciones de fentanilo - No se recomienda su uso conjuntamente con estatinas - Menos trastornos gastrointestinales que el kaletra® 	<p>REMDESIVIR (Gilead®) 200 mg ev el primer día seguido de 100 mg / día hasta el décimo día Administrar en infusión lenta Contraindicado en pacientes no intubados y con shock-necesidad de noradrenalina</p> <p>Efectos indeseables: Hipotensión</p> <hr/> <p>TOCILIZUMAB Especificado en el protocolo</p>
--	--

4. Principales interacciones medicamentosas

4.1. Inhibidores de la proteasa

La combinación de Rezolsta (Darunavir/cobicistat) o Kaletra (Lopinavir/ritonavir) y los siguientes medicamentos está contraindicada o bien requiere de atención especial debido a interacciones medicamentosas.

Esta lista no incluye todos los medicamentos con interacciones conocidas o posibles DRVc o LPVr. En caso de duda se recomienda consultar:

- Web de interacciones de Liverpool (<https://www.hiv-druginteractions.org>)
- Ficha técnica
 - o Rezolsta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_es.pdf
 - o Kaletra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_es.pdf

Familia	Contraindicado	Requiere atención especial
<i>Hipolipemiantes</i>	simvastatina, lovastatina.	
<i>Antiarrítmicos</i>	amiodarona, bepridilo, ivabradina, quinidina	Digoxina
<i>Antagonistas del calcio</i>		amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo.
<i>Anticoagulantes/ antiagregantes</i>	dabigatrán, apixabán, rivaroxabán, ticagrelor, clopidogrel,	edoxabán, acenocumarol.
<i>Corticoides</i>	budesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona,	betametasona, prednisona, hidrocortisona.
<i>Inmunosupresores</i>	sirolimus	tacrolimus, everolimus, ciclosporina.
<i>Derivados ergotámicos</i>	(p. ej., dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)	
<i>Antiepilépticos</i>	carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	
<i>Neurolépticos</i>	pimozida	quetiapina, sertindol.
<i>Benzodiazepinas</i>	triazolam, midazolam administrado por vía oral	
<i>Antihistamínicos</i>	astemizol, terfenadina.	
<i>Procinéticos</i>	cisaprida, domperidona.	
<i>Agentes disfunción eréctil:</i>	sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar,	avanafile, sildenafil, tadalafilo
<i>Hipertrofia prostática</i>	alfuzosina	tamsulosina

5. Manejo de la inmunosupresión en el paciente transplantado

Avisar a la Unidad de Trasplante Renal y a partir de las 17 h con el Nefrologo de guardia
No administrar Interferón ni Lopinavir ni Darunavir en paciente transplantados hasta consultar con especialista

Basar el tratamiento en hidroxiclороquina y tocilizumab, igual que en el protocolo general

1- Receptor de Tx renal no ingresado Covid +. -

Si esta con triple terapia retirar Mico fenólico o Everolimus. Niveles de tacrolimus entre 6-8 sobre todo si está en el primer año del trasplante o es un paciente de riesgo inmunológico.

2- Receptor ingresado

- **Con clínica de infección viral, pero sin infiltrados pulmonares**
 - o Si está con triple terapia retirar Mico fenolico o Everolimus y conseguir niveles de tacrolimus sobre 4- 5 ng/ml
 - o Con doble terapia niveles de Tacro 4-5. En ambos casos prednisona 5 mg al día
- **Con clínica, pero fiebre que persiste más de 48 h:**
 - o retirar IS salvo Prednisona (20 mg al día)
- Con infiltrados pulmonares:
 - o Retirar IS y dejar con Prednisona 20 mg al día.

Recomendaciones específicas sobre algunos fármacos

- Cloroquina/hidroxiclороquina: **Valorar pautarla en todos los pacientes inmunodeprimidos.** Reducir la dosis de tacrolimus un 20% y hacer niveles de tacro cada 48 h
- Tocilizumab: ningún problema de dosis/intervalo

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
2. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA 2020.
3. Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020; 17: E020.
4. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html> (Accessed on February 14, 2020).
5. Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy - Ethics, Logistics, and Therapeutics on the Epidemic's Front Line. N Engl J Med 2020.
6. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med 2006; 3:e343.

7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.
8. Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
9. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702
10. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
11. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *The Lancet*, Volume 395, Issue 10229, 2020, 1054-1062, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
12. Puja Mehta, Daniel F McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel S Tattersall, Jessica J Manson, COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *The Lancet*, Volume 395, Issue 10229, 2020, 1033-1034, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0
13. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S et al.: COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38: 337-42.
14. Pires Da Rosa G, Ferreira E: Therapies used in rheumatology with relevance to coronavirus 2019. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38:370.
15. Gautret et al. (2020) 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* 17 March 2020 – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
16. F. Ferro, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol* 2020,38,2: 175-180.
17. D'Antiga, Lorenzo. (2020). Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transplantation*. 10.1002/lt.25756.
18. Qin, Chuan & Zhou, Luoqi & Hu, Ziwei & Zhang, Shuoqi & Yang, Sheng & Tao, Yu & Xie, Cuihong & Ma, Ke & Shang, Ke & Wang, Wei & Tian, Dai-shi. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 10.1093/cid/ciaa248.
19. Dong, Liying & Hu, Shasha & Gao, Jianjun. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*. 14. 58-60. 10.5582/ddt.2020.01012
20. Allison L. Totura & Sina Bavari (2019) Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery, *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14:4, 397-412, DOI:10.1080/17460441.2019.1581171
21. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92: 424–432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
22. Channappanavar, R., Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 39, 529–539 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
23. Wu D, Yang XO, TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
24. Wei Cao, M.D, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019, *Open Forum Infectious Diseases*, ofaa102, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa10>
25. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783

26. The convalescent sera option for containing COVID-19 Arturo Casadevall, Liise-anne Pirofski. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1545-1548. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>.