

# RECOMENDACIONES CONDICIONALES PARA EL ABORDAJE TERAPEUTICO DE COVID -19



Ministerio de Salud  
Argentina

Debido a la escasa evidencia disponible y la dinámica epidemiológica del SARS-CoV2, estas recomendaciones tienen carácter condicional, las mismas se encuentran en revisión permanente y sujetas a eventuales modificaciones

#### **Puntos clave**

- Estas recomendaciones, además de definir el abordaje terapéutico basado en la mejor evidencia disponible al día de la publicación sobre el tratamiento de COVID-19, tienen por propósito adicional aportar evidencia sobre el mismo.
- Las medidas preventivas orientadas a la prevención y control de infecciones desde el primer contacto del paciente con el sistema de salud son fundamentales para evitar la diseminación en el ámbito de las instituciones de salud<sup>(1)</sup>.
- **Las medidas de soporte en forma adecuada y oportuna y el tratamiento de las complicaciones, son las intervenciones con mayor impacto en la morbimortalidad de personas con COVID-19<sup>(1)</sup>.**
- **Las posibles estrategias farmacológicas propuestas a la fecha y, de acuerdo a la clasificación GRADE, están basadas en estudios con nivel de calidad de evidencia baja o muy baja, donde la confianza en el efecto esperado es limitada o muy limitada, por lo que el efecto verdadero puede estar lejos del esperado, lo cual genera un grado de recomendación débil (recomendaciones de expertos).**
- La recomendación para estos tratamientos se enmarcaría en la definición de Cobertura Condicionada a la Generación de Evidencia.
- Dentro de este marco, la indicación terapéutica deberá considerar, en todo momento, el riesgo/beneficio de la prescripción de los fármacos citados<sup>(2)</sup> y la factibilidad de cumplimentar los puntos propuestos.

#### **Tratamiento específico recomendado según escenario**

- Actualmente no existe estrategia farmacológica aprobada específicamente para el tratamiento de pacientes con COVID-19.
- En la actualidad, el tratamiento clínico incluye medidas de prevención y control de infecciones y el tratamiento de sostén, incluyendo el uso de oxígeno suplementario y soporte ventilatorio (no invasivo e invasivo) cuando sea requerido.
- Si bien se encuentran en curso ensayos clínicos para evaluar una variedad de fármacos (incluyendo algunos que actualmente están aprobados para otras indicaciones), al momento se carece de evidencias de calidad para recomendar fuertemente el uso de los mismos.

- La evidencia disponible al momento de la redacción de estas recomendaciones es de baja o muy bajo nivel de calidad de evidencia y todas las recomendaciones tienen carácter condicional, por lo tanto se enmarcan en un contexto de baja o nula alternativa terapéutica.
- Siempre que sea posible, el tratamiento de COVID-19 debería estar enmarcado en un estudio clínico controlado.
- **Estas recomendaciones se irán actualizando según la evolución de la pandemia a nivel local, la evidencia científica mundial disponible y el desarrollo de nueva evidencia proveniente de estudios clínicos en curso.**
- Dado que la indicación de los fármacos que se enumeran en estas recomendaciones se considera fuera de prospecto (*“off-label”*), se requerirá el consentimiento informado por parte del paciente o responsable a cargo.

### RECOMENDACIONES SEGÚN ESCENARIOS

#### En todos los casos los escenarios contemplan la atención de personas mayores de 18 años

- Según evaluación sistemática de la evidencia disponible hasta el momento sobre tratamiento adicional de soporte ventilatorio y tratamiento antimicrobiano estándar, se recomienda<sup>(3-7)</sup>:

#### Consideraciones previas:

- Dado que estas recomendaciones constituyen indicaciones fuera de prospecto, es necesario el consentimiento informado por escrito
- El uso de otros antirretrovirales no está aprobado ante la falta de evidencia de actividad contra SARS-CoV-2. Esta indicación incluye el NO uso explícito de darunavir como ha establecido el productor<sup>(10)</sup>.
- Siempre que se emplee hidroxiclороquina (HCQ), se recomienda seguimiento del QT con la realización de un electrocardiograma diario.
- Dado que HCQ se asocia a prolongación del intervalo QT, se recomienda fuertemente evaluar el riesgo/beneficio del uso concomitante con otros fármacos que prolonguen el QT en el escenario de tratamiento antimicrobiano de las infecciones respiratorias agudas graves (en particular: macrólidos, quinolonas, tetraciclinas).
- Si bien un estudio muy pequeño (n=6) mostró que la asociación de HCQ con azitromicina puede asociarse a mayor reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 en muestras del tracto respiratorio superior, no hay evidencia de que esto se traduzca en algún beneficio clínico y podría asociarse a un mayor riesgo de efectos adversos potencialmente graves, incluyendo entre otros prolongación del intervalo QT y arritmias graves<sup>(5)</sup>.

	Escenario	Recomendación
1	<p><b>Neumonía grave en paciente definido como caso sospechoso o confirmado de COVID-19, incluye neumonía + cualquiera de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia respiratoria: &gt;30/min</li> <li>• Saturación de O<sub>2</sub>&lt;93% (aire ambiente)</li> <li>• Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica</li> <li>• Incremento de los infiltrados &gt;50% en 24-48hs</li> <li>• Deterioro del sensorio</li> <li>• Inestabilidad hemodinámica</li> <li>• CURB-65 <math>\geq</math> 2 puntos</li> <li>• Requerimiento de unidad cerrada</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tratamiento de sostén +</li> <li>2) Tratamiento antimicrobiano habitual de neumonía grave +</li> <li>3) LPV/r 400/100mg cada 12 horas (si no tolera vía oral: LPV/r 80/20mg/ml 5 ml cada 12 horas por SNG) por 10 días. +/-</li> <li>4) HCQ (dosis de carga: 400 mg c/12 horas en primeras 24 horas, mantenimiento: 200 mg c/12 horas) por 10 días.</li> </ol> <p><i>En caso de contraindicación para uso de HCQ, emplear LPV/r solo. Evaluar interacciones medicamentosas</i></p>
2	<p><b>Neumonía sin criterios de gravedad en paciente confirmado de COVID-19 y con algunas de las siguientes condiciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad mayor o igual a 60 años</li> <li>• Diabetes.</li> <li>• Enfermedad cardiovascular.</li> <li>• Enfermedad renal crónica.</li> <li>• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.</li> <li>• Enfermedades estructurales del pulmón</li> <li>• Inmunocompromiso.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tratamiento de sostén +</li> <li>2) Tratamiento antimicrobiano habitual de neumonía +</li> <li>3) HCQ (dosis de carga: 800 mg c/12 horas en primeras 24 horas, mantenimiento: 400 mg c/12 horas) por 10 días ó</li> <li>4) LPV/r 400/100mg cada 12 horas (si no tolera vía oral: LPV/r 80/20mg/ml 5 ml cada 12 horas por SNG) por 10 días.</li> </ol> <p><i>La elección de HCQ o LPV/r debe guiarse en función de la disponibilidad y evaluación individual del caso (incluyendo comorbilidades e interacciones).</i></p>
3	<p><b>Neumonía sin criterios de gravedad establecidos en el escenario 2.</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tratamiento sintomático +</li> <li>2) Tratamiento antimicrobiano habitual de neumonía</li> </ol>
4	<p><b>Formas leves con radiografía normal con o sin comorbilidades</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tratamiento sintomático</li> </ol>

Abreviaturas de fármacos: Lopinavir/ritonavir: LPV/r - Hidroxicloroquina: HCQ

- El único escenario que se propone inicio empírico precoz del tratamiento es cuando se sospeche COVID-19 en neumonía grave (establecida en escenario 1), realizar reevaluación continua de la indicación en función del resultado de los estudios microbiológicos.
- LPV/r presenta interacciones medicamentosas relevantes y potencialmente graves (incluso mortales) por inhibición del citocromo P450. Tener cuenta que estas interacciones pueden prolongarse durante varias semanas luego de discontinuado el tratamiento, y que son especialmente relevantes en el escenario de pacientes críticos.
- En el caso de requerirse administración por sonda nasogástrica, debe indicarse jarabe de LPV/r 80/20 mg. Se recomienda no administrar por sondas de poliuretano debido a una potencial incompatibilidad en la administración. Utilizar preferentemente sondas de silicona y PVC. **No se debe fraccionar el comprimido de LPV/r.**

#### Uso de corticoides

- No se recomienda el uso rutinario de corticoides en personas con COVID-19. Se ha demostrado que el uso de corticoides puede asociarse a un mayor riesgo de complicaciones y prolongación del tiempo de clearance viral en infecciones respiratorias por coronavirus; sin un claro beneficio clínico<sup>(8,9)</sup>. Frente a otras situaciones que pudieran requerir uso de corticoides (por ejemplo, reagudización de EPOC, insuficiencia suprarrenal), realizar una evaluación riesgo/beneficio individual. En pacientes con distrés respiratorio agudo deberá evaluarse esta situación en función del riesgo/beneficio<sup>(11)</sup>

#### Profilaxis

- No se recomienda el uso de profilaxis farmacológica pre o post exposición a COVID-19 dado que no se dispone de evidencia que avale su uso.

#### Menores de 18 años

- No se dispone de evidencia para realizar una recomendación

#### IECA y ARAII

- Si bien existe evidencia in vitro de que el SARS-CoV-2 se une a los receptores ACE-II (cuya expresión aumenta en pacientes que reciben inhibidores de la ECA o ARA-II), no hay

evidencia de que la exposición a IECA o ARA-II se asocia a un mayor riesgo de COVID-19. **La suspensión y/o cambio del tratamiento en pacientes que reciban IECA o ARA-II no se recomienda como estrategia preventiva ni de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 y por el contrario puede aumentar la frecuencia de eventos cardiovasculares graves.** <sup>(12)</sup>

### **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 la Salud, SNVS 2.0 proveniente del registro de casos sospechosos y de la información correspondiente de los laboratorios de diagnóstico.

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 LPV/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.**

**Referencias bibliográficas**

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected - Interim guidance. 2020.
2. GRADE Guidelines: 14. Going From Evidence to Recommendations: The Significance and Presentation of Recommendations - PubMed [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312392/>
3. Montero G, Hasdeu S, Tortosa F, Torales S. Tratamiento farmacológico específico en formas graves de infección por COVID-19. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS). Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Documento sin publicar; 2020.
4. Balaciano G, Hasdeu S, Montero G, Sanguine V, Torales S, Tortosa F. Tratamiento farmacológico específico con cloroquina en casos de infección por COVID-19. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS). Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Documento sin publicar; 2020.
5. Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Ag*. In Press 17 March 2020.
6. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* [Internet]. [cited 2020 Mar 25]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>
7. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR PATIENTS SUSPECTED OF/CONFIRMED WITH COVID-19 IN BELGIUM - Version 4 [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 19]. Available from: [https://epidmio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://epidmio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)
8. Auyeung TW, Lee JSW, Lai WK, Choi CH, Lee HK, Lee JS, et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J Infect*. 2005 Aug;51(2):98–102.
9. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):473–5.
10. Johnson&Johnson. Disponible en: <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>
11. Chaomin Wu, Xiaoyan Chen, Yanping Cai. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
12. Posición de la Sociedad Argentina de Cardiología sobre los pacientes portadores de Hipertensión arterial y/o insuficiencia cardíaca en tratamiento con fármacos que actúan sobre el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y COVID-19. 16 de marzo de 2020. <https://www.sac.org.ar/institucional/posicion-de-la-sociedad-argentina-de-cardiologia-sobre-los-pacientes-portadores-de-hipertension-arterial-y-o-insuficiencia-cardiaca-en-tratamiento-con-farmacos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angio/>

[argentina.gob.ar/salud](https://argentina.gob.ar/salud)