

Esquemas de tratamiento para pacientes confirmados

Treatment schemes for confirmed patients.

Edgar Pérez-Barragán, Alfredo Cabrera-Rayó, Luis Cárdenas-Bravo, Francisco Márquez-Díaz, Diana Minerva Rojas-Flores, Daniel Cadena-Orea, Orlando Paredes-Ceballos, Ibis De la Cruz-Hernández

RECOMENDACIONES GENERALES

- En general, restringir el tiempo de estancia en la habitación del paciente a lo estrictamente necesario.
- Los esteroides están contraindicados de manera inicial.
- Evitar nebulizaciones en espacios abiertos por el riesgo de producción de aerosoles.
- Si fuera necesario, se recomienda la administración de broncodilatadores en cartucho.
- Se recomienda el uso de puntas nasales, colocando una mascarilla quirúrgica sobre ellas. Si es necesario mascarilla reservorio y ventilación mecánica temprana.
- No recomendamos ventilación mecánica no invasiva u otro dispositivo de alto flujo.
- Valoración e ingreso oportuno a UCI.
- Reducir la frecuencia de toma de signos vitales (una vez por turno) únicamente en los pacientes con estabilidad o mejoría clínica. Se recomienda registrar al menos valores de SpO₂, frecuencia cardíaca, presión arterial y de frecuencia respiratoria desde la distancia de seguridad (un metro).
- En personas con diabetes, valorar a criterio clínico la determinación de glucemia basal una vez al día en lugar de antes de cada comida, para disminuir el contacto.

Colegio de Medicina Interna de México.

Correspondencia

Edgar Pérez Barragán
dredgarbarragan@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Pérez-Barragán E, Cabrera-Rayó A, Cárdenas-Bravo L, Márquez-Díaz F y col. Esquemas de tratamiento para pacientes confirmados. Med Int Méx. 2020;36(Suplemento 2):S35-S40. <https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4199>

- Considerar la necesidad de profilaxis protrombótica con HBPM, por el riesgo protrombótico asociado.
- Manejo conservador de la fluidoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda cuando no existe evidencia de choque porque la reanimación agresiva con fluidos podría empeorar la oxigenación.
- Si se sospecha sobreinfección bacteriana, se recomienda ceftriaxona 1 g IV cada 12 h con o sin claritromicina 500 mg VO cada 12 h o azitromicina 500 mg (3 días); alternativa: levofloxacino 750 mg IV cada 24 h.
- Considerar electrocardiograma basal, porque algunos fármacos que pueden prescribirse pueden prolongar el intervalo QT.
- Ajuste de tratamiento antibiótico de acuerdo con los resultados de los cultivos y cada situación del paciente.
- En caso de sospecha de MRSA considerar vancomicina o linezolid de acuerdo con cada caso.
- Los IECA o ARA II deben continuarse, no hay evidencia de efecto negativo o benéfico de los mismos.
- Se prefiere paracetamol para control de la fiebre, evitar AINEs.

Tratamiento farmacológico (Cuadro 1)

La administración de hidroxiclороquina o cloroquina, lopinavir/ritonavir, IFN-β1b y tocilizumab para tratar COVID-19 no está incluida en la ficha técnica de cada uno de estos fármacos, por lo que se requiere consentimiento escrito o verbal del paciente y debe constar en el expediente.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) comprimidos de 200/50 mg

La combinación de dos antivirales, como lopinavir, un antirretroviral de la familia de los inhibidores de la proteasa que es metabolizado rápidamente por el citocromo (CYP3A), y ritonavir, que funciona como inhibidor del mismo citocromo, ha mostrado modesta actividad antiviral contra SARS-CoV-2.

Bin Cao y colaboradores condujeron un estudio controlado, con distribución al azar, abierto, que incluyó 199 pacientes confirmados con SARS-CoV-2. De ellos, 99 se asignaron a LPV/r y 100 a tratamiento médico estándar. El grupo tratado no tuvo diferencia estadística con el grupo control en las variables de tiempo de mejoría clínica, mortalidad a 28 días ni en el porcentaje de pacientes con carga viral detectable. La conclusión fue que no se observó mejoría entre grupos.

Realizar prueba diagnóstica de infección por VIH sin que esto retrase el inicio de tratamiento. En caso de prueba positiva, se recomienda la determinación de linfocitos CD4 y de la carga viral de VIH y realizar protocolo y tratamiento de acuerdo con cada caso específico.

LPV/r puede desencadenar diarrea, vómito y posible elevación de enzimas hepáticas. No amerita ajuste según la función renal, puede prescribirse en el embarazo y está contraindicado en insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) o descompensada.

En caso de administrar LPV/r en combinación con cloroquina, quinolonas o macrólidos, es necesario tener electrocardiograma y restringir su administración en caso de QT corregido mayor a 450 ms.

Nuestro grupo, por el momento, no recomienda su administración.

Cuadro 1. Tratamiento farmacológico prescrito

Tipo de infección	Tratamiento
Caso probable, < 65 años, sin comorbilidad ni neumonía radiológica o clínica.	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sintomático • Aislamiento domiciliario durante 14 días • Datos de alarma
Caso probable, > 65 años, con comorbilidad* o ambas situaciones, con síntomas de infección respiratoria de las vías respiratorias superiores.	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sintomático • Aislamiento domiciliario durante 14 días • Vigilar datos de alarma • Hidroxicloroquina 400 mg cada 12 h VO las primeras 24 h, luego 200 mg cada 12 h VO hasta 10 días o cloroquina 525 mg VO cada 12 h hasta 10 días
Neumonía clínica o radiológica sin criterios de gravedad (CURB-65 < 2), > 65 años, con comorbilidad* o ambas situaciones, SatO ₂ < 94%	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización • Terapia de soporte y comorbilidades • Hidroxicloroquina 400 mg cada 12 h VO las primeras 24 h, luego 200 mg cada 12 h VO hasta 10 días o cloroquina 525 mg VO cada 12 h hasta 10 días
Neumonía grave o alto riesgo de mortalidad (rápida progresión) CURB-65 ≥ 2, SatO ₂ < 90%, frecuencia respiratoria ≥ 30	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia de soporte y de comorbilidades • Valoración oportuna por UCI • Hidroxicloroquina 400 mg cada 12 h VO las primeras 24 h, luego 200 mg cada 12 h VO hasta 10 días o cloroquina 525 mg VO cada 12 h hasta 10 días • Interferón β-1b*** un ampolla subcutánea cada 48 h durante 14 días • Valorar administración de tocilizumab, en este caso suspender interferón

* EPOC, enfermedad cardiovascular, diabetes, neoplasia o enfermedad que condicione inmunosupresión (VIH, trasplante, enfermedad autoinmunitaria, etc.)

** En caso de administración de LPV/r en combinación con cloroquina, quinolonas o macrólidos, es necesario tener electrocardiograma y restringir administración en caso de QT corregido mayor a 450 ms.

*** El IFN β-1b está contraindicado en hepatopatía descompensada. Premedicar con paracetamol puede producir fiebre y leucopenia.

Hidroxicloroquina sola o con azitromicina

La cloroquina e hidroxicloroquina, dos fármacos autorizados para el tratamiento del paludismo y ciertas enfermedades autoinmunitarias, están en estudio por su potencial efecto para tratar infecciones por COVID-19.

Recientemente Wang y colaboradores evaluaron *in vitro* cinco fármacos aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos: ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, cloroquina y dos antivirales de amplio espectro: remdesivir y favipiravir contra SARS-CoV-2. Se evaluaron los efectos en citotoxicidad, rendimiento del virus y tasa de infección.

Los autores concluyen que remdesivir y cloroquina son altamente efectivos en el control de la infección por COVID-19 y sugieren que deben prescribirse en estudios prospectivos en humanos que sufren la afección por coronavirus.

Hace poco Zhaowei Chen y colaboradores publicaron los resultados de un estudio con distribución al azar, abierto, con 62 pacientes que recibieron un tratamiento estándar (oxígeno, antiviral, antibiótico e inmunoglobulina con o sin esteroide). Se administró cinco días hidroxicloroquina 200 mg cada 12 horas. Los resultados mostraron diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo tratado en el tiempo de recuperación clínica, así como en los cambios favorables radiográficos. Los autores concluyen

que, a pesar del número pequeño de participantes, se obtuvo mejoría en los pacientes tratados con hidroxiclороquina.

Debido a la corta duración del tratamiento no se espera que ocurra maculopatía y no recomendamos valoración oftalmológica previa.

Vigilar el intervalo QT en el electrocardiograma.

No amerita ajuste según la función renal o hepática.

Posteriormente Philippe Gautret y colaboradores publicaron los resultados de un estudio sin distribución al azar, abierto, realizado en 42 pacientes; 20 pacientes recibieron hidroxiclороquina 200 mg cada 8 horas (dosis media: $0.46 \mu\text{g/mL} + 0.2$) y 16 constituyeron el grupo control. Los resultados mostraron en el grupo tratado reducción significativa de la carga viral al día 6. Esto es, 70% de los pacientes estuvieron virológicamente curados en comparación con 12.5% del grupo control. Cuando se evaluó la carga viral en pacientes con hidroxiclороquina/azitromicina, el 100% tuvo curación virológica al día 6. Los autores concluyen que esta combinación puede considerarse en casos severos con vigilancia de los efectos adversos potenciales.

Inmunoglobulina

Wei Cao y colaboradores consideran que los síntomas por COVID-19 constan principalmente de tres fases, incluida una fase de inicio, que abarca la adquisición del virus y la viremia posterior y en muchos pero no todos los pacientes hay una fase de aceleración, en la que se produce daño orgánico que incluye: pulmones, corazón, aparato gastrointestinal e incluso una tormenta por citocinas proinflamatorias. La tercera fase es la de recuperación.

De acuerdo con estos autores, la forma de intervenir adecuadamente es antes de la fase de aceleración. Se administró inmunoglobulina G a dosis de 0.3 a 0.5 g/kg/día durante cinco días en tres pacientes como potente inmunomodulador con recuperación de temperatura normal al día 3 y alivio de la disnea al día 5. Debido al número limitado de pacientes, deben realizarse más estudios.

Tocilizumab

Se recomienda una primera y segunda dosis a las 12 h. En pacientes con más de 80 kg de peso, 600 mg la primera dosis y 600 mg la segunda dosis. En pacientes con menos de 80 kg de peso, 600 mg en la primera dosis y 400 mg en la segunda. Debe darse una tercera dosis si hay mejoría parcial o incompleta a 24 horas de la primera dosis, independientemente del peso del paciente, esta dosis es de 400 mg.

Se sugiere en los siguientes casos:

1. Radiografía de tórax con infiltrado pulmonar bilateral.
2. PCR positiva para SARS-CoV-2.
3. Considerado por su médico como apto para ingreso a la UCI o a ventilación mecánica.
4. Al menos alguno de los siguientes criterios de gravedad:
 - Frecuencia respiratoria > 30 rpm.
 - Saturación de oxígeno inferior a 92% respirando aire ambiente o PAFI < 300 mmHg.
 - IL-6 superior a 40 pg/mL.
 - Dímero D > 1500 .

Contraindicado con valores AST/ALT superiores cinco veces los niveles de normalidad. Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2 y diverticulitis complicada o perforación intestinal.

Remdesivir

Es una prodroga análoga de la adenosina que inhibe la polimerasa de ARN, tiene amplio espectro contra diversos virus, que incluyen filovirus, paramixovirus, pneumovirus y coronavirus.

Grein y su grupo administraron remdesivir como terapia compasiva en enfermos con COVID-19. Los pacientes recibieron por vía endovenosa 200 mg el primer día seguidos de 100 mg cada 24 horas los siguientes nueve días. De los 53 pacientes analizados, 57% tenían apoyo con ventilación mecánica, 8% oxigenación de membrana extracorpórea. Durante el seguimiento de 18 días, 36 pacientes (68%) tuvieron mejoría en su capacidad de oxigenación, incluyendo a 57% que pudieron extubarse. La mortalidad fue de 18% en pacientes intubados y de 5% en los que no requirieron ese apoyo. Los autores concluyen que el tratamiento fue exitoso y que se requieren más estudios que apoyen estos resultados.

Wang y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego, para administrar remdesivir 200 mg vía intravenosa el día 1 y 100 mg cada 24 horas los siguientes 9 días contra placebo en 237 pacientes para evaluar la efectividad y seguridad de remdesivir. Las variables incluyeron mejoría clínica al día 28, en una escala que va desde la muerte hasta el egreso con vida.

Los resultados no muestran diferencia estadística entre las variables de ambos grupos; sin embargo, reportan que los pacientes que recibieron remdesivir durante los primeros 10 días de inicio

de los síntomas tuvieron un tiempo de recuperación clínica más corto que los que recibieron placebo. Concluyen también señalando la necesidad de nuevos estudios.

CONCLUSIÓN

Son varios los fármacos involucrados en el manejo de la fase grave del COVID-19; sin embargo, los estudios carecen de fortaleza metodológica, por lo que se requieren más investigaciones para cada uno de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gomersall CD, Joynt GM, Lam P, et al. Short-term outcome of critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med* 2004;30(3):381-387. doi:10.1007/s00134-003-2143-y.
2. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *J Thromb Haemost* 2020;10.1111/jth.14817. doi:10.1111/jth.14817.
3. 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 [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *JAMA Intern Med* 2020;e200994. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
4. Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *Chin Med J (Engl)* 2020;10.1097/CM9.0000000000000791. doi:10.1097/CM9.0000000000000791.
5. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of middle east respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):81. Published 2018 Jan 30. doi:10.1186/s13063-017-2427-0.
6. Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Int J Infect Dis* 2020;S1201-9712(20)30132-6. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.013.
7. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *N Engl J Med* 2020;10.1056/NEJMoa2001282. doi:10.1056/NEJMoa2001282.

8. Yao X, Ye F, Zhang M, 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) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa237. doi:10.1093/cid/ciaa237.
9. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43(3):185-188. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
10. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *Drug Dev Res* 2020;10.1002/ddr.21656. doi:10.1002/ddr.21656.
11. Bennardo F, Buffone C, Giudice A. New therapeutic opportunities for COVID-19 patients with Tocilizumab: Possible correlation of interleukin-6 receptor inhibitors with osteonecrosis of the jaws [published online ahead of print, 2020 Mar 21]. *Oral Oncol* 2020;104659. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104659.
12. Xu X, Han M, Li T et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1* (2020). www.chinaxiv.org/abs/202003.00026.
13. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G, 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;1-3.
14. Zhaowei Chen, Jijia Hu, Zongwei Zhang, Shan Jiang, Shoumeng Han, Dandan Yan, Ruhong Zhuang, Ben Hu, Zhan Zhang. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020.03.22.20040758. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
15. Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang, Line Meddeb, Morgane Mailhe, Barbara Doudier, Johan Courjon, Valerie Giordanengo, Vera Esteves Vieira, Hervé Tissot Dupont, Stéphane Honoré, Philippe Colson, Eric Chabriere, Bernard La Scola, Jean-Marc Rolain, Philippe Brouqui, Didier Raoult. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
16. Wei Cao, Xiaosheng Liu, Tao Bai, Hongwei Fan, Ke Hong, Hui Song, Yang Han, Ling Lin, Lianguo Ruan, Taisheng Li. 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/ofaa102>.