



Recomendaciones de Estudio y Manejo Farmacológico en Pacientes Adultos con Sospecha de Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Sociedades Chilenas de Infectología, Medicina Intensiva y Enfermedades Respiratorias.

Elaborado por:

- Comité de antimicrobianos Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF): Dr. Jorge Pérez, QF. Ruth Rosales, QF. Claudio González, Dr. José Miguel Arancibia, Dra. Daniela Pavez, QF. Fernando Bernal, Dra. Regina Pérez, Dra. Mirta Acuña, Dra. María Eugenia Pinto, Dr. Luis Bavestrello, Dra. Luz María Fuenzalida.
- Sociedad Chilena de Medicina intensiva (SOCHIMI): Dra. Cecilia Luengo, Dr. Tomás Regueira.
- Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias: Dr. Francisco Arancibia, Dr. Raúl Riquelme.
- Colaboradores: Dr. Leonardo Chanqueo, Dr. Felipe Bravo, Dr. Sebastián Solar.

Estas recomendaciones pueden variar según evolucione nuestro conocimiento acerca de la enfermedad y la situación epidemiológica. La evidencia actual es limitada y sujeta a cambios y actualizaciones.

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades de la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei, China, reportaron 27 casos de síndrome respiratorio agudo de etiología desconocida. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas informaron la identificación de un nuevo coronavirus, denominado "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2)", como agente etiológico de este síndrome. El 11 de Marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la infección por SARS-Co-V-2, denominada "COVID-19", una pandemia, la cual se ha convertido en una emergencia sanitaria a nivel mundial.

La COVID-19 produce un cuadro respiratorio que se manifiesta en el 80% de los casos como una infección respiratoria alta leve. Sin embargo, en un 20% puede producir una neumonía



Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF)



con distintos grados de hipoxemia que requiere hospitalización o bien, descompensación de una patología crónica del paciente infectado que también deba hospitalizarse. De este grupo, un 5% a 16% requerirá ingresar a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), principalmente por hipoxemia grave, con necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI). Si bien se ha estimado la letalidad global de la COVID-19 entre 2 y 7%, dependiendo de los factores de riesgo de la población y la capacidad de respuesta del sistema sanitario, la mortalidad en los pacientes que requieren VMI puede sobrepasar el 60%.

La emergencia y excepcionalidad de esta situación conllevan que, actualmente, no exista ningún medicamento específico aprobado para el tratamiento de COVID-19, basando su manejo en medidas de soporte precoz. No obstante, la elevada letalidad de los casos más graves ha llevado a buscar alternativas potenciales de tratamiento en fármacos con otras indicaciones. Hasta la fecha, se han publicado varios reportes de casos y protocolos de manejo farmacológico de países europeos y asiáticos que ya han sido afectados por esta pandemia.

Dado que la administración de estos fármacos a pacientes con COVID-19 constituye un uso “fuera de indicación”, los profesionales de las Sociedades Chilenas de Infectología (SOCHINF), de Medicina Intensiva (SOCHIMI) y Enfermedades Respiratorias (SER), creemos importante analizar cuidadosamente la evidencia publicada respecto de dichos fármacos y el balance riesgo-beneficio durante su utilización, para ofrecer a quienes manejarán este tipo de pacientes una recomendación que sea potencialmente beneficiosa, cuyos riesgos sean mínimos y que sea factible de aplicar en la mayor parte de los centros asistenciales de nuestro país.

Las recomendaciones del presente documento se centran en el estudio y tratamiento farmacológico de pacientes con sospecha y/o confirmación de COVID-19, que se presentan como Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). Se han revisado para ello, los exámenes y escalas recomendados para su diagnóstico y estratificación, y las publicaciones emanadas hasta el momento para su tratamiento farmacológico.

1.- Estudio inicial de pacientes COVID-19 que se hospitalizan:

- Panel viral respiratorio completo o acortado (Influenza A/B y VRS).
- Solicitar hemocultivos periféricos (2).
- Solicitar gases arteriales, electrolitos plasmáticos, hemograma, Proteína C reactiva (PCR), LDH, pruebas hepáticas, glicemia, creatinina, CK total. En caso de tener disponible, solicitar ferritina, dímero D, fibrinógeno y troponina.
- Radiografía de tórax AP/lateral.
- TAC tórax: Si radiografía es normal, y existe alta sospecha diagnóstica, se recomienda realizar TAC de tórax de estar disponible. Priorizar TAC de tórax en pacientes hospitalizados o sintomáticos con factores de riesgo.

En pacientes que ingresan a la unidad de paciente crítico se recomienda realizar TAC de tórax.

- No olvidar estudio de otras etiologías de infecciones respiratorias: Antígeno urinario neumococo, Ag urinario *Legionella* (neumonía grave).
- Serología VIH
- Ante cuadro clínico muy sugerente de COVID-19 con PCR inicial negativa, ésta debe repetirse para aumentar sensibilidad.

2.- Factores de riesgo de paciente

Epidemiología	Clínica	Laboratorio
Edad > 65	Frecuencia respiratoria (FR) > 30 (CURB-65) FR > 25 en < 50 años o > 30 en > 50 años. (SMART-COP)	Dímero D > 1000 ng/ml
Enfermedad pulmonar	Frecuencia cardíaca > 125 lpm	Prot C reactiva > 100 mg/L
Enfermedad renal crónica	Sat O ₂ < 90% con O ₂ ambiental en > 50años ó <93% en < 50 años	LDH > 245 U/L
Diabetes mellitus	Confusión	Troponina elevada
HTA	Mala perfusión distal	Linfopenia
Enfermedad Cardiovascular	CURB - 65 ≥ 2 (anexo 1)	Creatinina kinasa > 2 veces valor de referencia
Uso de Biológicos		Ferritina > 300 ug/L
Transplantado o inmunosuprimido		Imagen de neumonía multifocal o presencia de derrame pleural
Pacientes VIH		

3.- Criterios de Hospitalización:

- Paciente COVID-19 positivo con reagudización de alguna comorbilidad.
- Paciente con neumonía:
 - Saturación ≥ a 93% → Sala.
 - Saturación ≤ 93% → Intermedio.
 - Paciente con PAFI menor a 250, necesidad de Ventilación Mecánica y/o con inestabilidad hemodinámica → Unidad de Cuidados Intensivos.
 - En pacientes con neumonía, la evaluación de gravedad al ingreso pueden utilizarse también los criterios de NAC grave de IDSA / ATS

4.- Manejo inicial

- Precauciones para el manejo de los pacientes: Precauciones estándar (higiene de manos) + precaución de contacto (delantal manga larga y guantes) + precaución de gotitas (mascarilla quirúrgica) y uso de antiparras o escudos faciales.

Frente a procedimientos productores de aerosoles: Kinesioterapia, intubación, ventilación con bolsa y mascarilla autoinflable, reanimación cardiopulmonar, ventilación mecánica no invasiva, traqueostomía, broncoscopía, aspiración abierta de vía aérea: cambiar mascarilla quirúrgica por una N95 o equivalente.

Se debe ajustar a protocolo de IAAS de cada institución.

- Oxígeno según requerimientos.
- En caso de presentar neumonía: Inicio de esquema antibiótico empírico de NAC:
 - Tratamiento antibiótico en monoterapia en pacientes hospitalizados en sala según guías de cada institución. En pacientes ingresados a UPC, terapia antibiótica asociada.
 - En época epidémica, oseltamivir, en dosis estándar. Suspender si test de influenza es (-)
- La coinfección bacteriana es infrecuente y poco descrita en las principales series de casos, sin embargo, la mayoría de los pacientes recibieron antibióticos.
 - Si se descarta etiología bacteriana, suspender tratamiento antibiótico para evitar inducir resistencia.
- No utilizar nebulizaciones, sólo cámara espaciadora.
- No suspender terapia corticoidal ni inhaladores con corticoides en aquellos pacientes que tienen indicación por patología crónica.
- En caso de deterioro clínico se desaconseja el uso de naricera de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva, entre otras cosas, por la mayor producción de aerosoles.

5.- Tratamiento farmacológico

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2. (COVID-19). Ver tabla Anexa con consideraciones farmacoterapéuticas.

RECOMENDACIONES:

1) **AMBULATORIO**: Sin neumonía o sin necesidad de oxigenoterapia:

Manejo sintomático. Aislamiento idealmente por 14 días luego del término de los síntomas e indicar signos de alarma.

2) **HOSPITALIZADOS**

a) Neumonía por SARS-CoV-2 en sala básica:

- Hidroxicloroquina VO: Dosis de carga de 400 mg cada 12 horas el primer día, luego 200 mg cada 12 horas por 5 días (hasta 10 días según evolución clínica).
- En paciente obesos considerar peso ideal. Ver tabla con consideraciones farmacoterapéuticas.
- En caso de sólo disponer Cloroquina: dosis 500 mg cada 12 hrs vía oral
 - Previo a la administración requiere: Normalizar electrolitos plasmáticos, suspender dentro de lo posible medicamentos que prolonguen el QT (verificar en: <http://www.crediblemeds.org>)
 - Solicitar electrocardiograma antes del inicio de la terapia y controlar éste en forma **diaria**.

b) Neumonía por SARS-CoV-2 grave en UPC:

- Hidroxicloroquina VO: Dosis de carga: 400mg cada 12 horas el primer día, luego 200 mg cada 12 horas por 5 días (hasta 10 días según evolución clínica).
- En paciente obesos considerar peso ideal. Ver tabla con consideraciones farmacoterapéuticas.

- Previa a la administración requiere: Normalizar electrolitos plasmáticos, suspender dentro de lo posible medicamentos que prolonguen el QT (verificar en: <http://www.crediblemeds.org>)
 - Solicitar electrocardiograma antes del inicio de la terapia y controlar éste en forma **diaria**.
-
- En caso de NAC comunitaria grave: considerar pautas locales de tratamiento.
 - En el caso de tener incorporado azitromicina, realice:
 - Corrección de hipokalemia, hipomagnesemia.
 - Control riguroso electrocardiográfico evaluando: arritmias que incluyen las torzadas de pointes, bradiarritmias. Especialmente en pacientes geriátricos y con antecedentes cardiovasculares previos o con falla renal en quienes el AUC de azitromicina se incrementa hasta en un 35%.
 - La coadministración de azitromicina aumentó el intervalo QTc de una manera dosis-concentración dependiente. Dado lo anterior, siguiendo las recomendaciones se sugiere al 2do día disminuir la dosis a 250 mg cada 24 horas.
 - Dosis Azitromicina: 500 mg cada 24 horas el 1er día, luego disminuir a 250 mg cada 24 horas por 4 días vía endovenosa/oral.
 - Se debe realizar una evaluación individual del riesgo beneficio de dicha intervención.

3.- OTRAS TERAPIAS:

a.- Tratamiento coadyudantes

- **Corticoides: su uso no está recomendado de rutina.** Considerar en Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y/o en manejo de shock séptico severo.
 - Considerar su uso por períodos acotados de 5 a 7 días.
- No se recomienda suspender tratamiento con corticoides inhalados crónicos.

- **Inmunoterapia:**

a) Tocilizumab: Sin evidencia suficiente. Considerar en sospecha de síndrome liberador de citoquinas.

- Dosis recomendada: 4-8mg/kg por 1 vez, luego repetir a las 12hrs (sin exceder los 800 mg totales) vía endovenosa.
- Diluir en suero fisiológico 0,9%

a) Inmunoglobulina endovenosa: No recomendada de rutina, excepto hipogamaglobulinemia

- Dosis estándar 1g/kg día por 2 días o 0,3-0,5 g/kg/día por 5 días por vía endovenosa.

b.- Otros antivirales:

- Lopinavir/Ritonavir: Sin evidencia robusta para indicar su uso.
- Remdesivir: No disponible en nuestro país.
- Interferón: sin evidencia actual de efectividad en pacientes con COVID-19.

Anexo 1

ESCALA CURB-65

El **CURB-65** es una escala de predicción de mortalidad utilizada en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Está avalada por la *British Thoracic Society*.

C	Confusión	+ 1 punto
U	BUN > 19mg/dL	+ 1 punto
R	Respiración > 30 rpm	+ 1 punto
B	PAS < 90 o PAD < 60 mmHg	+ 1 punto
65	Edad > 65 años	+ 1 punto

Interpretación

- 0 – 1 punto** : Mortalidad de 0,2 a 2,7%; considerar manejo ambulatorio
- 2 – 4 puntos** : Mortalidad del 6,8 a 27%; considerar hospitalización
- 5 puntos** : Mortalidad del 57%; considerar ingreso a UCI



Bibliografía

1. Handbook for the care of people with disease-COVI 19 : SIMITItalian Society of Infectious and Tropical Diseases SECTION Regione Lombardia
2. Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance
3. Chinese clinical guidance for COVID 19 Pneumonia diagnosis and treatment (7th edition) 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
4. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
5. Zhou Fei, Yu Ting, Ronghui Du. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study The Lancet. Published online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
6. King's Critical Care – Evidence Summary Clinical Management of COVID-19
7. McCreary Erin, Pogue Jason. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options Open Forum Infectious Diseases, ofaa105, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa1055>
8. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia Coronavirus/COVID-19. MINSAL..22/3/20.
9. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. UPDATED MARCH 22, 2020
10. Metlay, J. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2019. Vol 200 (7). Pág. 45–e67.
11. Chatre C et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. Drug Saf. 2018 Oct;41(10):919-931. doi: 10.1007/s40264-018-0689-4.

12. Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5.
13. Ficha técnica Pfizer: ZITHROMAX[®]. Visita 26-06-20. Link de acceso: <https://www.pfizerpro.cl/sites/g/files/g10037701/f/201702/ZITRHOMAX%20IV%20-%20Ago%2016.pdf>
14. The Royal College of Ophthalmologists. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy: Recommendations on Monitoring. Clinical Guidelines 2020. <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2020/02/HCR-Recommendations-on-Monitoring-Executive-Summary.pdf>.
15. Dahly, Darren, Gates, Simon, & Morris, Tim. (2020, March 23). Statistical review of Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. (Version 1.0). Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3724167>
16. Gautret P1, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.10594
17. Cao B1, Wang Y1 et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
18. 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
19. Yao TT1, Qian JD1 et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25729.
20. MINSAL. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia CORONAVIRUS/COVID-19. Acceso el 27/3/2020. Disponible en <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>

Algoritmo manejo de pacientes inmunocompetentes con infección por COVID-19

Paciente con clínica infección respiratoria aguda



Mascarilla quirúrgica en el traslado del paciente +
aislamiento por gotas y contacto



Si no tiene examen de confirmación realizar examen
SARS-CoV-2 Positivo

Rx Tórax normal

Neumonía

Enfermo sin comorbilidades
agudización de
comorbilidades

Enfermo con agudización de
comorbilidades
(*)

Estabilidad clínica y
(SatO2 > 93%)

SatO2 ≤ 93%

ALTA

- Aislamiento domiciliario
- Tratamiento sintomático
- Explicar signos de alarma

HOSPITALIZAR

Manejo de la agudización
de comorbilidades

HOSPITALIZAR

- Hidroxicloroquina 400 mg
c/12h (1er día)
- Hidroxicloroquina 200 mg
c/12h 4 días (hasta 10 días
según evolución clínica)
+
Monoterapia Antibiótica

INTERMEDIO

- Hidroxicloroquina 400 mg
c/12h (1er día)
- Hidroxicloroquina 200 mg
c/12h 4 días (hasta 10 días
según evolución clínica)
+
Terapia Antibiótica

UCI ()**

Si, PaFi/PaO2 < 200 o
inestabilidad hemodinámica
Hidroxicloroquina + Terapia
antibiótica (***)

(*) Se puede utilizar escala CURB-65 > 2 para hospitalizar y criterios
IDSA/ATS para ingreso a UCI.

(**) Considerar uso de corticoides en SDRA y uso
de inmunoglobulina en pacientes con hipogamaglobulinemia.

(***) Terapia antibiótica= Betalactámico + Macrólido