

Actualización indicaciones sobre las terapia en las estructuras hospitalarias de pacientes con COVID-19

20 de abril de 2020

Realizado por la Red de evaluación farmacológica y terapéutica de los pacientes con COVID-19 de la Región Lombardía

Fausto Baldanti, Raffaele Bruno, Dario Cattaneo, Rosa Chianese, Fabio Ciceri, Giovanni Corrao, Carlo Federico Perno, Giuliano Rizzardini, Francesco Scaglione, Paolo Viganò

Contenido

Prólogo	Pag. 2
1. Posible acción de la hiper-inflamación en la patogénesis de la neumonía en COVID-19	3
2. Revaluación del uso de inhibidores de la proteasa para VIH asociados a pharmacoenhancers (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat) a la luz de las nuevas evidencias	5
3. Posible uso de hidroxicloroquina	7
4. Posible uso de tocilizumab por vía subcutánea	8
5. Posible uso de heparinas de bajo peso molecular.....	9
6. Posible uso de corticosteroides	10
7. Posible uso de antibióticos con COVID-19 en curso.....	11
Anexo 1. Posible uso de heparinas de bajo peso molecular	12
Anexo 2.Ficha informativa sobre HEPARINAS utilizadas para la emergencia COVID-19	13
Apéndice. Lista de medicamentos que alargan el QT	14

Prólogo

Actualmente, la literatura científica no proporciona indicaciones claras sobre las terapias que se pueden administrar a pacientes con COVID-19, tanto en la fase de hospitalización como en la fase de alta o aislamiento domiciliario (pacientes con amortiguación positiva o altamente sospechosos). Actualmente, los medicamentos disponibles para COVID-19 se usan fuera de las indicaciones terapéuticas, que pueden usarse empíricamente con esquemas y protocolos terapéuticos sugeridos por sociedades científicas, organismos reguladores, etc. estructuras públicas y privadas de la región de Lombardía.

Para poder dar indicaciones sobre los medicamentos que pueden usarse durante el período de emergencia por COVID19, con el decreto no. 3553 del 15 de marzo de 2020, la Región de Lombardía estableció una Red para la evaluación farmacológica y terapéutica en pacientes con COVID-19 compuesta por expertos en diversos sectores (especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos, farmacólogos, hematólogos y bioestadísticos).

A continuación se presentan algunas indicaciones elaboradas por la red sobre las terapias que se pueden utilizar en pacientes con COVID-19, evaluadas teniendo en cuenta las preguntas precisas recibidas de los centros de Lombardía. Estas indicaciones no sustituyen, sino que acompañan los protocolos de los hospitales que ya están en uso en cada uno de ellos y en otras estructuras del territorio, con el objetivo de ayudar a aclarar cualquier duda que pueda surgir en el manejo clínico diario del paciente con COVID-19. Las indicaciones se actualizarán constantemente sobre la base de las preguntas que llegarán gradualmente a la Dirección General de Bienestar (Salud) y en base a la aparición de evidencia derivada de la literatura o de la práctica clínica extendida.

Este documento fue redactado a la luz de la extrema urgencia impuesta por el desarrollo de la epidemia en Italia. La evidencia es aquella posiblemente evidenciada por los datos disponibles en la literatura, por las líneas guía internacionales y por la experiencia clínica obtenida en las primeras semanas de contagio en pacientes adultos. Más actualizaciones / cambios estarán disponibles sobre la base de la evidencia que se recopilará en las próximas semanas.

Se enfatiza que en ausencia de evidencia clara del beneficio de cada uno de los medicamentos enumerados a continuación, los componentes de la red sugieren su uso, cuando sea posible, en el contexto de pruebas clínicas controladas.

Se indican solo los medicamentos que pueden usarse en la práctica clínica cotidiana, inclusive aquellos fuera de etiqueta (*off label*). Para los medicamentos experimentales utilizados en los protocolos de estudio, consulte lo que se informa en el sitio web de AIFA (Agencia Italiana de Fármaco) .

1. Posible acción de la hiper-inflamación en la patogénesis de la neumonía en COVID-19

Los miembros de la red de evaluación confirman un papel clave de un mecanismo de hiper-inflamación asociado con un síndrome de liberación de citoquinas (*cytokine release syndrome*, CRS) en la patogénesis de la neumonía en COVID-19.

Justificación de la opinión.

En el desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria en los diversos grados definidos de SDRA (Nava, Lancet 2009), se ha planteado la hipótesis del tratamiento con medicamentos que ya están en uso para el SRC asociado con el tratamiento de CAR-T y afecciones conocidas para el síndrome hiper-inflamatorio, tales como la “*secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH)*” en la patogénesis de la cual se conocen y caracterizan los niveles elevados de IL-1, IL-6, IL-2, IL-7, *granulocyte-colony stimulating factor*, *interferon- γ inducible protein 10*, *monocyte chemoattractant protein 1*, *macrophage inflammatory protein 1- α* , and *tumour necrosis factor- α* . En un reciente estudio chino de 150 pacientes con COVID-19 en Wuhan, China, se encontró que los niveles elevados de ferritina e IL-6 se correlacionan con la mortalidad. En el tratamiento del SRC asociado con CAR-T, se observó una correlación importante entre la intervención temprana y la protección contra la mortalidad (FL Locke, ASH, 2019; Zettler ME, ASH 2019). El uso de tocilizumab se ha incluido recientemente en el Chinese Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (Provisional 7th Edition).

Indicaciones

El estado de hiper-inflamación de los pacientes se identifica de acuerdo con los siguientes criterios:

- Lactate dehydrogenase (LDH) > normal range
- C-reactive Protein (CRP \geq 100 mg/L) or IL-6 (\geq 40 pg/ml)
- serum ferritin (\geq 900ng/ml)
- XDP > 20 mcg/ml

Los pacientes son clasificados en grados de gravedad de la *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) de acuerdo con la siguiente escala:

- Mild ARDS: PaO₂/FiO₂ 300- 200
- Moderate ARDS: PaO₂/FiO₂ < 200
- Severe ARDS (PaO₂/FiO₂ < 100) en ventilación mecánica

Se considera la indicación de un tratamiento temprano en pacientes con grados mild-moderate con medicamentos biológicos con acción antiinflamatoria en pacientes hospitalizados. La indicación de tratamiento en pacientes con ventilación mecánica debe evaluarse cuidadosamente en relación con la evidencia de persistencia del estado hiperinflamatorio.

Nota: Se recomienda excluir del tratamiento con medicamentos biológicos a los pacientes con infección bacteriana / fúngica no controlada, comorbilidades severas como cirrosis hepática, afecciones con alto riesgo de complicaciones infecciosas inmediatas, como diverticulitis.

Tratamientos biológicos antiinflamatorios fuera de etiqueta (*off label*) (mejor si dentro de los estudios aprobados por AIFA):

- Tocilizumab 8 mg/kg e.v. repetible después de 24 hrs si no hay respuesta
- Sarilumab 400 mg e.v. dosis única

- **Anakinra 400 mg/die x 2 semanas, dosis total por endovena en 4 dosis divididas cada 6 horas**

Bibliografía de apoyo

1. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 52. March 12, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19>
2. Ruan Q, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; published online March 3.
3. Huang C, , et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506
4. Puja Mehta, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression *The Lancet*. March 13, 2020
5. N Frey. Cytokine release syndrome: Who is at risk and how to treat. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 30 (2017) 336e340.
6. Gardner RA, et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. *Blood*.2019;134(24):2149–2158. doi:10.1182/blood.2019001463
7. Rayne H. R et al. The earlier the better: timely mitigation of CRS. *Blood* 2019; 134 (24): 2119–2120.
8. Nastoupil LJ, et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: Real world experience. *Blood*. 2018;132:91.
8. Neelapu SS, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:2531.
9. Locke FL, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20:31.
10. Nava S et al. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):250-9.
11. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323–2329. doi:10.1001/jama.2009.1754
12. Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL, et al. Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):544–553. doi:10.1016/S2213-2600(15)00150-2

2. Revaluación del uso de inhibidores de la proteasa para VIH asociados a pharmacoenhancers (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat) a la luz de las nuevas evidencias

Los miembros de la red de evaluación expresan una opinión negativa sobre el uso de lopinavir / ritonavir en pacientes con COVID-19. También se expresa una opinión similar sobre el posible uso de darunavir / ritonavir o darunavir / cobicistat, según lo sugerido por el fabricante del medicamento (Falta de evidencia para apoyar el uso de tratamientos basados en darunavir para el SARS-CoV-2, disponible en [https:// www .jnj.com](https://www.jnj.com) / falta de evidencia para apoyar el tratamiento del vih basado en darunavir para el coronavirus).

Justificación de la opinión

La experiencia adquirida en estos días en varios centros lombardos en relación con el uso de lopinavir / ritonavir ha permitido destacar que:

- un porcentaje significativo de pacientes muestra poca tolerancia al tratamiento (episodios repetidos de diarrea, alteración de las enzimas hepáticas, etc.) que llevaron a la suspensión del tratamiento;
- en algunos centros, la combinación de lopinavir / ritonavir ya no se usa en la práctica clínica debido a la percepción de ineficacia;
- COVID-19 se encuentra en las heces de pacientes con COVID-19: la alta frecuencia de descargas diarreicas en pacientes aumenta significativamente el riesgo de contaminación por parte de los profesionales de la salud;
- la mayoría de los pacientes, sometidos a monitorización de las concentraciones plasmáticas de lopinavir y ritonavir, mostraron concentraciones de fármaco muy altas, mucho más altas que las medidas habitualmente en pacientes con VIH tratados con regímenes de dosificación idénticos. La experiencia adquirida en el campo del VIH ha puesto de manifiesto una correlación entre la exposición a lopinavir / ritonavir y el riesgo de toxicidad relacionada con los medicamentos. En general, esta evidencia sugiere que la posología utilizada actualmente para lopinavir es excesiva en un porcentaje de pacientes con COVID-19 (probablemente debido a un perfil metabólico diferente de los pacientes con COVID-19 en comparación con los pacientes infectados por VIH).

Además de esta evidencia, el único estudio aleatorizado en el que participaron pacientes con COVID-19 tratados con lopinavir / ritonavir (Cao et al, NEJM 2020) no reveló ningún efecto de la terapia en los principales puntos finales clínicos considerados (tiempo de mejora, mortalidad). Incluso si los límites metodológicos del estudio se han destacado desde muchos lados (inscripción de pacientes con patología demasiado avanzada, escaso poder estadístico para evaluar adecuadamente los puntos finales secundarios), en la actualidad no hay estudios en la literatura que hayan demostrado efectividad de este tratamiento.

Finalmente, se recuerda que el uso potencial de lopinavir / ritonavir para terapias domiciliarias (por ejemplo, en pacientes aislados, pacientes dados de alta) expone a los pacientes a un alto riesgo de interacciones medicamentosas entre ritonavir (inhibidor de la isoforma 3 del citocromo 3 y modulador de diferentes otras enzimas involucradas en el metabolismo del fármaco) y la terapia que el paciente toma de forma crónica, con efectos clínicos potencialmente significativos.

Bibliografía de apoyo

1: Cao B, et al Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32187464.

- 3: Guangdi L, De Clerq E. Therapeutic options for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. rev.* 2020 Vol 19: 149-150
2. Kaplan SS, Hicks CB. Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Aug;6(9):1573-85
3. Wegzyn CM, et al. Diarrhea associated with lopinavir/ritonavir-based therapy: results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2012 Jul-Aug;11(4):252-9
- 4: Wu Y, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2. [Epub ahead of print]

3. Posible uso de hidroxiclороquina

A la luz de la evidencia actual, los miembros de la red de evaluación aún consideran que la indicación del uso de hidroxiclороquina es válida y apropiada tanto para pacientes hospitalizados como para aquellos en aislamiento domiciliario (positivo o altamente sospechoso). Por lo tanto, los miembros expresan una opinión positiva sobre el uso de hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19.

Justificación de la opinión.

La experiencia adquirida en estos días en varios centros lombardos en relación con el uso de hidroxiclороquina ha permitido destacar lo siguiente:

- Aunque existe una fuerte justificación sobre el uso de una dosis de carga el primer día (400 mg repetidos con 12 horas de diferencia) para favorecer el logro rápido del *staging state*, en muchos pacientes se demostró una tolerabilidad deficiente, con episodios frecuentes de vómitos. Para limitar la ocurrencia de estos eventos, los miembros de la red de evaluación sugieren usar una dosis de 200 mg subministrada cada 6 horas el primer día; a partir del segundo día, se sugiere una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 12 horas;

- Se ha descrito un riesgo de prolongación del intervalo QT en la literatura en pacientes tratados con hidroxiclороquina con factores de riesgo (edad avanzada, falla electrolítica, patologías cardíacas preexistentes). Por lo tanto, se recomienda una evaluación cuidadosa del cuadro clínico del paciente y se sugiere una posible suplementación con suplementos a base de magnesio.

- Se sugiere prestar especial atención al uso de hidroxiclороquina en pacientes que ya están en terapia con:

- digoxina
- antiepilépticos
- agentes hipoglucemiantes
- ciclosporina

todos los medicamentos que prolongan el QT (vea el Apéndice al final del texto)

Recuerde evaluar siempre la presencia de deficiencia de G6PD en el historial médico antes de comenzar la terapia con hidroxiclороquina.

NB: Para obtener más información sobre las interacciones, consulte el sitio: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Bibliografía de apoyo

1: Zhou D, et al. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Mar 20. pii: dkaa114. doi: 10.1093/jac/dkaa114. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32196083.

2: Liu J, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020 Mar 18;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.

4. Posible uso de tocilizumab por vía subcutánea

A la luz de la evidencia actual, los miembros de la red de evaluación expresan una opinión favorable para un posible uso de tocilizumab por vía subcutánea (mejor dentro de los estudios aprobados por AIFA) en ausencia de disponibilidad de la fórmula intravenosa, siempre que no se supere la dosis máxima de 648 mg por administración semanal.

Justificación de la opinión.

Se han recibido informes de centros que han formulado la hipótesis de un posible uso de tocilizumab por vía subcutánea a la luz de la imposibilidad de encontrar la fórmula intravenosa. Las principales dudas se refieren a la equivalencia de dosis entre las dos fórmulas. Para responder a dicha cuestión se recuerda que:

- varios estudios clínicos en pacientes con enfermedades reumáticas han demostrado la equivalencia terapéutica entre tocilizumab administrado por vía subcutánea a una dosis de 162 mg (independientemente del peso) una vez por semana y tocilizumab administrado por vía intravenosa a una dosis de 8 mg / kg / mes. La posología en la etiqueta para la formulación subcutánea es, por lo tanto, 162 mg una vez por semana;
- el perfil farmacocinético de las dos formulaciones es significativamente diferente (la formulación intravenosa tiene un mayor pico de exposición en las primeras horas, lo que, en teoría, podría ser útil para una patología aguda como COVID-19). Esto condujo a la hipótesis de un aumento en la dosis de la formulación subcutánea en pacientes con COVID-19. En este sentido, se recuerda que la literatura ha evaluado las dosis de hasta 648 mg de tocilizumab administrados por vía subcutánea;
- considerando que el medicamento se estudia para uso crónico, las evaluaciones cinéticas estudian el medicamento desde la primera semana en adelante. El informe de evaluación de EMA muestra que después de la administración de 162 mg de tocilizumab en pacientes que pesan más de 30 kg, hay un pico de 99 ± 46 mcg / ml, mientras que la administración intravenosa de 8 mg / kg produce un pico de 256 ± 61 mcg / ml. Teniendo en cuenta estos parámetros, la administración de dos ampollas por vía subcutánea en el primer día (en diferentes sitios) produce un pico que se aproxima al intravenoso. El nivel máximo se puede estimar en alrededor de 150 mcg / ml, lo que sin embargo determina un buen efecto inhibitor sobre el IL-6.

Bibliografía de apoyo

1. Morcos PN, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single subcutaneous doses of tocilizumab administered with or without rHuPH20. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013 Jul;51:537-48.
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-ii-0076-epar-assessment-report-variation_en.pdf

5. Posible uso de heparinas de bajo peso molecular

Los miembros de la red de evaluación expresan una opinión favorable sobre la profilaxis del tromboembolismo venoso con heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina) para todos los pacientes con riesgo de tromboembolismo con COVID-19.

Con respecto a preguntas específicas sobre el tema, se recuerda:

- los pacientes que ya están en terapia anticoagulante oral pueden mantener la terapia actual;
- los pacientes en tratamiento antiplaquetario con ácido acetilsalicílico que comienzan con heparinas de bajo peso molecular deben dejar de tomar ácido acetilsalicílico.

Para completar lo anterior, consulte también el formulario AIFA y el formulario RL (**consulte los formularios en los Anexos 1 y 2**).

6. Posible uso de corticosteroides

Aunque no hay datos que confirmen la evidencia del beneficio de los corticosteroides, los miembros de la red de evaluación expresan una opinión favorable sobre el posible uso de los mismos solo bajo ciertas condiciones.

Corticosteroides en Covid-19

En una carta a Lancet el 6 de febrero, Clark D Russell, Jonathan E Millar y J Kenneth Baillie son bastante drásticos: “*Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury*” concluyendo que el uso de esteroides solo es admisible en los estudios clínicos

La guía de la OMS sobre el manejo clínico de las infecciones respiratorias agudas en nuevos coronavirus (COVID-19) (publicada el 28 de enero de 2020) desaconseja el uso de corticosteroides a menos que se indique por otra razón.

Sin embargo, un estudio retrospectivo de ChaominWu, publicado en JAMA, informa que entre los pacientes con COVID-19 con SDRA, el 46% (23 de 50) murió de aquellos que recibieron tratamiento con metilprednisolona, en comparación con el 62% (2 de 34) de aquellos que no recibieron tratamiento con metilprednisolona, con una reducción del 62% en el riesgo de muerte asociado con el uso de metilprednisolona (HR 0,38; IC del 95%, 0,20 a 0,72; p = 0,003).

Más recientemente, se ha publicado una guía de la *Surviving Sepsis Campaign*: para el tratamiento del paciente COVID 19 (Jason T. Poston) que sobre los corticosteroides concluye: en adultos sometidos a ventilación mecánica que no tienen SDRA, no se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos de rutina (recomendación débil). En aquellos con SDRA, se sugiere el uso de corticosteroides (recomendación débil). Sin embargo, el uso de corticosteroides debe ser en dosis medias-bajas durante períodos no prolongados.

Propuesta

- 1) los beneficios y los daños deben sopesarse cuidadosamente antes de usar corticosteroides;
- 2) puede tener beneficios en pacientes con hipoxemia medio-alta
- 3) la dosis debe ser de baja a moderada (25-80 mg / día de prednisona o equivalente) y la duración debe ser corta (7-10 días). Luego aumentar gradualmente en una semana
- 4) a menos que haya evidencia de edema cerebral, no se recomienda el uso de esteroides de alta potencia que inhiban el eje hipotalámico-hipofisario, como la dexametasona.

Bibliografía de apoyo

Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757–67. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of evere acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience. *Chest* 2006; 129: 1441–52. February 6, 2020

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)

ChaominWu, et al. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994 Published online March 13, 2020.

Jason T. Poston, et al *JAMA* doi:10.1001/jama.2020.4914 Published online March 26, 2020

7. Posible uso de antibióticos con COVID-19 en curso

Los miembros de la red de evaluación expresan una opinión negativa sobre el uso sistemático de antibacterianos en las etapas iniciales de la enfermedad, excepto en los casos en que la evidencia de sobreinfección sugiera su uso.

Justificación de la opinión.

- Se sabe que las infecciones virales invasivas se pueden complicar con infecciones bacterianas.
- Se estima que, en general, del 10% al 30% de los pacientes con una infección viral similar a la influenza tendrá una infección bacteriana secundaria. Sin embargo, COVID-19 parece comportarse de manera diferente al típico virus de la gripe, ya que es mucho más probable que conduzca a neumonía bacteriana.
- Las complicaciones más frecuentes pueden deberse a neumococo o estafilococo (MSSA). Por lo tanto, se prefieren antibióticos como amoxi-clavulánico.
- En casa, en ausencia de pruebas de laboratorio, el cambio en el estado febril con aumentos acompañados de escalofríos puede ser un signo de superposición bacteriana.
- El trabajo publicado por Zhou et al, sobre los casos de COVID-19 en Wuhan, China, muestra que la mitad de los pacientes fallecidos tenían una infección bacteriana secundaria que conduce a sepsis y muerte. Sin embargo, el uso de antibióticos no cambió la mortalidad. El trabajo no informa datos sobre la etiología bacteriana y el tipo de antibióticos utilizados.

También se recuerda que:

- en el hospital es esencial la vigilancia de sobreinfecciones, concentrándose en el neumococo y el estafilococo. Por lo tanto, es útil una evaluación periódica del antígeno neumocócico;
- la aparición de múltiples focos en el pulmón debe sugerir una superposición estafilocócica;
- un aumento de neutrófilos (incluso dentro de los límites de los rangos normales) y un aumento de procalcitonina deben sugerir una superposición bacteriana. La oportunidad de comenzar la terapia con antibióticos en estos casos puede evitar el shock séptico.

Bibliografía de apoyo

1. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [Epub ahead of print]

Posible uso de heparinas de bajo peso molecular

Manejo del riesgo de tromboembolia

Es probable que los pacientes con infección por COVID-19 tengan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), especialmente si están inmovilizados en cuidados intensivos. Actualmente no está claro si los pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen un mayor riesgo de TEV que otros pacientes que tienen infecciones respiratorias y valores altos de dímero-D. Algunos investigadores han usado un dímero D elevado como marcador para aumentar el riesgo de TEV (Spyropoulos et al.). Además, los pacientes con COVID-19 grave tienen un estado inflamatorio agudo que conduce a un estado hipercoagulable. También existe la posibilidad de activación / daño de las células endoteliales debido a la unión del virus al receptor ACE2.

Por lo tanto, la trombopprofilaxis también está fuertemente indicada en pacientes con COVID, aunque todavía no se han definido los medicamentos que se utilizarán en este ámbito. La red de evaluación de terapias COVID-19 de la RL (Región Lombardía) recomienda que no se utilicen anticoagulantes orales directos y antagonistas de la vitamina K debido al riesgo de interacciones farmacológicas y la dificultad de mantener un INR estable. Por lo tanto, la trombopprofilaxis debe basarse en heparinas de bajo peso molecular o heparinas no fraccionadas.

Manejo de la coagulopatía asociada al COVID

Las experiencias que resultan de Covid-19 en Wuhan, China, describen una coagulopatía en pacientes que estaban gravemente enfermos con Covid-19. Zhou et al. realizó un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo de 191 adultos con COVID-19 confirmado en laboratorio. La coagulopatía, definida como una extensión de 3 segundos del tiempo de protrombina (PT) o una extensión de 5 segundos del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), estaba presente en el 50% de los fallecidos pero solo en el 7% de los sobrevivientes ($p < 0,0001$). La trombocitopenia fue un factor pronóstico desfavorable como en otros grupos de pacientes ingresados en cuidados intensivos (Hunt). Se observó un recuento de plaquetas $< 100 \times 10^3$ unidades por microlitro en el 20% de los fallecidos en comparación con el 1% de los sobrevivientes ($< 0,0001$). La regresión multivariada mostró mayores probabilidades de muerte hospitalaria asociada con valores altos de dímero D (razón de probabilidad 18.4, IC 95% 2.6 a 12.8; $p = 0.0033$). Los mismos autores también informaron que los valores más altos de dímero D están asociados con la mortalidad a los 28 días en pacientes con infección o sepsis en el departamento de emergencias (Rodelo et al).

Tang et al., evaluando a 183 pacientes, informan una mortalidad general del 11,5% a los 28 días. Los fallecidos tenían marcados defectos hemostáticos en el momento del ingreso en comparación con los sobrevivientes con APTT prolongado, PT, dímeros D altos y productos de degradación de fibrina (FDP). Los niveles más altos de dímero D y FDP están asociados con el síndrome de disfunción multiorgánica y un peor pronóstico (Wang et al, JAMA 2020).

Recientemente se presentó un estudio (Ning Tang et al 2020) que incluyó a 449 pacientes con COVID-19 grave; de los cuales 99 recibieron heparina (principalmente con EPBM) a dosis profilácticas. El pronóstico de estos pacientes fue mejor que los no tratados con heparina de bajo peso molecular.

Ficha informativa sobre las heparinas utilizadas para la emergencia COVID-19

<p>Indicaciones terapéuticas</p> <p>A este propósito, el único tratamiento ampliamente disponible es la dosis profiláctica de heparina con bajo peso molecular (EBPM) que se debe tomar en consideración en TODOS los pacientes (incluidos los que no están en estado crítico) que ameritan hospitalización por infección de COVID-19, a falta de contra indicaciones (sangrado activo y el recuento plaquetario inferior a 25,000. Monitoreo aconsejado en caso de grave insuficiencia renal; PT o APTT anormales no representan una contraindicación).</p> <p>Se aconseja el uso de EBPM y no de Fundaparinux porque se ha demostrado que tienen propiedades antiinflamatorias que pueden representar una ventaja adicional en la infección COVID en las que las citoquinas pro-inflamatorias aumentan de forma evidente. Mientras que Fundaparinux no posee otras actividades más allá de las anticoagulantes dentro de las EBPM, se aconseja principalmente el uso de enoxaparina, por su amplia experiencia de utilización tanto en hospitales como en el territorio, por su amplia disponibilidad en el mercado y, por último, porque ha sido la más utilizada en los pacientes con COVID-19.</p>
<p>Esquemas de terapia sugeridos – Pacientes en casa con periodos de inmovilización prolongados</p> <p>La dosis sugerida de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40mg) en una dosis única diaria por inyección SC.</p> <p>Si la clearance de la creatinina es de 15-30 mL/min, se recomienda una dosis de 2000 en una dosis única. SC</p>
<p>Esquemas de terapia sugeridos – Pacientes hospitalizados</p> <p>Con dosis profiláctica Enoxaparina 4000 UI sc cada 24 hrs. si el peso es < 100 kg; 6000 UI sc cada 24 hrs. si el peso es > 100 kg (si la creatinina clearance < 30 ml/min, disminuir la dosis de Enoxaparina)</p> <p>Con dosis anticoagulante Si aparecen signos clínicos de TPV o bien valores de dimero-D en aumento respecto al valor basal e imagen positivo de enfermedad tromboembolica venosa (a discreción del clínico: CUS; angio-TC pulmonar) Enoxaparina 100 UI/kg cada 12 hrs.</p>
<p>Bibliografía de referencia</p> <p>Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. TH Open. 2020 Mar 13;4(1):e59-e65. doi: 10.1055/s-0040-1705137.</p> <p>Rodelo JR, De la Rossa G, Valencia ML et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. Am J Emerg Med 2020; 30:1991-99</p> <p>Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 395 (10229):1054-1062. doi:10.1016/s0140-6736(20)30566-3</p> <p>Tang N, Li D, Wang X, Sun Z (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. doi:10.1111/jth.14768</p>

Wang D. et al Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585

Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis in press. doi:10.1111/jth.14810

Apéndice

Lista de medicamentos que alargan el QT

Alfuzosina	Disopiramide	Isradipina	Prometazina
Allmemazina	Dobutamina	Itraconazolo	Propafenone
Alofantrina	Domperidone	Ivabradina	Propofol
Aloperidolo	Donepezil	Ketoconazolo	Pseudoefedrina
Amantadina	Dopamina	Lapatinib	Quetiapina
Amfotericina B	Doxepina	Levomepromazina	Rilpivirina
Amiodarone	Doxilamina	Litio	Risperidone
Amisulpride	Doxorubicina	Loratadina	Ritonavir
Amitriptilina	Dronedarone	Maprotilina	Salbutamolo (Albuterolo)
Amoxapina	Droperidolo	Meflochina	Salmeterolo
Anagrelide	Ebastina	Mequitazina	Saquinavir
Apomorfina	Efedrina	Metadone	Sertralina
Atazanavir	Epinefrina (Adrenalina)	Metilfenidato	Sevoflurano
Azitromicina	Eribulina	Metoclopramide	Sildenafil
Bortezomib	Eritromicina	Metronidazolo	Sofosbuvir
Bosutinib	Escitalopram	Mexiletina	Solifenacina
Bromfeniramina	Famotidina	Miconazolo	Sorafenib
Cetirizina	Felbamato	Midodrina	Sotalolo
Chinidina	Fenilefrina	Mifepristone	Sulpiride
Chinina	Fingolimod	Mirtazapina	Sumatriptan
Cibenzolina	Flecainide	Moexipril	Sunitinib
Ciprooptadina	Fluconazolo	Moxifloxacina	Tacrolimus
Ciprofloxacina	Flufenazina	Naratriptan	Tamoxifene
Citalopram	Fluoxetina	Nicardipina	Telaprevir
Claritromicina	Flupentixolo	Nilotinib	Telavancina
Clomipramina	Formoterolo	Noradrenalina (Norepinefrina)	Terbutalina
Cloroquina	Foscarnet	Octreotide	Tetrabenazina
Clorpromazina	Furosemide	Olanzapina	Tolterodina
Clozapina	Galantamina	Ondansetron	Toremifene
Cocaina	Granisetron	Ossitocina	Triossido di arsenico
Crizotinib	Idrochinidina	Paliperidone	Vandetanib
Dabrafenib	Idroclorotiazide	Pantoprazolo	Vardenafil
Daclatasvir	Idrossicloroquina	Paroxetina	Vasopressina
Dasatinib	Idroxizina	Pasireotide	Vemurafenib
Desclorfeniramina	Imipramina	Pazopanib	Venlafaxina
Desflurano	Indapamide	Pentamidina	Vincamina
Dexmedetomidina	Isoflurano	Pimozide	Voriconazolo
Dexmetilfenidato	Isoproterenolo (Isoprenalina)	Pipamperone	
Diidroartemisinina/ piperachina	Isotipendile	Posaconazolo	