

COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS EN CON COVID-19

11 DE JUNIO DE 2021

Hasta la fecha diferentes combinaciones terapéuticas han sido sugeridas por guías nacionales e internacionales en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2

Numerosos medicamentos tanto antivirales, anticuerpos monoclonales, y otros, se encuentran en fase de ensayos clínicos, sin que todavía hayan demostrado efectividad clínica y/o resultados que avalen su uso.

Ante la necesidad de optimizar el recurso “cama crítica” (UCI/UTI), entendido esto como una unidad que comprende no solo la cama física, sino el recurso humano disponible para la atención, la utilización de medicamentos para el tratamiento de la COVID-19, está enfocado principalmente en evitar o reducir la mortalidad, en disminuir la morbilidad, y además en reducir tanto el tiempo de internación, como evitar el requerimiento de O₂ en modalidades que ameriten internación en unidades críticas.

La presente recomendación es dinámica y está sujeta a modificaciones en relación a la aparición de nuevas comunicaciones sobre resultados de ensayos terapéuticos. Se hacen teniendo en cuenta las publicaciones disponibles, nacionales e internacionales. Se debe contemplar que los fármacos sugeridos o recomendados, tienen diferentes mecanismos de acción en el proceso de replicación del SARS-CoV-2 y en el proceso inflamatorio que este produce.

Recordar que es muy importante el tratamiento precoz. Particularmente el uso de inmunoterapia, tiene su sustento en el empleo en fases tempranas de la replicación viral.

Desde el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba y a través de la Comisión Clínica y de la Dirección de Farmacia Central, se proponen las siguientes opciones terapéuticas:

1. Inmunoterapia

- Plasma Convaleciente. En COVID-19 leve, dentro de las primeras 72 hs desde FIS (FECHA DE INICIO DE SINTOMAS).
- Suero equino. En COVID-19 moderado/severo, dentro de los primeros 10 días desde FIS.
- Gamma Globulina enriquecida con Ac anti SARS-CoV-2 Hemoderivados-UNC. En COVID-19 leve y moderado, dentro de las 72 desde FIS. Se encuentra en etapa de investigación su eficacia y seguridad. Estaría indicada como inmunoterapia con similares criterios a Plasma Convaleciente y Suero Equino.

2. Antivirales

- Remdesivir. Antiviral cuyo mecanismo de acción es inhibir la polimerasa del RNA viral. En COVID-19 moderado y severo, dentro de los 10 días desde FIS.

3. Anticuerpos monoclonales

- Tocilizumab. Anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de la IL6 impidiendo el proceso y respuesta inflamatoria.

En COVID-19 severo y crítico con rápida descompensación respiratoria, **siempre en combinación con corticoides.**

Criterios de selección. Deben cumplirse los 3 criterios:

1. Presencia de infiltrados pulmonares bilaterales o empeoramiento radiológico y/o gasométrico dentro de las 24 hs de ingresada la persona enferma.
2. Hipoxemia, definida como PaO₂/FiO₂ < 300, y
3. Al menos uno de estos parámetros inflamatorios: IL6 ≥ 40 ng/L (o PCR ≥ 75 mg/L), dímero-D ≥ 1000 ng/ml o ferritina ≥ 700 ng/ml

Criterios de exclusión

1. AST/ALT > 10 veces el LSN
2. Neutrófilos < 500 células/mm³
3. Plaquetas < 50000 células/mm³
4. Sepsis documentada por otros patógenos diferentes a COVID-19;
5. Comorbilidades de mal pronóstico
6. Diverticulitis complicada o perforación intestinal
7. Infección cutánea en curso.
8. Inmunosupresión congénita o adquirida y/o uso de otros agentes biológicos
9. Hipersensibilidad a tocilizumab

4. Corticoides

Los corticosteroides sistémicos pueden administrarse tanto por vía oral como intravenosa. Puede utilizarse dexametasona u otros corticosteroides a dosis equivalentes.

- Dexametasona. En COVID-19 moderado con requerimiento progresivo de O₂, severo y crítico.
- Metilprednisolona. En COVID severo o crítico. Es una opción a dexametasona. Considerar firmemente en pacientes con enfermedad severa o crítica, con aumento de requerimiento de oxígeno o escalamiento de soporte respiratorio.
- Budesonide inhalatorio. En COVID leve/moderado

Combinaciones terapéuticas

Se han publicado varias guías y artículos científicos recomendando la utilización de combinaciones terapéuticas a fin de mejorar los resultados de los tratamientos, particularmente en quienes padecen cuadros de COVID-19 severos y/o críticos.

El siguiente cuadro ha sido realizado tomando como referencia Guías nacionales y de organismos sanitarios internacionales, como así también de entidades científicas y publicaciones sobre tratamiento de COVID-19.

TRATAMIENTO	COVID-19 LEVE C/F. RIESGO	COVID-19 MODERADO Sin requer O ₂	COVID-19 MODERADO Con requer O ₂	COVID-19 SEVERO	COVID-19 CRÍTICO
1- DEXAMETASONA	No	No	Recomendar	Recomendar	Recomendar
2- BUDESONIDE	Recomendar	Considerar	No	No	No
3- METILPREDNISOLONA	No	No	Considerar	Recomendar	Recomendar
4- P. CONVALECIENTE	Recomendar	Recomendar	No	No	No
5- SUERO EQUINO	No	No	Considerar	Recomendar	No
6- GAMMA GLOBULINA ANTI SARS-CoV-2	Recomendar	Recomendar	Considerar	No	No
7- REMDESIVIR	No	No	Recomendar	Recomendar	No
8- TOCILIZUMAB	No	No	No	Recomendar	Recomendar
COMBINACIONES					
1+4 ⁽¹⁾ 1+6 ⁽²⁾	No	No	Considerar	Considerar	No
1+5	No	No	Considerar	Recomendar	No
1+7	No	No	Recomendar	Recomendar	No
1 ó 3 ⁽³⁾ + 8	No	No	No	Considerar	Recomendar
1 + 5 + 7	No	No	Considerar	Recomendar	No
1 ó 3 ⁽³⁾ + 5 + 7 + 8 ⁽⁴⁾	No	No	No	Recomendar	No
1 ó 3 ⁽³⁾ + 7 + 8 ⁽⁴⁾	No	No	No	Recomendar	No
3 + 5 + 7 ⁽⁵⁾	No	No	No	Recomendar	No

(1) La combinación Plasma Convaleciente y Dexametasona, en pacientes con enfermedad severa se puede considerar siempre y cuando la persona afectada esté dentro de la 72 hs de la FIS.

(2) La combinación de Gamma globulina EV (no disponible por el momento en nuestro país) y dexametasona, reduciría la progresión de la enfermedad, según bibliografía.

- (3) Considerar tiempo de evolución. (2° semana, evaluar metilprednisolona en pulso)
- (4) Evaluar rápido deterioro respiratorio para incluir tocilizumab en el tratamiento, dentro de los 10 días desde FIS.
- (5) Sólo considerar entre el día 8-10 desde FIS.

DOSIS

Corticoides:

Dexametasona

Dosis: 8 mg EV (o su equivalente) cada 24 hs durante mínimo 10 días.

Budesonide

Dosis: 800 ug inhalado cada 12 hs

Metilprednisolona.

Dosis: 1-2 mg/kg. EV

Considera pulsos de metilprednisolona (125-250 mg x 3 días), en la semana 2 desde la FIS.

Otros: Hidrocortisona 50 mg cada 8 horas o 100 mg cada 12 horas, **Prednisona** 40 mg/día. **Metilprednisona** 32 mg/día.

Controlar glucemia con uso de esteroides

Plasma convaleciente.

Dosis: 200/250 ml con Anticuerpos Neutralizantes con título de 1/80. Una o dos dosis con diferencia de 12 a 24 hs.

Tener en cuenta posible sobrecarga de volumen, sobre todo en personas con enfermedad cardíaca previa y/o edad avanzada. TRALI

Suero Equino con Ac anti SARS-CoV-2.

Dosis: 4 mg/kg. Cada vial contiene 30 mg de proteínas/ml. Cada vial contiene 5 mililitros (150 mg). Diluir la dosis en SF 100 ml a pasar a 120 ml/h (50 min) EV. Dos dosis. Segunda dosis a las 48 hs de la primera. No aprobado para su uso en embarazo y en menores de 14 años.

Gammaglobulina enriquecida con Ac anti SARS-CoV-2.

Dosis 2 viales de 5ml IM repetir a las 48/72 hs.

Por Via Intramuscular exclusivamente. En fase de investigación

Remdesivir.

Se recomiendan 5 días totales de tratamiento.

Dosis de carga: 200 mg en infusión EV (Cada vial una vez reconstituido contiene 100 mg)

Dosis de mantenimiento: 100 mg por día, desde el día 2 al 5.

Administrar a una **velocidad de infusión de 30 minutos**, se puede prolongar hasta 120 minutos.

Aún no aprobada para su uso en embarazo, valorar beneficios/riesgo de la indicación en gestación. Evaluar beneficios/riesgos en pediatría.

Contraindicaciones:

No administrar con clearance de creatinina <30.

Controlar función renal y toxicidad hepática.

Tocilizumab.

Dosis SC (subcutánea): dos dosis simultaneas de 162 mg SC en cada muslo (324 mg total)

Dosis EV (endovenosa): 8 mg/kg. Dosis máxima 800 mg, diluido en SF 100 ml, a pasar en 60 minutos.

Si durante las 12-24 horas después de la primera dosis no se observa mejora en criterios gasométricos, se puede valorar la administración de una segunda infusión.

PRECAUCIONES: INMUNOTERAPIA, ANTIVIRALES, Y ANTICUERPOS MONOCLONALES **NO SE DEBEN ADMINISTRAR SIMULTEAMENTE.** ESPERAR DE 6 A 8 HS ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE UNO Y OTRO/S.

Bibliografía

- Overview of IDSA COVID-19 Treatment Guidelines *Version 4.3.0 – June 3, 2021*
- Nadal Llover M y Cols Jiménez M. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. FMC. 2021;28(1):40-56
- COVID-19 Evidencias sobre el tratamiento farmacológico. MSAL. Actualización mayo de 2021
- Damian McNamara. Actualización de las guías de tratamiento de la COVID-19: datos nuevos sobre anticuerpos monoclonales, antivirales y otros. <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906774>
- World Health Organization. *Therapeutics and COVID-19. Living guideline.* 17 Dec 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337876/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2020.1-eng.pdf>
- Clinical management of COVID-19: living guidance. OMS enero 2021. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1328457/retrieve>
- Protocolo Clínico del Centro de Atención Pre hospitalaria – Comisión Clínica Ministerio de Salud Provincia de Córdoba-Subsecretaría de Promoción y Prevención de la Salud – Ministerio de Salud- Gobierno de Córdoba. 6 de junio 2021
- Protocolo Uso Remdesivir – Comisión Clínica Ministerio de Salud – Dirección de Farmacia Ministerio de Salud – Gobierno de Córdoba – Junio de 2021
- Protocolo de Atención de Personas con COVID-19. Comisión Clínica - Ministerio de Salud. Gobierno de Córdoba – 21 mayo 2021
- Corticoides para el tratamiento de la COVID-19 – Orientaciones Evolutivas setiembre de 2020 – WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-spa.pdf
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 21/6/21.
- Guaraldi G, Meschiari M, Lepri Cozzi A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19. Retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology.* June 2020, 2e474-84.
- Ali S, Uddin SM, Shalim E, et al. Hyperimmune anti-COVID-19 IV (C-IVIG) treatment in severe and critical COVID-19 patients: A phase I/II randomized controlled trial. *EclinicalMedicine.* May 2021.
- Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults). NHS England and NHS improvement Coronavirus. 21/2/2021. Disponible: www.nice.org.uk/advice/es.33/chapter/product-overview.