

RECOMENDACIONES PARA EL EQUIPO DE SALUD

ABORDAJE TERAPÉUTICO COVID-19

PUNTOS CLAVES

- Debido a la escasa evidencia disponible y la dinámica epidemiológica del SARS-CoV2, estas recomendaciones se encuentran sujetas a eventuales modificaciones y en revisión permanente.
- **El tratamiento de las complicaciones y las medidas de soporte oportuno son las intervenciones con mayor impacto beneficioso en la morbimortalidad de personas con COVID-19.**
- 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.
- **Lopinavir/ritonavir (LPV/r) tiene múltiples reacciones adversas, interacciones y contraindicaciones que deber ser tenidas en cuenta a la hora de considerar el abordaje terapéutico de estos pacientes.**
- **Dado que la hidroxiclороquina (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).
- Se debe realizar ECG con valoración cardiológica previo al inicio del tratamiento y controles diarios para seguimiento de QT.
- 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.**

ESCENARIO	ABORDAJE RECOMENDADO
<p>1 Neumonía grave en paciente definido como sospechoso o confirmado de COVID 19, incluye diagnóstico clínico/radiológico de neumonía + cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia respiratoria > 30/min - Sat O2 <93% (aire ambiente) - Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) - Incremento de los infiltrados > 50% en 24-48 hs - Deterioro del sensorio - Inestabilidad hemodinámica - CURB-65 ≥ 2 puntps - Requerimiento de unidad cerrada 	<p>1.Tratamiento de sostén +</p> <p>2. Tratamiento antimicrobiano habitual de NAC grave +</p> <p>3. LPV/r 400/100 mg cada 12 hs por V.O. por 10 días En ARM: Lopinavir/ritonavir, 5 ml cada 12 horas por SNG por 10 días*. +/-</p> <p>4. HCQ dosis de carga 400 mg cada 12 hs primeras 24 hs y luego mantenimiento 200 mg c/ 12 hs por 10 días.</p> <p>En caso de contraindicación para uso de HCQ emplear LPV/r solo. Evaluar interacciones medicamentosas.</p>
<p>2 Neumonía sin criterios de gravedad, en paciente confirmado de COVID-19 y con algunas de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad mayor o igual a 60 años - Diabetes - Enfermedad cardiovascular - Enfermedad renal crónica - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica - Enfermedades estructurales del pulmón - Inmunocompromiso 	<p>1.Tratamiento de sostén +</p> <p>2. Tratamiento antimicrobiano habitual de NAC +</p> <p>3. HCQ dosis de carga 400 mg cada 12 hs primeras 24 hs y luego mantenimiento 200 mg c/ 12 hs por 10 días O</p> <p>4. LPV/r 400/100 mg cada 12 hs por V.O. por 10 días</p> <p>La elección de HCQ o LPV/r debe guiarse en función de a disponibilidad y evaluación individual del caso (incluyendo comorbilidades e interacciones).</p>
<p>3 Neumonía sin criterios de gravedad ni comorbilidades asociadas consignadas en el escenario 2.</p>	<p>1.Tratamiento sintomático +</p> <p>2. Tratamiento antimicrobiano habitual de NAC</p>
<p>4 Formas leves con Rx normal (con o sin comorbilidades)</p>	<p>1.Tratamiento sintomático</p>

*En caso de no disponer LPV/r solución oral, se podrá administrar por SNG, DARUNAVIR/RITONAVIR (DRV/r) 600/100 mg 1 comprimido cada 12 hs.

MODO DE EMPLEO Y DOSIFICACION EN ADULTOS

LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/r)

- Descartar infección por el VIH.
- Preparados comerciales:
 - KALETRA: comprimidos recubiertos 200/50 mg, 100/25 mg.
 - KALETRA: solución oral 80 mg/20 mg/mL.
- Dosis de 400 mg/100 mg (200 mg/50 mg por comprimido) dos comprimidos (o 5 mL de la solución) dos veces al día vía oral por 10 días.
- Modo de administración:
 - Los comprimidos de LPV/r se administran por vía oral y se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper ni triturar. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.
 - Se priorizará el uso de comprimidos en todos los pacientes, reservando la solución oral para aquellos pacientes intubados que requieran la administración a través de sonda.
 - La solución oral de Kaletra contiene alcohol, por lo que no se recomienda su uso con sondas de alimentación de poliuretano debido a su potencial incompatibilidad. Se deberían usar sondas de silicona o polivinilo. o
- Efectos adversos: Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Infrecuentes: pancreatitis, prolongación del segmento QT del electrocardiograma.
- Interacciones/precauciones: Ambos principios activos son inhibidores de la isoforma CYP3A del P450. Lopinavir/ritonavir no debería administrarse juntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida. Contraindicado la coadministración de LPV/r con ergotamina (por riesgo de ergotismo agudo, simvastatina (riesgo de rabdomiólisis), pimozida y terfenadina (riesgo de torsades de pointes).

HIDROXICLOROQUINA (HCQ)

- Preparados comerciales:
 - Comprimidos de 200 mg.
- Dosis de carga de 400 mg cada 12 hs por 24 hs de evolución y luego mantenimiento de 200mg cada 12 hs por 10 días.
- Modo de administración:
 - Los comprimidos de HCQ se administran por vía oral y se recomienda la administración con alimentos.
- Efectos adversos: Graves: prolongación del QT (más si es coadministrado con otras drogas que produzcan mismo efecto), en tratamiento prolongado de artritis reumatoidea puede producir retinopatía. Alteraciones corneales. Leves: anorexia, náusea, vómitos, cefalea, mareos, visión borrosa, prurito, pigmentación de la piel.

-
- Contraindicaciones: maculopatía, retinopatía.

Las interacciones más frecuentes se consignan en las siguientes tablas. El perfil de interacciones de LPV/r es semejante que DRV/r. Se consignan además interacciones con hidroxycloroquina. Para otras posibles interacciones se puede consultar en:

- <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Anestésicos, sedantes y miorelajantes	LPV/r DRV/r	HCLQ
Ketamina	↑	↔
Dexmedetomidina	↓	↔
Propofol	↓ ♥	↔ ♥
Midazolam (oral)	↑	↔
Midazolam (parenteral)	↑	↔
Diazepam	↑	↔
Lorazepam	↔	↔
Clonazepam	↑	↔
Tiopental	↔	↔
Succinilcolina	↔	↔
Roncuronio	↑	↔
Atracurio	↔	↔

Anticonvulsivantes	LPV/r DRV/r	HCLQ
Carbamazepina	↑ ↓	↓
Gabapentina	↔	↔
Lamotrigina	↓	↔
Levetiracetam	↔	↔
Fenitoína	↓	↓
Pregabalina	↔	↔
Valproato	↑	↔

Analgésicos	LPV/r DRV/r	HCLQ
Aspirina	↔	↔
Diclofenac	↔	↔
Ibuprofeno	↔	↔
Fentanilo	↑	↔
Morfina	↓	↔
Naproxeno	↔	↔
Paracetamol	↔	↔
Tramadol	↑	↔

Referencias

↑ Potencial incremento de la exposición de la comedicación.

↓ Potencial descenso de la exposición de la comedicación.

↑ Potencial incremento de la exposición de la medicación para COVID.

↓ Potencial descenso de la exposición de la medicación para COVID

↔ No se espera efecto significativo

♥ Una o las 2 drogas pueden causar una prolongación del QT y/o PR. Se recomienda monitoreo con ECG.

■ Estas drogas NO deberían ser coadministradas

■ Interacción potencial, puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo estricto

■ Interacción potencial débil. Ajustes o monitoreos son poco probables de requerirse

■ No hay interacción significativa esperada

Antiarrítmicos, Inotrópicos, Vasopresores, Anticoagulantes, Antiplaquetarios y Fibrinolíticos	LPV/r DRV/r	HCLQ
Amiodarona	↑ ♥	↑ ♥
Digoxina	↑ ♥	↑
Propafenona	↑	↔ ♥
Lidocaína	↑	↔
Adrenalina	↔	↔
Dopamina	↔	↔
Dobutamina	↔	↔
Noradrenalina	↔	↔
Vasopresina	↔	↔
Acenocumarol	↓	↔
Apixaban	↑	↑
Argatroban	↔	↔
Aspirina	↔	↔
Clopidogrel	↓	↔
Dabigatran	↓ ↔	↑
Enoxaparina	↔	↔
Heparina	↔	↔
Prasugrel	↔	↔
Warfarina	↓	↔

Antihipertensivos, Betabloqueantes y otros	LPV/r DRV/r	HCLQ
Enalapril	↔	↔
Ramipril	↔	↔
Losartan	↓	↔
Telmisartan	↔	↔
Valsartan	↑	↔
Furosemida	↔	↔
Hidroclorotiazida	↔	↔
Labetalol	↓	↔
Metildopa	↔	↔
Espinolactona	↔	↔
Sildenafil	↑	↔
Amlodipina	↑ ♥	↔
Diltiazem	↑ ♥	↔
Nifedipina	↑ ♥	↔
Verapamilo	↑ ♥	↑
Atenolol	↔ ♥	↔
Bisoprolol	↑ ♥	↔
Carvedilol	↑ ↓ ♥	↔
Nebivolol	↑ ♥	↔ ♥
Propranolol	↑ ♥	↔ ♥

Antidiabéticos y Hipolipemiantes	LPV/r DRV/r	HCLQ
Glibenclamida	↑	↔
Gliclazida	↓	↔
Glimepirida	↓	↔
Glipizida	↓	↔
Insulina	↔	↔
Metformina	↔	↔
Sitagliptina	↑	↔
Vidagliptina	↔	↔
Atorvastatina	↑	↔
Ezetimibe	↔	↔
Fenofibrato	↔	↔
Rosuvastatina	↑	↔
Simvastatina	↑	↔

Antipsicóticos y Antidepresivos	LPV/r DRV/r	HCLQ
Haloperidol	↑ ♥	↔ ♥
Levomepromazina	↑ ♥	↑ ♥
Quetiapina	↑ ♥	↔ ♥
Olanzapina	↓	↔
Risperidona	↑ ♥	↑ ♥
Amitriptilina	↑ ♥	↑ ♥
Escitalopram	↑ ♥	↔ ♥
Citalopram	↑ ♥	↔ ♥
Litio	↔ ♥	↔ ♥
Fluoxetina	↑	↑
Paroxetina	↑ ↓?	↑
Sertralina	↓	↔
Venlafaxina	↑	↑

Referencias

↑ Potencial incremento de la exposición de la comedicación.

↓ Potencial descenso de la exposición de la comedicación.

↑ Potencial incremento de la exposición de la medicación para COVID.

↓ Potencial descenso de la exposición de la medicación para COVID

↔ No se espera efecto significativo

♥ Una o las 2 drogas pueden causar una prolongación del QT y/o PR. Se recomienda monitoreo con ECG.

■ Estas drogas NO deberían ser coadministradas

■ Interacción potencial, puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo estricto

■ Interacción potencial débil. Ajustes o monitoreos son poco probables de requerirse

■ No hay interacción significativa esperada

Corticoides y Broncodilatadores	LPV/r DRV/r	HCLQ
Betametasona	↑ ↓	↔
Budesonide	↑	↔
Dexametasona	↑ ↓	↔
Fluticasona	↑	↔
Hidrocortisona	↑	↔
Metilprednisolona	↑	↔
Bromuro de Ipratropio	↔	↔
Montelukast	↑	↔
Salbutamol	↔	↔
Formoterol	↔ ♥	↔
Salmeterol	↑	↔ ♥

Antimicrobianos	LPV/r DRV/r	HCLQ
Azitromicina	↔ ♥	↔ ♥
Claritromicina	↑ ♥	↔ ♥
Penicilinas	↔	↔
Levofloxacin	↔ ♥	↔ ♥
Anfotericina B	↔	↔
Caspofungina	↔	↔
Fluconazol	↑	↑
Voriconazol	↑ ↓	↑
Oseltamivir	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir		↑ ♥

Medicación Gastrointestinal	LPV/r DRV/r	HCLQ
Omeprazol	↔	↔
Pantoprazol	↔	↔
Ranitidina	↔	↔
Lactulosa	↔	↔
Loperamida	↑ ♥	↔
Ondasentrón	↑ ♥	↔ ♥
Metoclopramida	↔	↔
Domperidona	↑ ♥	↔ ♥

Referencias

↑ Potencial incremento de la exposición de la comedicación.

↓ Potencial descenso de la exposición de la comedicación.

↑ Potencial incremento de la exposición de la medicación para COVID.

↓ Potencial descenso de la exposición de la medicación para COVID

↔ No se espera efecto significativo

♥ Una o las 2 drogas pueden causar una prolongación del QT y/o PR. Se recomienda monitoreo con ECG.

■ Estas drogas NO deberían ser coadministradas

■ Interacción potencial, puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo estricto

■ Interacción potencial débil. Ajustes o monitoreos son poco probables de requerirse

■ No hay interacción significativa esperada

BIBLIOGRAFIA

- Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID19. Marzo 2020. Ministerio de Salud Argentina.
- VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. 2018-2019. Comisión SIDA-SADI.
- Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico 19 de marzo de 2020. Documento técnico. Ministerio de Sanidad. España
- Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. Liverpool Drug Interactions Group. Charts updated 20 March 2020.