


***DIRECTRICES PARA EL
MANEJO FARMACOLÓGICO
DE PACIENTES CRÍTICOS
AFECTADOS POR COVID-19 Y
OTRAS COMORBILIDADES***



**MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA**

**DIRECTRICES PARA EL MANEJO FARMACOLÓGICO
DE PACIENTES CRÍTICOS AFECTADOS POR COVID-19
Y OTRAS COMORBILIDADES.**

Santo Domingo, RD
2 de abril 2020





® Ministerio de Salud Pública

Título original:

Directrices para el manejo farmacológico de pacientes críticos afectados por COVID-19 y otras comorbilidades.

Coordinación editorial:

Viceministerio de Salud Colectiva

Copyright © Ministerio de Salud Pública. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud.

ISBN:

978-9945-621-00-6

Formato gráfico y diagramación:

Impresión:

Primera edición

Impreso en República Dominicana

Abril 2020



AUTORIDADES

DR. RAFAEL SÁNCHEZ CÁRDENAS
Ministro de Salud Pública

DR. FRANCISCO NEFTALÍ VÁSQUEZ
Viceministro de Garantía de la Calidad

DR. HÉCTOR MACEO QUEZADA ARIZA
Viceministro de Salud Colectiva

LIC. CHANEL ROSA CHUPANY
Director Ejecutivo del Servicio Nacional de Salud

DRA. LUZ HERRERA BRITO
Directora General de Salud Colectiva

DR. OSCAR SURIEL
Director de Salud de la Población

DR. JOSÉ MORDAN
Encargado de Salud de la Familia.

DRA. ANDELYS DE LA ROSA
Encargada de la Unidad de Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención.

EQUIPO RESPONSABLE

SOCIEDAD DOMINICANA DE INFECTOLOGÍA

Dr. Carlos Rodríguez
Dr. Rubén Calcaño
Dra. Anny Hernández
Dra. Arelis Batista
Dra. Carmen Sarah Mota
Dra. Claudia Blanco
Dra. Emma Hidalgo
Dra. Genara Santana
Dra. Heidy Adames
Dra. Keila García
Dra. Mónica Thormann
Dra. Rita Rojas Fermín
Dra. Rosa Abréu
Dra. Talía Flores
Dra. Yisenia Brito
Dra. Yori Roque

SOCIEDAD DOMINICANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DEL TÓRAX

Dr. René Gil
Dra. Elsa Camilo
Dra. Ivelisse Acosta

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Dra. Andelys de la Rosa
Dr. José Mordan
Dra. Luz Herrera Brito
Dra. Olga Jape Collins
Dra. Yuderca Lerebours

Nombres de autores colocados por orden alfabético

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una gran familia de virus respiratorios que se encuentran en todo el mundo y causan una variedad de enfermedades en los animales y en los humanos. En los humanos, los coronavirus pueden causar enfermedades que en mayor proporción son leves como el resfriado común, y pueden llegar a ser graves, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el síndrome respiratorio severo de medio oriente (MERS-CoV) y el nuevo coronavirus SARS-CoV2, responsable del brote de neumonía que inició en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019. Desde el 16 de enero de 2020 y hasta el 2 de abril de 2020, 186 países han reportado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) un total de 962,977 casos confirmados; asimismo, se han notificado 49,180. El seguimiento epidemiológico hasta la fecha muestra un período de incubación de 2 a 14 días.

El 30 de enero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una emergencia de salud pública de importancia internacional y el 11 de febrero le asignó el nombre de “COVID-19” (SARS-CoV-2) . El 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia por COVID-19. En el mes de febrero, se reportan los tres brotes internacionales más grandes en los siguientes países: Corea del Sur, Japón e Italia. Estados Unidos y Canadá se sumaron a los países, y luego Brasil anunció el primer caso de América Latina, y posteriormente México y Ecuador. En Europa, Austria, Croacia, Grecia, Noruega, Suiza, Georgia y Macedonia del Norte anunciaron también sus primeros casos, mientras que en España, Francia y Alemania hubo un aumento de contagios.

En la Región de las Américas, se ha notificado un total de 20, 667 casos confirmados y un total de 265 muertes reportadas hasta el 22 de marzo; Estados Unidos de América con (15, 249) Argentina (2), Canadá (1,048), Brasil (904) entre otros.

Inicialmente, un caso sospechoso se definió como una neumonía que cumplía los cuatro criterios siguientes: fiebre, con o sin temperatura registrada; evidencia radiográfica de neumonía; recuento bajo o normal de glóbulos blancos o linfopenia; y sin reducción de los síntomas después del tratamiento antimicrobiano durante 3 días, siguiendo las pautas clínicas estándares; o el caso cumplió con los primeros tres criterios mencionados anteriormente y tuvo un vínculo epidemiológico con el mercado mayorista de mariscos de Wuhan u otros territorios de China, o con la visita a otros países con casos confirmados; así como, contacto con pacientes afectados por el COVID-19.

El 27 de febrero se hace una actualización de la definición de caso sospechoso, caracterizada por:

A. Persona con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos un signo/síntoma de enfermedad respiratoria p. ej., tos, dificultad para respirar), y sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica y un historial de viaje o residencia en un país/área o territorio que informa la transmisión local de la enfermedad COVID-19 durante los 14 días anteriores al inicio de los síntomas.

B. Persona con alguna enfermedad respiratoria aguda que, durante 14 días antes del inicio de la enfermedad, tuvo contacto con un caso confirmado o probable de infección de COVID-19, o trabajó o asistió a un centro de atención médica donde pacientes confirmados o probables infectados por COVID-19 fueron tratados.

C. Persona con infección respiratoria aguda grave (IRAG) sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica y que haya requerido hospitalización.

El 1 de marzo del 2020, la República Dominicana, a través del Ministerio de Salud Pública dio a conocer el primer caso importado de COVID-19, un ciudadano de origen italiano, que ingreso en territorio dominicano. Al 22 de marzo se han confirmado 245 casos.

Esta pandemia ha provocado un intenso enfoque en las posibles opciones terapéuticas. Para mejorar el arsenal terapéutico para COVID-19, la reutilización de medicamentos más antiguos y ya establecidos contra COVID-19 merece mayor consideración.

Existen grandes desafíos para la comunidad médica ya que no existe un tratamiento aprobado para COVID-19. Esto subraya la urgencia.

Debido a que la infección se manifiesta con mayor severidad en pacientes con comorbilidades cuya descompensación amerita cuidados intensivos, se ha considerado incluir escenarios de manejo farmacológico particulares que son abordados en las presentes directrices de tratamiento para pacientes que cursan con un cuadro clínico grave por COVID 19.

El tipo de investigación definitiva que se necesita para la toma de decisiones con la mayoría de estos medicamentos aún no está disponible y lo que está surgiendo de los países afectados aún no está revisada por expertos y es preliminar. La comunidad médica debe ser cautelosa ya que aún se han visualizado los datos reales (o un manuscrito publicado) sobre la seguridad y efectividad de estos medicamentos y varios estudios en China aún están en curso. Existe evidencia preclínica para algunos medicamentos y que se requieren más ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de los distintos medicamentos que se están utilizando para el manejo de pacientes por COVID-19

1. OBJETIVO

Estandarizar las directrices para el manejo farmacológico de pacientes críticos afectados por el COVID-19 y asociado a otras comorbilidades.

2. EVIDENCIAS

1. SIMIT - Società Italiana di Malattie Infettive e Tropical . Sezione Regione de Lombardia, Italia.
2. Recomendações da Sociedade Portuguesa de UCI para abordagem do COVID-19 em medicina intensiva.
3. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Gobierno de España y Ministerio de Sanidad, 3 de marzo 2020.
4. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus AAC Accepted Manuscript Posted Online 9 March 2020. Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.00399-20. American Society for Microbiology.
5. Consenso provisorio de tratamiento farmacologico de la infeccion por SARS-CoV2 Sociedad Argentina de Infectología. 13 de marzo de 2020.

3. USUARIOS DEL PROTOCOLO

Médicos, médicos infectólogos, Neumólogos, intensivista, enfermeras, y personal técnico de apoyo en UCI.

4. POBLACIÓN DIANA

Persona de cualquier edad, sexo o condición de salud que presenta condición crítica asociada a la infección por el COVID-19 y con enfermedades subyacentes.

5. MEDIOS DIAGNÓSTICO

- Serología de VIH a quienes se le va administrar IPV/r; no se debe esperar el resultado para inicio
- Reactantes de fase de aguda , procalcitonina, cultivos

6. MEDIDAS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Los procedimientos de sala de Cuidados Intensivos deben cumplir con las medidas de protección y control de la infección y protección del personal para evitar la diseminación de la infección.

- Se ingresará en un cubículo individual y con presión negativa comprobada y habilitada de ser disponible. La cual debe cumplir con los estándares establecidos de gradiente negativo de presión de 10 Pa, circulación de aire independiente, 12 renovaciones de aire/hora, filtro HEPA (High Efficiency Particulate Air) y esclusa (antesala). En caso de no tener esclusa, se recomienda crear una pseudo esclusa a fin de realizar un manejo más seguro de equipo de protección individual y de los residuos de riesgo.
- Es obligatorio limitar el número de personas que atienden al enfermo al mínimo con una planificación asistencial específica y se seguirán las medidas de aislamiento, protección individual y desinfección establecidas hasta que sea necesario. Es prudente realizar los controles, registro y monitorización del personal que no requieran entrar al cubículo del paciente, para disminuir el riesgo de contagio. Se recomienda mantener una distancia del paciente de 1-2 metros, el personal planificará y permanecerá en la habitación el tiempo mínimo necesario.

Realizar un registro de cada uno de los profesionales que han entrado en contacto con el paciente con fines de control y seguimiento.

El equipo asistencial y/o de apoyo debe estar debidamente protegido, con los equipos de protección individual recomendados, siguiendo las normas de colocación y retirada establecidas, de forma supervisada.

El equipo de protección individual recomendado para realizar atención si no se realizan procedimientos que generen aerosoles está formado por bata resistente a líquidos, mascarilla N95, guantes y protección ocular anti salpicaduras.

En el caso de pacientes con ingreso a la unidad de cuidados intensivos con posibles cargas virales altas, procedimientos invasivos y con maniobras o tratamientos que pueden generar aerosoles (intubación, ventilación, traqueotomías, toma de muestra respiratoria, lavado bronco alveolar, o resucitación cardiopulmonar, en otras) y dado el conocimiento incompleto de la transmisión del virus, es prudente establecer medidas de precaución intensificadas.

En la ventilación no invasiva (VNI), si es necesaria su utilización, se debe lograr un sellado adecuado de las interfaces para evitar las fugas, y emplear preferentemente VNI con doble filtro.

- En los casos que requieran intubación se utilizarán preferentemente tubos endotraqueales con balón para evitar las fugas, aspiración subglótica y sistema de aspiración cerrado. Si es necesario pre oxigenar se hará con mascarilla reservorio de O₂ en vez de hacerlo con mascarilla y bolsa autoinflable.

Se realizará con una secuencia rápida de intubación y por personal experto para minimizar el tiempo y el número de intentos del procedimiento de intubación.

En los casos con ventilación mecánica se pondrán los filtros antimicrobianos de alta eficiencia que impidan la contaminación vírica tanto en la válvula inspiratoria como en la espiratoria.

- Es importante efficientizar el manejo de los recursos de material utilizado, preferiblemente desechable, y el no desechable deberá ser higienizado y desinfectado según las recomendaciones de los servicios de equipos de prevención y control de la infección.
- La limpieza debe ser diaria siguiendo las recomendaciones de las normas de medicina preventiva, haciendo especial hincapié en las superficies probablemente contaminadas. No se agitará la ropa o sábanas para evitar la generación de aerosoles.
- El personal de limpieza utilizará los EPI correspondientes y manejará los residuos (residuos biosanitarios clase III) según el protocolo establecido por medicina preventiva.
- Durante su ingreso se evitará en la medida de lo posible el traslado del paciente a realizar procedimientos diagnósticos, los cuales deben ser realizados con equipos portátiles en el cubículo, si los equipos no pueden ser dedicados de forma exclusiva a estos pacientes deben ser desinfectados según las recomendaciones de las normas de medicina preventiva.
- Todos los residuos se consideran de clase III, por lo que deben ser manipulados de acuerdo a los requerimientos de esa clasificación según las normas.

- Verificar la Guía de Precauciones Estándares y Medidas de Aislamiento de Pacientes para la Prevención de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud, elaborada por el Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana.
- Todos los pacientes deben recibir valoración nutricional temprana.

6. INFORMACIÓN A PACIENTES Y FAMILIARES

- Informar sobre la terapéutica y/o procedimientos realizados, efectos adversos de estos medicamentos mediante un consentimiento informado.
- Informar en relación a la causa por la que se realiza el o los procedimientos(s) o se brinda la atención.
- Informar sobre cuidados generales a observar por el usuario.
- Informar en relación a las observaciones nutricionales, farmacológicas, posturales y de independencia en las actividades cotidianas a seguir por el usuario.
- Informar sobre signos de alarma.
- Informar en relación a las próxima atención o citas médicas.

7. ESQUEMA DE MANEJO SEGÚN ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

| | |
|--|---|
| <p>Síntomas respiratorios leves + edad >70a y / o con factores de riesgo (EPOC, Diabetes, Cardiopatía)</p> <p>o</p> <p>Síntomas leves (fiebre > 37.5oC, tos, disnea de leve a moderada) y hallazgos radiográficos consistentes con neumonía</p> <p>Otra opción en caso de neumonía grave</p> | <ul style="list-style-type: none"> Lopinavir / ritonavir (LPV/r) 400 / 100 mgs (2 tabletas) c/12 hrs vo + Fosfato de Cloroquina 500 mgs c/ 12 hrs vo o Sulfato de Hidroxicloroquina 200 mgs c/12 hrs. vo <p>-Duración del manejo: Entre 5 días ,maximo 14 días</p> <p>En caso de necesitar oxigenoterapia o rápido deterioro clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sulfato de Hidroxicloroquina 200 mgs c/12 hrs + Azitromicina 500 mg vo por 5 días <p>-Duración del manejo: 5 a 20 días según evolución clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> Lopinavir/r + IFN -α2b nebulizado en habitación con presión negativa si hay disponibilidad <p>Tomar en cuenta INF-α2b 5 mill disuelto en 2 ml de salino y nebulizar cada 12h por 5 a 7 días .</p> <p>Evitar en enfermedad cardiaca preexistente, disfunción hepática o renal grave, hepatitis crónica con cirrosis hepática, hepatitis autoinmune</p> <p>+ Azitromicina 500mg ev por 5 días</p> |
| <p>Síntomas respiratorios graves, SDRA o Insuficiencia respiratoria severa, descompensación hemodinámica, Insuficiencia multiorgánica, necesidad de ventilación mecánica (o no invasiva) o ECMO. Sintomatología clínica mas tomografía con hallazgos compactible con COVID 19</p> | <ul style="list-style-type: none"> Sulfato de Hidroxicloroquina 400 mgs c/12 hr ,1er día y luego 200 mg cada 12h por 4 días mas <p>Iniciar terapia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lop/r 5 mL c/12 h por SNG + Sulfato de Hidroxicloroquina 200 mgs c/12 h por SNG <p>+ Azitromicina 500 mg día ev por 5 días</p> |

| | |
|---|--|
| <p>Síntomas respiratorios graves, SDR o Insuficiencia respiratoria severa, descompensación hemodinámica, Insuficiencia multiorgánica, necesidad de ventilación mecánica (o no invasiva) o ECMO. Sintomatología clínica mas tomografía con hallazgos compatible con COVID 19</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Sulfato de Hidroxicloroquina 400 mgs c/12 hr ,1er día y luego 200 mg cada 12h por 4 días mas <p>Iniciar terapia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lop/r 5 mL c/12 h por SNG + Sulfato de Hidroxicloroquina 200 mgs c/12 h por SNG <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Azitromicina 500 mg día ev por 5 días</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Terapia anti-infecciosa de soporte | <p>En caso de disponibilidad, puede iniciar terapia con Tocilizumab, dosis 400 mg , para fase clínica de moderada a severa. una vez a través de un goteo intravenoso. Diluido en 100 cc de solución salina. Pudiera utilizarse una segunda dosis a las 12 horas.</p> <p>Agregar antibióticos (empíricos o específicos) y /o antivirales (oseltamivir) según indicación clínica, política sanitaria y protocolo de uso</p> |

7

OPCIONES TERAPÉUTICAS

1. Inclusión de esquemas de tratamiento
 - a. No uso de Esteroides, solo en condiciones particulares según las condiciones del manejo de intensivo/neumología por indicación muy específica.
 - b. Tener en cuenta las condiciones de uso en pacientes crónicos. Ejemplo de estas situaciones (EPOC- Insuficiencia adrenal- etc)
2. Fosfato de Cloroquina 500 mg o Sulfato de Hidroxicloroquina 200 mg cada 12 h, vía oral, máximo 14 días
3. LPV/r 200/50mg 2 tab cada 12 h, vía oral, en pacientes que puedan ingerir, un máximo de 14 días
4. Oseltamivir. 75 mg cada 12 h, vía oral, en los cuadros iniciales donde todavía no se haya descartado influenza o coinfección. Tener en cuenta el uso de otros antivirales como lo son Zanamivir 2 inhalaciones 5mg cada 12h por 5 días para mayores de 7 años sin asma o EPOC. Peramivir 600mg si aclaramiento de creatinina es mayor de 60 usar una vez al día .
5. Interferon alfa 2B, 0.25mg cada 48 h, vía subcutánea, por 14 días. Premedicar con paracetamol (acetaminofén)
6. Interferon Alfa 2B, 5 millones / diluido en 2 ml de solución, cada 12 h. Ventilar habitación o presión negativa.

Nota: tomar en cuenta los efectos adversos al usar LPV/r e Interferon. Si se tienen dudas en el momento de prescribir, consultar <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> www.covid19druginteractions.org , <https://www.hep/druginteractions.org>

MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS Y DE USO COMPASIVO

El Remdisivir son medicamentos que actualmente se utilizan en diversos países en el tratamiento de pacientes en condiciones graves o severas de la enfermedad aunque no se ha demostrado su efectividad y seguridad dado el limitado tiempo de prueba. Tener en cuenta que el Remdisivir es un nuevo pró fármaco para tratar esta infección y que no se ha utilizado en otras patologías.

CRITERIOS DE EGRESO

- El paciente se dará de alta cuando esté asintomático y su estado general sea bueno.
- Recomendar mantener medidas de higiene y seguridad en el hogar.
- Asegurar prueba negativa al Coronavirus
- Estabilización segura de comorbilidades
- Exolicar al pacientes signos y síntomas de recaída.
- Establecer de forma clara la fecha en que debe ser reevaluado luego de egreso.
- Explicar al paciente signos y síntomas de recaídas

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30, 269–271 (2020).
2. Gao J, T Zhenxue, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* Published online February 19, 2020 <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
3. Breakthrough:Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies Jianjun Gao, Zhenxue Tian, Xu Yang. 2019-nCoV, Coronaviruses, pneumonia.
4. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sciences* Published online February 28, 2020 <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>.
5. Jin, Y., Cai, L., Cheng, Z. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med Res* 7, 4 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>.
6. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020; 30:269–271.
7. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio* 2018;9(2):1–15.
8. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59(3):252–256.
9. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, et al. Interferon Alfacon-1 Plus Corticosteroids in Severe Acute Respiratory Syndrome: A Preliminary Study. *J Am Med Assoc* 2003;290(24):3222–3228.
10. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio* 2018;9(2):1–15.

11. Xiaoling Xu¹, Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab, Hospital of University of Science and Technology of China, February 14, 2020.
12. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, Jin N, Jiang C. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 2013; 23:300-302.



MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA