



Tratamiento Farmacológico



GRUPO DE TRABAJO COVID SEDAR

MARZO, 2021

ÍNDICE

1.	CONSIDERACIONES PREVIAS.....	2
2.	TABLA 1: TRATAMIENTOS DE UTILIDAD PROBADA.....	3
3.	TABLA 2: TRATAMIENTOS A VALORAR.....	3
4.	TABLA 3: TRATAMIENTOS EN DESARROLLO O EN ESTUDIO	4
5.	TABLA 4: TRATAMIENTOS A EVITAR.....	4
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	5

1. CONSIDERACIONES PREVIAS

El grupo COVID de SEDAR, respecto al tratamiento farmacológico en el paciente semicrítico y crítico COVID-19, se adhiere a las recomendaciones “*Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU. First update Enero 2021*”

Además, este grupo quiere resaltar que:

1. Las recomendaciones de tratamiento aquí presentadas se deberán actualizar de manera continua, adaptándose a la nueva evidencia a medida que esta esté disponible.
2. Existen tratamientos con eficacia posible pero no demostrada que solo deben ser administrados en el contexto de ensayos clínicos.
3. Los tratamientos pueden haberse iniciado antes de su ingreso en UCRI o UCI; en esos casos la recomendación general es continuar el tratamiento hasta finalizar el tiempo de administración presentado en los ensayos clínicos correspondientes, a menos que exista contraindicación o se presenten efectos secundarios presumiblemente debidos al fármaco.
4. Como norma general, el tratamiento antibiótico de coinfecciones y sobreinfecciones deberá ser el existente en el centro, ajustado a la política antibiótica del mismo
5. Estas recomendaciones se encuentran en las siguientes tablas:

Tabla 1: Tratamientos de utilidad probada: son aquellos que han presentado pruebas de eficacia en EECC, a menudo en subgrupos de tratamiento definidos y no en todos los casos

Tabla 2: Tratamientos a valorar: son fármacos cuyas pruebas de eficacia proceden de estudios no randomizados o cuyos resultados son no concluyentes/contradictorios

Tabla 3: Tratamientos en desarrollo o en estudio: fármacos que se encuentran en una situación de falta eficacia consolidada (en algún caso, solo hipótesis de tratamiento). En general se incluyen en esta tabla por queno se refieren al uso en pacientes críticos y se destinan a evitar la evolución hacia fases más graves de la enfermedad. Se reseñan aquí por el posible impacto que pueden tener en reducir el uso de los incluidos en las tablas 1 y 2.

Tabla 4: Tratamientos a evitar: son aquellos fármacos que aun habiéndose utilizado en pacientes críticos en algún momento de la pandemia han dejado de usarse por demostrar falta de eficacia y, en algún caso, incluso aumentar la mortalidad y/o la relación riesgo/beneficio.

2. TABLA 1: TRATAMIENTOS DE UTILIDAD PROBADA

Tabla 1 Tratamientos de utilidad probada

FÁRMACO	INDICACION	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES
Dexametasona	RECOMENDADO: Pacientes en VM (sea VMNI ó VMI) ó ECMO	6-7.5 mg/día* v.o/SNG, o i.v (10-14 días) De preferencia por las mañanas	- Iniciar al ingreso en UCI/UCRI (se recomienda su uso en pacientes que requieran ONAF) -Continuar hasta finalización si ya iniciado previamente -RECOVERY Trial: la disminución de mortalidad es mayor aun entre pacientes ventilados
Remdesivir	SUGERIDO: Pacientes en estadios precoces, sin necesidad de VM (Concepto de ventana de oportunidad)	200 mg iniciales + 100 mg/día (5 días)	-Continuar hasta finalización si ya iniciado previamente -Ampliar hasta 10 días en ausencia de mejoría al finalizar el 5º día
Anticoagulación	Ver apartado específico de recomendaciones	Ajustada según riesgos específicos y situación clínica	
Antibacterianos empíricos iniciales	Levofloxacinó Ceftriaxona + Azitromicina		-Como cobertura de una posible NAC y sólo hasta resultado de cultivos

* Se consideran dosis equivalentes las siguientes:

Hidrocortisona 160-200 mg/día
Prednisona 40 mg/día
Prednisolona 32 mg/día (8 mg/6 h ó 16 mg/12 h)

3. TABLA 2: TRATAMIENTOS A VALORAR

Tabla 2 Tratamientos a valorar (evidencia moderada y/o sin resultados concluyentes)

FÁRMACO	INDICACION	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES
Tocilizumab	1	Si peso > 75 kg: 600 mg iv Si peso < 75 kg: 400 mg iv (Perfusion 1 hora)	-Valorar asociación con pauta de corticoides -Valorar repetición a las 12 horas -Premedicación con paracetamol, polaramine o ambos
Anakinra	1	100 mg/6 h, administración sc	Duración máxima recomendada del tratamiento: 15 días Evitar en neutropenia e hipertransaminasemia (ANA-COVID vs CORIMUNO-ANA1)
Baricitinib	1	4 mg /día v.o Ajuste de dosis según FG 30-60 ml/min: 2 mg FG15-30 ml/min: 1 mg	-Para pacientes precisados de ONAF/VMNI y con contraindicación para uso de corticoides -Recomendado asociar con Remdesivir

1: todos ellos se consideran igualmente en el concepto de "ventana de oportunidad": Ausencia de eficacia demostrada en el paciente crítico ya precisado de VM, por lo que su inicio debería ser anterior a esta situación

4. TABLA 3: TRATAMIENTOS EN DESARROLLO O EN ESTUDIO

Tabla 3 Tratamientos en desarrollo/estudio

FÁRMACO	
Plitidepsina	Mayor potencia antiviral in vitro que remdesivir, y puede darse combinado con este Puede acortar el tiempo hasta el alta en hospitalizados (APLICOV-PC Trial)
Sofosbuvir-daclatasvir	Fármaco ya utilizado en tratamiento frente al VHC, puede mejorar la supervivencia de formas de presentación moderadas e incluso graves de COVID-19. La utilización en pocos pacientes y estudios en los que los comparadores son muy diferentes no permite recomendarlo de momento
Fluvoxamina	Puede reducir la posibilidad de deterioro clínico en pacientes aun no hospitalizados
Sarilumab	Un estudio (en el que también se testaba Tocilizumab) lo relaciona con disminución de mortalidad en pacientes críticos. Pero el número de pacientes en los que se probó este es muy pequeño (y mucho menor que en el caso de Tocilizumab)
Ivermectina	Reduce la carga viral en casos moderados. Podría ser útil en disminuir la transmisión y contagio, así como en acortamiento de la duración de síntomas leves, pero no parece afectar la evolución de la enfermedad
Plasma de convalecientes	Ha demostrado en un EC reducir la progresión hacia casos graves (incluso también la mortalidad en un retrospectivo), pero siempre que se administre antes del desarrollo de insuficiencia respiratoria severa
Bamlanivimab +/- etesevimab	Puede ser útil en la progresión de la enfermedad en el caso de pacientes con factores de riesgo y no hospitalizados. La aprobación FDA de emergencia, no incluye a pacientes hospitalizados
Colchicina	Aunque atractivo por su bajo coste y por poder tener efectos en pacientes ya hospitalizados con necesidad de oxígeno, sus resultados proceden del análisis interno de un estudio y/o están pendientes de revisión.

5. TABLA 4: TRATAMIENTOS A EVITAR

Tabla 4 Tratamientos a evitar (falta de eficacia demostrada)

FÁRMACO
Cloroquina/ Hidroxicloroquina
Lopinavir-Ritonavir
Interferón
Amantadina

6. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía Dexametasona y corticoides

- Fadel R, et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID19. Clin Infect Dis 2020
- Horby PW and The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients With COVID-19. New Engl J Med 2020, July. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- [WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020](#)
- Tomazini B, Maia I, Cavalcanti A, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(13):1307-1316. doi:10.1001/jama.2020.17021
- Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. Eur Respir J. 2020;56(6). doi:10.1183/13993003.02808-2020

Bibliografía Remdesivir

- Grein J, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. NEngJMed, April 2020. NEJM 2020; 382: 2327-2336
- Wang Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre trial. The Lancet, April 2020
- Beigel JH, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: Preliminary Report. NEngJMed, May 2020 (JH, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: Final report. N Eng J Med, November 2020 NEJM 2020 (383):1813-1826
- Goldman J.D, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid19. NEng J Med 2020 (383): 1827-1837
- Spinner, CD et al. Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. A randomized controlled trial. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.16349
- Stanleyraj JS, et al. Treating COVID-19: are we missing out the window of opportunity?. J Antimicrob Chemother, 2021; 76: 283-285

Bibliografía Tocilizumab

- Xu X, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(20):10970-15. doi:10.1073/pnas.2005615117.59
- Luo P, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol. 2020
- Mikulska M, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID19 pneumonia. <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20133413>
- Somers EC, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID19. Clinical Infectious Diseases, 2020
- Martinez-Sanz J, et al. Effects of Tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter cohort study. Clin Microbiol Infect 2020

- Stone J, Frigault M, Serling-Boyd N, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-2344. doi:[10.1056/NEJMoa2028836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836)
- Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. Published online September 1, 2020. doi:[10.1101/2020.08.27.20183442](https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442)
- Hermine O, Mariette X, Tharaux P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. doi:[10.1001/jamainternmed.2020.6820](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820)
- Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. doi:[10.1056/NEJMoa2030340](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340)
- Gordon AC. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. Published online January 7, 2021. doi:[10.1101/2021.01.07.21249390](https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390)
- Veiga V.C, et al. Effect of Tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical COVID-19: randomised controlled trial. *BMJ* 2021; 372:n84
- Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24-31. doi:[10.1001/jamainternmed.2020.6615](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615)
- Bibliografía Baricitinib
- Kalil AC, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2021, January 5. doi: [10.1056/NEJMoa2031994](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994)
- Rodriguez-Garcia J, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizueté J, Martínez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):399-407. doi:[10.1093/rheumatology/keaa587](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa587)
- Stebbing J, Sánchez N, Falcone M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv*. Published online November 13, 2020. doi:[10.1126/sciadv.abe4724](https://doi.org/10.1126/sciadv.abe4724)

Bibliografía Cloroquina/Hidroxiclороquina

- Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-RCT. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020. doi:[10.1016/j.ijantimicag.2020.105949](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949)
- Mehra MR, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis. *The Lancet*. Published Online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6) (“Retracted”, published Online June 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6))
- Geleris J, et al. Observational study of Hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. May 7, 2020 DOI: [10.1056/NEJMoa2012410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410)

- Boulware D.R. et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *NEngJMed*, 2020 June. DOI: 10.1056/NEJMo2016638
- Fiolet, T et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 2020
- Bibliografía Lopinavir-Ritonavir
- Hung IF, et al. Triple combination of IB1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open label randomised phase 2 trial. *The Lancet*. Published Online May 8, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
- Cao B et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *New Engl J Med* 2020 (382): 1787-1799

Bibliografía Plitidepsina

- White K.M, et al. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science*, first release on January 25. 10.1126/science.abf4058 (2021)
- Bibliografía Sofosbuvir/Daclatasvir
- Simmons B, et al. Sofosbuvir/daclatasvir regimens for the treatment of COVID-19: an individual patient data meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 286-291

Bibliografía Anakinra

- Huet Th, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: A cohort study. *The Lancet Rheumatol* 2020; Published Online May 29, [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)
- The CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of Anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to moderate pneumonia ((CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30556-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30556-7)

Bibliografía Bamlanivimab +/- Etesevimab

- Gottlieb R.L. Effect of Bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2021.0202
- Bibliografía Ivermectina
- Chaccour C, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinical Medicine* 2021

Bibliografía Plasma

- Libster R, et al (INFANT-COVID-19 Group). Early High-Titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *NEngJ Med* 2021, January 6. Doi: 10.1056/NEJMo2033700
- Joyner MJ, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from COVID-19. *NEngJMed* 2021 January 13, doi: 10.1056/NEJMo2031893