



**SIMIT**  
**Società Italiana di Malattie Infettive e**  
**Tropicali SEZIONE REGIONE LOMBARDIA**

## **Guía de manejo terapéutico y de soporte para pacientes con infección por coronavirus COVID-19.**

**Edición 2.0, 12 de marzo de 2020**



**SIMIT**

Società Italiana  
di Malattie Infettive  
e Tropicali

Traducción al español por Davide Luordo  
Residente de Medicina Interna de 4º año  
Hospital Universitario Infanta Cristina



**SIMIT**  
**Società Italiana di Malattie Infettive e**  
**Tropicali SEZIONE REGIONE LOMBARDIA**

**Grupo Colaborativo - COVID-19 Terapia Lombardia**

<b>Coordinación editorial</b>	
Emanuele Focà	Enfermedades infecciosas, Brescia
Marco Rizzi	Enfermedades infecciosas, Bérgamo
Francesco Castelli	Enfermedades infecciosas, Brescia
Nicola Latronico	Anestesia y reanimación, Brescia
<b>Editorial</b>	
Susanna Capone	Enfermedades infecciosas, Brescia
Sergio Catta	anestesia y Cuidados Intensivos, Brescia
Antonella d'Arminio Monforte	enfermedades Infecciosas, Milano
Matteo Filippini	anestesia y Cuidados Intensivos, Brescia
Alberto Matteelli	enfermedades infecciosas, Brescia
Stefano	enfermedades infecciosas Rusconi, Milán
Francesco Rasulo	anestesia y Cuidados Intensivos, Brescia
Liana Signorini	enfermedades infecciosas, Brescia
Gabriele TOMASONI	anestesia y Reanimación, Brescia
Simone Piva	Anestesia y Reanimación, Brescia
<b>Grupo de Trabajo sobre</b>	
Spinello Antinori	Enfermedades Infecciosas, Milán
Paolo Bonfanti	Enfermedades Infecciosas, Lecco
Raffaele Bruno	Enfermedades Infecciosas, Pavia
Silvio Caligaris	Enfermedades Tropicales, Brescia
Salvatore Casari	Enfermedades Infecciosas ive, Mantua
Antonella Castagna	Enfermedades Infecciosas, Milán
Fabio Franzetti	enfermedades infecciosas, Busto Arsizio
Massimo Galli	enfermedades infecciosas, Milán
Andrea Gori	enfermedades infecciosas, Milán,
Paolo Grossi	enfermedades infecciosas, Varese
Adriano Lazzarin	enfermedades infecciosas, Milán
Guglielmo Marco Migliorino	enfermedades infecciosas, Monza
Angelo Pan	enfermedades Infecciosas, Cremona
Massimo Puoti	Enfermedades infecciosas, Milán
Luigi Pusterla	Enfermedades infecciosas, Como
Angelo Regazzetti	Enfermedades infecciosas, Lodi
Giuliano Rizzardini	Enfermedades infecciosas, Milán
Paolo Viganò	Enfermedades infecciosas, Legnano
<b>Grupo de trabajo "Tocilizumab y otros fármacos biotecnológicos"</b>	
Laura Andreoli	Reumatología, Brescia
Alessandra Bandera	Enfermedades Infecciosas, Milán
Antonella Castagna	enfermedades Infecciosas, Milán
Franco Franceschini	Reumatología, Brescia



**SIMIT**  
**Società Italiana di Malattie Infettive e**  
**Tropicali SEZIONE REGIONE LOMBARDIA**

Emirena Michela Garrafa	Bioquímica Clínica, Brescia
Giulia Marchetti	Enfermedades Infecciosas, Milán
Viviana Ravagnani	Reumatología, Mantua
Diego Ripamonti	Enfermedades Infecciosas, Bergamo
Agostino Riva	Enfermedades infecciosas, Milán
Piercarlo Sarzi Puttini	Reumatología, Milán
Paola Toniati	Reumatología, Brescia



## Introducción

En febrero de 2020 se determinó la aparición de la epidemia de COVID-19 en Italia y, sobre todo, en Lombardía, con un posible desenlace fatal en una proporción de casos, determinado La necesidad de desarrollar un protocolo terapéutico para esta infección basado en los datos disponibles en la literatura. No existe una molécula registrada para el tratamiento de las infecciones por COVID-19. Sin embargo, hay ensayos en curso sobre el uso de algunos antivirales que han demostrado eficacia en COVID-19 tanto en modelos in vitro como en animales, así como en ensayos anecdóticos. Sobre todo, nos podemos apoyar en experiencia derivada del uso de agentes virales en virus que pertenecen a la misma familia de Betacoronavirus, específicamente los virus responsables de SARS y MERS. La emergencia que enfrenta la comunidad científica al abordar la epidemia de COVID-19 proporciona el fundamento para el uso de antivirales a pesar de que la evidencia científica aún es preliminar.

## Letalidad y comorbilidad de COVID-19

El Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC de China) ha publicado recientemente la serie más extensa de COVID-19, actualizada al 11 de febrero de 2020 (1), para complementar otros informes. Más limitado por la ciudad de Wuhan en China (2, 3). De lo que se informó en este análisis descriptivo, se han determinado 44672 casos, de los cuales la mayoría pertenecen al grupo de edad entre 30 y 79 años (87%), mientras que sólo una minoría se encuentra en los grupos de edad extrema (Aproximadamente 1% entre 1-9 años y 3%  $\geq 80$  años).

La tasa de mortalidad general fue del 2,3% (1023 muertes de 44672 casos confirmados). Entre los factores determinantes del riesgo de muerte, observamos:

- **Edad:** la tasa de letalidad aumenta al 8% en pacientes entre 70 y 79 años y puede alcanzar el 14,8% en los  $\geq 80$  años.
- La presencia de comorbilidad: la letalidad aumenta a 10.5% en pacientes con enfermedades cardiovasculares, 7.3% en diabéticos, 6.3% en sujetos con enfermedades respiratorias crónicas, 6% en pacientes hipertensos y finalmente 5.6% en pacientes con cáncer.
- La gravedad de la presentación clínica: mortalidad del 49% en pacientes definidos como críticos.

También en un estudio descriptivo de las características clínico-epidemiológicas de 41 pacientes con COVID-19, se informa la importancia pronóstica de la presencia de comorbilidades asociadas (3). Del total de pacientes ( $n = 41$ ), 8 (20%) eran diabéticos, 6 (15%) eran hipertensos y 6 (15%) tenían enfermedad cardiovascular.

Entre estos, 13 pacientes (32%) se llevaron a cabo en cuidados intensivos debido a la necesidad de asistencia ventilatoria para la hipoxemia o insuficiencia respiratoria.

Hasta la fecha, sin embargo, persisten las incertidumbres con respecto a la tasa de mortalidad de la infección (4).

En general, lo aprendido de la epidemia de SARS de 2003 parecieron ser muy útiles para abordar la epidemia en curso de COVID-19 (5).



### Medidas de apoyo

En general, la terapia con esteroides no parece agregar ningún beneficio de resultado clínico en el tratamiento de la infección por COVID-19. Por el contrario, la terapia con esteroides puede retrasar la eliminación del virus (6).

Sin embargo, en pacientes con **SDRA confirmado**, pero NO con infecciones COVID-19, un beneficio de dosis bajas de dexametasona y durante un período de tiempo limitado (10 días) se ha descrito completamente en la reducción significativa de la mortalidad (7). Aunque esta es una evidencia indirecta, parece razonable considerar el uso de dexametasona solo en pacientes con SDRA confirmado y con una indicación intensivista.

Hay pruebas sólidas de que el uso de VMNI en el tratamiento de la neumonía por COVID-19 se asocia con un peor resultado. Sobre esta base, la OMS recomienda, cuando sea posible, evitar el uso de VMNI y, en su lugar, adoptar estándares que permitan la intubación temprana. Si se necesita VMNI,, debe usarse en una unidad de cuidados intensivos (8).

A la luz de la expansión de la epidemia, se ha producido una escasez creciente de camas de cuidados intensivos que ha determinado la necesidad de aplicar ciertos tipos de tratamientos fuera de estas unidades operativas. Al respecto, el Grupo de Trabajo está a favor del uso de ventilación no invasiva incluso fuera de las unidades de cuidados intensivos.

Con respecto al uso de esteroides (dexametasona), el grupo de trabajo se expresa con precaución sobre posibilidad de usar dexametasona también fuera de las unidades de cuidados intensivos, en pacientes sin SDRA que reciben oxigenoterapia con signos clínicos de empeoramiento de la insuficiencia respiratoria (puntaje 2) o en pacientes que requieren ventilación no invasiva (puntuación 3). El grupo de trabajo recomienda extrema precaución para que el tratamiento con esteroides se prescriba solo a pacientes:

- en los cuales la fase de alta carga viral se puede considerar terminada (por ejemplo, afebril desde > 72h y/o al menos 7 días después del inicio de los síntomas)
- en los cuales se puede descartar clínicamente que se esté produciendo una sobreinfección bacteriana
- solo durante un empeoramiento de los intercambios respiratorios y/o un empeoramiento significativo de la Radiografía de tórax (mayor densidad y extensión de los infiltrados).

Por lo tanto, el grupo de trabajo, en colaboración con los reanimadores / intensivistas, propone el siguiente criterio de estratificación del paciente.



SIMIT  
Società Italiana di Malattie Infettive e  
Tropicali SEZIONE REGIONE LOMBARDIA

Escala de severidad respiratoria Brescia-COVID	
0	Aire ambiente
1	Oxigenoterapia
2	Oxigenoterapia más 1 de los siguientes criterios: a) El paciente tiene sibilancias o habla entrecortada (no puede contar rápidamente hasta 20 después de una respiración profunda) en reposo o después de una actividad mínima (sentarse en la cama, ponerse de pie, hablar, tragar, toser) b) Frecuencia respiratoria > 22 con > 6L /minuto de O <sub>2</sub> c) PaO <sub>2</sub> <65 mmHg con > 6L /minuto de O <sub>2</sub> c) Empeoramiento significativo de la radiografía de tórax (mayor densidad y extensión de infiltrados)
3	El paciente requiere ventilación nasal de alta frecuencia (HFNC), CPAP o VMNI
4	El paciente está intubado en CPAP o presión soporte
5	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> > 150 mmHg
6	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≤ 150 mmHg
7	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≤ 150 mmHg <b>más</b> infusión continua intravenosa de bloqueadores neuromusculares
8	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≤ 150 mmHg <b>más</b> uno de los siguientes: a) Posición prono b) ECMO

#### Indicación de inicio del tratamiento antiviral

Los estudios in vitro han demostrado que el inicio más temprano posible de la terapia antiviral (tanto con LPV/r como con remdesivir) reduce las complicaciones graves de la enfermedad (especialmente la insuficiencia respiratoria aguda) (6). El tratamiento está indicado en pacientes con diagnóstico virológico conocido de infección por COVID-19:

- con síntomas leves pero con la presencia de comorbilidad o mayor riesgo de mortalidad (ver arriba).
- con manifestaciones clínicas de enfermedad moderada o grave.

El grupo de trabajo está a favor de un inicio temprano de la terapia antiviral. En caso de retraso en el informe del resultado del test para COVID-19 pero con cuadro clínico sugestivo (neumonía intersticial) es razonable comenzar el tratamiento antiviral con la mayor anticipación incluso sin el informe del hisopo (por ejemplo, directamente mientras espera al paciente en la sala de emergencias).



## Tratamiento farmacológico

### Cloroquina

Los estudios clínicos han demostrado la actividad in vitro y en el modelo animal de fosfato de cloroquina como antiviral contra el virus del SARS (9, 10) y la gripe aviar (11). De hecho, parece que la cloroquina puede exhibir su eficacia antiviral al aumentar el pH endosómico necesario para la fusión del virus / célula huésped. Además, la cloroquina parece interferir con la glucosilación de los receptores celulares de SARS COV 10.

La cloroquina también tiene actividad inmunomoduladora, que podría amplificar la actividad antiviral in vivo. El medicamento tiene una buena penetración en los tejidos incluso después de la administración oral a una dosis de 500 mg.

En febrero de 2020, un panel de expertos en China resumió los resultados del uso de cloroquina en el tratamiento de la infección aguda por COVID-19, sugiriendo que el uso del medicamento está asociado con una mejora en la tasa de éxito clínico, una reducción en el hospitalización y mejora de los resultados del paciente. El panel recomienda el uso del medicamento en una dosis de **500 mg /12h durante 10 días**.

**(12)**. Alternativamente, es posible usar, si la cloroquina no está disponible, **hidroxicloroquina 200 mg /12h**.

El grupo de trabajo habló en contra de la posibilidad de usar cloroquina/hidroxicloroquina en profilaxis para COVID-19. Actualmente no hay evidencia de eficacia de este medicamento en la profilaxis de la enfermedad COVID-19; Por lo tanto, no se recomienda esta estrategia.

### Lopinavir / ritonavir (LPV / R).

El lopinavir es un antirretroviral de segunda generación conocido que inhibe la proteasa viral del VIH. En combinación con ritonavir (antiviral administrado a una dosis baja para el único efecto potenciador de lopinavir) ha dado resultados importantes en la reducción de la morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH/SIDA.

LPV/r se considera una opción de tratamiento prometedora para las infecciones por COVID-19, en base a la eficacia comprobada contra el COV del SARS (en combinación con ribavirina) (13).

Sin embargo, la evidencia clínica, aunque aumentó en el último mes, sigue siendo limitada. La eficacia clínica de LPV/r es sugerida por casos anecdóticos (14). Del mismo modo, los casos anecdóticos sugieren que la administración de LPV/r puede reducir la carga viral de COVID-19 muy rápidamente (15).

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado y controlado (ensayo MIRACLE) cuyo objetivo es verificar la eficacia terapéutica de LPV/RTV + IFN $\beta$  en pacientes con infección por MERS-CoV (16).

### Remdesivir (GS-5734).

Remdesivir es un análogo de nucleótido que se incorpora a la cadena de ARN viral naciente que da como resultado su terminación prematura. Este mecanismo es la base de su posible efectividad contra los coronavirus respiratorios.

Remdesivir es activo en estudios preclínicos sobre infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV al actuar sobre la polimerasa viral de los coronavirus (17). En modelos animales infectados con coronavirus MERS, Remdesivir parece tener mayor eficacia que el tratamiento con lopinavir/ritonavir + interferón beta 1/b. Recientemente, un grupo de estudio norteamericano ha demostrado en un modelo experimental de infección



por  
poco impacto en lo  
no redujo la

**SIMIT**  
**Società Italiana di Malattie Infettive e**  
**Tropicali SEZIONE REGIONE LOMBARDIA**

reduce la *carga viral* pero tiene  
o al mejorar la función pulmonar

replicación viral o el desarrollo de enfermedad pulmonar grave (18). En el mismo estudio, se demostró que el uso profiláctico y terapéutico de remdesivir es activo tanto en la reducción de la carga viral como en la mejora de los parámetros de la función pulmonar (18). Otro estudio que utilizó un modelo de infección MERS-Cov en el macaco confirmó la actividad profiláctica y terapéutica del RDV (19).

En un modelo *in vitro* de células Vero infectadas con la cepa nCoV-2019BetaCoV/Wuhan/WIV/ 04/2019, se ha demostrado que tanto el RDV como la cloroquina pueden bloquear la infección a bajas concentraciones (20).

Dos ensayos de eficacia clínica de remdesivir en COVID-19 están actualmente en curso en China:

- para infecciones moderadas de COVID19 (NCT04252664 - Un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de Remdesivir en pacientes adultos hospitalizados con enfermedad respiratoria leve y moderada por 2019-nCoV.)
- Para infecciones graves (NCT04257656 - Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de Remdesivir en pacientes adultos hospitalizados con enfermedad respiratoria grave por 2019- nCoV.)





## PROTOCOLLO TERAPÉUTICO

Paciente positivo para COVID-19 **asintomático o con síntomas leves: (Fiebre (> 37.5 ° C), tos, síntomas de resfriado sin disnea), edad <70 años y sin factores de riesgo (EPOC, diabetes y enfermedad cardíaca) y RX de tórax negativa**

Observación clínica, terapia de soporte.

Paciente positivo para COVID-19 **con síntomas respiratorios leves pero edad > 70 años y/o con factores de riesgo (EPOC, diabetes y enfermedad cardíaca) o sintomático o con síntomas leves (fiebre (> 37.5 ° C), tos, disnea leve-moderada) y RX de tórax compatible con neumonía:**

lopinavir/ritonavir 200/50 mg, 2/12h o darunavir 800 mg /24h + ritonavir 100 mg /24h o darunavir/cobicistat 800/150 mg /24h, + cloroquina 500 mg /12h o hidrossicloroquina cp 200 mg/12h  
Duración del tratamiento: mínimo 5-7 días, a valorar según evolución clínica.

En caso de necesidad de oxigenoterapia o empeoramiento clínico rápido (ver párrafo "medidas de soporte" y la escala de gravedad respiratoria COVID) solicita Remdesivir para uso compasivo. En el momento de su disponibilidad, suspender LPV/RTV o DRV/b y continuar con:  
Remdesivir ampollas 150 mg: 1 día 200 mg iv en 30 minutos, luego 100 mg iv/24h durante otros 9 días en combinación con cloroquina 500 mg/12h o hidroxicloroquina 200 mg/12h (duración del tratamiento desde 5 a 20 días según evolución clínica).  
Si el paciente tiene una escala de gravedad respiratoria > 2, valorar dexametasona 20 mg/24h durante 5 días, luego 10 mg/24h durante 5 días (con indicación intensivista) y / o tocilizumab (consulte el párrafo específico en la página 11)

Paciente positivo para COVID-19 con **neumonía grave, SDRA o insuficiencia respiratoria general descompensación hemodinámica, necesidad de ventilación mecánica invasiva (o no invasiva):**

Remdesivir 1 día 200 mg iv como dosis de carga, seguido de 100 mg/24h iv (días 2-10) + cloroquina 500 mg/12h o hidroxicloroquina 200 mg/12h por SNG (duración del tratamiento de 5 a 20 días según evolución clínica).

Hasta tener disponible el Remdesivir, iniciar la terapia con LPV/RTV 5 ml/12h o DRV/r suspensión oral o DRBV/c triturado y dispersado por SNG + hidroxicloroquina 200 mg/12h por SNG.  
Pacientes con SDRA: 24 horas después del diagnóstico de SDRA: dexametasona 20 mg/día durante 5 días, luego 10 mg/día durante 5 días (con indicación intensivista) y/o tocilizumab (ver párrafo específico en la página 11)



### interacciones farmacológicas y deficiencias farmacológicas

El grupo de trabajo recomienda la máxima atención a las interacciones farmacológicas, en particular de lopinavir / ritonavir con otras clases de fármacos. En caso de ingesta concomitante de otros fármacos, el grupo de trabajo recomienda consultar el sitio: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

En caso de presencia de medicamentos contraindicados en el uso con lopinavir / ritonavir, el grupo de trabajo razonablemente apoya el uso de cloroquina / hidroxiclороquina solamente.

También se observó una escasez creciente de lopinavir / ritonavir debido al aumento de las recetas. Aunque con menos evidencia científica que lopinavir / ritonavir, el grupo de trabajo se expresó positivamente sobre el uso razonable de darunavir 800 mg 1 cp / día + ritonavir 100 mg 1 cp / día o darunavir / cobicistat 800/150 mg 1 cp / día como alternativa en caso de falta de lopinavir / ritonavir.

El grupo de trabajo recomienda usar la formulación de tabletas de lopinavir / ritonavir y posiblemente en pacientes que tienen dificultad para tragar, cambiar a la formulación en suspensión oral. Las tabletas de lopinavir / ritonavir no se pueden triturar.

Alternativamente, si la formulación oral de lopinavir / ritonavir no está disponible, está disponible comercialmente formulación de darunavir en suspensión oral (200 ml) para asociar con un sobre de ritonavir 100 mg.

En caso de escasez de darunavir en suspensión oral, el grupo de trabajo recuerda que las tabletas de darunavir y darunavir / cobicistat pueden triturarse, dispersarse y administrarse a través de una SNG (21).

### Antibioterapia de apoyo

La elección de agregar antibiótica (empírica o dirigida) y / o antiviral (oseltamivir) debe realizarse sólo si hay evidencia razonable de sobreinfección bacteriana o viral y de acuerdo con las indicaciones clínicas, políticas de salud o protocolos en uso.

### Acceso a medicamentos

Para solicitar el uso no indicado de medicamentos registrados (lopinavir / ritonavir y cloroquina o hidroxiclороquina), simplemente complete el formulario de uso no autorizado del medicamento y solicite al paciente que firme (excepto en caso de necesidad) consentimiento informado

Para el uso de remdesivir, dado que el medicamento no está registrado en Italia, es necesario solicitar el uso compasivo del medicamento, completando un formulario especial ad personam, de Gilead Sciences inc. y obtener la aprobación para el uso del Comité de Ética.



**ESQUEMA TERAPÉUTICO SIMPLIFICADO**

Tipo de paciente	Presentación clínica	Tratamiento de soporte	Tratamiento antirretroviral	Notas
<b>Pacientes asintomáticos</b>		Ninguno-Tratamiento de soporte	NO	
<b>Pacientes con síntomas respiratorios leves</b>	fiebre(> 37,5 ° C), tos, síntomas de resfriado sin sibilancias	Tratamiento sintomático	NO	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- paciente con síntomas respiratorios leves pero edad &gt; 70 años y/o presencia de comorbilidad o riesgo de aumento de mortalidad</li> <li>- Paciente con síntomas respiratorios moderados y/o radiografía de tórax con cuadro de neumonía</li> </ul>	Fiebre (> 37,5 ° C), tos, disnea leve a moderada	Tratamiento sintomático Terapia con O2  <b>si el paciente tiene una puntuación &gt;2 en la escala de gravedad respiratoria Brescia-COVID, valorar:</b>  <b>dexametasona 20 mg/día por 5 días luego 10 mg/día durante 5 días (bajo indicación intensivística) y/o tocilizumab (ver párrafo específico pag 11)</b>	<b>Lopinavir / ritonavir 200/50 mg 2/12h</b> (la duración del tratamiento se determinará según la evolución clínica) + <b>Cloroquina 500 mg/12h</b> durante 20 días O <b>Hidroxiclороquina 200 mg/12h</b> (duración del tratamiento de 5 a 20 días según la evolución clínica)  <b>Régimen alternativo para lopinavir / ritonavir: darunavir 800 mg/24h + ritonavir 100 mg/24h o darunavir / cobicistat 800/150 mg/24h</b>	en caso de <b>necesidad de oxigenoterapia</b> , puede ser razonable solicitar Remdesivir (ver paciente con síntomas graves)
<b>Pacientes con síntomas graves</b>	SDRA o insuficiencia respiratoria global, descompensación hemodinámica	Valorar necesidad de técnicas de resuscitación y/o traslado en UCI  <b>Pacientes con SDRA: 24h tras el diagnóstico de SDRA: dexametasona 20 mg/día durante 5 días, luego 10 mg/día durante 5 días (con indicación intensivista)</b>  <b>y/o tocilizumab (ver párrafo específico pag 11)</b>	<b>Remdesivir</b> (si está disponible) dosis de carga en el primer día de 200 mg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg iv / día desde el día 2 hasta el día 10 + <b>Cloroquina o hidroxiclороquina</b> (ver arriba)  o <b>Lopinavir / ritonavir</b> ( ver arriba) + <b>Cloroquina o hidroxiclороquina</b> (ver arriba)  <b>Régimen alternativo a lopinavir / ritonavir (ver arriba)</b>	



## Uso de tocilizumab en pacientes con infección grave por COVID-19 en pacientes con grave por COVID 19

### Justificación

En los pacientes con infección por COVID-19 con evolución desfavorable, aparece un cuadro de neumonía que puede degenerar rápidamente en insuficiencia respiratoria. Los sujetos ancianos e inmunosuprimidos presentan mayor riesgo de evolucionar hacia un cuadro grave de SDRA. Un estudio reciente ha demostrado que los pacientes que necesitan ingreso en reanimación presentan alteraciones en el equilibrio citoquínico apareciendo altos niveles de IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 y TNF- $\alpha$ . Se observan cambios similares en el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) asociadas con la terapia CAR-T (chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy) y caracterizado por fiebre y falla multiorgánica. Citocinas involucradas en la patogénesis y en las manifestaciones clínicas de CRS son IL-6, interferón gamma (IFN-g), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y IL-10 (22). En particular, el mediador central en la toxicidad del CRS es IL-6 (23).

Aunque la terapia inmuno-inflamatoria no se recomienda habitualmente en la neumonía por COVID 19, teniendo en cuenta la presencia de CRS y los hallazgos anatomopatológicos de edema pulmonar y formación de membranas hialinas, un enfoque terapéutico aplicado en el momento adecuado y acompañado por un soporte ventilatorio apropiado, puede ser beneficioso en pacientes con neumonía grave que desarrollan SDRA.

Tocilizumab es un medicamento que bloquea el receptor de IL-6. La formulación intravenosa ha conseguido la indicación para el CRS que ocurre durante la terapia con Car-T; dado el cuadro clínico y la tormenta de citoquinas en los pacientes con neumonía grave por COVID 19, tocilizumab puede tener una justificación para bloquear SIRS causado por el virus en pacientes con niveles elevados de IL-6. En China, en el Hospital de la Provincia de Anhui, se están desarrollando pruebas para el uso de Tocilizumab en la NCP (ChiCTR 2000029765), la dosis esperada es de 8 mg/kg cada 12 horas.

La dosis utilizada por Xiaoling Xu en un estudio piloto chino (Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab, in press) fueron 400 mg iv en dosis única con una posible segunda dosis en caso de fallo de respuesta clínica; El trabajo muestra resultados prometedores en 21 pacientes tratados con reducción de IL-6 y fiebre con mejora de la función pulmonar.

La posología recomendada para el tratamiento del CRS por infusión intravenosa con una duración de 60 minutos son 8 mg/kg en pacientes que pesan 30 kg o más o 12 mg/kg en pacientes que pesan menos de 30kg. En ausencia de mejoría clínica en los signos y síntomas de CRS después de la primera dosis, se pueden administrar hasta 3 dosis adicionales de tocilizumab. El intervalo entre dosis consecutivas debe ser de al menos 8 horas.

### Selección de pacientes

El grupo de trabajo recomienda una cuidadosa selección de pacientes que puedan tener acceso a tocilizumab. Por lo tanto, el grupo de trabajo, en colaboración con los reanimadores/intensivistas, propone el la **escala de gravedad respiratoria Brescia-COVID** como criterio de estratificación del paciente (ver también "medidas de apoyo" pág. 5).



### **Criterios de inclusión.**

- Edad > 18 años
- Neumonía intersticial documentada con insuficiencia respiratoria grave (puntuación = 2)
- Deterioro rápido de los intercambios respiratorios sin posibilidad inmediata de ventilación no invasiva (CPAP) o invasiva (escala de gravedad respiratoria COVID = 3)
- Empeoramiento de los intercambios respiratorios como para requerir apoyo no invasivo o invasivo de ventilación (escala de gravedad respiratoria COVID  $\geq$  3)
- Altos niveles de IL-6 (> 40 pg / ml) (alternativamente, altos niveles de dímero d (> 1500) o dímero d en aumento progresivo)
- Firma de consentimiento informado o administración en condiciones urgentes.

### **Criterios de exclusión.**

- valores de AST / ALT superiores a 5 veces los niveles normales.
- Valores de neutrófilos por debajo de 500 células/mmc
- Valores de plaquetas de menos de 50.000 células /mmc
- Sepsis documentada por otros patógenos distintos de COVID-19.
- Presencia de comorbilidades relacionadas, según el juicio clínico, con un resultado desfavorable
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal
- Infección cutánea actual (p. Ej., Dermopiodermatitis no controlada por antibióticos)
- Terapia inmunosupresora anti-rechazo

### **Esquema terapéutico propuesto**

- A. Máximo 3 infusiones a una dosis de 8 mg/kg de peso corporal (dosis máxima de infusión 800 mg)
- B. Segunda infusión 8-12 horas después de la primera
- C. En caso de respuesta clínica parcial o incompleta, EVENTUAL tercera infusión 16-24 horas después de la segunda infusión

Tras 24 horas después de la última administración, repetir la dosis en plasma de IL-6 y / o dímero-D.

El tratamiento debe ir acompañado de un tratamiento antiviral (lopinavir/ritonavir o remdesivir + cloroquina/hidroxicloroquina) y/o esteroides (dexametasona).

### **Dosis de tocilizumab en COVID-19 por peso corporal**

<b>PESO DEL PACIENTE</b>	<b>DOSIS TOCILIZUMAB</b>	<b>Rango de dosis mg/Kg</b>
35-45 kg	320 mg (4 fl de 80 mg)	9 , De 1 a 7,1
46-55 kg	400 mg (1 fl de 400 mg)	8 , 7- 7.3
56-65 kg	480 mg (1 fl de 400 mg + 1 fl de 80 mg)	8 , De 6 a 7.4
66-75 kg	560 mg (1 fl de 400 mg + 2 fl de 80 mg)	8 , 5-7.5
76-85 kg	600 mg (1 fl de 400 mg + 1 fl de 200 mg)	7 , De 9 a 7.0
> 86 kg	800 mg (2 fl de 400 mg)	9 , 3



### Disponibilidad del medicamento

El medicamento será distribuido gratuitamente por el fabricante (Roche) a través de la red de especialistas reumatólogos que solicitarán el medicamento a través de farmacias de la compañía.

### Efectos no deseados

Aunque la evidencia científica no es alta en condiciones clínicas hiperagudas y en particular en el curso de la infección con COVID-19, consulte la hoja de datos técnicos del medicamento para todo lo que no está incluido en estas recomendaciones de uso.

### Embarazo

Dado que Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal, no es un fármaco teratogénico. Se puede observar un pasaje placentario a partir de la semana 16 de gestación, como todas las inmunoglobulinas IgG. Por lo tanto, la concentración del fármaco a nivel de la circulación fetal es mayor que la de la circulación materna hacia el final del embarazo.

Por lo tanto, el grupo de trabajo recomienda considerar los riesgos y beneficios del tratamiento, con la conciencia de que el bebé expuesto en el útero en el tercer trimestre del embarazo tiene la posibilidad de ser inmunodeprimido temporalmente hasta que finalice el aclaramiento del fármaco en la madre.

### Antibioterapia de apoyo y reactivación de infecciones latentes

El grupo de trabajo recomienda evaluar bien la ausencia de infecciones sistémicas concomitantes y, finalmente, establecer un esquema de terapia antibiótica preventiva de amplio espectro de acuerdo con indicaciones clínicas, políticas de salud o protocolos en uso.

Aunque el grupo de trabajo no ve un mayor riesgo de reactivación de la tuberculosis en sujetos que padecen infección latente de tuberculosis, y considera la necesidad de comenzar el tratamiento en muy poco tiempo, se recomienda realizar una medición de quantiferon y marcadores virales para el diagnóstico de hepatitis oculta por el VHB.

Sin embargo, no se considera necesario tener los resultados de estas pruebas antes de comenzar el tratamiento.

### Almacenamiento de muestras

Si es posible, de acuerdo con las exigencias clínicas y con las autorizaciones necesarias, sería útil poder extraer y almacenar antes de cada infusión y 24 horas después de la última infusión de 1 muestra de plasma para almacenar a -20 ° C (2-3 alícuotas de 1 ml) para cualquier análisis post hoc (IL-10, TNC, etc.)



## Bibliografia

1. (Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Weekly*. Accessed February 20, 2020. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>)
2. (Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China - Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020).
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al; Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
4. Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019-Novel coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate: a word of caution. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20203.
5. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus: old lessons and new lessons. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e22.
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3).
7. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al.; Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 7.
8. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3).
9. Savarino A., Di Trani L., Donatelli I., Cauda R. Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect. Dis*. 2006; 6: 67–69.
10. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Virol. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread *J*. 2005; 2, 69.
11. 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 Feb;23(2):300-2.
12. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 20;43(0):E019
13. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):252-6.
14. Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al.. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020 Feb 19.
15. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al.. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020 Feb 17;35(6):e79.
16. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Allothman A, Balkhy HH, et al.; and the Saudi Critical Care Trials group Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- $\beta$  1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Jan 3;21(1):8.



**SIMIT**  
**Società Italiana di Malattie Infettive e**  
**Tropicali SEZIONE REGIONE LOMBARDIA**

17. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9:e00221-18
18. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222.
19. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Feb 13. pii: 201922083.
20. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Feb 4.
21. Brown K et al. *Impact of Splitting or Crushing on the Relative Bioavailability of the Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single-Tablet* *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2019; 8(4):541-548
22. Wang Z, Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. *Biomark Res*. 2018 Jan 22;6:4. doi:10.1186/s40364-018-0116-0. eCollection 2018.
23. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014 Jul 10;124(2):188-95. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729. Epub 2014 May 29. Erratum in: *Blood*. 2015 Aug 20;126(8):1048. Dosage error in article text. *Blood*. 2016 Sep 15;128(11):1533.