



Ministerio de
**SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL**

 **GOBIERNO
NACIONAL**

*Paraguay
de la gente*

Recomendaciones para el manejo de pacientes adultos con el diagnóstico de COVID-19

**Este documento está siendo revisado y actualizado
de acuerdo a las evidencias científicas que vayan surgiendo**

Última actualización 29 de marzo de 2020



Ministerio de
**SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL**

 **GOBIERNO
NACIONAL**

*Paraguay
de la gente*

Autoridades

Dr. Julio Mazzoleni

Ministro de Salud Pública y Bienestar Social

Dr. Julio Rolón

Viceministro de Salud Pública y Bienestar Social

Dr. Juan Carlos Portillo

Director General de Desarrollo de Servicios y Redes de Salud

Dr. Guillermo Sequera

Director General de Vigilancia de la Salud

Dr. Hernán Rodríguez

Director de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles



Ministerio de
**SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL**

 **GOBIERNO
NACIONAL**

*Paraguay
de la gente*

Elaboración y Redacción

Dr. Duilio Núñez

Presidente

Asociación Panamericana de Infectología

Dra. Elena Candia

Presidente

Sociedad Paraguaya de Infectología

Dra. Lis Pérez

Secretaria General

Asociación Panamericana de Infectología

Dr. Eugenio Báez

Ex-Presidente

Sociedad Paraguaya de Infectología

Dr. Hernán Rodríguez

Director

Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles



Un protocolo de actuación debe ser interpretado de manera individualizada en cada paciente, prevaleciendo el juicio clínico para proceder a las indicaciones.

Estas recomendaciones pueden variar de acuerdo a la evolución de nuestro conocimiento acerca de la enfermedad y la situación epidemiológica en Paraguay.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), aún no se dispone de medicamentos con eficacia comprobada ni vacunas para el tratamiento o prevención de la infección por el SARS-CoV-2 (COVID-19), sin embargo, varios fármacos están siendo investigados en ensayos clínicos.

I. Drogas que se encuentran bajo investigación

a. Cloroquina/hidroxicloroquina

Los estudios clínicos han demostrado, tanto *in vitro* como en modelo animal, una actividad antiviral del Fosfato de Cloroquina contra el virus del SARS y el virus de la Gripe Aviar, evidenciándose tres mecanismos de acción:

- 1- Elevando el pH endosómico
- 2- Dificultando la entrada y salida del virus en la célula huésped
- 3- Dificultando la glicolización del ECA 2 en las células huésped

Este efecto antiviral, *in vivo* podría ser amplificado debido a su actividad inmunomoduladora.

En febrero de 2020, un panel de expertos en China demostró que el uso de Cloroquina se asoció a una reducción de la carga viral, una disminución de la estadía hospitalaria y una mejoría clínica del paciente.

Actualmente no hay evidencia en cuanto a la eficacia de este medicamento como profilaxis para la COVID-19, por lo tanto, esta estrategia no está recomendada.



b. Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Es una combinación de antirretrovirales utilizada para el tratamiento de personas con el VIH. Por su actividad comprobada contra el SARS-CoV-1 (en combinación con Ribavirina) es una opción de tratamiento en la infección por SARS-CoV-2.

Es limitada la evidencia clínica en cuanto a su eficacia, aunque casos anecdóticos sugieren que la administración de LPV/r puede reducir la carga viral del SARS-CoV-2. Sin embargo, un ensayo clínico reciente no demostró beneficio en pacientes con COVID-19 grave.

c. Remdesivir (GS-5734)

Es un análogo de nucleótido que por inhibición enzimática impide la replicación del virus. En estudios preclínicos mostró actividad contra el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV. Varios ensayos clínicos de eficacia están actualmente en curso. Hasta la fecha la medicación es de uso compasivo.

d. Azitromicina

No hay evidencia suficiente que justifique el uso rutinario de este antimicrobiano.

II. Consideraciones generales para todos los casos

1. Evitar nebulizaciones por ser un procedimiento generador de aerosoles. Si se requiere medicación inhalada se utilizará aerocámara.
2. Evitar el uso de corticoides sistémicos e inhalados en la fase inicial de la enfermedad, ya que podrían reducir la inmunidad y promover la replicación viral. Considerar el uso sistémico en ciertas situaciones (por ejemplo: shock séptico, Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto), y el inhalado en casos de broncoespasmo refractario.
3. Evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) porque hay evidencia de deterioro clínico con el uso de estas drogas. En caso de fiebre y/o dolor, utilizar preferentemente paracetamol.
4. No suspender rutinariamente el tratamiento antihipertensivo con IECA y ARA-II.
5. Ante la sospecha clínica de Influenza, iniciar Oseltamivir (75 mg c/ 12 H por 5 días). Suspender si se descarta mediante análisis de laboratorio.
6. Considerar una infección bacteriana si el valor de la procalcitonina es elevada al inicio.
7. No se reportaron muchos casos de sobreinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19, sin embargo, se debe monitorear y decidir el inicio de tratamiento antibiótico según cada situación.



Ceftriaxona 2 g IV c/ 24 H o **Amoxicilina/Sulbactam** 1.5 g IV c/ 8 H

+

Azitromicina 500 mg VO dosis inicial, luego 250 mg cada 24 H por 4 días (en caso de intolerancia a la VO, considerar Levofloxacin 500-750 mg IV c/ 24 H)

Vancomicina* 15-20 mg/kg IV dosis inicial, luego 1 g cada 12 H** (goteo en 2 H), o según vancocinemia***

* Si hay factores de riesgo para *Staphylococcus aureus* Meticilino-Resistente (SAMR) -aislamiento en hisopado nasal,

internación previa, antibioticoterapia previa en los últimos 3 meses, abscesos cutáneos recurrentes, insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

** Precaución en poblaciones especiales (pacientes geriátricos o con insuficiencia renal, por ejemplo)

*** Tomar muestra antes de la tercera o cuarta dosis. Nivel terapéutico deseado: 15-20 µg /mL

Duración: Según evolución clínica

III. Factores de riesgo para desarrollar enfermedad severa

a. Factores epidemiológicos

- Edad mayor a 55 años
- Enfermedad pulmonar preexistente
- Enfermedad renal crónica
- Diabetes mellitus con Hb A1c mayor a 7.6%
- Hipertensión arterial
- Enfermedad cardiovascular
- Infección por el VIH
- Trasplante u otra inmunosupresión

b. Factores relacionados a signos vitales

- Frecuencia respiratoria > 24 por minuto
- Frecuencia cardiaca > 125 por minuto
- Saturación de O₂ < 90% con oxígeno ambiente

c. Factores relacionados a resultados laboratoriales

- Dímero D > 1000 ng/mL
- CPK > 100
- LDH > 245 U /L
- Troponina elevada
- Recuento absoluto de linfocitos < 800 cél/mL
- Ferritina > 300 µg /L



IV. Exámenes complementarios para diagnóstico, pronóstico y estratificación de riesgo. Indicación para pacientes internados con sospecha o COVID-19 confirmado.

| | |
|--|--|
| <u>Diariamente</u> <ul style="list-style-type: none">▪ Hemograma▪ Hepatograma▪ Urea▪ Creatinina▪ Electrolitos▪ Glicemia▪ CPK | <u>Estudios laboratoriales virales¹</u> <ul style="list-style-type: none">▪ SARS-CoV-2 Reacción en Cadena de la Polimerasa▪ Influenza A y B Test rápido▪ Virus de Hepatitis B HBsAg, anti-HBsAg, HBc IgG▪ Virus de Hepatitis C▪ VIH |
| <u>Para estratificación de riesgo repetir c/2-3 días o según deterioro clínico</u> <ul style="list-style-type: none">▪ Dímero D▪ Ferritina, PCR, VSG▪ LDH▪ Troponina²▪ Electrocardiograma basal³ | <u>Si está indicado clínicamente</u> <ul style="list-style-type: none">▪ Dos hemocultivos▪ Si hay falla renal aguda solicitar proteinuria▪ Procalcitonina |
| <u>Radiología</u> <ul style="list-style-type: none">▪ Rx portátil al ingreso | |

¹Útil para la interpretación de la elevación de transaminasas, presente en 25% de los casos

²Troponina elevada (2 veces el valor normal) sin compromiso hemodinámico. Se puede repetir en 24 H

³Electrocardiograma cada 24-48 H si se inician drogas que prolonguen el QTc.

Si QTc basal > 500, repetir en 24 H y considerar suspender otros medicamentos que prolongan el QTc.



V. Pautas de tratamiento según escenarios clínicos

| Según la OMS, los CDC y la FDA actualmente no hay medicación efectiva ni vacunas para el tratamiento o prevención del SARS-CoV-2 | | |
|--|--|--|
| Enfermedad leve <ul style="list-style-type: none"> Saturación de O₂ > 90% Temperatura > 37.5 °C Tos u otros síntomas respiratorios sin disnea Sin factores de riesgo Rx de tórax normal | <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento ambulatorio y de soporte Administrar paracetamol en caso de fiebre y/o dolor | <p>Aislamiento respiratorio por 14 días desde el inicio de la enfermedad</p> <p>Contar con baño de uso exclusivo y utensilios de uso personal, limpieza con detergente y desinfección con alcohol 70% o lavandina a una concentración de 0.1%</p> |
| Enfermedad leve <ul style="list-style-type: none"> Saturación de O₂ > 90% Temperatura > 37.5 °C Tos u otros síntomas respiratorios sin disnea Factor de riesgo epidemiológico Rx de tórax: normal | <p>Internación en sala</p> <p>Considerar inicio de Hidroxicloroquina 400 mg VO cada 12 H por 2 días, luego 200 mg c/ 12 H por 5 días</p> | <p>Evitar la hidratación parenteral en pacientes con infección leve a moderada que toleran fluidos por VO</p> <p>Controlar posible aparición de factores de riesgo relacionados a signos vitales y resultados de análisis</p> |
| Enfermedad moderada <ul style="list-style-type: none"> Factor de riesgo relacionado a signos vitales o resultados de análisis Rx de tórax: condensación | <p>Internación en sala</p> <p>Hidroxicloroquina 400 mg VO cada 12 H por 2 días, luego 200mg c/ 12 H por 5 días</p> <p>+</p> <p>Azitromicina 500 mg VO el primer día, luego 250 mg c/ 24 H, por 4 días</p> <p>Según la evolución, considerar: Lopinavir/ritonavir 400/100mg VO c/ 12h por 10 días</p> | <p>Indicar HBPM en pacientes graves</p> <p>Debido al compromiso cardiovascular como marcador de enfermedad grave, iniciar</p> <p>Atorvastatina 40 mg /día o Rosuvastatina 20mg /día</p> <p>No iniciar en caso de</p> <ul style="list-style-type: none"> CPK > 500. GPT > 3 veces el valor normal <p>Evitar AINEs</p> <p>Hidroxicloroquina</p> <p>ECG previo al inicio por el riesgo de prolongación de QT</p> <p>Monitorear otros riesgos: arritmia, cardiomiopatía, supresión de la médula ósea e hipoglicemia</p> <p>No requiere ajuste en insuficiencia renal ni hepática</p> |



| | | |
|---|---|--|
| | | Remdesivir: tratamiento experimental compasivo de uso muy restringido, no disponible en Paraguay |
| Enfermedad severa Pacientes en UCI o pacientes internados en Sala con enfermedad progresiva | Internación en UCI Lopinavir/ritonavir 400/100mg VO (se prefiere jarabe) + Hidroxiclороquina 400 mg VO cada 12 H por 2 días, luego 200mg c/ 12 H por 5 días | Lopinavir/ritonavir Se prefiere la formulación en jarabe para pacientes con incapacidad de tragar las tabletas Administrar con las comidas para una óptima absorción La formulación en jarabe se debe administrar a través de sonda nasogástrica de silicona o PVC Incompatible con sondas de poliuretano No se recomienda triturar las tabletas, reducción de 50% de la absorción, pero se puede considerar si no hay otra opción Controlar interacciones medicamentosas ----- En pacientes con evidencia de Síndrome de liberación citoquinas (tormenta de citoquinas), considerar Tocilizumab Debe dosarse IL-6 antes de la primera dosis ----- En casos refractarios o de severidad progresiva considerar interferón beta-B1 (dosis aún no determinada) No hay datos suficientes que avalen el uso de gammaglobulina humana |

VI. Criterios de alta para pacientes con COVID-19

Apirexia durante más de 3 días, mejoría de síntomas respiratorios, radiografía de tórax con absorción de inflamación significativa y dos pruebas consecutivas negativas PCR para COVID-19 (intervalo de muestreo de al menos 1 d). Puede ser dado de alta del hospital o transferido a otra dependencia para el aislamiento respiratorio posterior al alta.



Bibliografía

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
2. CDC Website: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
3. FDA Website <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/coronavirus-disease-2019-covid-19>
4. Tim Smith and Tony Prosser. COVID-19 Drug Therapy – Potential Options. Elsevier ©, 2020 https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_Mar-2020.pdf
5. Vademecum per la curad elle persone con mattia da COVI-19. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Sezione Regione Lombardia. Exdizione 2.0, 13 marzo 2020.
6. Massachusetts General Hospital. COVID-19 Treatment Guidance. Vesion 1.0 3/17/2020.
7. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020 Feb 20;43(0):E019. <https://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/32075365>
8. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet, 2020 DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
9. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; (published online Feb 28.) DOI: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032)
10. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395: 507-513
11. Penn Medicine Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 (COVID-19). Treatment of adult patients with laboratory-confirmed SARS-CoV (COVID-19) infection.
12. UW Medicine Interim Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection/COVID-19. UW Medicine ID Division. 3/19/2020, V 2.0
13. Interim Clinical Guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium. 24/03/2020. Version 5.