



SÍNDROMES CLÍNICOS ASOCIADOS CON COVID-19 Y RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO ESPECÍFICO

2 de mayo de 2022

MINISTERIO DE
SALUD



GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE
BUENOS AIRES

Índice

[Generalidades](#)

[Tratamientos antivirales](#)

[Tratamientos inmunomoduladores](#)

[Anticuerpos Anti SARS-CoV-2](#)

[Otros tratamientos](#)

[Síndromes clínicos COVID-19](#)

[Recomendaciones terapéuticas en pacientes adultos](#)

[Procedimiento para la solicitud de tratamientos COVID-19](#)

[Algoritmo de abordaje terapéutico en adultos con infección por SARS-CoV-2](#)

[Síndromes clínicos COVID-19 en pediatría](#)

[Consideraciones de uso de tratamientos COVID-19 en pacientes pediátricos](#)

[Bibliografía](#)

Generalidades

El presente documento técnico tiene la finalidad de actualizar el manejo clínico de los pacientes con COVID-19 en el ámbito de la provincia de Buenos Aires.

Estas recomendaciones se irán actualizando según la evolución de la pandemia a nivel local, la evidencia científica disponible, el desarrollo de nueva evidencia proveniente de estudios clínicos en curso, y la disponibilidad de recursos.

Las personas con infección por SARS-CoV-2 deben recibir tratamiento de soporte de las funciones vitales y de las complicaciones, por cuanto está demostrado que dichas intervenciones tienen impacto en la mejora de la sobrevida de los pacientes ^[1].

[Indice](#)

Tratamientos antivirales

La eficacia de los tratamientos antivirales, recomendados en protocolos previos, continúa siendo objeto de análisis durante la progresión de la pandemia. Se han publicado diversos ensayos clínicos que evidencian escaso impacto clínico de algunos tratamientos antivirales ^[2-6]

En virtud de ello, en el ámbito de la provincia de Buenos Aires, los tratamientos antivirales que no se encuentren autorizados para su uso en COVID-19, únicamente deberán administrarse en el marco de estudios de investigación debidamente registrados, aprobados y éticamente aceptados ^[7,8].

En la actualidad, se encuentran en investigación más de 200 opciones terapéuticas o combinaciones en más de 1.700 ensayos clínicos.

Remdesivir

El remdesivir ha demostrado algún beneficio, limitado a pacientes hospitalizados con ciertas características ^[9]. El estudio Solidaridad, ensayo clínico controlado aleatorizado patrocinado por la OMS, incluyó 3 ramas de tratamiento: remdesivir, interferón y tratamiento estándar. La rama que incluía interferón fue discontinuada por futilidad. En un análisis interino publicado, se ha evidenciado escaso a nulo efecto del remdesivir en pacientes hospitalizados con diagnóstico Covid-19, considerando mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y duración de estadía hospitalaria como variables de resultado ^[4]. En el estudio CATCO, los pacientes hospitalizados con COVID-19 fueron aleatorizados para recibir remdesivir más tratamiento estándar o tratamiento estándar solo. Entre los pacientes que no estaban en ventilación mecánica al inicio del estudio, remdesivir redujo significativamente la necesidad de AVM. ^[73]

Recientemente se ha difundido un estudio que demuestra una reducción del 87% en el riesgo de hospitalización y muerte, con la administración temprana durante 3 días de remdesivir en pacientes de alto riesgo ambulatorios. ^[74]

Antivirales orales

A fines de 2021 la FDA autorizó dos antivirales orales para su uso de emergencia: Molnupiravir del laboratorio Merck y Paxlovid del laboratorio Pfizer.

El molnupiravir es un análogo ribonucleósido que sustituye a la citidina en la génesis del nuevo ARN viral, generando numerosos errores de transcripción genética y virus no viables. El ensayo MOVE-OUT es un estudio de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico que incluyó personas pertenecientes a grupos de riesgo no vacunadas. Demostró una reducción de 30% (RR 0.70 -IC95 0.49-0.99) en la

mortalidad a los 28 días. Sin embargo, este efecto no fue consistente en todos los subgrupos, no alcanzando significancia estadística en mayores de 60 años y diabéticos. ^[9]

Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg plus ritonavir 100 mg) es un inhibidor de la proteasa SARS-CoV-2- 3CL, proteína viral necesaria para la replicación del virus SARS-CoV-2. Debe ser administrada en conjunto con una dosis baja de Ritonavir para aumentar la biodisponibilidad.

El estudio EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients) es un estudio de fase 2/3 aleatorizado, doble ciego, controlado, que incluyó 2.246 pacientes ambulatorios no vacunados con diagnóstico reciente de COVID-19 (menor a 5 días de fecha de inicio de los síntomas [FIS]) y riesgo alto de desarrollar enfermedad severa. El análisis final evidenció una reducción de 89% en el riesgo de hospitalización relacionada con la COVID-19 o de muerte por cualquier causa. En el grupo que recibió Paxlovid no se registró ninguna muerte; en el grupo placebo se registraron 12 fallecimientos. El efecto fue consistente en todos los subgrupos analizados. ^[10] Se destaca que ambos estudios incluyeron solamente pacientes no vacunados, por lo que se desconoce el impacto sobre los no vacunados.

[Indice](#)

Tratamientos inmunomoduladores

Dexametasona

El uso de corticoides en pacientes con diagnóstico de COVID-19 ha sido objeto de controversias. Inicialmente se desaconsejó, basado en estudios previos de neumonías por SARS, MERS, MERS-CoV en los que se asoció a prolongación del tiempo del aclaramiento viral; sin un claro beneficio clínico y en algunos casos mayor incidencia de eventos adversos.^[63,64]

A principios de junio del 2020, el consorcio del estudio RECOVERY informó resultados de un estudio multicéntrico adaptativo, controlado aleatorizado, con doble ciego, que comparó dexametasona 6 mg/día durante un máximo de 10 días versus tratamiento de sostén. Se evidenció una disminución significativa de la letalidad a los 28 días 21,6% vs 24,6%; tasa ajustada por edad; Risk Ratio 0,83 [95% IC, 0,74-0,92]; $P < ,001$). En el análisis de grupos se evidenció un beneficio mayor en pacientes en ARM (29,0% vs. 40,7%; RR 0,65 [95% CI 0,51 a 0,82]; $p < 0,001$). También fue eficaz para reducir la mortalidad en los pacientes que recibían oxigenoterapia por medio de cualquier otro tipo de dispositivo (21,5% vs. 25,0%; RR 0.80 [95% CI 0,70 a 0,92]; $p = 0,002$; NNT 25). Llamativamente, en los casos más leves, grupo constituido por pacientes internados que NO recibían oxigenoterapia la dexametasona no sólo no causó ningún efecto positivo, sino que incluso podría causar daño. (17.0% vs.13.2%, RR 1.22 [95% CI 0.93 a 1.61]; $p = 0.14$)^[11]. El primer tratamiento que ha demostrado eficacia es la dexametasona, en dosis de 6 mg/día durante 10 días, de acuerdo al estudio RECOVERY^[11]. Es relevante señalar que la dexametasona en la dosis mencionada disminuye la mortalidad en los pacientes que se encuentran recibiendo oxígeno a través de cualquier vía de administración (cánula nasal, máscaras tipo Venturi, máscaras –reservorio, y cánulas de alto flujo); y en los que se encuentran en ventilación mecánica, ya sea invasiva o no invasiva. En los pacientes que no requieren aporte de oxígeno, la utilización de dexametasona no sólo no resultó eficaz, sino que incluso podría ser perjudicial.

Tocilizumab (Actemra®)

La Interleuquina-6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria pleomórfica con diversos roles en la respuesta inflamatoria aguda a diversas infecciones. El COVID-19 grave y crítico se ha asociado a una respuesta inflamatoria exagerada con un aumento de las concentraciones de IL-6, que junto con otras citocinas como IL-1 β y IL-8 tendrían un rol significativo en el daño pulmonar agudo.^[46-47] Se ha propuesto que el bloqueo del receptor de la IL-6 podría ser beneficioso para ciertos pacientes. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal frente al receptor de IL-6, autorizado en Argentina por ANMAT para el tratamiento de la artritis reumatoidea.^[48]

Desde inicios de la pandemia el Tocilizumab fue considerado un candidato para el manejo de la tormenta de citoquinas, siendo incluido como uso *off-label* en las guías de manejo de pacientes COVID-19 graves en diversos países (China, España). Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos resultaron contradictorios, probablemente en relación

a los distintos criterios de inclusión utilizados ^[49]. En marzo del 2021, se difundieron dos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron Tocilizumab en pacientes con enfermedad severa o crítica, con resultados beneficiosos en términos de mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica ^[50,51]. A su vez múltiples revisiones sistemáticas concluyen que, en pacientes con enfermedad severa o crítica, el Tocilizumab probablemente reduce la mortalidad y el requerimiento de ventilación mecánica, sin aumentar significativamente los eventos adversos graves. ^[52,53]

Actualmente el Tocilizumab cuenta con recomendaciones a favor del Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos, de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA), de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) y, según la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) es una terapéutica a ser considerada para su inclusión en el manejo de los pacientes graves ^[54-57]. El 6 de julio de 2021, la Organización Mundial de la Salud actualizó sus recomendaciones terapéuticas, incorporando a los inhibidores del receptor de interleucina-6, para ser utilizados en pacientes graves o críticamente enfermos con COVID-19. ^[58]

El estudio RECOVERY incluyó 4116 pacientes graves o críticos que fueron asignados al azar para recibir Tocilizumab dentro de las 48 horas de la aleatorización vs. tratamiento habitual. El 14% requirió asistencia ventilatoria mecánica, 41% ventilación no invasiva (VNI) o cánula de alto flujo (CAFO) y 45 % oxigenoterapia al momento de la aleatorización. Fueron excluidos aquellos pacientes con tuberculosis activa, coinfección bacteriana o fúngica activa. El 82% de los pacientes se encontraban recibiendo tratamiento con dexametasona. La mediana de días desde el inicio de síntomas hasta la intervención fue de 9 [7-14] días y desde la internación 2 [1-5] días. En cuanto a los parámetros de laboratorio, todos los pacientes presentaban PCR por encima de 100 mg/L y ferritina ≥ 500 ng/mL. El tratamiento con Tocilizumab redujo significativamente la mortalidad a los 28 días: 596 (29%) vs. 694 (33%) pacientes en el grupo de atención habitual, RR 0.85; IC 95% 0.76–0.94; $p=0.0028$ y aumentó la probabilidad de recibir el alta a los 28 días (57% vs 50%; RR 1.22 [1.12–1.33]; $p<0.0001$). Estos beneficios se observaron en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los que requirieron oxígeno a través de una máscara, y los que requirieron ventilación mecánica. Entre los pacientes que no recibían ventilación mecánica invasiva cuando ingresaron en el ensayo, Tocilizumab redujo significativamente la probabilidad de progresar a ventilación mecánica invasiva o de muerte 35% vs 42%; RR 0.84; IC 95% 0.77–0.92 $p<0.0001$. ^[51]

El estudio REMACAP incluyó 895 pacientes críticamente enfermos en UTI dentro de las 24 horas del ingreso, con necesidad de soporte ventilatorio y/o hemodinámico que fueron aleatorizados a recibir Tocilizumab (n=353) , sarilumab (n=48), o tratamiento estándar (n=402). Se excluyeron pacientes con riesgo de muerte inminente. Respecto al tipo de soporte ventilatorio al momento de la aleatorización, 29% requerían AVM, 42% VNI y 29% CAFO. Fueron excluidos aquellos pacientes con inmunosupresión severa. El 93% de los pacientes se encontraba recibiendo tratamiento con dexametasona y 33% con Remdesivir. La mediana de días desde la internación hasta la intervención fue 1.2 [0.2-2.8] días, y con menos de 24 horas desde el ingreso a UTI. En cuanto a parámetros de laboratorio, todos los pacientes presentaban PCR por encima de 100 mg/L y dímero D superior a 800 ng/ml. El tratamiento con Tocilizumab redujo los días de internación y necesidad de soporte vital en 10 días respecto al control. A su vez se evidenció una

reducción relativa de la mortalidad de 25%, 27% en el grupo que recibió el inhibidor IL-6 versus 36% grupo control ^[52].

Este medicamento se encuentra disponible en la Provincia de Buenos Aires para su aplicación *off-label* en las indicaciones detalladas, con la firma de consentimiento informado por parte del paciente y un registro de datos de seguridad y eficacia.

Baricitinib (Olumiant®)

El Baricitinib es un anticuerpo monoclonal de administración oral, perteneciente al grupo de los inhibidores de JAK, utilizado habitualmente para el manejo de la artritis reumatoidea. En un ensayo clínico aleatorizado denominado COV-BARRIER con 1,525 participantes internados con neumonía COVID-19 y con parámetros de inflamación elevados, la mortalidad por todas las causas para el día 28 fue del 8,1 % en el grupo baricitinib y del 13,1 % en el grupo placebo, lo que resultó en una reducción del 38,2 % en la mortalidad con baricitinib (CRI 0,57; IC 95 %, 0,41–0,78; P nominal = 0,002). La diferencia en la mortalidad fue más pronunciada en el subgrupo de 370 pacientes que recibieron oxígeno de alto flujo o Ventilación no Invasiva al inicio (17,5 % baricitinib frente a 29,4 % grupo placebo; reducción del 48% HR 0,52; IC 95 %, 0,33–0,80; p = 0,007). La aparición de eventos adversos, eventos adversos graves, infecciones graves y eventos tromboembólicos venosos fue similar en ambos grupos. ^[39,73]

[Indice](#)

Anticuerpos Anti-SARS-CoV-2

Plasma de convaleciente

Respecto a la utilización de la inmunización pasiva, ha sido descrita en enfermedades tales como poliomielitis, sarampión, paperas e influenza. Más recientemente, se ha utilizado plasma de convaleciente en los brotes virales de la gripe H1N1 (2009-2010), otras gripes (H5N1 y H7N9) y Ébola (África, 2013) ^[12]. En enfermedades graves producidas por coronavirus, se ha utilizado durante los brotes de SARS-CoV-1 (2003) y MERS (2012), por falta de efectividad de tratamientos alternativos ^{[13] [14]}. En nuestro país, el uso de la inmunización pasiva ha demostrado eficacia en el tratamiento de la Fiebre Hemorrágica Argentina (en los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas), que posee una tasa de letalidad sin tratamiento de hasta un 30%. La administración temprana de plasma inmune en dosis estandarizadas de anticuerpos neutralizantes reduce la letalidad a menos del 1% ^[15].

La eficacia del plasma de convaleciente en el manejo de la infección por SARS-CoV-2 ha sido objeto de controversia- El primer estudio proveniente de Wuhan, evaluó la terapia con plasma en pacientes graves y críticos COVID-19, y no demostró beneficios. Debe destacarse que en este estudio más del 90% de los pacientes recibieron la infusión después de los 14 días de iniciados los síntomas, y que no logró completarse ya que se suspendió el enrolamiento por control del brote en China. Por ende, los resultados no son concluyentes ^[16]. Asimismo, un estudio de los Países Bajos se interrumpió porque en el 79% de los pacientes se observaron títulos elevados de anticuerpos neutralizantes antes de recibir plasma de convalecencia ^[17]. Un ensayo clínico de la India, que excluyó a pacientes críticamente enfermos, no encontró ningún beneficio clínico, aunque estos resultados podrían atribuirse a la ausencia de anticuerpos neutralizantes en una alta proporción de pacientes ^[18]. Por el contrario, dos pequeños ensayos clínicos demostraron una disminución significativa de la mortalidad: en un estudio de España (n=81) que incluía pacientes gravemente enfermos, la mortalidad en el subgrupo de plasma convaleciente fue del 0% frente al 9,3% en el control, y en un estudio iraquí (n = 49), fue del 4,8% frente al 28,5%, respectivamente ^{[19] [20]}.

Se han publicado dos estudios controlados aleatorizados nacionales. El estudio realizado por el grupo PlasmAr (n=333) incluyó pacientes graves que recibieron plasma de convaleciente con altos títulos de anticuerpos, y no encontró beneficio en términos de mortalidad o progresión clínica ^[21]. En dicho estudio, la mediana de días desde la fecha de inicio de síntomas (FIS) a la administración fue de 8 días (5-10). En cambio, en el estudio conducido por la Fundación Infant (n=160), se demostró una reducción de 60% en la progresión a enfermedad grave por COVID-19 cuando se administró plasma de convaleciente con altos títulos de anticuerpos dentro de las 72 horas de FIS ^[22]. La población de este estudio estaba constituida por adultos mayores de 65 años con comorbilidades o mayores de 75 años, que presentaban formas leves de COVID -19.

A su vez se dispone de estudios no aleatorizados que sugieren que plasma de convalecientes podría ser de utilidad tanto para el tratamiento de formas graves de COVID-19, como para evitar la progresión a ellas, en pacientes de alto riesgo ^[23-31]. Una publicación que incluye 20.000 pacientes aportó las primeras evidencias sobre la

seguridad de la utilización de plasma de convalecientes en COVID-19, coincidente con los primeros datos publicados por la Provincia de Buenos Aires ^[26-29]. Posteriormente un estudio de 35.332 pacientes del mismo grupo demostró un descenso de mortalidad en el grupo de pacientes transfundidos de forma temprana con títulos altos ^[30].

En el análisis de los datos obtenidos del RUDCP de pacientes transfundidos en la Provincia de Buenos Aires, no se observa beneficio en el grupo de pacientes que presentan shock séptico y/o disfunción orgánica múltiple ^[26]. Este hallazgo, desalienta el uso de plasma de convaleciente en este grupo de pacientes extremadamente graves. Un segundo estudio observacional comparativo que incluyó 3.529 pacientes internados con diagnóstico de neumonía por COVID-19, demostró una reducción de la mortalidad del 24,4% en aquellos pacientes que recibieron plasma de convalecientes en comparación con pacientes de similar severidad que no lo recibieron. Dicho beneficio fue más marcado en el grupo de pacientes internados en sala ^[27].

Un tercer estudio evaluó la relación entre el tiempo de administración del plasma de convalecientes y la mortalidad a 28 días en 4719 pacientes internados con neumonía. La administración temprana dentro de las 72 horas desde el ingreso se asoció con una disminución significativa de la mortalidad en pacientes no ventilados ^[28].

Los resultados del ensayo controlado aleatorizado RECOVERY, realizado en Reino Unido, que incluyó 5795 tratados con plasma de convalecientes con altos títulos y 5763 que recibieron tratamiento estándar no evidenció diferencia significativa en la mortalidad a los 28 días, tampoco en los análisis por subgrupos. Una alta proporción de pacientes recibía dexametasona de forma concomitante ^[32].

Tampoco el REMAP-CAP, un ensayo multinacional controlado, realizado en pacientes críticos, pudo demostrar un efecto beneficioso de la administración de plasma de convaleciente ^[33].

Recientemente, se han publicado 4 ensayos clínicos pequeños que mostraron resultados positivos con la administración de plasma de convaleciente. O'Donnell y col. incluyó pacientes con COVID-19 grave y crítico, demostró que la supervivencia a los 28 días fue mayor en los participantes que recibieron plasma ^[34]. El ensayo clínico CAPSID también mostró beneficios del plasma de convaleciente en el subgrupo predefinido de pacientes que fueron tratados con títulos altos de anticuerpos neutralizantes, aunque no hubieron diferencias en los resultados primarios y secundarios entre el grupo de plasma convaleciente y los controles. ^[35] Bar y col informaron que la administración temprana de plasma de convaleciente en pacientes hospitalizados se asoció con una mejoría en la puntuación de gravedad clínica y la mortalidad a los 28 días, principalmente en pacientes seronegativos ^[36]. Por último, un ensayo controlado aleatorizado doble ciego realizado en Estados Unidos, que incluyó 1181 pacientes, demostró una reducción del 54% de las internaciones en el grupo que recibió plasma de forma temprana (FIS menor a 8 días) con altos títulos. ^[37]

En una actualización reciente publicada en el British Medical Journal, la OMS desaconseja el uso de plasma de convaleciente para pacientes con COVID-19, Incluye una recomendación fuerte contra el uso de plasma de convaleciente en pacientes con enfermedad leve-moderada. Sin embargo, posteriormente a la difusión de dichas recomendaciones se publicó un ensayo doble ciego con más de 1000 pacientes con

resultados positivos en el grupo de pacientes con enfermedad leve ^[37,38]. Además, incorpora una recomendación contra su uso en pacientes con enfermedad grave y crítica, excepto en el contexto de un ensayo controlado aleatorio (ECA). Las recomendaciones se basan en la evidencia de 16 ensayos en los que participaron 16 236 pacientes con infección por covid-19 no grave, grave y crítica ^[38]. Sin embargo, estas recomendaciones se basan en poblaciones heterogéneas de pacientes hospitalizados, en varios la administración de plasma fue tardía y se han utilizado plasmas con una cantidad insuficiente de anticuerpos. En el contexto actual de falta de eficacia de varios de los tratamientos con anticuerpos monoclonales frente a la variante Omicron, el suero de personas convalecientes y vacunadas tendría un rol importante, dado que conserva a pesar de las mutaciones una alta capacidad de neutralización según varios estudios ^[69,70].

Por otra parte, la FDA ha limitado el uso de PCC con altos títulos a pacientes inmunosuprimidos confirmados de infección por SARS-CoV-2 ambulatorios u hospitalizados. ^[39]

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda la administración de plasma de convaleciente en pacientes ambulatorios con formas leves o moderadas y factores de riesgo dentro de los 8 días desde inicio de FIS en el caso de no disponibilidad de otros tratamientos. ^[71]

Anticuerpos monoclonales

Existen diversos anticuerpos monoclonales (Bamlanivimab, casirivimab e imdevimab, Sotrovimab, entre otros) dirigidos contra la proteína espiga del SARS-CoV-2, diseñados para bloquear la adhesión y la entrada del virus en las células humanas. Estudios en pacientes con COVID-19 no hospitalizados han demostrado que el tratamiento reduce la carga viral, acorta el tiempo hasta la resolución de los síntomas y reduce significativamente el riesgo de hospitalización o muerte. Se encuentran disponibles en varios países, para el tratamiento temprano de pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado. Su alto costo limita su acceso ^[40-43].

El ensayo Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) ha demostrado que la combinación de anticuerpos en investigación desarrollada por Regeneron reduce el riesgo de muerte cuando se administra a pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que no han generado una respuesta de anticuerpos natural propia ^[44]. Actualmente en el contexto de la nueva variante de preocupación, Omicron que presenta más de 30 mutaciones en la proteína spike, varios de los tratamientos con anticuerpos monoclonales han perdido su eficacia. ^[45]

[Indice](#)

Otros tratamientos

En el ámbito de la provincia de Buenos Aires, aquellos tratamientos que no se encuentren autorizados para su uso en COVID-19 deberán ser utilizados únicamente en el marco de estudios de investigación debidamente registrados, aprobados y éticamente aceptados ^{[9][10]}.

[Indice](#)

Síndromes clínicos COVID-19

Clasificación Institutos Nacionales de Salud (NIH) [59]

LEVE	Temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, disgeusia, cefalea, diarrea/vómitos*, odinofagia, anosmia, mialgias, tos seca, rinitis/congestión nasal. Sin signos de gravedad ni alteraciones radiológicas.
MODERADO	Infiltrados pulmonares o disnea o taquipnea. Sin signos de gravedad. Saturación aire ambiente $\geq 94\%$.
GRAVE	Disnea con frecuencia respiratoria $\geq 30/\text{min}$. Saturación aire ambiente $< 94\%$. Relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (PAFI) < 300 . Infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24 a 48 horas. Deterioro de la conciencia.
CRÍTICO	Insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva). Oxigenoterapia de alto flujo: CAFO ($\text{FIO}_2 > 0.4 / 30 \text{ L min de flujo de oxígeno}$). Shock séptico, falla múltiple de órganos.

Grupos de riesgo [54]

- Diabetes tipo 1 o 2 (insulinodependiente y no insulinodependiente).
- Obesidad grado 2 (índice de masa corporal -IMC- mayor a 35) y grado 3 (IMC mayor a 40).
- Enfermedad cardiovascular crónica: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, valvulopatías, miocardiopatías, hipertensión pulmonar.
- Enfermedad renal crónica (incluidos pacientes en diálisis crónica).
- Enfermedad respiratoria crónica: enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], fibrosis quística, enfermedad intersticial pulmonar, asma grave, bronquiectasias, hipertensión pulmonar, fumador.
- Personas con tuberculosis activa (caso nuevo o recaída, diagnosticados en los últimos 12 meses).
- Enfermedad hepática crónica: hepatitis autoinmune, hepatopatía alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólica, cirrosis
- Enfermedad cerebrovascular.

- Personas que viven con VIH independientemente del recuento de CD4 y niveles de carga viral.
- Pacientes en lista de espera para trasplante de órganos sólidos y trasplantados de órganos sólidos.
- Pacientes oncológicos y oncohematológicos con diagnóstico reciente o enfermedad “ACTIVA” (menos de 1 año desde el diagnóstico; tratamiento actual o haber recibido tratamiento inmunosupresor en los últimos 12 meses; enfermedad en recaída o no controlada).
- Personas con enfermedades autoinmunes y/o tratamientos inmunosupresores, inmunomoduladores o biológicos.
- Personas con discapacidad intelectual y del desarrollo Síndrome de Down.
- Malformaciones congénitas.
- Personas gestantes.

[Indice](#)

Recomendaciones terapéuticas en pacientes adultos

1) Plasma de convaleciente *(Ver algoritmo en página 19)*

Los criterios de **indicación transfusional** serán para pacientes con confirmación de infección mediante laboratorio*, y clasificados en alguno de los siguientes grupos de severidad. Se recomienda la administración temprana de plasma dentro de los 5 días desde FIS ^[8], e idealmente dentro de las 72 horas de internación en aquellos pacientes que requieran ingreso hospitalario. ^[22, 30, 31] En los huéspedes con inmunodeficiencia primaria o secundaria la administración puede ser tanto de forma ambulatoria como durante la internación, independientemente de la FIS.

- Enfermedad por **COVID-19 LEVE**, mayores de 75 años o mayores de 65 años con comorbilidades.
- Enfermedad por **COVID-19 LEVE** en huéspedes con inmunodeficiencia primaria o secundaria.
- Enfermedad por **COVID-19 MODERADA** en pacientes con comorbilidades.
- Enfermedad por **COVID-19 GRAVE sin requerimiento de oxígeno** ($\text{SaO}_2 > 94\%$).

Evaluar **edad, estado de vacunación, comorbilidades y estado inmunológico**. Priorizar pacientes no vacunados o con esquema incompleto y pacientes vacunados con condiciones que afecten la capacidad de montar una adecuada respuesta inmune a la vacuna y/o múltiples comorbilidades.

*Se considerará como excepción, aquel paciente que posea antecedente de contacto estrecho con caso confirmado por laboratorio. En tal caso se deberá proceder a realizar la toma de muestra clínica y podrá autorizarse la entrega de plasma de convaleciente mientras se aguarda el resultado.

Las unidades serán distribuidas en función de la disponibilidad, priorizando aquellas que posean altos títulos, mayores a 1:1600 conforme el método utilizado.

Contraindicaciones

Contraindicación a transfusión (sobrecarga de volumen grave, antecedentes de anafilaxia a productos sanguíneos).

Otra infección concomitante documentada no controlada.

1. Sangrado intracraneal activo.
2. Isquemia miocárdica clínicamente significativa
3. No haber recibido plasma de acuerdo a las normas del RUDPC
4. Estar incluido en un ensayo clínico controlado de utilización de plasma

Dosis sugerida

Cada unidad de plasma de convaleciente distribuida a los Servicios de Hemoterapia tendrá un volumen de entre 200-250 mL. La dosificación de las unidades de plasma de convaleciente dependerá del peso del paciente.

- Peso hasta 70 kg 1 unidad, mayor a 70 kg 2 unidades.
- Puede repetirse la dosis *dentro de las 48 horas* si la clínica del paciente lo requiere.
- El médico tratante podrá decidir si se debe administrar sólo una unidad si el paciente tiene un alto riesgo de sobrecarga circulatoria.

El proceso de transfusión de plasma de convaleciente deberá seguir los lineamientos establecidos en la normativa vigente como cualquier transfusión dentro de la práctica clínica, bajo la estricta supervisión de un médico especialista en hemoterapia.

Detalles de administración

La velocidad de infusión será de 100 a 200 mL/hora, adaptado a las condiciones hemodinámicas del paciente según criterio del médico o del equipo de atención clínica. El pretratamiento para minimizar las reacciones a la transfusión (por ejemplo, paracetamol, difenhidramina) se puede administrar según criterio del médico. Si se desarrolla un evento adverso durante la infusión, la misma puede enlentecer o detenerse según criterio médico, aunque la mayoría de las reacciones al plasma son relativamente menores y la infusión generalmente puede continuar administrándose. Asimismo, la infusión generalmente puede continuar en casos de picazón o urticaria después de haberse pausado la transfusión, administración de antihistamínicos y observación de falta de progresión en los síntomas. Las reacciones alérgicas graves como broncoespasmos o hipotensión, pueden requerir la interrupción de la infusión.

Efectos adversos de la infusión de plasma de convalecientes

Se deben registrar en todos los pacientes los siguientes efectos adversos:

- Reacciones alérgicas a la transfusión
- Reacción anafiláctica
- Fiebre
- Hemólisis
- Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)
- Sobrecarga cardíaca asociada a transfusión (TACO)
- Aumento de la infección mediada por anticuerpos (ADE)

Detención de la infusión de plasma convaleciente

La infusión de plasma convaleciente se deberá detener si se comprobara alguna de las siguientes manifestaciones de anafilaxia, no pudiendo reiniciarse:

- Manifestaciones cutáneas o de las mucosas: urticaria, prurito, enrojecimiento, hinchazón de labios, lengua o úvula.
- Compromiso respiratorio: disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia.
- Disminución de la presión arterial sistólica menor a 90 mmHg o mayor a 30% de disminución desde el inicio, o bien una caída diastólica mayor al 30% desde el inicio.
- Taquicardia con aumento de la frecuencia cardíaca en reposo mayor 130 lpm; o bradicardia menor a 40 lpm que se asocie con mareos, náuseas o sensación de desmayo.
- La aparición rápida de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y calambres pueden ser manifestaciones de anafilaxia y pueden justificar una interrupción inmediata antes de cumplir con los criterios de eventos adversos completos.
- Cualquier otro síntoma o signo que en el buen juicio clínico del médico justifique detener la infusión.

Terapias concomitantes

Los receptores de plasma de convaleciente podrán recibir terapias tales como: tocilizumab, remdesivir, corticoides, etc. ya que no se encuentran documentadas contraindicaciones.

Toda medicación aplicada concomitantemente al plasma de convaleciente deberá ser debidamente registrada e informada.

2) Tocilizumab (Actemra®)

Indicaciones

[\(Ver algoritmo\)](#)

- Enfermedad por **COVID-19 CRÍTICA** confirmada por laboratorio* que incluye:
 1. Deterioro respiratorio progresivo con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, ventilación no invasiva u oxígeno por cánula nasal de alto flujo (CAFO) (> 0,4 FiO₂ / 30 l/min de flujo de oxígeno), o
 2. Disfunción cardiovascular con requerimiento de vasopresores, o
 3. Requerimiento de ECMO.

En estos casos, se debe priorizar a los pacientes con internación reciente (≤ 72 horas) y con rápido escalamiento del soporte respiratorio, sobre todo, si requieren ventilación no invasiva o cánula nasal de alto flujo, a pesar del uso de dexametasona.

- Enfermedad por **COVID-19 GRAVE** confirmada por laboratorio * que incluye:
 1. Requerimiento de oxígeno definida por SaO₂ ≤94%
 2. PCR ≥75 mg / l (Criterio no excluyente en caso de no disponibilidad)

**Se considerará como excepción, aquel paciente que posea antecedente de contacto estrecho con caso confirmado por laboratorio. En tal caso se deberá proceder a realizar la toma de muestra clínica para PCR para SARS-CoV-2 y podrá autorizarse mientras se aguarda el resultado.*

Consideraciones

- En todos los casos, el Tocilizumab debe administrarse en combinación con dexametasona (o un corticosteroide alternativo en una dosis equivalente de dexametasona 6 mg).
- Riesgo de estrongiloidiasis, evaluar iniciar profilaxis en pacientes provenientes de áreas endémicas.
- Pacientes con enfermedad hepática preexistente: deberá evaluarse el riesgo-beneficio en cada caso particular. En general se considera que puede indicarse en pacientes con transaminasas elevadas hasta 4 veces por encima del valor normal. Especial precaución en pacientes con infección HBV crónica activa sin tratamiento antiviral

Contraindicaciones

1. Antecedente de hipersensibilidad al Tocilizumab.
2. Pacientes con expectativa de vida menor <24 horas

Precauciones

1. Pacientes severamente inmunosuprimidos, especialmente aquellos que recibieron terapias con biológicos. Ejemplo antagonistas TNF, antagonistas IL-1R, anticuerpos monoclonales anti-CD20.
2. Aumento de alanino aminotransferasa >5 veces por encima del valor normal.
3. Alto riesgo de perforación tubo digestivo
4. Infecciones graves y activas
5. Recuento de neutrófilos menor de 500 cel/ml
6. Recuento de Plaquetas menor a <50,000 por cel/ml
7. Embarazo
8. Lactancia

Presentación

El Tocilizumab se presenta en viales de:

- 4 ml conteniendo 80 mg de TOCILIZUMAB
- 10 ml conteniendo 200 mg de TOCILIZUMAB
- 20 ml conteniendo 400 mg de TOCILIZUMAB

El concentrado es transparente a opalescente e incoloro a amarillo pálido.

Se conserva refrigerado (2-8°C) y protegido de la luz.

Dosis

Recomendación: dosis única de **8 mg/ kg** vía intravenosa a administrar en **60 minutos**. No superar 800 mg/ kg y usar el peso actual del paciente para el cálculo de dosis ^[57,58].

Comentarios: Si bien el estudio RECOVERY propone 800 mg para pacientes con peso mayor a 90 kg, 600 mg (>65 y ≤90 kg), 400 mg (>40 y ≤ 65 kg) y 8 mg/ kg para ≤40 kg, para evitar supra o infra dosificación en algunos pacientes, se recomienda una dosis de 8 mg/kg con dosis máxima de 800 mg para pacientes con peso ≥ a 100 kg ^[60,61]

Preparación de la solución para la infusión

Preparación de la dilución:

Realizar la preparación idealmente en área limpia en cabina de flujo laminar. De no contar con esta estructura proceder a la preparación en área limpia, con equipo de protección consistente en camisolín impermeable, guantes, barbijo, gafas protectoras y siguiendo técnica aséptica.

- A una bolsa de 100 ml de solución fisiológica 0.9% extraerle el volumen correspondiente a la dosis a agregar de Tocilizumab.
- Agregar lentamente el volumen correspondiente de Tocilizumab (ver tabla 1) y mezclar suavemente invirtiendo la bolsa para evitar la formación de espuma. El volumen final de la solución será siempre 100 ml.
- Descartar remanentes no usados del vial, ya que no contiene conservantes.
- Proteger de la luz la solución diluida.
- La solución preparada es estable refrigerada a 2-8 °C y **protegida de la luz** hasta 24 hs. Si se refrigera, antes de infundir esperar a que retome la temperatura ambiente.

Comentarios:

La solución de Tocilizumab es compatible con bolsas de polipropileno, polietileno, cloruro de polivinilo (PVC) y botellas de vidrio.

Tabla 1

TOCILIZUMAB		FRASCOS DE 4, 10 y 20 ML - CONCENTRACIÓN 20 MG/ML a VOLUMEN FINAL DILUIDO: 100 ML													
PESO (KG)		35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
DOSIS (MG)		280	320	360	400	440	480	520	560	600	640	680	720	760	800
VOLUMEN/ EXTRAER SF (ML)		14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
VOLUMEN/ AGREGAR TOCILIZUMAB (ML)		14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40

SF: solución fisiológica

Administración

- Administrar en infusión intravenosa en **60 minutos**. (100 ml/h)
- Durante la infusión no compartir la misma línea o lumen con otras drogas ya que no hay estudios de compatibilidad en sitio en Y ni en mezclas.

Interacciones medicamentosas

Tratándose de una dosis única de TOCILIZUMAB en el contexto de la neumonía por COVID-19, las interacciones teóricas planteadas anteriormente en pacientes que reciben este tratamiento para la artritis reumatoidea no presentan relevancia clínica. Sin embargo, considerando que IL-6 ha demostrado inhibir la expresión de isoenzimas del CYP 450 incluyendo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 *in vitro*, sería esperable que la acción del Tocilizumab revierta esta inhibición, acelerando el metabolismo de las drogas que utilizan esta vía de eliminación. Esto fue demostrado para drogas como simvastatina y omeprazol, y se infiere que podría afectar a otras, como midazolam o fentanilo, cuya concentración plasmática podría disminuir tras la administración de TOCILIZUMAB. Es recomendable monitorear la respuesta clínica a las drogas que utilizan el metabolismo hepático a través del CYP 450 luego de la administración de TOCILIZUMAB, y eventualmente realizar ajustes de dosis ^[62].

El TOCILIZUMAB puede administrarse concomitantemente con dexametasona u otros corticoides.

Reacciones Adversas

Frecuentes

- Alteraciones de laboratorio: aumento de enzimas hepáticas, probablemente dosis-dependiente. Neutropenia o trombocitopenia son poco frecuentes.
- Aumentos en los parámetros de lípidos tales como colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, y/o colesterol HDL. Se recomienda monitoreo.
- Hipertensión arterial (4-6 %).
- Diarrea, dolor epigástrico.
- Mareos, cefalea.

Serias

- Riesgo de infecciones graves: (p. Ej., Tuberculosis, infecciones bacterianas o micóticas). Mayor frecuencia en pacientes > 65 años.
- Perforación intestinal, pancreatitis; solo en el contexto del uso de Tocilizumab para el tratamiento de enfermedades crónicas.
- Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, han sido reportadas luego de la infusión endovenosa.

Precauciones y advertencias

- Embarazo, lactancia y fertilidad: Tocilizumab no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.
- Los datos disponibles hasta el momento no sugieren que este tratamiento tenga ningún efecto sobre la fertilidad.
- Pacientes con enfermedades neurológicas desmielinizantes preexistentes: han sido reportados casos de enfermedades desmielinizantes con el uso crónico (esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante crónica).

[Indice](#)

Procedimiento para la solicitud de tratamientos indicados en COVID-19

Deberá solicitarse la provisión de plasma de convaleciente o tocilizumab a los profesionales designados por la Dirección Provincial de Hospitales. En el caso de plasma de convaleciente, la aceptación de la indicación y posterior envío dependerá fundamentalmente del stock disponible en el Instituto de Hemoterapia de la Pcia. de Buenos Aires y/o en los hospitales por este autorizados al momento del requerimiento, no sólo por cantidad sino por compatibilidad (respecto del Grupo Rh y Factor del receptor).

El pedido deberá ser realizado mediante el envío del formulario de solicitud de plasma o tocilizumab según corresponda **disponibles en:**

<https://portal-coronavirus.gba.gob.ar/es/efectores-de-salud>,
debidamente suscripto por el médico prescriptor.

Dr. Luis Cantaluppi 11-5866-2386

Dra. Lorena Regairaz 221-534-1788

Instituto de Hemoterapia de La Plata 221-451-0097
direccionalasistencialcrh@gmail.com

La **solicitud de plasma convaleciente** deberá ser enviada por mail o vía telefónica al momento del pedido, y la **original impresa** deberá ser entregada al momento de retiro del hemocomponente. Asimismo, se solicitará por mail o teléfono el **consentimiento informado** debidamente firmado por el paciente para verificar que se haya cumplido con dicho requisito.

Corticoides

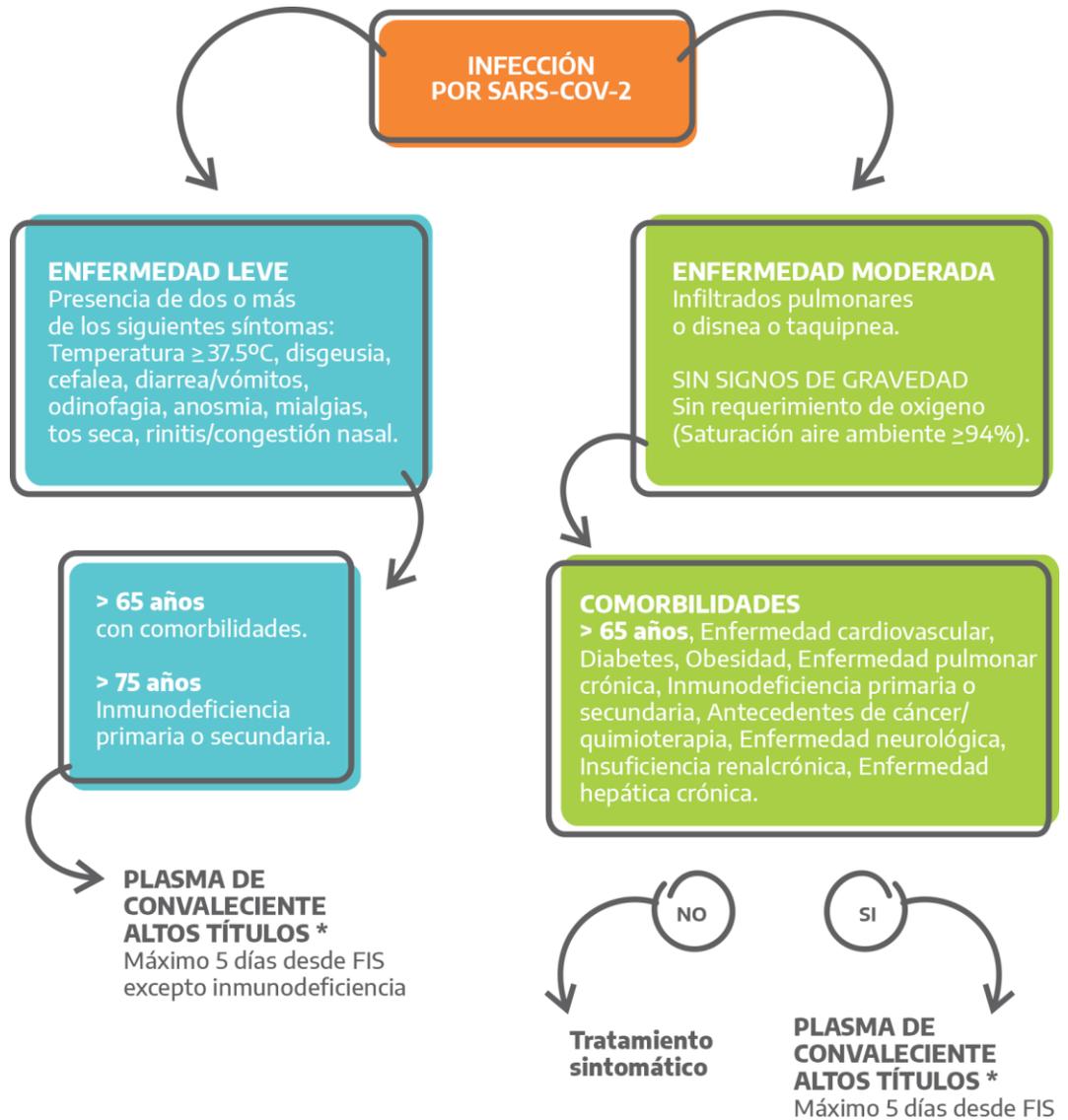
Las recomendaciones para el uso de corticoides en pacientes COVID-19 son:

- Dexametasona 6 mg vía oral o endovenosa por día por 10 días, en pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica invasiva o requerimiento de oxígeno. Alternativas: prednisona 40 mg, metilprednisolona 32 mg o hidrocortisona 160 mg.
- No se recomienda su uso en etapas tempranas de la infección y en pacientes SIN requerimiento de oxigenoterapia, podría asociarse a un mayor riesgo de complicaciones

- En situaciones que pudieran requerir uso de corticoides (por ejemplo, reagudización de EPOC, insuficiencia suprarrenal, shock refractario) se prefiere utilizar dosis bajas por periodos cortos.
- La terapia oral con corticosteroides utilizada antes del diagnóstico de COVID-19 para otra patología subyacente (por ejemplo, insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria, enfermedades reumatológicas) no debería suspenderse excepto que exista otra indicación puntual.

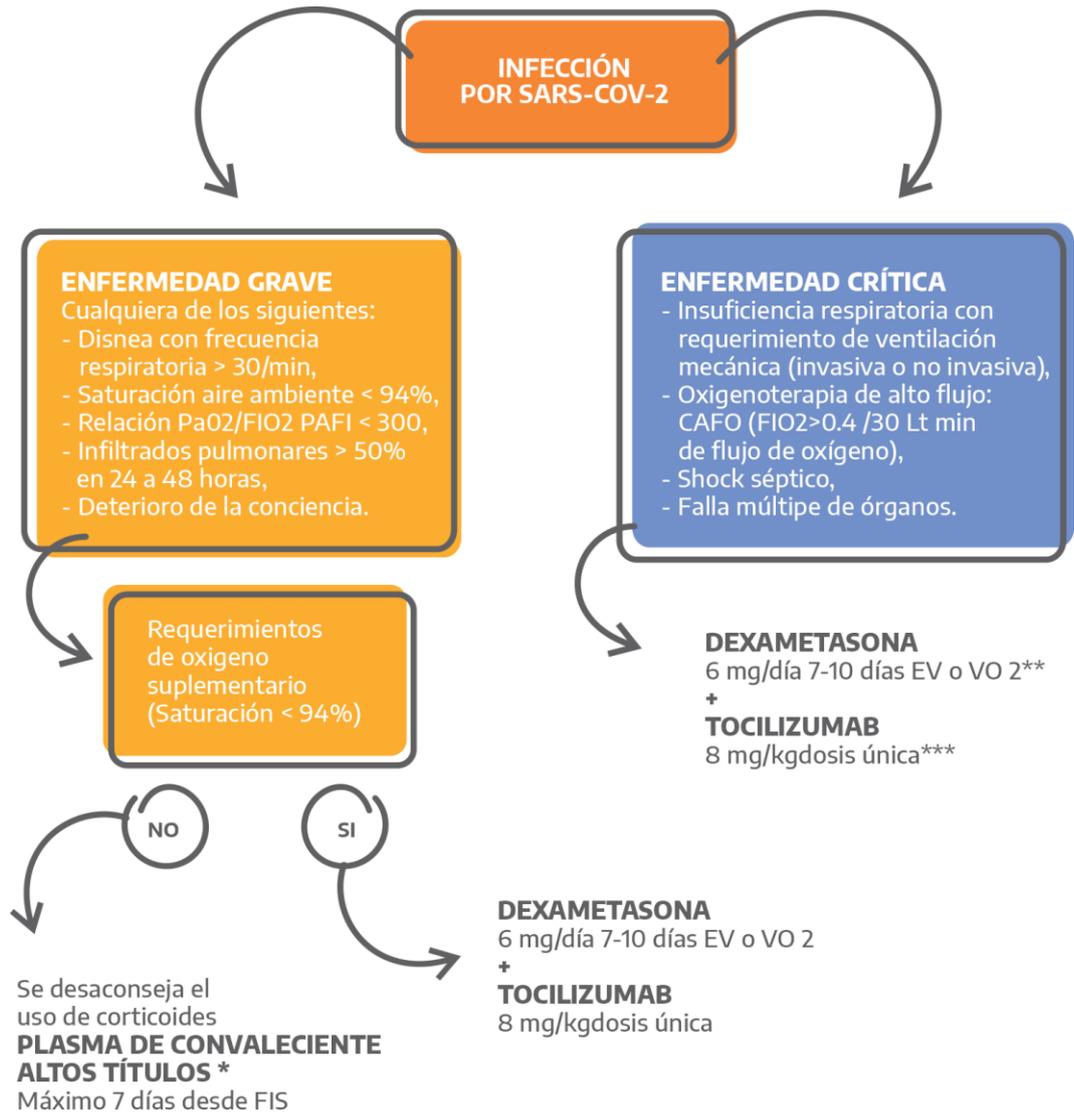
[Indice](#)

Algoritmo de abordaje terapéutico en adultos con infección por SARS-CoV-2



FIS: Fecha de inicio de síntomas.

* Se priorizan las unidades con títulos anticuerpos anti_SARS-CoV-2 ELISA (COVIDAR) \geq de 1:1600



* Se priorizan las unidades con títulos anticuerpos anti_SARS-CoV-2 ELISA (COVIDAR) >= de 1:1800

** Alternativas: Prednisona 40 mg, metilprednisona 32 mg o hidrocortisona 160 mg.

*** Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad al Tocilizumab. Expectativa de vida menor a 24 horas. Precauciones: Severamente inmunosuprimidos. Aumento de alanino amino aminotransferasa >5 veces. Alto riesgo de perforación tubo digestivo. Infecciones graves y activas. Neutrófilos <500 cel/ml. Plaquetas <50,000 cel/ml. Embarazo. Lactancia.

Síndromes clínicos COVID-19 en pediatría

LEVE	Temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, disgeusia, cefalea, diarrea/vómitos*, odinofagia, anosmia, mialgias, tos seca, rinitis/congestión nasal. Sin signos de gravedad ni alteraciones radiológicas
MODERADA	Tos o dificultad para respirar + taquipnea FR Respiraciones por minuto (rpm) evaluados sin llanto ni fiebre: < 2 meses ≥ 60 ; 2–11 meses ≥ 50 ; 1–5 años ≥ 40 ; $\geq 5-10$ años ≥ 30 ; 10-15 años ≥ 25
GRAVE	Niño con tos o dificultad para respirar, más uno de los siguientes: - <i>Cianosis central o Saturación de O₂ $\leq 93\%$</i> - <i>Dificultad respiratoria grave: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica grave o disociación tóraco - abdominal.</i> - <i>Neumonía con compromiso sistémico: rechazo de la alimentación (amamantamiento o beber), depresión del sensorio: letargia, obnubilación, estupor o convulsiones</i> - <i>Taquipnea ≥ 70 en menores de 1 año; ≥ 50 en mayores de 1 año.</i> - <i>P aO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ > 50 mmHg.</i> Adolescente con fiebre o sospecha de infección respiratoria, más 1 de: - <i>FR > 30 respiraciones / min</i> - <i>Dificultad respiratoria severa</i> - <i>Saturación de oxígeno $\leq 93\%$</i> Progresión de los infiltrados pulmonares > 50% dentro de las 24 a 48 horas independiente de la presencia de comorbilidades.
CRÍTICA	<ol style="list-style-type: none">1. Pacientes con requerimientos de soporte ventilatorio independientemente de la presencia de comorbilidad de riesgo2. Shock séptico3. Fallo o Disfunción multiorgánica.

Factores de riesgo en pacientes pediátricos ^[65]

- Edad menor a 3 meses,
- Cardiopatías,
- Enfermedades respiratorias preexistentes (displasia broncopulmonar, asma grave, fibrosis quística, traqueostomía con oxigenoterapia domiciliaria),
- Inmunocomprometidos (VIH/SIDA sin control de la enfermedad, inmunodeficiencias primarias, trasplantados, en tratamiento con quimioterapia en inducción, inmunosupresores o anticuerpos monoclonales),
- Enfermedades neuromusculares,
- Diabetes insulino dependiente,
- Obesidad (Índice Masa corporal >30),
- Menor de 6 meses, RNPT <1500 g al nacer.

[Indice](#)

Consideraciones de uso de tratamientos COVID-19 en pacientes pediátricos

Considerar las siguientes indicaciones terapéuticas especialmente en aquellos niños no elegibles para recibir la vacuna contra el COVID-19 por edad o aquellos no vacunados, o que poseen enfermedades de base o reciben tratamientos que resultan en una pobre respuesta de anticuerpos a la vacunación.

Los tratamientos disponibles en PBA para niños y adolescentes, deben utilizarse siempre con firma de Consentimiento Informado, evaluando individualmente posibles riesgos/beneficios y con seguimiento de seguridad y eficacia.

Plasma de convaleciente

- Enfermedad por **COVID-19 LEVE**. En huéspedes inmunocomprometidos sería razonable la administración de plasma de convaleciente en formas leves, de acuerdo a la consulta previa con el inmunólogo/hematólogo/oncólogo de cabecera.
- Enfermedad por **COVID-19 MODERADA** con comorbilidades.
- Enfermedad por **COVID-19 GRAVE** sin requerimiento de oxígeno ($\text{SaO}_2 > 94\%$) con comorbilidades.

Dosis en pacientes pediátricos

En caso de que la indicación de plasma de convaleciente de COVID-19 sea para niños de menos de 20 kg. de peso, la unidad de plasma a administrar deberá ser pediátrica.

En relación a la dosis, se sugiere la transfusión de 10 ml. de plasma de convaleciente de COVID-19 por kilo, hasta 20 kg. de peso. A partir de los 20 kg. de peso, la dosis a administrar será la de adultos (unidad de plasma convaleciente de COVID-19 de 200 ml.).

Tocilizumab

En conocimiento de la evidencia disponible en adultos que indican un beneficio en mortalidad, y la ausencia de evidencia en niños y adolescentes, considerar el uso de Tocilizumab en las siguientes situaciones:

1. Enfermedad por **COVID-19 CRÍTICA** confirmada por laboratorio
2. Enfermedad por **COVID-19 GRAVE** confirmada con requerimiento de oxígeno definida por $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ y parámetros de inflamación definido por $\text{PCR} \geq 75 \text{ mg / l}$ (Criterio no excluyente en caso de no disponibilidad)^[66]

Dosis en pacientes pediátricos

No existe una dosis establecida de Tocilizumab para el tratamiento de la COVID-19 aguda en niños y adolescentes. Considerando la información del protocolo RECOVERY, así como

la literatura previa sobre el uso de tocilizumab para otras indicaciones, la dosis sugerida depende del peso corporal:

- Lactantes de < 1 año (excluidos del ensayo RECOVERY): dosis de otros usos 12 mg/kg
- < 30 kg: 12 mg/kg
- > 30 kg: 8 mg/kg (máximo 800 mg)

[Indice](#)

Bibliografía

1. Clinical management of COVID-19
<https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>
2. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv*. 2020. [Preprint].
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>.
3. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W et al. (2020) A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>
4. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020 Dec 2:NEJMoa2023184. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub ahead of print. PMID: 33264556; PMCID: PMC7727327.
5. <https://www.who.int/es/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
6. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine.
<https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>
7. Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio. 23 de mayo 2020.
<https://www.paho.org/es/documentos/seguridad-pacientes-con-covid-19-relacion-con-uso-medicamentos-sin-evidencia-cientifica>
8. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-definio-que-tipo-de-pacientes-administrar-el-suero-equino-y-el-plasma-de-recuperados>
9. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044.
10. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR PAXLOVIDTM <https://www.fda.gov/media/155050/download>

11. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
12. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clinical infectious diseases*. 1995; 21(1):150–161.
13. Cheng Y, Wong R, Soo Y, Wong W, Lee C, Ng M, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005; 24(1):44–46.
14. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases*. 2016; 22(9):1554.
15. Fiebre Hemorrágica argentina. Instituto ANLIS Malbran. Disponible en <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001324cnt-fha-tutorial-notificacion-sivila-2012.pdf>
16. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *JAMA*. 2020; e2010044. doi:10.1001/jama.2020.10044
17. Gharbharan, A., Jordans, C.C.E., GeurtsvanKessel, C. et al. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 12, 3189 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23469-2>
18. Agarwal, A., Mukherjee, A., Kumar, G., Chatterjee, P., Bhatnagar, T., and Malhotra, P.; PLACID Trial Collaborators (2020). Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 371, m3939.ii
19. Avendaño-Solá C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, et al. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021; 131(20):e152740. doi:10.1172/JCI152740
20. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, et al. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. *Infez Med*. 2020; 28(3):357-366.
21. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al; PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Nov 24;NEJMoa2031304. doi: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub ahead of print. PMID: 33232588; PMCID: PMC7722692.

22. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Polack FP; Fundación INFANT–COVID-19 Group. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021 Jan 6. doi: 10.1056/NEJMoa2033700. Epub ahead of print. PMID: 33406353
23. Xia X, Li K, Wu L et al. Improved Clinical Symptoms and Mortality on Severe/Critical COVID-19 Patients Utilizing Convalescent Plasma Transfusion. *Blood* blood.2020007079. doi: [publicado online 23 Junio 2020] <https://doi.org/10.1182/blood.2020007079>
24. Liu S., Lin H, Baine I, Wajnberg et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med*. 2020 Nov; 26(11):1708-1713. doi: 10.1038/s41591-020-1088-9. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32934372.
25. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 9490-6.
26. González SE, Regairaz L, Ferrando NS, González Martínez VV, Salazar MR, Estenssoro E. Terapia con plasma de convalecientes en pacientes COVID-19 en la Provincia de Buenos Aires [Convalescent plasma therapy in COVID-19 patients, in the Province of Buenos Aires]. *Medicina (B Aires)*. 2020; 80(5):417-424. Spanish. PMID: 33048783.
27. Salazar MR González SE, Regairaz L, Ferrando NS, González Martínez VV, Carrera Ramos PM, Muñoz L, Pesci SA, Vidal JM, Kreplak N, Estenssoro E (In press). Risk factors for covid-19 mortality: the effect of convalescent plasma administration.
28. González SE, Regairaz, Salazar MR, Ferrando NS, González Martínez VV, Carrera Ramos PM, Pesci SA, Vidal JM, Kreplak N, Estenssoro E. Timing of convalescent plasma administration and 28-day mortality for COVID-19 pneumonia. *Journal of Investigative Medicine* Published Online First: 08 February 2022. doi: 10.1136/jim-2021-002158
29. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95. https://els-jbs-prod.cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp_ft95_6_8.pdf
30. M.J. Joyner, R.E. Carter, J.W. Senefeld, S.A. Klassen, J.R. Mills, P.W. Johnson, E.S. Theel, C.C. Wiggins, K.A. Bruno, A.M. Klompas et al (2021). Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:1015-1027 DOI: 10.1056/NEJMoa203189

31. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality, The American Journal of Pathology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.001>
32. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. medRxiv [Preprint]. Aug 12, 2020. doi: 10.1101/2020.08.12.20169359.
33. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021; 397(10289):2049-2059. doi:10.1016/S0140-6736(21)00897-7
34. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Estcourt LJ, Turgeon AF, et al. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021; 326(17):1690-1702. doi:10.1001/jama.2021.18178 doi: 10.1001/jama.2021.18178.
35. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. J Clin Invest. 2021; 131(13):e150646. doi:10.1172/JCI150646
36. Körper S, Weiss M, Zickler D, et al. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. J Clin Invest. 2021; 131(20):e152264. doi:10.1172/JCI152264
37. Bar KJ, Shaw PA, Choi GH, et al. A randomized controlled study of convalescent plasma for individuals hospitalized with COVID-19 pneumonia [published online ahead of print, 2021 Nov 17]. J Clin Invest. 2021; e155114. doi:10.1172/JCI155114
38. Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, et al. Early Outpatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma [published online ahead of print, 2022 Mar 30]. N Engl J Med. 2022; NEJMoa2119657. doi:10.1056/NEJMoa2119657 medRxiv 2021.12.10.21267485; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.10.21267485>
39. Agarwal A, Rochwerg B, Lamontagne F, Siemieniuk R A, Agoritsas T, Askie L et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19 BMJ 2020; 370 :m3379 doi:10.1136/bmj.m3379
40. <https://www.fda.gov/media/141477/download>
41. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384(3):229-237.

42. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(3):238-251.
43. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF SOTROVIMAB.
<https://www.fda.gov/media/149534/download>
44. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021.06.15.21258542; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>
45. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1233–44.
46. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 324: 782–93.
47. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–47.
48. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2015/Dispo_7858-15.pdf
49. Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context [published online ahead of print, 2021 Apr 27]. *Lancet Respir Med.* 2021; S2213-2600(21)00139-9. doi:10.1016/S2213-2600(21)00139-9
50. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(16):1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
51. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 1637–45
52. Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T, Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic Review and meta-analysis: first update, *Clinical Microbiology and Infection*,
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.019>.

53. Klopfenstein T, Gendrin V, Kadiane- Oussou NJ, Conrozier T, Zayet S. Tocilizumab in COVID-19 pneumonia: Practical proposals based on a narrative review of randomised trials. Rev Med Virol. 2021; e2239. <https://doi.org/10.1002/rmv.2239>
54. NIH Recomendaciones terapéuticas COVID-19. Disponible online en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>
55. Adarsh Bhimraj , Rebecca L. Morgan , Amy Hirsch Shumaker, Valery Lavergne y col. Recomendaciones de la IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) sobre el tratamiento y el manejo de pacientes con COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
56. Saúl P, Chediack V, Sabater L, et al, Comité de Infectología Clínica, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Pautas preliminares para el uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19. RATI. 2021; 38:e781.16072021.
57. Sociedad Argentina de Infectología. Terapia para SARS-CoV-2. 25 de febrero de 2021. Disponible online en <https://www.sadi.org.ar/centros-de-formacion-en-infectologia/itemlist/tag/CORONAVIRUS>
58. WHO recommends life-saving interleukin-6 receptor blockers for COVID-19 and urges producers to join efforts to rapidly increase access <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-who-recommends-life-saving-interleukin-6-receptor-blockers-for-covid-19-and-urges-producers-to-join-efforts-to-rapidly-increase-access>
59. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
60. IBM Micromedex. [citado 8 Mayo 2021]. www.micromedexsolutions.com
61. Gordon AC et al Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:1491-502.
62. Frey N, Grange S, Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. J. Clin. Pharmacol. 50(7), 754–766 (2010).
63. Información del fabricante ACTEMRA- Roche 2015
64. Zhang X and Peck R. Clinical pharmacology of Tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis Expert Rev. Clin. Pharmacol. 4(5), 539–558 (2011)

65. Sanders J, Monogue ML, Jodlowsk TZ. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. JAMA. Published online April 13, 2020.
66. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757–67.
67. Archivos Argentinos de Pediatría 2020; *Suplemento COVID: c33-c41 / c33*. Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID-19.
68. David Fraile Navarro, Britta Tendal and David Tingay, Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Clinical care of children and adolescents with COVID-19: recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Med J Aust* | | doi: 10.5694/mja2.51305
69. Elisabetta Cameroni, Christian Saliba, John E. Bowen et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift bioRxiv 2021.12.12.472269; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472269>.
70. Alexander Wilhelm, Marek Widera, Katharina Grikscheit, Tuna Toptan, Barbara Schenk, Christiane Pallas, Melinda Metzler, Niko Kohmer, Sebastian Hoehl, Fabian A. Helfritz, Timo Wolf, Udo Goetsch, Sandra Ciesek. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies medRxiv 2021.12.07.21267432; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>
71. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-11>
72. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled Phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(12):1407-1418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34480861/>
73. Ali K, Azher T, Baqi M, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35045989>
74. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022; 386(4):305-315. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34937145>

[Indice](#)

**MINISTERIO DE
SALUD**



**GOBIERNO DE LA
PROVINCIA DE
BUENOS
AIRES**

gba.gov.ar

**Dirección de Investigación
y Cooperación Técnica**

Dirección Provincial Escuela de Gobierno
en Salud "Floreal Ferrara"

Subsecretaría de Gestión de la Información,
Educación Permanente y Fiscalización