PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE NEUMONÍA POR COVID-19.
DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE TÓRAX

DOCTOR JUAN JOSE MIGUEZ (JEFE DE DEPARTAMENTO)
DOCTOR GERMAN VILLAVICENCIO VALLEJO
DOCTOR ADOLFO VALENCIA ZAPATA
DOCTOR JORGE OPORTO ROJAS
DOCTOR EDGAR CALDERÓN FERNANDEZ
DOCTOR JOSE URIZACARI TAPIA
ł En memoria de nuestro notable colega y amigo, reconocido neumólogo boliviano
DOCTORA IVONE NINA ORELLANA
DOCTORA MONICA CORNEJO
ELABORADO POR: DOCTOR CARLO MARCELO VERCOSA

LA PAZ, BOLIVIA. AGOSTO DEL 2020.

PROTOCOLO DE NEUMONIA POR COVID-19

DEFINICIÓN DE CASO

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: (1,3,4,5)

- Paciente con clínica compatible (Inicio agudo de: cefalea holocraneana, mialgias, fiebre, diarrea, dispepsia, **disgeusia, anosmia, dolor toráxico, dificultad respiratoria).** (1,2)
- **Prueba PCR-RT (Polimerasa de reacción en cadena en tiempo real) o IgM POSITIVA** para Coronavirus SARS cov-2 (4,7)
- TACAR de tórax o Radiografía de tórax compatible con neumonía por Covid-19 (Típicamente en la Tomografía de Alta Resolución de tórax, se evidencia presencia de **imágenes en vidrio esmerilado de localización inicialmente periférica** que tienden a confluir centralmente y que comprometen ambos pulmones.
  Las imágenes de consolidación con presencia de broncograma aéreo son menos frecuentes y sugieren sobreinfección bacteriana). (7,8)

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS REQUERIDOS

Imagenológicos (7,8)

Por su mayor sensibilidad el examen de elección es la **Tomografía de Tórax de Alta Definición**
Está documentado que la aparición de compromiso pulmonar en el covid-19, en la tomografía de tórax, puede anticiparse a la positividad del PCR-RT y a la seroconversión de la IgM.
Como ya se citó es característica la aparición de imágenes múltiples en **vidrio esmerilado** o deslustrado con **distribución preferentemente periférica o subpleural y/o peribroncovascular.**
Si bien este patrón imagenológico no es específico, las patologías diferenciales que pueden provocar imágenes de características similares son infrecuentes como: BONO/COP, neumonía eosinofílica, NINE. *Por lo tanto, la aparición de estas imágenes en el contexto de una pandemia debe sugerir Neumonía por covid-19, hasta que se demuestre lo contrario.*

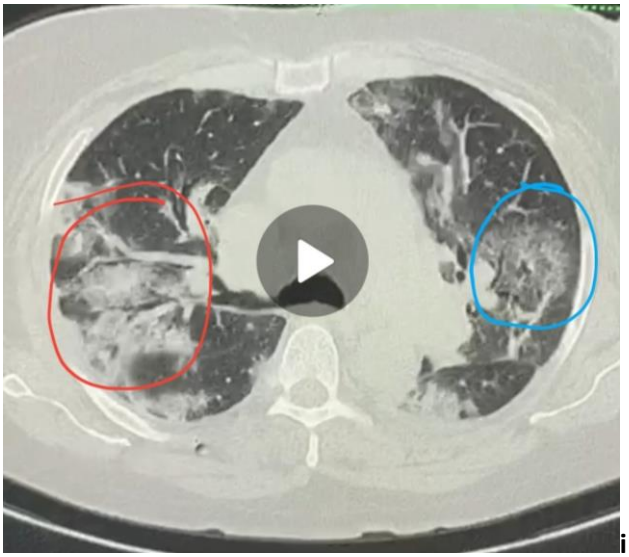


Imagen de archivo: experiencia Departamento Neumología INT:
Paciente de sexo femenino, 72 años, con diagnóstico confirmado de covid-19 por PCR-RT, la Tomografía en ventana pulmonar muestra:
*****en **círculo celeste**: **pulmón izquierdo** imagen en vidrio esmerilado altamente sugerente de neumonía viral por covid-19 y
***** en **círculo rojo: pulmón derecho** imagen de ocupación alveolar con broncograma aéreo o consolidación altamente sugerente de sobreinfección bacteriana.

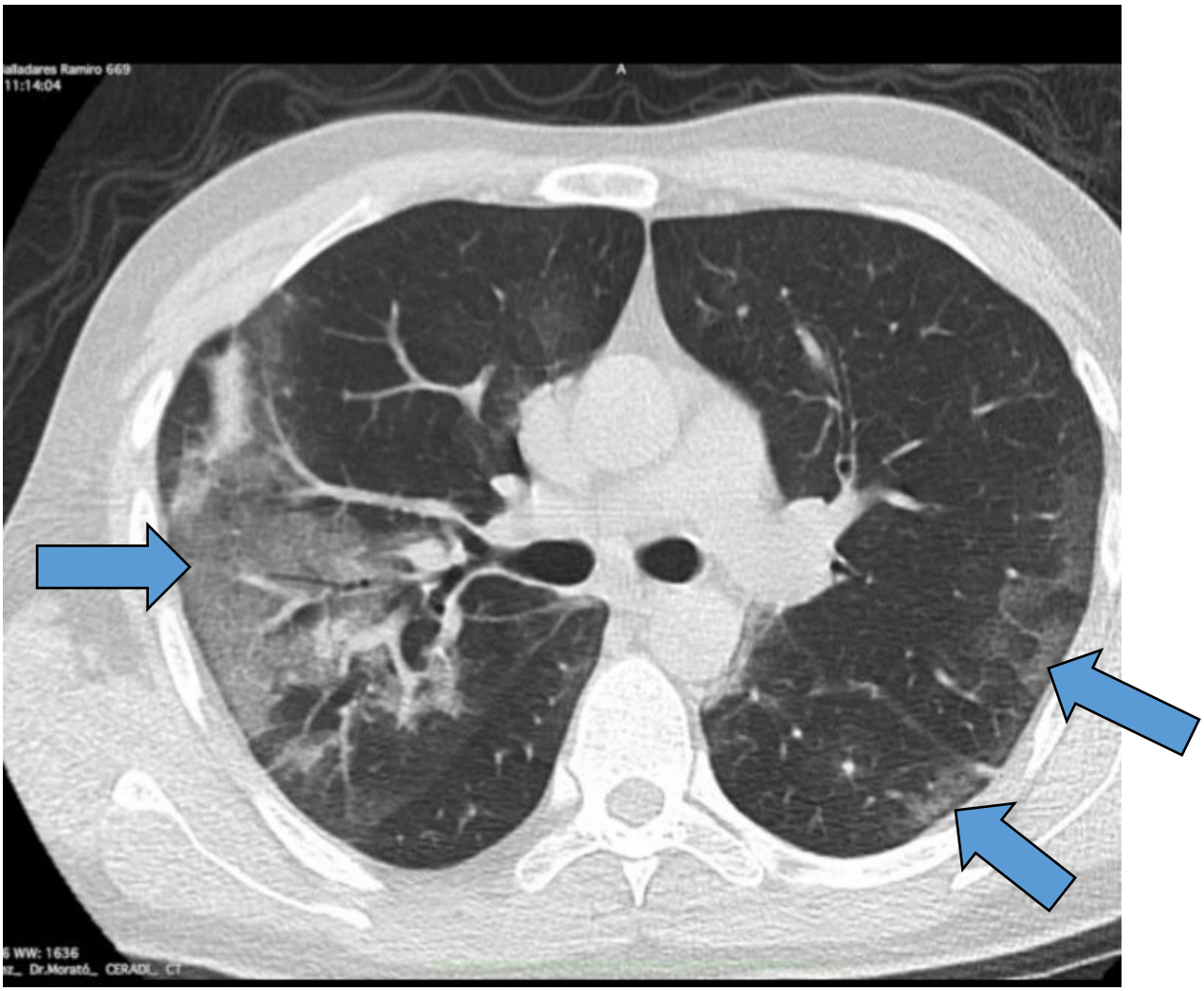
Laboratorios requeridos: (1,4,6,7)

Hemograma completo, plaquetas, NUS, creatinina, electrólitos, calcio, glucemia, AST, ALT, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, TP INR, Dímero D, Proteína C reactiva cuantitativa, Ferritina, deshidrogenasa láctica, Troponina T, Procalcitonina. **Gasometría arterial.**

* **Los exámenes en letra negra,** están destinados a evaluar el medio interno del paciente y el estado funcional de órganos y sistemas.

* Los exámenes en letra roja, están destinados a evaluar el grado de respuesta inflamatoria sistémica, el pronóstico y probabilidad de complicaciones en el paciente con covid-19.

EXAMEN	CONNOTACIÓN O INTERPRETACIÓN
Hemograma	La presencia de leucopenia o linfopenia se correlaciona con un pronóstico adverso vital y funcional pulmonar, un curso más tórpido de la enfermedad, estadía hospitalaria más prolongada y una mayor probabilidad de neumonía con sobreinfección bacteriana y sepsis severa, también con **mayor letalidad por covid-19.**
Dímero D	Su elevación se correlaciona con una mayor respuesta inflamatoria sistémica y fenómenos de HIPERCOAGUBILIDAD en el covid-19: como **Tromboembolia pulmonar**, Accidente vascular cerebral, infarto agudo de miocardio, trombosis distal en extremidades.
Proteína C reactiva cuantitativa (PCR)	Se correlaciona de forma proporcional y directa con el grado de respuesta inflamatoria sistémica y con el desarrollo de TORMENTA DE CITOCINAS. Existe una correlación estrecha entre el valor cuantitativo de la **PCR y la liberación de la Interleucina-6**, que es la que induce su liberación a nivel hepático, citocina que es una de las principales responsables de la hipercoagubilidad, depresión miocárdica, linfopenia y disfunción inmunológica en el paciente con covid-19 complicado.
Ferritina	Su elevación es un predictor de complicaciones y mal pronóstico en el paciente con covid-19 **Se correlaciona linealmente con el desarrollo del SINDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA (Hemocítico macrofágico) EN EL PACIENTE CON COVID-19**
Deshidrogenasa láctica	Se correlaciona con el cambio de metabolismo aeróbico a anaeróbico celular y con una mayor probabilidad de disfunción orgánica múltiple y desenlace adverso en el paciente con covid-19
Troponina T	Su elevación se correlaciona con el desarrollo de **miocarditis,** síndrome coronario agudo o **tromboembolia pulmonar submasiva a masiva** en el paciente con covid-19. Su elevación se correlaciona con un mal pronóstico en el paciente con Tromboembolismo pulmonar.
Procalcitonina	Es infrecuente que patologías virales como el covid-19 produzcan su elevación. Por lo tanto **valores de Procalcitonina por encima del límite superior normal** se correlacionan con una **alta probabilidad de sepsis bacteriana o neumonía bacteriana agregada a la neumonitis viral.**



***** Experiencia del Departamento de Neumología del I.N.T, que muestra las lesiones características en **vidrio "esmerilado"** despulido de **predominio periférico subpleural o peribroncovascular** en la neumonía por covid-19. Imagen de archivo.

<u>TRATAMIENTO</u> (6,10)

Basados en los estudios realizados y en la fisiopatología de la enfermedad, el *tratamiento de la neumonía por el covid-19 tiene tres fundamentos o pilares:*

1. **Disminución de la carga viral.**
2. **Tratamiento antiinflamatorio** destinado a contrarrestar la hiperrespuesta inflamatoria y tormenta de citocinas, que puede ser más dañina que la agresión viral misma, en el paciente con covid-19.
3. **Prevención (tromboprofilaxis) y tratamiento de la hipercoagubilidad**, incluyendo tromboembolia pulmonar, en el paciente con covid-19.

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

IVERMECTINA
AZITROMICINA
REMDESIVIR
AVIFAVIR

TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

AINES.
Corticoides (Dexametazona)
Anticuerpos monoclonales
Tocilizumab, Anakimra

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

ASA
HEPARINAS BAJO PESO MOLECULAR
FIIBRINOLISIS

DISMINUCIÓN DE LA CARGA VIRAL

- **IVERMECTINA (13,14, 15,16,17)**

Ha mostrado disminuir la carga viral, la probabilidad de progresión, requerimiento de Terapia intensiva y la probabilidad de mortalidad.(14,15)
Debe usarse con precaución en pacientes que padecen patología neurológica y hepática, está contraindicado su uso en el embarazo y en pacientes con hepatopatía con valores de transaminasas ≥ 5 veces el límite superior normal o actividad de protrombina ≤ 40%.
La dosis recomendada es de 200 µg/kg/día, por vía oral, durante 3 días consecutivos
o lo que es similar: un comprimido de 6 mg por cada 30 Kg de peso.

- **AZITROMICINA (MACRÓLIDOS) (10,11,12,13)**

La utilización de azitromicina en el contexto de neumonía por covid-19, tiene múltiples propósitos:
1.- *Tratamiento de sobreinfección bacteriana* agregada a la neumonía viral por el covid-19.
2.- Efecto ANTIINFLAMATORIO, mediado por la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión endotelial como V-CAM e inhibición de la formación del inflamosoma en el acoplamiento de la subunidad NLR con la ASC.
3.- *Inhibición de la síntesis proteica viral a nivel ribosómico*, dado que el virus utiliza nuestra propia maquinaria celular para su replicación. Esta inhibición requiere dosis más altas de azitromicina
La dosis usual recomendada es de 15 mg/kg/dia o 1 gramo de azitromicina divida en dos tomas, vía oral, cada 24 horas por un periodo de 7 a 10 días.
Su uso está restringido en pacientes con hepatopatía y se ha documentado efectos teratogénicos de su uso durante el embarazo (malformaciones cardiacas y urogenitales).

- **LOPINAVIR-RITONAVIR (Kaletra) (6,10)**

Varios estudios efectuados NO han mostrado beneficio alguno de este tratamiento, en pacientes con neumonía por covid-19 o covid-19 complicado.
Por lo que NO se recomienda su uso.

- **HIDROXICLOROQUINA (11,12,13)**

Los resultados han sido controvertidos, con ensayos que mostraban efectividad y otros de mayor magnitud que no mostraron beneficio en el tratamiento de pacientes.
El *escándalo del Lancet Gate,* con un estudio multicéntrico, que pretendió defenestrar el uso de la hidroxicloroquina y que resulto haber sido producto de un fraude científico escandaloso y manipulación malintencionada y voluntaria de miles de datos, ha provocado aún más controversia sobre el uso de este fármaco. Dado que AZITROMICINA es usada en la mayoría de los protocolos y que INTERACTUA CON HIDROXICLOROQUINA PROLONGANDO EL INTERVALO Q-T ELECTROCARDIOGRÁFICO Y PREDISPONIENDO A ARRITMIAS VENTRICULARES GRAVES, ya NO se considera Hidroxicloroquina de elección frente a otros fármacos como Ivermectina, Azitromicina y Remdesivir con mejor actividad.

- **REMEDESIVIR (6,18,19)**
  Se trata de un nuevo análogo nucleótido que actúa inhibiendo la actividad de la RNA polimerasa viral. Se utilizó previamente en el tratamiento de la enfermedad de Marburgo y del Ebola.
  Su administración requiere supervisión médica y de enfermería, pudiendo producir durante su administración (endovenosa): hipotensión, náuseas, diaforesis profusa o tremor.
  Su administración requiere un control estricto y seriado de la función renal, hepática y glucemia, dada la posibilidad de producir en algunos pacientes, insuficiencia renal aguda (3.3%), hepatitis medicamentosa (3.8%), hiperglucemia (2.2%).

Su uso está contraindicado en pacientes con:
Elevación de transaminasas en rango ≥ 5 veces el límite superior normal, o insuficiencia renal con un clearance de creatinina ≤ a 30 ml/min. No existen datos sobre su seguridad en el embarazo.

Su uso está indicado para las formas "severas" de Covid-19:

1.- Neumonía a foco múltiple, con compromiso parenquimatoso extenso mayor al 40%
2.- Dos o más marcadores de riesgo: elevación de Proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, ferritina, Troponina, Dímero D o disminución de linfocitos (linfopenia).
3.- Hipoxemia franca (saturación basal de oxígeno ≤ 80% en la altura, o < 90% cerca de la costa).

Ha demostrado en ensayos clínicos, disminuir el tiempo de recuperación y la mortalidad por covid.
Remdesivir se usa bajo el siguiente protocolo:
Primer día: 200 mg. en infusión endovenosa lenta (durante dos horas), luego:
Días segundo al quinto: 100 mg. en infusión endovenosa lenta (en una hora), cada 24 horas, hasta completar 5 días de tratamiento.

FÁRMACO	DOSIS	PRECAUSIONES
IVERMECTINA	200 µg/kg/día, vía oral, por 3 días consecutivos 1 comprimido de 6 mg, por cada 30 Kg de peso, Vía oral, cada 24 horas, por espacio de 3 días.	Compromiso neurológico **Hepatopatías agudas o crónicas**
AZITROMICINA	15 mg/kg/día, vía oral, x 7-10 días Usual: 500 mg V.O cada 12 horas x 7-10 días.	Hepatopatías Prolongación Q-T en ECG Cardiopatía estructural grave
HIDROXI-CLOROQUINA	400 mg. V.O (primera dosis) y luego 200 mg. V.O cada 12 horas x 5 dias	**Evitar uso conjunto con azitromicina o Levofloxacina** Prolongación Q-T en ECG Arritmias ventriculares Retinopatía
REMDESIVIR	200 mg. E.V. (infundir en dos horas): 1er día 100 mg. E.V (infundir en una hora): 2° al 5° día	Hepatitis **Insuficiencia renal aguda** **Hipotensión arterial** Hiperglucemia

TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

CORTICOIDES (5, 6,20,21,22)

Son fundamentales para contener la **hiperrespuesta inflamatoria** y la **TORMENTA DE CITOCINAS** asociada a las formas complicadas moderadas y graves del Covid-19. (6,22,25)
Han mostrado disminuir la mortalidad y requerimiento de apoyo intensivo en pacientes con neumonía moderada y grave, no habiéndose demostrado el mismo efecto favorable en cuadro leves. Se recomienda el uso de glucocorticoides puros como Dexametazona o Betametazona.
La dosis que usó el protocolo del **estudio ingles Recovery (20)** fue: Dexametazona 6 mg.
Cada 24 horas x 10 días consecutivos, sin embargo, en nuestro medio es complicada esta dosificación, pues las ampollas vienen de 4 y 8 mg.

Dosis: 8 mg. de Dexametazona o Betametazona E.V. cada 24 horas: 7.00 o 8.00 am.
por 5 a 10 días

***** En pacientes en estado crítico, como **rescate de pacientes** que presentan un **deterioro súbito o acelerado de la función respiratoria** y en pacientes con **Síndrome de activación Macrofágico** (caracterizado por un curso clínico agresivo, fulminante con compromiso multisistémico y elevación notable de la ferritina sérica); se recomienda el uso de **Metilprednisona 40 a 80 mg. endovenosa, dosis inicial y cada 24 horas**, un periodo mínimo de 5 días, con "descalación gradual de la dosis".
La suspensión brusca de corticoides se ha asociado en algunos pacientes a exacerbación de la hiperrespuesta inflamatoria. (6,22)

ANTICUERPOS MONOCLONALES

1. **TOCILIZUMAB: (22,23,24,25).** Es un *anticuerpo monoclonal* ***dirigido contra la Interleucina-6,*** *citocina* que juega un papel fundamental en la tormenta inflamatoria, la disfunción miocárdica y la hipercoagubilidad en pacientes con covid-19
   Se recomienda su uso en pacientes con neumonía severa y covid-19, que no hayan tenido respuesta óptima al tratamiento corticoide y en quienes se haya descartado la coexistencia de infección bacteriana sistémica.
   Un patrón laboratorial, con elevación marcada de la Proteína c reactiva cuantitativa con cifras bajas de Procalcitonina es el que aparece en los pacientes candidatos a Tocilizumab. *Una elevación de la cifra de Procalcitonina obliga a considerar la presencia de infección bacteriana sistémica y evitar el uso de Tocilizumab por el riesgo de precipitar o agravar un choque séptico de causa bacteriana*
   Se recomienda una dosis de TOCILIZUMAB de 60 mg EV en infusión lenta en adultos o de 8 mg/kg.
2. **ANAKIMRA: (22,26).** Es un *anticuerpo monoclonal dirigido contra la Interleucina-1, su* ***uso se recomienda específicamente*** *en* ***pacientes con covid-19 que desarrollan síndrome de activación macrofágico.***
   Se debe sospechar el mencionado síndrome en pacientes con covid-19 y:

- *Deterioro acelerado de función respiratoria con progresión rápida de compromiso pulmonar parenquimatoso y/o compromiso multisistémico acelerado con SINDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA*
- ***Elevación marcada de la ferritina sérica** y/o linfopenia o anemia aguda no explicable por otras causas*

Tratamiento tromboprofiláctico y anticoagulante (28,29,31)

Las *autopsias* efectuadas en Italia y New Orleans USA en pacientes fallecidos por covid-19, confirmaron el **TROMBOEMBOLISMO PULMONAR** como **causa fundamental de muerte. (27)**
La hiperrespuesta inflamatoria, tormenta de citocinas y específicamente la liberación masiva de Interleucina-6, **PRODUCEN UN ESTADO DE HIPERCOAGUBILIDAD EN EL COVID-19.**
También se ha documentado la presencia de **síndrome antifosfolipídico** *en pacientes con covid-19 y neumonía moderada o grave (32)*
Por lo tanto, se recomienda el *uso preventivo o profiláctico de Heparinas de bajo peso molecular* como: **Enoxiparina** entre 40 a 60 mg/día por vía SUBCUTÁNEA cada 24 horas, o **Bemiparina** entre 3.500 a 5000 UI, vía subcutánea, día.
Se debe sospechar la presencia de TROMBOEMBOLIA PULMONAR (30,31)
En pacientes con covid-19 que presentan:

- **inicio súbito de dificultad respiratoria**
- **descompensación simultanea cardiopulmonar** o
- **deterioro acelerado de la función respiratoria o caída brusca y no explicable por otras causas de la saturación de oxígeno**

En este contexto, se recomienda iniciar tratamiento con Enoxiparina 1mg/kg/cada 12 horas por vía subcutánea. Si se sospecha **TEP masiva**, se debe considerar el uso de **TROMBOLISIS** con Alteplasa o Tenecteplasa de acuerdo a protocolos ya establecidos. En el caso de Tenecteplasa 25 mg inmediatamente y 25 mg a los 15 minutos o 50 mg en administración lenta.
Si bien el Gold Standard para su confirmación es la Angiotomografía pulmonar, no siempre es viable su realización inmediata, además el *traslado del paciente a otro centro para su realización en estado crítico puede ser altamente riesgoso para su vida*, por lo tanto, los tres parámetros clínicos previamente descritos, sumado a dos o más de los siguientes criterios, conforma el diagnóstico de EMBOLIA PULMONAR: (28,30,31)

- Cifra elevada de Dímero D
- Presencia de imágenes de dilatación del tronco de la arteria pulmonar o sus ramas, desproporcionada en relación al grado de afectación parenquimatosa; oligohemia o hiperdensidades triangulares subpleurales (correspondientes a imágenes de infarto pulmonar)
- Signos de sobrecarga aguda ventricular derecha en ECG como los signos de Mc Winn White (S1Q3T3), o cambio de polaridad con onda T negativa y simétrica en derivaciones V1, V2, V3; o hipokinesia apical del ventrículo derecho y/o desplazamiento paradójico del septo ventricular en una ecocardiografía de urgencia.

TRATAMIENTO DE LA SOBREINFECCIÓN BACTERIANA DE LA NEUMONIA VIRAL POR COVID

Se ha documentado ampliamente la posibilidad de sobreinfección bacteriana en pacientes con Neumonía vírica por covid-19. **(33)**

Debe sospecharse sobreinfección bacteriana en: (3,6,33)

- Pacientes que desarrollan deterioro clínico y progresión imagenológica, luego de un curso inicialmente favorable,
- Pacientes con neumonía por covid-19, complicados con choque séptico y síndrome de disfunción multiorgánica.
- Pacientes con curso tórpido, acompañado de leucocitosis significativa o leucopenia, y **elevación de Procalcitonina sérica**
- Pacientes que muestran en sus estudios Imagenológicos como la TACAR de tórax un área de *consolidación extensa* o *múltiples áreas con broncograma aéreo*, *abscedación* o *cavitación*; más aún si a estos cambios Imagenológicos, acompaña una elevación de la Procalcitonina sérica.

Se ha documentado sobre todo **SOBREINFECCIÓN BACTERIANA** por: **Neumococo, Staphylococo aureus, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, Klebsiella pneumoniae, Pseudomona aeruginosa, Acynetobacter baudani y MICÓTICA** por hongos como Cándida tanto albicans como no albicans. (1,3,33).

Dada la frecuencia con que se produce sobreinfección bacteriana en pacientes con con neumonía moderada o severa (grave) por covid-19, se recomienda efectuar tratamiento profiláctico antibacteriano. En base a los hallazgos bacteriológicos descritos se recomienda el uso de: (6,33)

ANTIBIOTICO RECOMENDADO	DOSIS DIARIA, INTERVALO Y TIEMPO	PRECAUCIÓN
Ceftriaxona o Ceftazidima + azitromicina	Ceftriaxona 1 g EV. cada 12 h. o Ceftazidima 1 g EV cada 6 horas + Azitromicina 500 mg VO cada 12 h. o 24 horas X 10 días	Hepatitis aguda o crónica Alergia a Betalactámicos Prolongación QT en ECG Disbacteriosis.
Levofloxacina más Amikacina	Levofloxacina 750 mg EV o VO cada 24 h x 10 a 14 días Amikacina 15 mg/kg/día(dosis única diaria) x 7-10 días.	Insuficiencia renal aguda o crónica. Síndrome convulsivo. Hipoacusia QT en ECG: prolongado
Imepenem + Vancomicina	Imepenem 500 mg EV cada 6-8 horas Vancomicina 30 mg/kg/día fraccionada cada 12 horas (*infundir en un mínimo de 60 minutos*) x 10 días	Síndrome convulsivo Insuficiencia renal aguda o crónica. S. hombre rojo Colitis pseudomembranosa
Piperacilina Tazobactam	4,5 g EV cada 6-8 horas x 10 días Administrar en un mínimo de 30 minutos	Alergia Betalactámicos Dermatitis, S Stevens Johnson, NET Trombocitopenia, Hemólisis, Hepatitis.

OXIGENOTERAPIA Y APOYO VENTILATORIO (34)

Se recomienda administrar la cantidad necesaria para mantener una saturación mínima de oxígeno de 85%, con incremento y titulación progresiva. Flujos de oxígeno superiores a 5 litros/minuto generalmente requieren máscara de oxígeno.

La incapacidad de alcanzar una Saturación mínima de oxígeno de 85% con un flujo de 10 litros/minuto es una clara indicación de la necesidad de Transferencia y manejo ventilatorio por la Unidad de Terapia Intensiva.

Se puede considerar el uso, de tener el equipamiento disponible de: Oxígeno de alto flujo, lo que requiere manómetros y dispositivos específicos; o de ventilación no invasiva (VNI): BIPAP; CPAP, Presión de soporte, con uso de circuitos cerrados y máscaras bien ajustadas o cascos diseñados para ventilación no invasiva, que eviten el escape de aerosoles.

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

1. **Terapia con plasma de pacientes convalecientes (35,6)**

El *uso de plasma de pacientes convalecientes en estudios ha mostrado resultados contradictorios y no concluyentes sobre su utilidad o beneficio*, un probable problema de estos estudios ha sido su utilización en pacientes con neumonía por covid-19 con enfermedad avanzada y de forma tardía. ***Su mecanismo de acción sustenta, que debe utilizarse de forma precoz en la primera fase de la enfermedad o inicio de la segunda fase o subfase IIa.***

2. **Acetilcisteína**

Dosis altas de acetilcisteína en torno a 1200 mg/cada 24 horas podrían ser útiles para disminuir las complicaciones y secuelas pulmonares en pacientes que cursan con neumonía moderada y severa por covid-19. Su administración se asoció a menor daño oxidativo, una atenuación de la respuesta inflamatoria evaluada por medición de la Proteína C reactiva cuantitativa y menor número de pacientes que progresaron a ARDS, de forma estadísticamente significativa. (36,37)

3. **Vitamina D3**

La vitamina D3 juega un rol central en la respuesta inmune celular contra los virus.

Un estudio demostró que la deficiencia de vitamina D3 en pacientes con neumonía por covid-19 se asoció a una peor evolución y pronóstico, y que su suplementación podría asociarse a un mejor pronóstico y desenlace (outcome). (38,40). Otro estudio mostró que las personas con niveles deficientes de vitamina D3 tienen mayor probabilidad de adquirir la infección por el coronavirus SARS cov-2. (39).

4. **FAVIPIRAVIR (AVIFAVIR) (41,42)**

Se trata de un nuevo antiviral, *derivado del fármaco antituberculoso "pirazinamida",* Favipiravir tiene como mecanismo de acción la inhibición de la RNA polimerasa viral, mostró efectividad en el tratamiento del virus del Ebola.(43) Un ensayo clínico efectuado en Rusia, demostró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad y de la probabilidad de desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda grave con requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, en pacientes con neumonía por covid-19 (41).

BIBLIOGRAFÍA

1. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China Dawei Wang, MD1; Bo Hu, MD1; Chang Hu, MD1; et alFangfang Zhu, MD1; Xing Liu, MD1; Jing Zhang, MD1; Binbin Wang, MD1; Hui Xiang, MD1; Zhenshun Cheng, MD2; Yong Xiong, MD3; Yan Zhao, MD4; Yirong Li, MD5; Xinghuan Wang, MD6; Zhiyong Peng, JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
2. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.
3. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-
4. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al JAMA 2020;323:1574-1581.
5. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al; the Northwell COVID-19 Research Consortium. JAMA. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
6. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. W. Joost Wiersinga, MD, PhD; Andrew Rhodes, MD, PhD; Allen C. Cheng, MD, PhD; Sharon J. Peacock, PhD; Hallie C. Prescott, MD, MSc. JAMA. 2020; 324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839
7. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. JAMA. Published online May 6, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259
8. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Radiology. 2020;295(3):200463. doi:10.1148/radiol.2020200463
9. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, et al. Radiology 2019 March 27
10. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next?. Scavone C, Brusco S, Bertini M, et al. Br J Pharmacol. Published online April 24, 2020. doi:10.1111/bph.15072
11. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Int J Antimicrob Agents 2020 March 20
12. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. JAMA. 2020;323(24):2493-2502. doi:10.1001/jama.2020.8630
13. Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. New microbes and new infections. 2020;35:100684.[9ddb381558b5eee41a2f892225269dd4d2b3fea1

14. **ICON** (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19. Juliana Cepelowicz Rajter, Michael Sherman, Naaz Fatteh, Fabio Vogel, Jamie Sacks, Jean-Jacques Rajter doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461
15. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients in Bangladesh. Abu Taiub Mohammed Mohiuddin Chowdhury, First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University. June 16, 2020. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04434144. **DOI:** 10.21203/rs.3.rs-38896/v1
16. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. Changjie Lv 1, Wenkai Liu 1, Bin Wang 1, Ruyi Dang 1, Li Qiu 1, Juan Ren 1, Chuanqi Yan 1, Zengqi Yang 2, Xinglong Wang. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.09.010
17. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment. Angela Patrì 1, Gabriella Fabbrocini. J Am Acad Dermatol. 2020 Jun;82(6): e221. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.017. Epub 2020 Apr 10
18. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. N Engl J Med. Published online May 27, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2015301
19. Remdesivir for the treatment of COVID-19: preliminary report. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. N Engl J Med. Published online May 22, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764
20. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report Peter Horby, Wei Shen Lim, Jonathan Emberson,Marion Mafham, Jennifer Bell, Louise Linsell, Natalie Staplin, Christopher Brightling, Andrew Ustianowski, Einas Elmahi, Benjamin Prudon, Christopher Green, Timothy Felton, David Chadwick, Kanchan Rege, et all., **RECOVERY Collaborative Group**. doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273
21. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. 16. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, et al. medRxiv. Published online June 22, 2020. doi:10.1101/2020.06.22.20137273:24
22. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. Lancet 2020;395:1033-1034.
23. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. Alzghari SK, Acuña VS. J Clin Virol. 2020;127:104380. doi:10.1016/j.jcv.2020.104380
24. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun,Dongsheng Wang, Binqing Fu, Yonggang Zhou, Xiaohu Zheng, Yun Yang, Xiuyong Li, Xiaohua Zhang, Aijun Pan, and Haiming Wei. PNAS May 19, 2020 117 (20) 10970-10975; April 29, 2020 https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117
25. Association of Interleukin 6 Immunotherapy With Lymphocyte Counts Among Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Pierre Francois Laterre, MD; Bruno François, MD; Christine Collienne, MD; Philippe Hantson, MD, PhD; Robin Jeannet, PhD; Kenneth E. Remy, MD; Richard S. Hotchkiss, MD. is active quiz JAMA Netw Open. 2020; 3(7):e2016485. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16485.

26. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Thomas Huet, MD. Hélène Beaussier, Pharm D Olivier Voisin, MD. Stéphane Jouveshomme, MD Gaëlle Dauriat, MD. Isabelle Lazareth, MD et al. Lancet, 2, ISSUE 7: E393-E400. May 29, 2020.DOI: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)3164-8
27. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. Sharon E Fox, MD. Aibek Akmatbekov, MD. Jack L Harbert, Guang Li, MSJ Quincy Brown, PhD. Prof Richard S Vander Heide, MD. Lancet, 8; ISSUE 7: 681-686, July 01, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5
28. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Tang N, Li D, Wang X, Sun. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
29. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Lancet Haematol. 2020;7(6):e438-e440. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9
30. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Thromb Res. 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
31. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810
32. Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Morayma Reyes Gil, MD, PhD1; Mohammad Barouqa, MD1; James Szymanski, MD1; et alJesus D. Gonzalez-Lugo, MD2; Shafia Rahman, MD2; Henny H. Billett, MD2,3JAMA Netw Open. 2020;3(8):e2017539. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.1753
33. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing Timothy M Rawson, Luke S P Moore, Nina Zhu, Nishanthy Ranganathan, Keira Skolimowska, Mark Gilchrist, Giovanni Satta, Graham Cooke, Alison Holmes. Clinical Infectious Diseases, ciaa530, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530
34. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. 29. Ñamendys-Silva SA. Lancet Respir Med 2020;8(4):e18-e18.
35. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. 30. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. JAMA. Published online June 3, 2020. doi:10.1001/jama.2020
36. Nueva alternativa para el tratamiento para covid-19 en Ecuador. Ojeda, Cedillo, Leon. InterAmerican Journal of Medicine and Health 3:1-10. 2020. DOI:10.31005/iajmh.v3i0.82
37. Postulated Adjuvant Therapeutic Strategies for COVID-19. Anderson O. Ferreira ,Hudson C. PoloniniOrc. Eli C. F. Dijkers. Fagron Lichtenauerlaan 182, 3062 Rotterdam, The Netherlands. J. Pers. Med. 2020, 10(3), 80; https://doi.org/10.3390/jpm10030080
38. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). Alipio M, Available at SSRN 3571484. (2020).
39. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. Nutrients. 2020; 12(5): 1359.
40. Optimisation of vitamin D status for enhanced Immuno-protection against Covid-19. 40. McCartney DM, Byrne DG. Ir Med J. 2020; 113(4): 58.

41. Лекарственная форма. таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Состав1 таблетка содержит: действующее вещество: фавипиравир 200,0 мг; вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 102, кроскармеллоза натрия, повидон К-30, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный; плёночная оболочка опадрай II 85F38183 жёлтый: поливиниловый спирт, макрогол, краситель железа оксид жёлтый, тальк, титана диоксид. Подробнее на Medum.ru: https://medum.ru/avifavir
42. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. Du YX, Chen XP. Clinical Pharmacology and Therapeutics. April 2020. doi:10.1002/cpt.1844. PMID 32246834.
43. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea". 42. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, et al. PLOS Medicine. 2016,13 (3): e1001967. doi: 10.1371/journal.pmed.1001967. PMC 4773183. PMID 26930627.