



COVID-19: TRATAMIENTO ESPECÍFICO EXPERIMENTAL EN EL EMBARAZO.

Márquez Daniel^{1*}, Pérez Wulff Juan^{2*}, Carvajal Ana^{3*}, Lugo Carlos^{4*}, De Vita Susana^{5*}, Veroes Jesús^{6*}, Cortés Rafael^{7*}, Di Muro Jonel^{8*}, Araujo Kenny^{9*}.

¹Subsecretario Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. ²Vicepresidente Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. ³Especialista en Infectología. ⁴Vicepresidente Junta Electoral Permanente Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. ⁵Secretaria Junta Electoral Permanente Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. ⁶Secretario FUNDASOG Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. ⁷Vocal FUNDASOG Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. ⁸Presidente Seccional Nororiental Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. ⁹Miembro Titular Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

Fecha actualización: 24/03/2020

El presente protocolo constituye una propuesta terapéutica destinada al manejo de la infección por COVID-19 en población obstétrica y está sujeto a modificaciones en función de nuevas evidencias científicas y disponibilidad de fármacos. Se sustenta en la condición de riesgo/beneficio en la embarazada, con base en la clasificación farmacológica de la FDA.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO RECOMENDADO:

1. Caso sospechoso y/o caso confirmado de embarazada sin comorbilidad ni infiltrados radiológicos:
 - Tratamiento sintomático y aislamiento. Valorar vigilancia domiciliaria.
 - En caso de empeoramiento (disnea, fiebre prolongada), acudir a urgencias para reevaluación y conducta.
 - Evaluación de infiltrados radiológicos en lo posible por TAC de tórax (con protección abdominal).
2. Caso confirmado de embarazada sintomática y/o comorbilidad (HTA, cardiopatía, DM, patología renal, inmunosupresión grave, colagenopatía), pero SIN infiltrados radiológicos y tiempo de evolución < 7 días:
 - Hidroxicloroquina*: 400mg/12h día 1, seguido de 200mg/12h VO por 7-10 días o Cloroquina*: 300 mg BID VO por 10 a 14 días.
 - Seguimiento ambulatorio por Atención Primaria. Contacto telefónico cada 48 hr.
 - Instrucciones específicas sobre síntomas de alarma que ameriten acudir a urgencias.
3. Caso confirmado de embarazada CON infiltrados radiológicos independientemente de los factores de riesgo:
 - Ingreso hospitalario.
 - Controles paraclínicos seriados (incluyendo proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D, troponina I, transaminasas) y radiológicos en función de gravedad, situación general y pronóstico, cada 48 h. Solicitar serología para HIV.
 - Valoración por Cuidados Intensivos SI PROCEDE.

- Tratamiento específico: Hidroxicloroquina*: 400mg/12h día 1, seguido de 200mg/8-12h VO por 10-14 días o Cloroquina*: 300 mg/12h VO por 10 a 14 días.
 - Considerar antibióticoterapia para sobreinfección bacteriana: Se recomiendan Ceftriaxona, Cefixima, Levofloxacina, Azitromicina** como opciones terapéuticas).
 - A la fecha, en espera de estudio comparativo con uso complementario de Nitazoxanida.
4. Caso confirmado de embarazada CON infiltrados radiológicos y clínica respiratoria leve-moderada:
- Igual a 3.
 - Considerar manejo en UCI.
 - Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg: 2 cápsulas VO c/12h por 10-14 días (Evidencia controversial. Se mantiene vigente en algunos protocolos. Estudio reciente reporta ausencia de beneficio en Covid-19) (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>).
5. Caso confirmado de embarazada CON infiltrados radiológicos y clínica respiratoria grave:
- Igual a 4.
 - Valorar tratamiento con Tocilizumab*** 400 mg (8 mg/kg) (máx 800mg) VIV dosis única. Valorar nueva administración a las 12h y a las 24h posteriores según evolución (máx 3 dosis). Si se cumplen los criterios de INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.
 - Valorar tratamiento con Remdesivir**** 200mg día 1, seguido de 100mg/d VIV (día 2-10). Si se cumplen los criterios de INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.
 - En pacientes graves se contempla la utilización de otros medicamentos de uso experimental, bajo estricto consentimiento informado, de acuerdo a la evidencia médica disponible y al riesgo/beneficio de su administración en el embarazo y/o lactancia.

CONSIDERACIONES:

- Considerar profilaxis para Trabajadores de Salud en contacto directo con caso confirmado: Hidroxicloroquina* 400 mg/12h VO el día 1; seguido de 400 mg una vez a la semana por 7 semanas o Cloroquina* 10 mg/kg VO como dosis de carga (día 1) seguido de 150 mg diarios por 3 meses.
- Considerar profilaxis para familiares y/o personas en contacto directo con caso confirmado: Hidroxicloroquina* 400 mg/12h el día 1; seguido de 400 mg una vez a la semana por 3 semanas.
- Solicitar consentimiento informado para el uso de hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir (ensayos clínicos), tocilizumab o interferón, por ser fármacos autorizados para uso experimental en COVID-19.
- Solicitar consentimiento informado escrito siempre que sea posible (a paciente y/o familiares) en el caso de Remdesivir por ser fármaco sin estudios de seguridad en humanos.
- Vigilar interacciones, recomendable uso de <http://www.covid19-druginteractions.org/>
- Para pacientes con dificultades de la deglución considerar vía SNG.
- Recoger información detallada en la historia clínica.
- Pruebas de bienestar fetal: ultrasonido estructural, perfil hemodinámico y monitoreo fetal electrónico (según edad gestacional) en forma seriada.

***Hidroxicloroquina/Cloroquina:** Asociación con prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (torsades de pointes). Requiere realización de EKG previo al inicio del tratamiento. Contraindicado en presencia de alteraciones de la agudeza o del campo visual y en casos de insuficiencia renal o hepática, ya que el riesgo de retinopatía y otras reacciones adversas puede verse incrementado.

Riesgo arritmogénico incrementado en asociación con uso combinado de **Azitromicina****.

*****Tocilizumab:** Exposición durante el tercer trimestre se asocia a inmunodepresión neonatal transitoria. Se deberá evitar temporalmente la administración de vacunas con virus vivos o atenuados en estos recién nacidos.

- Criterios de inclusión:
 - Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave.
 - Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (COVID respiratory severity scale ≥ 3).
 - Presencia de falla multiorgánica (principalmente Shock o escala SOFA score ≥ 3).
 - Criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave.
 - Elevados niveles de IL-6 (> 40 pg/ml) (o dímero-D ≥ 1500 ng/ml o en aumento progresivo).

- Criterios de exclusión:
 - AST/ALT ≥ 200 UI/L.
 - Neutrófilos < 500 /mm³.
 - Plaquetas < 50.000 /mm³.
 - Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19.
 - Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico.
 - Diverticulitis complicada o perforación intestinal.

******Remdesivir:** Se desconoce efecto sobre embarazo y lactancia.

- Criterios de inclusión:
 - Paciente ingresado en UCI.
 - Ventilación mecánica.
 - Disponibilidad de analítica completa cada 48 h.

- Criterios de exclusión:
 - Falla multiorgánica.
 - Necesidad de fármacos vasoactivos.
 - AST/ALT ≥ 200 UI/L.
 - Diuresis < 30 mL/h o necesidad de hemodiálisis.

REFERENCIAS

1. Poon L, Yan H, Lee J et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. doi: 10.1002/uog.22013
2. Franch A, Bartha J, Delgado J, et al. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA S.E.G.O. Recomendaciones para la prevención de la infección y el control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en la paciente obstétrica.
3. Ministerio de Sanidad de España. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19 https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf
4. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020. DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
5. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. DOI link: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
6. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Updated March 7, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
7. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. B. Published on March 18, 2020, at NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
8. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know, American Journal of Obstetrics and Gynecology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>.
9. Dashraath P, Lin W, Xian L et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. https://els-jbsprodcdn.literatumonline.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ymob/AJOG_FINAL_MANUSCRIPT_17-1584557233143.pdf
10. Manu Shankar-Hari; Carolyn S. Calfee. Lack of clinical benefit of Interferon β -1a among patients with severe acute respiratory distress syndrome. Time to overhaul drug trials in ARDS? JAMA Published online February 17, 2020.
11. Rasmussen S, Jamieson D. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy. Responding to a Rapidly Evolving Situation. Obstet Gynecol 2020;00:1–4.
12. ROCG. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 4: Published Saturday 21 March 2020. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-21-covid19-pregnancy-guidance-2118.pdf>
13. Advisory on the use of hydroxy-chloroquine as prophylaxis for SARS-Cov-2 infection. National Task Force for COVID-19. India. 21 de marzo de 2020.
14. Schilling W. Chloroquine prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the healthcare setting (COPCOV). In clinicaltrials.gov. Oxford University. NCT04303507. Marzo 2020.
15. Guía de Tratamiento Covid-19. Hospital Universitario La Paz, Madrid. Publicación 19 de marzo de 2020.
16. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. Royal College of Obstetrician and Gynaecologist. Version 4. Publicada 21 de marzo del 2020.
17. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. World Health Organization 2020. Interm guideline.
18. Schwartz D. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch Pathol Lab Med. 2020 Mar 17.
19. Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis 2020; published online March 3.
20. Lindsay R, Baden M, Rubin E. Covid-19 The search for effective therapy. NEJM. Published on march 2020 in nejm.org.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal Fetal Medicine. / Outpatient Assessment and Management for Pregnant Women With Suspected or Confirmed Novel Coronavirus (COVID-19) Algorithm. March 2020.