



Montevideo, 5 de julio de 2022

Dando respuesta a la pregunta 16, se manifiesta lo siguiente, destacando que se adjuntan links que contienen documentación que complementa la información solicitada:

A lo largo de la pandemia se ha revisado y estudiado múltiples tratamientos y solo los que han tenido nivel de evidencia adecuada y de eficacia comprobada han sido recomendados por el MSP.

El tratamiento de la COVID-19 supuso uno de los más grandes desafíos que la medicina moderna ha experimentado. Para que se entienda la magnitud de este desafío, en lo que va de la pandemia se han publicado 11221 artículos en PubMed enfocados a COVID y tratamiento.

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=covid+treatment>)

PubMed es un motor de búsqueda de libre acceso que permite consultar principal y mayoritariamente los contenidos de la base de datos MEDLINE que usan los investigadores y científicos.

En cuanto a la pregunta a responder no se comprende bien a que se refiere con “terapias anti-Covid 19 alternativas”.

Desarrollaremos las terapias que no han demostrado eficacia y al final los tratamientos que sí se realizan en nuestro país porque la evidencia está a favor de su tratamiento, con recomendaciones de organismos internacionales como la OMS, FDA o EMA.

TERAPIAS QUE NO HAN DEMOSTRADO EFICACIA

1) Los tratamientos como la hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir o ivermectina, nunca tuvieron un nivel de evidencia adecuado y con eficacia demostrada como para ser recomendados por el MSP.

De hecho las guías actuales de la OMS del 22 de abril de 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>)

son muy claras al decir que estos fármacos no están recomendados, independientemente de la gravedad de la enfermedad de COVID-19:

- a) una fuerte recomendación contra la hidroxiclороquina;
- b) una fuerte recomendación contra lopinavir/ritonavir;
- c) una recomendación contra la ivermectina, excepto en el contexto de un ensayo clínico.

2) Otros tratamientos como el uso de colchicina, azitromicina, suero equino e ibuprofeno nebulizado también fueron estudiados y su nivel de evidencia



siempre fue insuficiente para ser recomendados, ya sea por falta de estudios bien conducidos o porque los estudios mostraron que no eran eficaces.

Colchicina: los Institutos Nacionales de Salud (en inglés: National Institutes of Health, NIH), con datos actualizados al 31 de mayo de 2022 recomienda no usar colchicina para el tratamiento de pacientes no hospitalizados con COVID-19, excepto en un ensayo clínico. También recomienda en contra del uso de colchicina para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/colchicine/>

Azitromicina: los Institutos Nacionales de Salud (en inglés: National Institutes of Health, NIH), con datos actualizados al 8 de julio de 2021 recomienda no usar azitromicina para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados y en pacientes no hospitalizados. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-and-or-azithromycin/>

En cuanto al **suero equino hiperimmune:** El cuerpo de evidencia disponible hasta el momento muestra que existe incertidumbre en el efecto de los anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperimmune) sobre la mortalidad y el ingreso en ventilación mecánica. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-rapido-covid-19-n2-suero-equino.pdf>

Ibuprofeno nebulizado: No se encontró evidencia que permita valorar la eficacia y seguridad del ibuprofeno inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Existe un riesgo potencial de irritación de las vías respiratorias asociada con su utilización en pacientes con enfermedad grave y crítica. los datos siguen siendo insuficientes para recomendar su uso. (<https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-covid-19-n12-ibuprofeno-inhalado.pdf>)

3) Finalmente en cuanto al **Dióxido de cloro** (producto potencialmente nocivo para la salud humana) no se demostró que sean seguros y efectivos para ningún uso, incluido el COVID-19. La Administración de Alimentos y Medicamentos del Gobierno de los Estados Unidos (FDA por su sigla en inglés) tuvo que dar un alerta de “Peligro: No Beba Solución Mineral Milagrosa o Productos Similares. La FDA le advierte que no beba productos de clorito de sodio como la solución mineral milagrosa. Estos productos pueden enfermarlo”.

TRATAMIENTOS QUE SE REALIZAN EN URUGUAY



En nuestro país se dispone de múltiples estrategias de tratamientos según la etapa de la enfermedad y según el objetivo planteado.

1) **antivirales** con actividad frente a SARS-CoV-2 empleados en etapas iniciales. En Uruguay disponemos de **Molnupiravir**. No disponemos de paxlovid. Efecto antiviral del molnupiravir: inhibe la polimerasa viral de SARS-CoV-2, impidiendo corrección de errores en su replicación genética.

INDICACIONES (deben cumplir de manera simultánea TODOS los criterios que se enumeran a continuación)

- a. Enfermedad por SARS-CoV2 confirmada microbiológicamente (PCR o detección de antígenos)
- b. Paciente sin requerimiento de oxígeno debido al COVID-19
- c. Sin neumonía
- d. Ambulatorio o infección nosocomial.
- e. Estar cursando una fase precoz de la enfermedad (primeros 5 días desde el inicio de los síntomas)
- f. Paciente con alto riesgo de evolución a formas graves de la infección; priorización en función de 4 elementos claves: edad, estado de vacunación, estado inmunológico y la presencia de factores de riesgo para la progresión clínica.

Los grupos de pacientes para incluir en la indicación serían:

F1. Pacientes ≥ 18 años hasta 64 años inclusive tienen que cumplir alguna de estas condiciones:

- Pacientes que están dentro de 1 año de recibir terapias depletivas de células B (p. ej., rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab)
- Pacientes que están recibiendo Inhibidores de la tirosina kinasa.
- Trasplantados de Médula ósea, en especial durante el primer año y en caso de enfermedad Injerto contra Huésped (EICH)
- Pacientes con neoplasias hematológicas que están en terapia activa
- Pacientes con cancer activo, recibiendo quimioterapia en el último año o radioterapia en los últimos 6 meses
- Receptores de trasplante de órganos sólidos en el primer año
- Receptores de trasplantes de órganos sólidos con tratamiento reciente para el rechazo agudo con agentes que agotan las células T o las células B
- Pacientes con inmunodeficiencias combinadas severas
- Pacientes con VIH que tienen un recuento de linfocitos T CD4 < 250 células/mm³

o evidencia clínica de inmunosupresión al momento de la infección por SARS-Co-V-2.

- Enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria intestinal recibiendo medicación inmunosupresora o tratamiento con agentes biológicos.
- Enfermedad neurológica, incluyendo Esclerosis múltiple, Enf. de neurona motora, Miastenias graves



- Pacientes anemia falciforme
 - Pacientes con fibrosis quística
 - Pacientes con Síndrome de Down con edad de 40 o más años
- F2. Pacientes ≥ 65 hasta 74 años inclusive
- Pacientes no vacunados ≥ 65 años
 - Pacientes vacunados ≥ 65 años con uno o más de los siguientes factores de riesgo adicionales: diabetes, obesidad ($IMC \geq 30$), insuficiencia renal crónica, hepatopatía, enfermedad cardíaca grave, enfermedad pulmonar crónica moderada a severa (EPOC, enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad bronquiectásica) o alguna de las condiciones descritas en F1.
- F3. Pacientes ≥ 75 años independientemente del estado vacunal

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-roactemra-adults-severe-covid-19>

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-un-antiviral-oral-adicional-para-el>

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/molnupiravir/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8556684/pdf/main.pdf>

2) **corticoides** como la dexametasona, también disponible en Uruguay. Fue el primer fármaco en demostrar que disminuía la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2021436?articleTools=true>

3) **inmunomoduladores** como el **tocilizumab**. El tocilizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el receptor humano de interleucina 6 (IL-6) del subtipo de inmunoglobulina IgG1. Disponibles en Uruguay y por el Decreto 196/021 se otorgó cobertura financiera para su uso en pacientes COVID-19 positivo, que cumplan con el protocolo de uso establecido por el MSP. http://www.fnr.gub.uy/noticia_tocilizumab_covid

https://medios.presidencia.gub.uy/legal/2022/decretos/01/msp_192.pdf

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2900676-0>

4) otros **anticuerpos monoclonales** pero con el objetivo de conferir inmunidad pasiva ayudando al organismo a neutralizar y reducir la inflamación. No disponibles en Uruguay.

5) **Plasma de convalecencia** (PC) se ha utilizado como inmunoterapia pasiva para la prevención y tratamiento de infecciones durante más de 100 años. Su fundamento se basa en la neutralización mediada por anticuerpos policlonales extraídos de pacientes que cursaron el cuadro y mantienen una concentración adecuada de los mismos. En nuestro país también lo hemos utilizado.

Organizaciones que apoyan su uso:



1. Infectious Diseases Society of America (12,000 members)
2. Society of Critical Care Medicine (16,000 members)
3. Society of Hospital Medicine (15,000 members)
4. Pediatric Infectious Diseases Society
5. American College of Emergency Medicine (8,000 members)
6. American Academy of Family Physicians (136,000 members)

Pautas/ Guías en donde se recomiendan con diferentes niveles de recomendación

AABB

IDSA

ECIL 9

Entre otros

Administrar precozmente (idealmente en los primeros 7 -8 días)

Altos títulos >:1/1000 o equivalente

Pacientes Inmunodeprimidos o pacientes no inmunizados con comorbilidades.

<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-534021-protocolo-obtencion-uso-plasma-convaleciente-covid19>

6) en algunos pacientes hospitalizado se realiza **terapia antitrombótica o anticoagulación terapéutica** con heparina de bajo peso molecular (HBPM) dado que es un virus que genera un estado pro-coagulante. También disponible en nuestro país.

7) El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) debido a la infección por SARS-CoV-2 puede ser grave y es potencialmente mortal. En el caso del tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico se utilizan **Inmunoglobulinas** además de corticoides. Este tratamiento también está disponible en nuestro país.

Mahmoud S et al. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents

Curr Pediatr Rep. 2022; 10(1): 1–10.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8741532/>

8) **otros tratamientos** que se utilizan habitualmente como estándar de cuidado son:

a) el **tratamiento sintomático** (antipiréticos, antiinflamatorios)

b) el aporte de **oxígeno** si es necesario

c) las distintas estrategias de soporte respiratorio como la **oxigenoterapia de alto flujo (OAF)**: flujo de oxígeno suficientemente alto-hasta 60-70 Lt/min dependiendo del dispositivo, como para satisfacer las demandas respiratorias del paciente. Entre los pacientes con COVID-19 grave, el tratamiento con oxigenoterapia de alto flujo en comparación con la oxigenoterapia convencional reduce la probabilidad de ventilación mecánica invasiva y disminuye el tiempo



de recuperación clínica
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8652598/?report=printable>

d) Otro tratamiento estandarizado que se aplica en nuestro país está el **decúbito prono vigil**.

Se considera en pacientes con necesidad de aporte de oxígeno a través de cánulas nasales de alto flujo. Se ha objetivado una relación lineal entre el beneficio clínico (disminución de la necesidad de ventilación mecánica) y el número de horas diarias en la que el paciente adoptaba la posición de decúbito prono. Ehrmann S et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. Lancet Respir Med 2021; Aug 20;S2213-2600(21)00356-8 ([https://www.thelancet.com/article/S2213-2600\(21\)00356-8/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S2213-2600(21)00356-8/fulltext))

Finalmente, si el paciente evoluciona a un **estado crítico**, se realiza todo el **soporte necesario en una unidad de terapia intensiva**.