

Recomendaciones para el uso de terapias farmacológicas contra COVID-19

DIVISIÓN DE FARMACIA CLÍNICA

SOCIEDAD CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA



19 de marzo 2020
Colaboración QF Daniel Muñoz

INTRODUCCIÓN

Actualmente, nos encontramos enfrentando la pandemia generada por coronavirus, originada en diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, China. Hasta la fecha, este virus denominado SARS-COV-2 contabiliza más de 211.000 casos de contagio en 162 países del mundo, la mayoría en China superando los 81.100 casos, donde se han registrado 3.241 muertes por esta causa. La cifra de decesos en todo el mundo supera los 8.248 y la de los recuperados, los 82.000. ¹

La evidencia respecto al uso de ciertos medicamentos (antivirales, inmunomediadores) es escasa y dinámica, por lo tanto, no se tienen las bases científicas para recomendar un tratamiento por sobre otro. Por esta razón, la División de Farmacia Clínica de la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva presenta la siguiente revisión, con el objetivo de entregar datos de los medicamentos utilizados para el tratamiento del COVID-19, promocionando el uso racional de estos por los diversos equipos de salud.

CONSIDERACIÓN DE DOSIS Y DURACIÓN DE TERAPIAS.

MEDICAMENTO	DOSIS ADULTO	DOSIS PEDIATRÍA	AJUSTE EN FALLA RENAL	AJUSTE EN FALLA HEPÁTICA	REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS		DURACIÓN DE LA TERAPIA	COSTOS (POR DÍA DE TRATAMIENTO)
					COMUNES	SEVERAS		
Lopinavir*/Ritonavir (LPN/RT) (CP 200mg)*	400 mg LPN/100 RT c/ 12h VO 600 mg LPN/150 mg RT c/12h ¹ VO	< 15 kg: 12 mg/kg/ dosis LPN c/ 12 h 15-40kg: 10 mg/kg/dosis LPN c/12h > 40 kg: Dosis Adulto ²	No. HD: No. TRR: Sin datos CAPD: Sin datos	No ³	Diarrea Nauseas Vómitos Dolor de cabeza Artralgia Hiperglicemia Hipertigliceridemia	Aumento intervalo PR y QT Torsades de pointes Pancreatitis Pancito Aumento transaminasas / hepatotoxicidad SJS/NET Intoxicación por PPG en neonatos	Máximo 14 días (3-14 días)	Suspensión:\$8.500 Comprimidos:\$3.300 Tratamiento: \$184.800
Cloroquina (CP 500 mg)	500 mg c/12 h VO	Sin información ⁴	CrCl< 10ml/min: reducir 50% de la HD y CAPD: reducir 50% de la dosis TRR: No	No. Usar con precaución	Dolor abdominal Nauseas Anorexia Cefalea Urticaria	Torsades de pointes Hipoglicemia Pancitopenia/anemia hemolítica (déficit G-6P) Angioedema Retinopatía/degeneración macular Pérdida de la audición Reacciones extrapiramidales SJS/NET	10 días	Sin dato
Hidroxicloroquina ⁵ (CP 200 mg)	LD: 400 mg c/ 12 h VO MD: 200 mg c/ 12 h VO ⁶	5mg/kg/día c12 o c/24 h ⁷ ó 0-6 años: 6,5mg/kg/día c/12h > 6 años: 10mg/kg/día c/12h	No. Usar con precaución ⁸	No. Usar con precaución	Similares a cloroquina.	Similares a cloroquina.	10 días	1 Comprimido: \$50 Tratamiento: \$1.100
Interferon α-2β (FA 3-10 MUI)	5.000.000 UI NBZ c/12h	Sin información	Contraindicado si creatinina > 2mg/dL	No. Usar con precaución	Alopecia Dolor abdominal Anorexia Náuseas/ vómitos Neutropenia Mialgia Astenia Fatiga	Arritmia Pancitopenia Falla hepática Rabdomiólisis Accidente cerebrovascular Neuritis óptica Pneumotórax	10 días	Sin dato
Interferon β-1b (FA 250mcg)	250 mcg SC (1mL) c/48h	Sin información	No. Usar con precaución.	No. Usar con precaución	Reacciones de hipersensibilidad en el sitio de punción Síndrome pseudogripal Leucopenia Mialgia/hipertonia Dolor de cabeza Fiebre	Falla hepática autoinmune Anafilaxis Cardiomiopatía/ ICC Necrosis en el sitio de punción Leucopenia	14 días	Sin dato

MEDICAMENTO	DOSIS ADULTO	DOSIS PEDIATRÍA	AJUSTE EN FALLA RENAL	AJUSTE EN FALLA HEPÁTICA	REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS		DURACIÓN DE LA TERAPIA	COSTOS (POR DÍA DE TRATAMIENTO)
					COMUNES	SEVERAS		
Tocilizumab (FA 200mg/10mL)	400 mg Infusión EV 1 h	< 30 kg: 12 mg/kg >30 kg/kg: 8 mg/kg	No	No. Usar con precaución ⁸	Hipertensión. Diarrea Reacciones de hipersensibilidad en el sitio de punción Aumento de transaminasas	Pancreatitis Trombocitopenia Neutropenia Falla hepática Anafilaxis Infección respiratoria alta	1 dosis	FA:\$3.700.000

CP: comprimido; LPN: Lopinavir; RT: Ritonavir; HD: Hemodialisis; CAPD: Peritoneo diálisis; TRR: Terapia de reemplazo renal continua; CrCl: Clearance de creatinina; LD: Dosis de carga; MD: Dosis de mantención; FA: frasco ampolla; VO: vía oral; NBZ: nebulizado; SC: subcutáneo; EV: endovenoso.

*Lopinavir/ritonavir es un fármaco inhibidor del citocromo P450, por lo cual, presenta múltiples interacciones farmacológicas. En pacientes con polifarmacia, consultar al Químico Farmacéutico, para realizar ajustes pertinentes.

- Al administrar lopinavir/ritonavir por SNG, el AUC disminuye un 50%. En caso de administración por sondas de alimentación se recomienda utilizar el jarabe. De no disponer de esta forma farmacéutica, se sugiere aumentar la dosis de comprimidos a 600mg/150 mg cada 12h por SNG.
- La dosis se puede ajustar por superficie corporal. Para menores de 1 año: 300 mg/m² LPN cada 12 hrs; para mayores de 1 año: 230 mg/m² LPN cada 12 h.
- Si bien no se recomienda ajuste en pacientes con falla hepática, un estudio en pacientes con VIH y co-infección con virus hepatitis C demostró un aumento del 56% de la C_{max} y del 68% de la AUC para lopinavir y un aumento en la C_{max} de 181% y 221% para el AUC de ritonavir.³
- No se dispone de datos que recomienden una estrategia de dosificación de cloroquina en el tratamiento de COVID-19 en el paciente pediátrico. Para el tratamiento de malaria y de amebiasis intrainestinal se utiliza una dosis de 16,6mg de cloroquina fosfato seguido de 8.3mg/kg a las 6, 24 y 48 horas de iniciados el tratamiento.
- No existe evidencia actual sobre su uso en humanos infectados con COVID-19, pero un estudio *in vitro* demostró que la hidroxiclороquina es 7,5 veces más potente que la cloroquina en inhibir la replicación viral. Además, el perfil de seguridad es mayor para hidroxiclороquina.⁴
- La Universidad de Michigan sugiere 600 mg/12 h día uno y luego 200 mg/8 h.
Se recomienda administrar con comidas o leche. El proveedor no recomienda triturar, sin embargo, en caso de necesitar administrar el fármaco por sondas de nutrición enteral se debe triturar minuciosamente el comprimido en un mortero y disolver en agua.
- La dosis de 5mg/kg/día administrado cada 12 o cada 24h se utiliza en pacientes con enfermedades inmuno-reumatológicas y ha sido sugerida por algunos autores para el tratamiento de COVID-19. La AEP y la Universidad de Michigan proponen dosificar 6,5mg/kg/día c/12h en menores de 6 años y 10mg/kg/día c/12h en mayores de 6 años en sus recomendaciones de tratamiento de COVID-19.
- Un estudio en pacientes con lupus y clearance de creatinina (CrCl) entre 15-90 ml/min, evidenció mayor AUC y mayores concentraciones valle en estado de equilibrio con CrCl menor a 60 ml/min.
- No existe una referencia en cuanto al ajuste de dosificación, sin embargo no se recomienda su uso en pacientes con artritis reumatoide y elevación de transaminasas 1,5 veces el valor normal.

EVIDENCIA RESPECTO A LAS TERAPIAS UTILIZADAS EXPERIMENTALMENTE

MEDICAMENTO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	OUTCOME	TIEMPO	TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA
LPN/RT	99 adultos con COVID-19 75 (76%) en tratamiento antiviral	LPN/RT monoterapia 400/100 mg c/12h	N/A	N/A. Mortalidad reportada 11%	3 a 14 días	Reporte de casos	Nanshan Ch. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study Lancet January 29, 2020.
LPN/RT	152 pacientes adultos con SARS. 41 en tratamiento antiviral	LPN/RT 400/100 mg c/ 12 + Ribavirina 4g LD 1.2g c/8h o 8mg/kg/IV c/8h MD	Cohorte histórica (111)	Desarrollo de SDRA (2,4% Intervención vs 28% Histórico)	14 días	Abierto con cohorte concurrente y no concurrente.	Chu C. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004;59:252-256
LPN/RT	1052 pacientes adultos con SARS. 44 terapia inicial. 31 Terapia de rescate	LPN/RT 400/100 mg c/ 12 + Ribavirina 2.4g LD y 1.2g c/8h o 8mg/kg/IV c/8h MD	Terapia Convencional	Mortalidad global (2,3% Intervención vs 15,6% Convencional)	10-14 días	Retrospectivo multicentrico abierto, con cohorte concurrente y no concurrente.	Chan K, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. Hong Kong Med J Vol 9 No 6 December 2003
LPN/RT	5 pacientes adultos con COVID-19	LPN/RT 200/100 mg c/12h	N/A	En 3/5 de los pacientes se logró suspender oxígeno. 2/5 cayeron en SDRA.	4 a 14 días	Reporte de caso	Ben Y, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020 Mar 3.
LPN/RT	43 Adultos con contacto de riesgo con pacientes con MERS. 22 con PEP antiviral.	LPN/RT 400/100 mg c/ 12 h + Ribavirina 2g LD y 1.2g c/8h por 4d y luego 0.6g c/8h por 6-8d dentro de las 36 h post contacto.	No profilaxis	6/43 pacientes desarrollaron neumonía por MERS. 0% en grupo PEP vs 28% en grupo no profilaxis.	11-13 días	Retrospectivo	Park S, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. Journal of Hospital Infection 101 (2019) 42-46.
LPN/RT	4 pacientes con pneumonia por COVID-19	LPN/RT 400/ 100 mg c/12 h + arbidol 0.2g c/8h vo	N/A	3 de 4 pacientes mostraron una mejoría en los síntomas asociados con neumonía y rápida negativización de la PCR.	14 días	Reporte de caso	Wang Z, et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):64-68
LPN/RT	1 paciente adulto con neumonía por COVID-19	LPN/RT 400/100 mg c/ 12h	N/A	Disminución de carga viral al primer día de tratamiento e indetectable al sexto	No menciona	Reporte de caso	Lim J, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of Coronavirus disease 2019 in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci. 2020;35(6):e79.
LPN/RT	99 pacientes adultos con COVID-19	75 pacientes utilizaron LPN/RT 400/100 mg c/12h + Oseltamivir	N/A	N/A. 11 pacientes fallecieron por SDRA.	3-14 días	Descriptivo de carácter retrospectivo.	Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet, January 2020.

MEDICAMENTO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	OUTCOME	TIEMPO	TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA
LPN/RT	199 pacientes con neumonía por COVID-19 (PaFi < 300)	99 pacientes con LPN/RT 400/100 mg c/12h	Cuidado estándar	Mejoría Clínica HR 1,24 (IC 95% 0,9-1,72) Mortalidad 19,2% intervención vs 25% CE. *Inicio antes de los 12 días de primeros síntomas (19% vs 27%)	14 días	Randomizado controlado	B. Ciao, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19
Tocilizumab	21 pacientes adultos con SDRA por COVID-19 Paciente se midieron niveles de IL-6 (todos con valores aumentados)	Cuidado Estándar (LPN + metilprednisolona) mas Tocilizumab 400 mg EV por 1 vez	N/A	Desaparición de la fiebre desde el primer día. 90% con mejoría radiológica. 90% fueron dados de alta 13 días post administración de tocilizumab	1 dosis	Reporte de casos	Xaolin X, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab.
Interferón	<p>Entre los tipos de interferones, el interferon- β1b es el que in vitro tiene mayor inhibición sobre MERS-COV, lo que lo posiciona como un medicamento con mayor eficacia. En un estudio en animales infectados con MERS-COV los no tratados tenían un 67% de mortalidad vs un 33% de los tratados con LPN/RT o Interferon- β1b. Un caso reportado el 2015, un paciente con neumonía por MERS-COV fue tratado con ribavirina e interferon-α2a, con buenos resultados clínicos y virológicos.</p> <p>Actualmente, esta en curso el estudio MIRACLE, que incluya pacientes con MERS-COV y los randomizara para tratamiento estandar y tratamiento estandar + LPN/RT + Interferon- β1b. El outcome principal es mortalidad a 90 días.</p>						<p>Hart BJ, et al. Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. J Gen Virol. 2014;95(Pt 3):571–7.</p> <p>Chan JF. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-beta1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. J Infect Dis. 2015;212(12):1904–13.</p> <p>Kim UJ, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome. Antivir Ther. 2016;21(5):455–9.</p>
Hidroxiclороquina/ Cloroquina	<p>El consenso de expertos chinos recomienda el uso de cloroquina 500 mg cada 12 h por 10 días en paciente con neumonía leve a severa por SARS-COV-2. En este consenso se detalla que 100 pacientes que fueron tratados con cloroquina tuvieron una mejoría de enfermedad, menor tiempo de carga viral, menor exacerbación de la neumonía comparado con placebo (el artículo esta en Chino y no se disponen mayores detalles. Hoy apareció un artículo que comparo hidroxiclороquina 200 mg cada 8 horas mas azitromicina (n:26) versus control (n:16) con respecto a la carga viral de SARS-COV-2 . Al día 6 un 70% de los pacientes del grupo de hidroxiclороquina no tenía cargas virales versus 12,5% grupo control.</p> <p>El resto de la evidencia es de estudios in vitro en los cuales se evidencia la eficacia de cloroquina para inhibir distintos tipos de coronavirus. Para el caso de hidroxiclороquina, solo existen estudios in vitro contra cepas de SARS-COV-2 demostrando que genera una potente inhibición de este virus incluso 7,5 veces mayor que cloroquina. Ambos tienen una serie de estudios que están siendo desarrollados.</p>						<p>Zhan Zi, et al. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia.</p> <p>Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.</p> <p>Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.</p> <p>Colson J, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents (2020)</p>

OTRAS CONSIDERACIONES

1- Uso de inhibidores de la ECA e inhibidores de angiotensina, tiazolidindionas y antiinflamatorios no esteroideos en infección por COVID-19:

En base a la teoría postulada sobre el mayor riesgo de pacientes diabéticos e hipertensos de contraer la infección COVID-19, en donde se ha sugerido la suspensión de los tratamientos crónicos de antihipertensivos (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA)) y antidiabéticos (tiazolidindionas), debemos mencionar que esta información proviene de una publicación de una antigua epidemia del síndrome respiratorio agudo severo (SARS)-COV-1 causada por una especie distinta de coronavirus, en la cual se postuló que el aumento en la sobreexpresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) producida por estos fármacos facilitaría la infección con COVID-19 y la severidad de SARS-COV-2. Ante esta información masificada en distintos medios de comunicación queremos hacer un llamado a la calma, ya que esta teoría no tiene evidencia científica suficiente que la respalde, existiendo publicaciones actuales que plantean un mayor riesgo asociado a la patología no estabilizada más que al tratamiento crónico. ^{6,7}

En la misma línea, se encuentra en la palestra el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como el ibuprofeno, en donde se señala que estos fármacos, al igual que los anteriores, podrían ser un factor de empeoramiento de la infección a raíz de las declaraciones del Ministro de Sanidad francés. Actualmente no se cuenta con evidencia sólida que avale la asociación entre uso de AINEs y mayor gravedad de COVID-19 y solo se trata de información preliminar proveniente de estudios observacionales. Sin embargo, existen varias publicaciones en donde desaconsejan el uso de antiinflamatorios como antipirético en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, debido a riesgos de interacciones farmacológicas y empeoramiento del cuadro pulmonar, recomendándose de primera línea el uso de paracetamol. A esto se suma la reciente comunicación de la OMS que recomienda privilegiar el uso de paracetamol por sobre el ibuprofeno en la espera de resultados de estudios más concluyentes, sin embargo, si el AINE es indicado por un profesional de la salud, recomendamos utilizarlo para evitar exponer al paciente a más riesgos o privarlo del beneficio buscado. Aconsejamos seguir las recomendaciones del personal sanitario y no automedicarse sin buscar consejo profesional, debido a la alta incidencia de reacciones adversas e interacciones. ^{8,9,10}

2-Corticoesteroides:

Los corticoides han sido utilizados ampliamente para el tratamiento de SDRA por SARS-COV-1 y MERS-COV, pero sin una mayor evidencia sobre su beneficio clínico. En un estudio retrospectivo que incluyó 309 pacientes en estado crítico por MERS-COV, de los cuales 151 recibió corticoides (dosis equivalente de hidrocortisona 300 mg/día), se evidenció que los pacientes que utilizaron corticoides tuvieron más días de ventilación mecánica, de drogas vasoactivas y de terapia de reemplazo renal. Además, los pacientes en terapia con corticoides presentaron prolongación de pesquisa de RNA viral en secreciones respiratorias. ^{11,12}

Otro estudio que evaluó el beneficio del uso de corticoides en una cohorte de 31 pacientes (11 recibieron corticoides y 20 pacientes control) en el contexto de infección por SARS-COVID-2, no mostró beneficios de la terapia en la medición del tiempo de clearance viral, en estadía hospitalaria ni en duración de síntomas. ¹³

Frente a estos antecedentes, recomendamos considerar el uso de corticoides en pacientes con broncoconstricción. El uso de corticoides no ha demostrado beneficio en otros pacientes con SDRA de distinta etiología viral, por esto, se debe evaluar su uso, en especial por asociarse a efectos adversos como psicosis, hiperglicemia e infecciones, entre otros. ^{14,15}

3-Inmunoglobulina:

La propuesta de utilizar inmunoglobulina en pacientes con SAR-COV-2 se asocia a los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios del fármaco, sin embargo, actualmente no existe evidencia para recomendar su uso en esta patología.

REFERENCIAS

- 1- <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>, visitado el 18 de Marzo.
- 2- <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>, visitado el 18 de Marzo.
- 3- Peng J, Pulido F, Causemaker S, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2006 Mar;46(3):265-74.
- 4- Colson J, Lagier C, Rolain M, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020).
- 5- <https://acrabstracts.org/abstract/pharmacokinetics-of-hydroxychloroquine-in-systemic-lupus-erythematosus-patients-with-renal-impairment/>, visitado el 18 de Marzo.
- 6-Fang L, Roth M ,Karakiulis G. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 11.
- 7- Li X, Zhang J Zhuo J. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017; 125: 21-38.
- 8- Basille D, Plouvier N, Trouve C, et al. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort StudLung. 2017;195(2):201-8.
- 9- Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *The Journal of pediatrics*. 2016;175:47-53.e3.
- 10- Voiriot G, Dury S, Parrot A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2011;139(2):387-94.
- 11- 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.
- 12- Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; 31: 304–09.
- 13- https://www.mja.com.au/system/files/2020-03/mja20.00210_preprint.pdf . Impact of Corticosteroid Treatment in Patients with Coronavirus Disease 2019.

14-Rusell C, Milla J, Baille K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020; 395: 473-475.

15- Lewis S, Pritchard M, Thomas C, et al. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7: CD004477.