

INDICACIONES PARA LOS MEDICOS DE MEDICINA GENERAL SOBRE LA TERAPIA PARA LOS PACIENTES CON COVID-19

Actualización del 20-04-2020

A cargo de la Red para la evaluación farmacológica y terapéutica en los pacientes COVID-19

Fausto Baldanti, Raffaele Bruno, Dario Cattaneo, Rosa Chianese, Fabio Ciceri, Giovanni Corrao, Carlo Federico Perno, Giuliano Rizzardini, Francesco Scaglione, Paolo Viganò

Contenido	
Premisa	
	Pág.
	2
1.- Posible uso de hidroxiclороquina	3
2.- Posible uso de antiinflamatorios	4
3.- Posible uso de heparina con bajo peso molecular	5
4.- Posible uso de corticosteroides	6
5.- Posible uso de antibióticos con COVID-19 en curso	7
Anexo 1. Posible uso de heparina con bajo peso molecular	8
Anexo 2. Tarjeta informativa sobre las HEPARINAS utilizadas durante la emergencia COVID-19	9
Apéndice. Lista de fármacos que prolongan el QT	10

Premisa

Con objeto de poder proporcionar indicaciones sobre los medicamentos a utilizar durante el período de emergencia por el COVID-19, con decreto número 3553 del 15 de marzo del 2020, la Región Lombardía instituyó una Red para la evaluación farmacológica y terapéutica en los pacientes con COVID-19, formado por expertos en varias áreas (infectólogos, microbiólogos, farmacéuticos, hematólogos y estadísticos)

A continuación, se proporcionan algunas indicaciones redactadas por el grupo antes mencionado, sobre las terapias utilizadas por los MMDG en los pacientes con COVID-19, mismas que se evaluaron tomando en consideración algunas preguntas específicas formuladas por los centros lombardos, en base a las recientes indicaciones proporcionadas por la AIFA (n.d.t. Agencia Italiana del Fármaco). Dichas indicaciones no sustituyen, sino que acompañan el documento de la DG Welfare, publicado con oficio G1.2020.0015695 del 03/04/2020 que tiene como objetivo la emergencia epidemiológica de COVID-19 -transmisión de la documentación y, en particular, el anexo 1 (indicaciones operativas para los médicos de asistencia primaria).

Las indicaciones se actualizarán constantemente en base a las consultas que se formularán periódicamente a la DG Welfare y en base a evidencias que puedan surgir, que deriven de la literatura o de la misma práctica clínica.

Este documento ha sido redactado en base a la extrema urgencia impuesta por el desarrollo de la epidemia en Italia. Las evidencias son aquellas que se han podido obtener en base a los datos disponibles en literatura, a las líneas guía internacionales y a la experiencia clínica madurada durante las primeras semanas de contagio en los pacientes adultos. Se pondrán a disposición actualizaciones/modificaciones adicionales en base a las evidencias obtenidas durante las próximas semanas.

1.- Posible uso de la hidroxiclороquina

En base a las actuales evidencias, los integrantes de la red de evaluación consideran todavía válida y apropiada la indicación de utilizar la hidroxiclороquina tanto en los pacientes hospitalizados como en aquellos en aislamiento domiciliario (positivos o con fuerte sospecha). Los integrantes por lo tanto expresan su parecer favorable para el uso de la hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19.

Fundamento a sustento de dicho dictamen

La experiencia madurada en estos días, en varios centros lombardos sobre el uso de hidroxiclороquina, ha permitido evidenciar lo siguiente:

- Aún cuando hay un fuerte sustento sobre el uso de una dosis el primer día (4000 mg cada 12 horas) para favorecer el rápido alcance del *stagen state*, se ha detectado en muchos pacientes una escasa tolerancia, con frecuentes episodios de vomito. Para limitar el brote de dichos episodios, los integrantes de la red de

evaluación sugieren utilizar el primer día una dosis de 200 mg. suministrada cada 6 horas; a partir del segundo día se sugiere una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 12 hrs.;

- Se ha descrito en literatura un riesgo de prolongamiento del intervalo QT en pacientes tratados con hidroxiclороquina con factores de riesgo (edad avanzada, alteración de los electrolitos, patologías existentes). Por lo tanto, se aconseja una atenta evaluación del cuadro clínico del paciente y se sugiere un eventual suplemento con integradores a base de magnesio.
- Se sugiere prestar especial atención al uso de hidroxiclороquina en pacientes bajo terapia con:
 - Digoxina
 - Hipoglucemiantes
 - Antiepilépticos
 - Ciclosporina

Todos los fármacos que prolongan el QT (véase apéndice en calce al texto)

Se recuerda evaluar siempre, durante la anamnesis, la presencia de déficit G6PD antes de iniciar la terapia con hidroxiclороquina.

Para mayor información, véase la tarjeta preparada por RL

Nota: para ahondar sobre las interacciones, consultar la página:
[http://www.covid19-druginteractions.org//](http://www.covid19-druginteractions.org/)

Bibliografía de apoyo

1: Zhou D, et al COVID-19 1: Zhou D, et al. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother. 2020 Mar 20. pii: dkaa114. doi: 10.1093/jac/dkaa114. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32196083.

2: Liu J, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov. 2020 Mar 18;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.

2.- Posible uso de fármacos antiinflamatorios

En base a las actuales evidencias, los integrantes expresan su opinión favorable al uso de paracetamol en pacientes con COVID-19 para el control de la temperatura corpórea.

No hay pruebas científicas actuales que establezcan un nexo entre el uso de ibuprofeno y el agravarse de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Por lo tanto y de conformidad con las líneas guía internacionales de tratamiento, los integrantes consideran que el ibuprofeno puede ser suministrado como antipirético en pacientes que no toleran o tengan una respuesta insuficiente a la terapia con paracetamol.

Se recuerda, en relación a preguntas específicas sobre el tema:

- La importancia de utilizar esta clase de fármaco con la dosis mínima eficaz y durante el período más breve posible.
- Verificar en la monografía del producto de cada fármaco, información específica sobre los consejos para el eventual ajuste posológico en el paciente anciano y/o con insuficiencia de los órganos emuntorios.

3.- Posible uso de heparinas con bajo peso molecular

Los integrantes de la red de evaluación expresan su opinión favorable a la profilaxis del tromboembolismo venoso con heparinas con bajo peso molecular (enoxaparina) para todos los pacientes de riesgo tromboembólico con COVID-19.

En lo que se refiere a preguntas específicas sobre el tema, se recuerda:

- Los pacientes con terapia anticoagulante oral, pueden mantener la terapia actual.
- Los pacientes con terapia antiplaquetaria con ácido acetilsalicílico que empiezan con heparina con bajo peso molecular, deberán suspender la toma de ácido acetilsalicílico.

Como complemento de lo que aquí se indica, hacer referencia también a la tarjeta AIFA y a la tarjeta de RL (véanse las tarjetas en anexo 1 y 2).

4.- Posible uso de corticosteroides

Los integrantes de la red de evaluación expresan su opinión favorable al posible uso de corticosteroides únicamente en pacientes con síntomas de déficit suprarrenal o en condiciones clínicas seleccionadas (por ejemplo: obesos, en fase aguda o intermedia/avanzada).

Se aconseja verificar en la monografía de producto de cada fármaco, información específica sobre consejos para el eventual ajuste posológico en el paciente anciano y/o con insuficiencia de los órganos emuntorios.

Bibliografía de apoyo

Russell C.D., Milliar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 202, 395: 473-5

Para mayor información consultar la tarjeta preparada por RL

5.- Uso de antibióticos durante COVID-19

Los integrantes de la red de evaluación expresan su opinión negativa sobre la utilización sistemática de antibacterianos en la fase inicial de la enfermedad, a menos de aquellos casos en los cuales la evidencia de sobreinfección sugiera su uso.

Evidencia en apoyo a dicha opinión

- Es sabido que las infecciones virales invasivas pueden complicarse debido a infecciones bacterianas.
- Se calcula que en general del 10 al 30% de pacientes con infección viral de tipo influenzal tendrá una infección bacteriana secundaria. Sin embargo, COVID-19 parece actuar de forma diferente respecto al típico virus influenzal ya que es mucho más probable que conduzca a la neumonía bacteriana.
- Las complicaciones más frecuentes pueden ser ocasionadas por el neumococo o estafilococo (MSSA), por lo tanto, se deberán privilegiar antibióticos como amoxi-clavulánico.
- En casa y en ausencia de test de laboratorio, la modificación del episodio febril con aumentos acompañados por escalofríos, pueden ser evidencia de una superposición bacteriana.
- El trabajo publicado por Zhou et al, sobre casos de COVID-19 en Wuhan, China, muestra que mitad de los pacientes fallecidos tenía una infección bacteriana secundaria que conducía a sepsis y muerte. Sin embargo, el uso de antibióticos no modificó la mortalidad. El trabajo no reporta datos sobre la etiología bacteriana y sobre el tipo de antibióticos utilizado.

Asimismo, se recuerda que:

- Es indispensable la vigilancia de las sobreinfecciones en el hospital, focalizándose en el neumococo y estafilococo. Por lo tanto, una evaluación periódica del antígeno neumocócico es útil;
- La aparición de brotes múltiples en el pulmón debe hacer pensar a una superposición estafilocócica;
- Un aumento de los neutrófilos (incluso en los límites de normalidad) y un aumento de la procalcitonina, deben inducir a pensar en una superposición bacteriana. La rapidez del inicio de la terapia antibiótica en estos casos puede evitar el shock séptico.

Bibliografía en apoyo:

1. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [Epub ahead of print]

Anexo 1

Posible uso de heparinas con bajo peso molecular

Manejo del riesgo de tromboembolia

Es probable que los pacientes con infección de COVID-19 tengan un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), sobre todo si están inmobilizados en terapia intensiva. Por el momento no es claro si los pacientes hospitalizados con COVID-19, tienen un riesgo mayor de TEV respecto a otros pacientes con infecciones torácicas y valores elevados de dimero-D. Algunos investigadores han utilizado el dimero D elevado como marker por elevado riesgo de TEV (Spyropoulos et al). Asimismo, los pacientes con COVID 19 grave, presentan un estado inflamatorio agudo que conduce a un estado hipercoagulable. Existe también la posibilidad de activación / daño de las células endoteliales a causa del vínculo del virus con el receptor ACE2.

Por lo tanto, se sugiere enfáticamente la trombo profilaxis en los pacientes COVID, aún cuando todavía no se definen los fármacos a utilizar en este ámbito. La red de evaluación de las terapias COVID-19 de RL, aconseja no usar anticoagulantes orales directos y antagonistas de la vitamina K por el riesgo de interacción fármaco-fármaco y por la dificultad de mantener en éstos últimos el INR estable. Por lo tanto, la trombo profilaxis debería basarse en heparinas con bajo peso molecular o con heparinas no fraccionadas.

Manejo de la coagulopatía asociada al COVID

La experiencia que deriva del COVID-19 en Wuhan, China, describe una coagulopatía en pacientes gravemente enfermos de Covid-19. Zhou et al, ha conducido a un estudio retrospectivo de cohorte multicéntrico sobre 191 adultos con COVID-19 confirmado en laboratorio. La coagulopatía, definida como una extensión de 3 segundos del tiempo de protrombina (PT) o una extensión de 5 segundos del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), se encontraba presente en el 50% de los fallecidos pero únicamente en el 7% de los sobrevivientes ($p < 0.0001$). La trombocitopenia era un factor pronóstico desfavorable como en otros grupos de pacientes hospitalizados en terapia intensiva (Hunt). Un recuento plaquetario $<100 \times 10^3$ unidades por microlitro, se observó en el 20% de los fallecidos respecto al 1% de los sobrevivientes (<0.0001). La regresión multivariada demostró mayores probabilidades de muerte en hospital asociada a valores elevados de dimero-D (relación de probabilidad del 18.4, 95% IC 2.6 a 12.8; $p = 0.0033$). Asimismo, los autores han reportado que los valores más altos de dímeros-D están asociados a la mortandad en 28 días en pacientes con infección o sepsis en el área de emergencia (Rodelo et al).

Tang et al, evaluando 183 pacientes, reportan una mortandad en general del 11.5% a 28 días. Los fallecidos tenían evidentes anomalías hemostáticas al momento de la hospitalización con respecto a los sobrevivientes con prolongamiento de APTT, PT, dimero-D elevados y productos de degradación de la fibrina (FDP). Los niveles más altos de dimero-D y de FDP se asocian con síndrome de disfunción multi-órgano y peor pronóstico (Wang et al, JAMA 2020).

Se presentó recientemente un estudio (Ning Tang et al 2020) que incluyó 449 pacientes con COVID-19 grave, de los cuáles 99 recibieron heparina (principalmente con EPBM) con el uso de dosis profilácticas. El pronóstico para estos pacientes resultó mejor con respecto a aquellos no tratados con heparina con bajo peso molecular.

Anexo “

Tarjeta informativa sobre las heparinas utilizadas para la emergencia COVID-19

Indicaciones terapéuticas

A este propósito, el único tratamiento ampliamente disponible es la dosis profiláctica de heparina con bajo peso molecular (EBPM) que se debe tomar en consideración en TODOS los pacientes (incluidos los que no están en estado crítico) que ameritan hospitalización por infección de COVID-19, a falta de contra indicaciones (sangrado activo y el recuento plaquetario inferior a 25,000. Monitoreo aconsejado en caso de grave insuficiencia renal; PT o APTT anormales no representan una contraindicación).

Se aconseja el uso de EBPM y no de Fundaparinux porque se ha demostrado que tienen propiedades antiinflamatorias que pueden representar una ventaja adicional en la infección COVID en las que las citoquinas pro-inflamatorias aumentan de forma evidente. Mientras que Fundaparinux no posee otras actividades más allá de las anticoagulantes dentro de las EBPM, se aconseja principalmente el uso de enoxaparina, por su amplia experiencia de utilización tanto en hospitales como en el territorio, por su amplia disponibilidad en el mercado y, por último, porque ha sido la más utilizada en los pacientes con COVID-19.

Esquemas de terapia sugeridos – Pacientes en casa con periodos de inmovilización prolongados.

La dosis sugerida de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40mg) en una dosis única diaria por inyección SC.

Si la clearance de la creatinina es de 15-30 mL/min, se recomienda una dosis de 2000 en una dosis única. SC

Esquemas de terapia sugeridos – Pacientes hospitalizados

Con dosis profiláctica

Enoxaparina 4000 UI sc cada 24 hrs. si el peso es < 100 kg; 6000 UI sc cada 24 hrs. si el peso es > 100 kg (si la creatinina clearance < 30 ml/min, disminuir la dosis de Enoxaparina)

Con dosis anticoagulante

Si aparecen signos clínicos de TPV o bien valores de dimero-D en aumento respecto al valor basal e *imagen* positivo de enfermedad tromboembólica venosa (a discreción del clínico: CUS; angio-TC pulmonar)

Enoxaparina 100 UI/kg cada 12 hrs.

Bibliografía de referencia

Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open*. 2020 Mar 13;4(1):e59-e65. doi: 10.1055/s-0040-1705137.

Rodelo JR, De la Rossa G, Valencia ML et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med* 2020; 30:1991-99

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395 (10229):1054-1062. doi:10.1016/s0140-6736(20)30566-3

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. doi:10.1111/jth.14768

Wang D. et al Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585

Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* in press. doi:10.1111/jth.14810

Appendice: Elenco farmaci che prolungano il QT

Alfuzosina	Disopiramide	Isradipina	Prometazina
Alimemazina	Dobutamina	Itraconazolo	Propafenone
Alofantrina	Domperidone	Ivabradina	Propofol
Aloperidolo	Donepezil	Ketoconazolo	Pseudoefedrina
Amantadina	Dopamina	Lapatinib	Quetiapina
Amfotericina B	Doxepina	Levomepromazina	Rilpivirina
Amiodarone	Doxilamina	Litio	Risperidone
Amisulpride	Doxorubicina	Loratadina	Ritonavir
Amitriptilina	Dronedarone	Maprotilina	Salbutamolo (Albuterolo)
Amoxapina	Droperidolo	Meflochina	Salmeterolo
Anagrelide	Ebastina	Mequitazina	Saquinavir
Apomorfina	Efedrina	Metadone	Sertralina
Atazanavir	Epinefrina (Adrenalina)	Metifenidato	Sevofurano
Azitromicina	Eribulina	Metoclopramide	Sildenafil
Bortezomib	Eritromicina	Metronidazolo	Sofosbuvir
Bosutinib	Escitalopram	Mexiletina	Solifenacina
Bromfeniramina	Famotidina	Miconazolo	Sorafenib
Cetirizina	Felbamato	Midodrina	Sotalolo
Chinidina	Fenilefrina	Mifepristone	Sulpiride
Chinina	Fingolimod	Mirtazapina	Sumatriptan
Cibenzolina	Flecainide	Moexipril	Sunitinib
Cipropeptadina	Fluconazolo	Moxifloxacina	Tacrolimus
Ciprofloxacina	Flufenazina	Naratriptan	Tamoxifene
Citalopram	Fluoxetina	Nicardipina	Telaprevir
Clantromicina	Flupentixolo	Nilotinib	Telavancina
Clomipramina	Formoterolo	Noradrenalina (Norepinefrina)	Terbutalina
Cloroquina	Foscarnet	Octreotide	Tetrabenazina
Clorpromazina	Furosemide	Olanzapina	Tolterodina
Clozapina	Galantamina	Ondansetron	Toremifene
Cocaina	Granisetron	Ossitocina	Triossido di arsenico
Crizotinib	Idrochinidina	Paliperidone	Vandetanib
Dabrafenib	Idroclorotiazide	Pantoprazolo	Vardenafil
Daclatasvir	Idrossiclorochina	Paroxetina	Vasopressina
Dasatinib	Idroxyzina	Pasireotide	Vemurafenib
Desclorfeniramina	Imipramina	Pazopanib	Venlafaxina
Desflurano	Indapamide	Pentamidina	Vincamina
Dexmedetomidina	Isoflurano	Pimozide	Voriconazolo
Dexmetifenidato	Isoproterenolo (Isoprenalina)	Pipamperone	
Diidroartemisinina/piperachina	Isotpendile	Posaconazolo	

¶

¶

Fonte: <https://www.orpha.net>

¶