

Instrucciones sobre las terapias de pacientes afectados por COVID-19 en RSA/RSD

Actualizado al 20-04-2020

Realizado por la red para la evaluación farmacológica y terapéutica de 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

Contenidos

Premisa	Page 2
1. Reevaluación en el uso de inhibidores de la proteasa por HIV asociados con farmacoenhancers (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat) en base a las nuevas evidencias	3
2. Posible uso de hidroxicloroquina	5
3. Posible uso de fármacos antiinflamatorios	6
4. Posible uso de heparinas de bajo peso molecular	7
5. Posible uso de corticoesteroides	8
6. Posible uso de antibióticos durante el COVID-19	9
Apéndice. Lista de los fármacos que prolongan el QT	10

Premisa

Para poder dar instrucciones sobre los medicamentos que se pueden utilizar en el periodo de emergencia por COVID19, con decreto no. 3553 del 15 de marzo de 2020, la Región Lombardía ha establecido una red para la evaluación farmacológica y terapéutica en los pacientes COVID-19 integrada por expertos en diferentes sectores (infectólogos, microbiólogos, farmacólogos, hematólogos y estadistas).

A seguimiento se dan las **instrucciones** redactadas por el grupo citado sobre las terapias utilizables en los pacientes afectados por COVID-19 en RSA/RSD, **evaluadas tomando en cuenta tanto las preguntas puntuales recibidas por centros médicos de Lombardía como las recientes instrucciones proporcionadas por el AIFA**. Dichas instrucciones **no sustituyen sino, más bien, apoyan eventuales protocolos hospitalarios** ya existentes en las estructuras territoriales, con el fin de contribuir a esclarecer dudas que puedan ocurrir en el manejo clínico diario del paciente con COVID-19. Las instrucciones serán constantemente actualizadas conforme a las preguntas que llegarán a la DG Welfare y en base a la emergencia de evidencias derivadas de la literatura o de la amplia práctica clínica.

Este documento ha sido redactado en base a la extrema urgencia debida al desarrollo de la epidemia en Italia. Las evidencias son las que sea posible deducir de los datos disponibles en literatura, de las directrices internacionales y de la experiencia clínica adquirida en las primeras semanas del contagio en pacientes adultos. Actualizaciones/modificaciones adicionales se darán a conocer en base a las evidencias que serán recolectadas en las próximas semanas.

Los miembros de la red para la evaluación terapéutica y farmacológica de RL

1. Reevaluación en el utilizzo de inhibidores de la proteasa por HIV asociados con pharmacoenhancers (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat) en base a las nuevas evidencias

Los miembros dan **opinión negativa** sobre el utilizzo de lopinavir/ritonavir en pacientes afectados por COVID-19. Dan opinión similar también sobre el posible utilizzo de darunavir/ritonavir o darunavir/cobicistat, como sugerido por la empresa productora del fármaco (Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2, available at <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>).

Justificación de la opinión

La experiencia adquirida en estos días en diferentes centros médicos de Lombardía, relacionada al utilizzo de lopinavir/ritonavir ha permitido destacar lo siguiente:

- Un porcentaje relevante de pacientes demuestra poca tolerancia a la terapia (episodio repetidos de diarrea, alteración de los enzimas hepáticos, etc.) que han determinado la suspensión del tratamiento.
- En algunos centros médicos la combinación lopinavir/ritonavir ya se dejó de utilizar en la práctica clínica, debido a una percepción de falta de eficacia.
- COVID-19 es detectable en las heces de los pacientes con COVID-19: la alta frecuencia de descargas diarreicas encontradas en los pacientes, aumenta sensiblemente el riesgo de contagio de parte del personal sanitario;
- La mayoría de los pacientes, sometidos a monitoreo de concentraciones plasmáticas de lopinavir y de ritonavir, han destacado concentraciones del fármaco muy altas, mucho más con respecto a las encontradas normalmente en pacientes HIV, tratados con posologías idénticas. La experiencia adquirida en el campo de HIV ha destacado una correlación entre la exposición a lopinavir/ritonavir y el riesgo de toxicidad relacionada con el fármaco. En el conjunto, estas evidencias sugieren que en un porcentaje de pacientes COVID-19 la posología utilizada hoy en día para el lopinavir resulta excesivo. (probablemente debido a un diferente perfil metabólico de los pacientes COVID-19 con respecto a pacientes con infección HIV).

Además de estas evidencias, el único estudio aleatorio que ha involucrado a pacientes con COVID-19 tratados con lopinavir/ritonavir (Cao et al, NEJM 2020) no ha mostrado efectos de la terapia en los principales *end-point* clínicos analizados. (tiempo de mejora, letalidad). Aunque bajo diferentes aspectos se ha subrayado lo límites metodológicos del estudio (utilizo de pacientes con patología demasiado avanzada, escaso poder estadístico para evaluar adecuadamente los *end-point* secundarios), a estas alturas no hay en literatura estudios que hayan demostrado la eficacia de este tratamiento.

Por último, cabe recordar como el posible uso de lopinavir/ritonavir para terapias a domicilio (por ejemplo, en el caso de pacientes en aislamiento, pacientes dados de alta) expone a los pacientes a un alto riesgo de interacción farmacológica entre ritonavir (inhibidor de la isoforma citocromática 3A4 y modulador de muchos otros enzimas involucrados en el metabolismo de los fármacos) y las terapias tomadas crónicamente por el paciente, con efectos clínicos potencialmente relevantes.

Bibliografía de apoyo

- 1: Cao B, et al Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32187464.
- 3: Guangdi L, De Clerq E. Therapeutic options for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. rev.* 2020 Vol 19: 149-150
2. Kaplan SS, Hicks CB. Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Aug;6(9):1573-85
3. Wegzyn CM, et al. Diarrhea associated with lopinavir/ritonavir-based therapy: results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012 Jul-Aug;11(4):252-9
- 4: Wu Y, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2. [Epub ahead of print]

2. Posible utilizo di hidroxiclороquina

En base a las actuales evidencias los miembros de la red de evaluación consideran todavía válida y apropiada la instrucción de utilizar hidroxiclороquina tanto en los pacientes hospitalizados, como en los en aislamiento domiciliario (positivos o altamente sospechosos). Por lo tanto, los miembros dan opinión positiva al uso de hidroxiclороquina en pacientes COVID-19.

Justificación de la opinión

La experiencia adquirida en estos días en diferentes centros médicos de Lombardía relacionada al uso hidroxiclороquina ha permitido destacar lo siguiente:

- Aunque haya una fuerte motivación sobre el uso de una dosis elevada en el primer día (400 mg repetidos cada 12 ore) para favorecer un rápido alcance del *staging state*, en muchos pacientes se ha notado una baja tolerancia, con frecuentes casos de vomito. Para limitar estos eventos, los miembros de la red de evaluación sugieren de utilizar el primer día una dosis de 200 mg cada 6 horas; a partir del segundo día se sugiere una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 12 ore;
- En literatura se describe un riesgo de prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con hidroxiclороquina con factores de riesgo (edad avanzada, insuficiencia electrolítica, enfermedad cardíaca preexistente). Se recomienda entonces una evaluación cuidadosa del cuadro clínico del paciente y se sugiere una evaluación adicional con suplementos a base de magnesio.
- Se sugiere prestar particular atención al uso de hidroxiclороquina en pacientes que ya tienen una terapia con:
 - digoxina
 - antiepilépticos
 - hipoglucemiantes
 - ciclosporina

Todos los fármacos que prolongan el QT (**ver Apéndice al fondo**)

Se recuerda evaluar siempre al momento de la anamnesis la presencia de déficit G6PD antes de empezar terapia con hidroxiclороquina.

NB: para mayor información sobre las interacciones consultar la página web:
<http://www.covid19-druginteractions.org/>

Bibliografía de apoyo

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.

3. Posible utilizzo de fármacos antiinflamatorios

En base a las evidencias actuales, los miembros dan opinión positiva al utilización de paracetamol en pacientes con COVID-19 para tener bajo control la temperatura corpórea.

Hoy en día no hay evidencias científicas que indiquen una correlación entre el utilización de ibuprofeno y el empeoramiento en el curso de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, de acuerdo a las directrices nacionales del tratamiento, los miembros consideran que el ibuprofeno pueda ser utilizado como antipirético en pacientes que no toleren o que tengan una respuesta insuficiente a la terapia con paracetamol.

En relación a estos temas específicos, se recuerda:

- La importancia de utilizar esta categoría de fármacos en la dosis mínima por el menor tiempo posible.
- De averiguar en la monografía del producto de cada fármaco la información específica sobre recomendaciones para el eventual ajuste de dosis en el paciente anciano y/o con insuficiencia de los órganos excretores.

4. Posible utilizzo de heparinas de bajo peso molecular

Los miembros de la red de evaluación dan **opinión favorable** a la profilaxis del tromboembolismo venoso con heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina) para todos los pacientes ancianos con COVID-19 a riesgo. Se reitera que este tratamiento se indica para el tratamiento de una complicación de la infección por SARS-CoV-2 y no como posible terapia para COVID-19.

En relación a estos temas específicos, se recuerda:

- La profilaxis no está indicada para todos los pacientes encamados de largo plazo, sino como profilaxis para pacientes encamados de largo plazo después de la infección por SARS-CoV-2
- De averiguar en la monografía de enoxaparina información específica sobre posible ajuste de dosis en el paciente anciano y/o con insuficiencia de los órganos excretores.
- No está recomendado el utilizzo en conjunto con otros fármacos anticoagulantes.
- Se recomienda cautela en el utilizzo conjunto de fármacos antiagregantes.

Para información adicional se renvía a la ficha AIFA e a aquella realizada por RL

5. Posible utilizzo de corticoesteroides

Los miembros de la red de evaluación dan **opinión favorable** al posible utilización de corticoesteroides solo en pacientes con síntomas por déficit surreal o en condiciones clínicas seleccionadas (por ejemplo, obesidad en fase aguda o intermedia/avanzada).

Se recomienda averiguar en la monografía del producto de cada fármaco información específica sobre recomendaciones para posible ajuste de dosis en el paciente anciano y/o con insuficiencia de los órganos excretores.

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 información adicional se renvía a la ficha realizada por RL

6. Uso de antibióticos con COVID-19 en curso

Los miembros de la red de evaluación expresan una opinión negativa sobre el uso sistemático de antibacterianos en las etapas iniciales de la enfermedad, excepto en los casos en que la evidencia de sobreinfección sugiera su uso.

Justificación de la opinión.

- Se sabe que las infecciones virales invasivas se pueden complicar con infecciones bacterianas.
- Se estima que, en general, del 10% al 30% de los pacientes con una infección viral similar a la influenza tendrá una infección bacteriana secundaria. Sin embargo, COVID-19 parece comportarse de manera diferente al típico virus de la gripe, ya que es mucho más probable que conduzca a neumonía bacteriana.
- Las complicaciones más frecuentes pueden deberse a neumococo o estafilococo (MSSA). Por lo tanto, se prefieren antibióticos como amoxi-clavulánico.
- En casa, en ausencia de pruebas de laboratorio, el cambio en el estado febril con aumentos acompañados de escalofríos puede ser un signo de superposición bacteriana.
- El trabajo publicado por Zhou et al, sobre los casos de COVID-19 en Wuhan, China, muestra que la mitad de los pacientes fallecidos tenían una infección bacteriana secundaria que conduce a sepsis y muerte. Sin embargo, el uso de antibióticos no cambió la mortalidad. El trabajo no informa datos sobre la etiología bacteriana y el tipo de antibióticos utilizados.

También se recuerda que:

- en el hospital es esencial la vigilancia de sobreinfecciones, concentrándose en el neumococo y el estafilococo. Por lo tanto, es útil una evaluación periódica del antígeno neumocócico;
- la aparición de múltiples focos en el pulmón debe sugerir una superposición estafilocócica;
- un aumento de neutrófilos (incluso dentro de los límites de los rangos normales) y un aumento de procalcitonina deben sugerir una superposición bacteriana. La oportunidad de comenzar la terapia con antibióticos en estos casos puede evitar el shock séptico.

Bibliografía de 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]

Apéndice. Lista de los fármacos que prolongan el 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	Mefloquina	Salmeterolo
Anagrelide	Ebastina	Mequitazina	Saquinavir
Apomorfina	Efedrina	Metadone	Sertralina
Atazanavir	Epinefrina (Adrenalina)	Metilfenidato	Sevoflurano
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
Claritromicina	Flupentixolo	Nilotinib	Telavancina
Clomipramina	Formoterolo	Noradrenalina (Norepinefrina)	Terbutalina
Clorochina	Foscarnet	Octreotide	Tetrabenazina
Clorpromazina	Furosemide	Olanzapina	Tolterodina
Clozapina	Galantamina	Ondansetron	Toremifene
Cocaína	Granisetron	Ossitocina	Trióxido de arsénico
Crizotinib	Idrochinidina	Paliperidone	Vandetanib
Dabrafenib	Idrocrotiazide	Pantoprazolo	Vardenafil
Daclatasvir	Idrossiclorochina	Paroxetina	Vasopressina
Dasatinib	Idroxizina	Pasireotide	Vemurafenib
Desclorfeniramina	Imipramina	Pazopanib	Venlafaxina
Desflurano	Indapamide	Pentamidina	Vincamina
Dexmedetomidina	Isoflurano	Pimozide	Voriconazolo
Dexmetilfenidato	Isoproterenolo (Isoprenalina)	Pipamperone	
Diidroartemisinina/ piperachina	Isotipendile	Posaconazolo	

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