

USO DE MEDICAMENTOS EN CONTEXTO DE COVID-19

En este boletín se presentan informes resumidos de información útil sobre uso de medicamentos en relación a COVID-19, en cada caso se detalla bibliografía de referencia, incluyendo links con documentos para ampliar la información.

Uso de Paracetamol y AINEs en infecciones

En el contexto de infecciones, tanto **ibuprofeno** como **paracetamol** son utilizados principalmente como antipiréticos. En algunos casos son utilizados en infecciones respiratorias para tratamiento del dolor (dolor torácico ante esfuerzo respiratorio, accesos de tos, etc)

Para el tratamiento sintomático de la fiebre, si bien no hay evidencia que contraindique el uso de ibuprofeno, **se recomienda el uso de paracetamol como primera alternativa.**

Actualmente, no existe ningún dato que permita afirmar un agravamiento de la infección por COVID-19 con el ibuprofeno, u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como la aspirina o el diclofenac.

Algunos estudios controlados y diversos estudios observacionales en adultos y niños *con otras infecciones respiratorias agudas* muestran un *potencial* mayor riesgo de complicaciones en pacientes con infecciones respiratorias agudas tratados con ibuprofeno comparado con paracetamol.

Recomendación: En favor de la utilización de **paracetamol** en lugar de **ibuprofeno** como agente antipirético en el contexto de **pandemia por COVID-19 como tratamiento inicial**. En personas con infección respiratoria de cualquier origen, el paracetamol tendría una efectividad similar a los AINES (como ibuprofeno) en el alivio de los síntomas y podría generar menos efectos adversos, principalmente gastrointestinales.

Recomendaciones:

- usar estos medicamentos en la dosis efectiva más baja, y durante el menor tiempo posible. *En paracetamol la dosis máxima recomendada es 4 g/día, o 60 mg/kg/día en niños (dosis superiores generan hepatotoxicidad).*
- no combinar dos AINEs.
- revisar en los prospectos la composición de medicamentos para la tos, resfrío o gripe, ya que también pueden contener AINEs o paracetamol, y se aumentaría la dosis.
- en adultos mayores hay mayor posibilidad de efectos adversos graves debido a presencia de otras enfermedades, y el uso de varios medicamentos aumenta riesgo de interacciones.

Más información en:

Boletín CIM – FCByF- N° 240: Recomendaciones de uso de ibuprofeno. Disponible en: <https://www.fbioyf.unr.edu.ar/uof/redcim/2019bolet/240ibuprofeno.pdf>

AEMPS – España. La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19. Marzo 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH_03-2020-ibuprofeno-COVID-19.pdf?x30677

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS). Tratamiento farmacológico antitérmico en cuadro de infección por COVID-19. Link: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20200331-tratamiento-farmacologico-antitermico-cuadro-infeccion-por-covid-19.pdf>

Medicamentos antihipertensivos

Los medicamentos antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA = enalapril, lisinopril, ramipril, entre otros) así como los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II= losartán, valsartán, irbesartán, etc) se utilizan con diferentes indicaciones en pacientes con hipertensión arterial.

En estos días se ha sugerido, especialmente a través de redes sociales, que estos medicamentos de uso común pueden aumentar tanto el riesgo de infección como la gravedad del coronavirus. Estos mensajes no tienen base cierta, ni evidencia científica que lo respalde.

Diferentes asociaciones profesionales, nacionales y de otros países, están informando que es importante que los pacientes que usan medicamentos como IECA y ARA II, continúen con su tratamiento.

Recomendaciones:

- Los pacientes en tratamiento con medicamentos del grupo de los IECA o ARAII deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada una modificación del mismo.
- En los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas severos o sepsis, tanto los antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina como otro tipo de antihipertensivos, deben de manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente.

Más información en:

AEMPS - España. Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. Marzo 2020. Disponible en: https://secardiologia.es/images/NI_MUH_FV-5-2020-Antihipertensivos-COVID-19.pdf

Sociedad Europea de Cardiología. Declaración sobre uso de IECA y ARAII durante la pandemia COVID 19. Marzo 2020. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=95709>

Juyi Li, Xiufang Wang y col. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for COVID-19 Infection in Wuhan, China. JAMA. Publicado online: 23 abril 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765049>

Tratamientos recomendados para COVID-19 : efectividad y precauciones

Aún no hay una terapéutica que haya probado ser efectiva para el tratamiento de enfermedades graves causadas por el virus SARS-CoV-2 que causa el COVID-19.

El Ministerio de Salud de Argentina, en marzo 2020 emitió un documento: “Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19”, donde declara que **no existe estrategia farmacológica aprobada específicamente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (es decir que su uso es off label)**, y recomienda el uso de lopinavir – ritonavir (LPV/r) e hidroxiclороquina (HCQ) en pacientes con neumonía (detallando los criterios de gravedad que definen su uso).

Lopinavir – Ritonavir (LPV/r): Antirretroviral. Combinación fija de 2 inhibidores de la proteasa del VIH

En la actualidad, LPV/r se investiga frente al COVID-19 a través de numerosos ensayos clínicos, una revisión sistemática ha identificado 15 proyectos activos a fecha 7 de marzo 2020, registrándose la dosis de 400/100 mg cada 12 horas como posología más ensayada durante 7 a 14 días, en pacientes con severidad de la enfermedad: moderada a severa.

Hasta el momento se cuenta únicamente con la información completa de un relevante ensayo clínico. Los resultados de este estudio se han publicado en marzo 2020 en el New England Journal of Medicine. Un total de 199 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, y una saturación de oxígeno de 94% o menor, se sometieron a aleatorización; 99 fueron asignados al grupo de LPV/r (400 mg y 100 mg, respectivamente) dos veces al día durante 14 días, y 100 al grupo de atención estándar. El resultado primario (tiempo hasta la mejoría clínica) no difirió entre los grupos (mediana, 16 días). La mortalidad a los 28 días fue numéricamente menor con LPV/r, pero la diferencia entre grupos no alcanzó significación estadística (19% con LPV/r, 25% con la atención estándar sola). En conclusión, el tratamiento con LPV/r no aceleró significativamente la mejoría clínica, ni logró reducir la mortalidad o disminuir ARN viral detectable en la garganta en pacientes con COVID-19 severo. Estos primeros datos permiten informar para estudios futuros para evaluar este y otros medicamentos, pudiendo combinar LPV/r con otros agentes antivirales, como se ha hecho en SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Grave).

Precauciones: El régimen de dosificación de LPV/r más utilizado y estudiado para el tratamiento con COVID-19 es de 400 mg / 100 mg dos veces al día durante un máximo de 14 días. **Dadas las importantes interacciones farmacológicas y las posibles reacciones adversas a los medicamentos, se requiere una revisión cuidadosa de los medicamentos concomitantes y el monitoreo si se usa LPV/r.** Los efectos adversos de LPV/r incluyen malestar gastrointestinal como náuseas y diarrea (hasta 28%) y hepatotoxicidad (2% -10%). En pacientes con COVID-19, estos efectos adversos pueden ser exacerbados por la terapia combinada o infección viral porque aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes tienen transaminasas elevadas. La transaminitis inducida por fármacos es especialmente preocupante porque puede exacerbar la lesión hepática resultante de COVID-19. Es importante destacar que las elevaciones de alanina transaminasas son un criterio de exclusión en varios ensayos de investigación de COVID-19, lo que significa que la hepatotoxicidad inducida por LPV/r podría limitar la capacidad de los pacientes para acceder a estos medicamentos.

Más información en:

Baden L, Rubin E. Covid-19 — The Search for Effective Therapy. New Engl J Medicine. 18 marzo 2020 Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2005477?query=recirc_curatedRelated_article

Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G y col. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 (Lotus China). New Engl J Medicine. 18 marzo 2020. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>

Ministerio de Salud. Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. 19 de marzo 2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>

Saiz Fernández LC. Lopinavir-Ritonavir como potencial terapia frente al COVID-19. Servicio Navarro de Salud. Bitn. 1 de abril 2020. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_covid-19_lpv_r.pdf

Hidroxiclороquina (HCQ) Aminoquinolina. Antiprotozoario, antirreumático, inmunomodulador.

La hidroxiclороquina ha demostrado en estudios de investigación tener efectos antivirales y antiinflamatorios, se considera que su actividad es similar a la de cloroquina, y su uso actual es creciente, fundamentalmente debido a su mejor perfil de seguridad.

Hasta la fecha sólo hay resultados de 5 estudios que utilizan HCQ como tratamiento en COVID 19, los cuales no brindan suficiente evidencia sobre efectividad y ausencia de daño. A pesar de esta escasez de evidencia, y a la luz de la presión que tiene COVID-19 sobre los sistemas nacionales de salud, varias directrices oficiales ya han incorporado HCQ y cloroquina en el tratamiento sugerido de pacientes con COVID-19.

Dosificación: **Se desconoce la dosis óptima y la duración para COVID-19.**

- Dosis sugerida: se puede dar 800 mg el primer día, luego 400 mg/día
- Duración de la terapia: 4 a 7 días de tratamiento total según el estado clínico.

Precauciones:

Se recomienda seguimiento del QT con la realización de un electrocardiograma diario. Usar con precaución en pacientes que además toman otros medicamentos que también pueden prolongar el intervalo QT (amitriptilina, azitromicina, tamoxifeno y muchos más).

Dosis en insuficiencia renal: debido a que HCQ tiene excreción renal, la toxicidad puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal; se recomienda tener cuidado con la selección de dosis.

Ajuste de dosis durante hemodiálisis o diálisis peritoneal: considerar reducción de la dosis del 50%.

Pacientes geriátricos: precaución con la selección de la dosis debido al riesgo de toxicidad por disminución de la función renal.

Insuficiencia hepática: Utilizar con precaución. Ajustar dosis y monitorizar niveles séricos.

Déficit de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa (G6PD): posible riesgo de hemólisis.

Puede empeorar el cuadro en la psoriasis o exacerbar en porfiria y miastenia gravis.

Interacciones medicamentosas más importantes:

Aumento del nivel plasmático de digoxina con riesgo de efectos adversos.

Puede aumentar los efectos de hipoglucemiantes, requiriendo disminución de las dosis de estos medicamentos.

La acción de medicamentos antiepilépticos puede verse afectada si se administran de forma conjunta con HCQ.

Siendo que HCQ inhibe el CYP2D6, se desaconseja el uso concomitante de medicamentos que inhiban el CYP2D6.

Más información en:

Ministerio de Salud – Argentina. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS). Tratamiento farmacológico específico con cloroquina en caso de infección por COVID-19. Marzo 2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20200331-tratamiento-con-cloroquina.pdf>

Taccone F. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. The Lancet. Abril 2020. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30172-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30172-7/fulltext)

Terapia con plasma convaleciente

Un tratamiento de investigación que se está explorando para COVID-19 es el uso de plasma convaleciente o inmunoglobulinas hiperinmunes. El plasma convaleciente es la parte líquida de la sangre que se recolecta de pacientes que se han recuperado de la infección, y por lo tanto contiene anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2 (que causa COVID-19). Una posible explicación de la eficacia de esta terapia es que los anticuerpos de pacientes recuperados podrían suprimir la viremia, tanto del virus libre como con el aclaramiento inmunitario de las células infectadas. El plasma convaleciente también puede usarse para fabricar un producto biológico llamado inmunoglobulina hiperinmune, que también se puede usar para tratar pacientes con COVID-19.

El uso de plasma convaleciente se ha estudiado en brotes de otras infecciones respiratorias, incluida la epidemia de SARS-CoV-1 de 2003, la pandemia del virus de la influenza H1N1 2009-2010 y la epidemia de MERS-CoV de 2012. Como parte de una revisión sistemática de 2015, se realizó un metaanálisis post hoc de 8 estudios observacionales que incluyeron 714 pacientes con SARS o influenza severa (no con COVID-19). La evidencia disponible sugiere que es probable que el plasma convaleciente reduzca la mortalidad durante las infecciones respiratorias agudas severas de etiología viral, con mayores efectos de tratamiento si comienza temprano después del inicio de los síntomas. En teoría, los beneficios de esta terapia se acumularían principalmente dentro de los primeros 7 a 10 días de infección, cuando la viremia está en su punto máximo y la respuesta inmune primaria aún no ha ocurrido.

Aunque prometedor, el plasma convaleciente aún no ha demostrado ser seguro y efectivo como tratamiento para COVID-19. Por lo tanto, es importante estudiar la seguridad y la eficacia de la transfusión de plasma convaleciente COVID-19 en ensayos clínicos.

Los datos iniciales disponibles de los estudios que utilizan plasma convaleciente COVID-19 para el tratamiento de individuos con enfermedad grave o potencialmente mortal indican que una dosis única de 200 ml mostró beneficio para algunos pacientes, lo que condujo a una mejoría.

En este contexto, el Ministerio de Salud de Argentina anunció la puesta en marcha del Plan estratégico para regular el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos, un ensayo clínico experimental que procura obtener un medicamento a partir del plasma sanguíneo de personas que hayan enfermado de COVID-19 y ya estén recuperadas. Este permitirá brindar el tratamiento con plasma a los enfermos que se encuentren internados en los centros de salud estatales y privados cursando la infección, en el marco de un ensayo clínico nacional orientado a evaluar la seguridad y eficacia de este tratamiento.

El Plan estratégico contiene 3 ejes / proyectos de investigación:

- Desarrollo de una Inmunoglobulina Hiperinmune a partir del plasma de convalecientes. Coordina la Universidad Nacional de Córdoba. Laboratorio de Hemoderivados.
- Desarrollo de un sistema in vitro para la determinación de anticuerpos neutralizantes antiSARS Cov-2 en convalecientes del COVID-19. Coordina ANLIS (INEI –Malbrán, INEVH- Maiztegui)
- Implementación de un Ensayo Clínico Nacional para evaluar seguridad y eficacia del uso de plasma de convalecientes en enfermos Covid-19. Coordina Dirección de Sangre y Hemoderivados.

Más información en:

Ministerio de salud, Argentina. Salud lanzó plan para el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-lanzo-plan-para-el-uso-de-plasma-de-pacientes-recuperados-de-covid-19-con-fines>

US Food and Drug Administration (FDA). Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-ber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-ind>

Sanders J, Monogue M, Jodlowski T. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA. Publicado on line: 13 abril 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>

VACUNA

La estrategia a largo plazo más efectiva para la prevención de futuros brotes de este virus sería el desarrollo de una vacuna que brinde inmunidad protectora, tanto individual como poblacional frente al virus. El esfuerzo global de Investigación + Desarrollo de vacunas en respuesta a la pandemia de Covid-19 no tiene precedentes en términos de escala y velocidad. Los expertos farmacéuticos y de la industria han advertido que una vacuna puede tardar en desarrollarse antes de su despliegue generalizado entre 12 y 18 meses, luego de ensayos clínicos y aprobaciones de seguridad.

Esta es una estimación del mejor de los casos que supone que una o dos de las primeras vacunas que entran en desarrollo tendrán éxito. El desarrollo de vacunas es un proceso largo y costoso, y por lo general, una proporción significativa de las vacunas que se prueban en ensayos clínicos no funcionan. Desarrollar una vacuna rápidamente requiere un nuevo paradigma de pandemia, con un inicio rápido y muchos pasos ejecutados en paralelo antes de confirmar un resultado exitoso de otro paso, lo que resulta en un riesgo financiero elevado. Al mismo tiempo, los desafíos y esfuerzos necesarios para desarrollar, evaluar y producir esto a gran escala son enormes. Proceder rápidamente más allá de los ensayos de la fase 2 significa que la fabricación deberá ampliarse a niveles comerciales antes de que estén disponibles datos sustanciales de seguridad e inmunogenicidad. Por lo tanto, cuantos más enfoques diferentes se aborden para encontrar una vacuna mayores posibilidades de éxito.

Se necesitará una fuerte coordinación y cooperación internacional entre los desarrolladores de vacunas, los reguladores, los encargados de la formulación de políticas, los financiadores, los organismos de salud pública y los gobiernos para garantizar que los candidatos prometedores de vacunas en etapa tardía puedan fabricarse en cantidades suficientes y suministrarse de manera equitativa a todas las áreas afectadas, especialmente a regiones de bajos niveles de recursos.

La disponibilidad de una vacuna segura y efectiva es reconocida como una herramienta adicional para contribuir al control de la transmisión y los brotes causados por el SARS-CoV-2. Se han propuesto más de 120 vacunas en todo el mundo y los candidatos en investigación se agrupan en seis grandes grupos: virus inactivado, virus atenuado, vector viral, vacuna de ADN o ARN, subunidades y partículas. La Organización Mundial de la salud (OMS) pone a disposición la lista autorizada y continuamente actualizada de todos los programas activos de desarrollo de vacunas informados. Actualmente hay seis vacunas en evaluación clínica (con otra a punto de comenzar) y más de 70 en evaluación preclínica. Los proyectos más avanzados se encuentran en estudios de fases I y II y se proponen estudiar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad.

Más información en:

Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. NEJM. 30 marzo 2020. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2005630>

OMS. Update on WHO Solidarity Trial – Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-trial-accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine>

OMS. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. 23 de abril 2020. Disponible en: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/draft-landscape-COVID-19-candidate-vaccines-23-April-2020.pdf?ua=1>

USO DE BARBIJOS O CUBREBOCAS

Adjuntamos un gráfico que puede ser usado para difundir en la comunidad información sobre uso correcto y seguro de estos elementos.

LOS BÁSICOS DE USAR UNA MASCARILLA

COLOCACIÓN



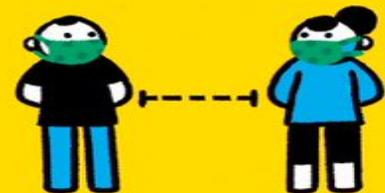
USO



RECOMENDACIONES



POR ÚLTIMO, NO TE CONFÍES:
Usar mascarilla es una medida limitada, que funciona si se combina con el distanciamiento físico y el lavado de manos.



✓ Dr. Alejandro Macías, especialista en infectología y medicina interna
FUENTES: "How NOT to Wear a Mask" The New York Times | "Coronavirus Disease 2019 [COVID-19]" Centers for Disease Control and Prevention.

 PICTOLINE