Consideraciones Farmacológicas para el manejo de SARS-CoV-2 (COVID-19). Primera versión

RUTH ROSALES C. QF*, CLAUDIO GONZÁLEZ M. QF** y FERNANDO BERNAL O. QF***

Pharmacological considerations for the management of SARS-CoV-2 (COVID-19). 1st version

Tratamiento

No existe actualmente evidencia científica robusta procedente de ensayos clínicos randomizados para recomendar un tratamiento específico para COVID-19 en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Sin embargo, con los

conocimientos actuales, basados en reportes de casos, estudios observacionales y recomendación de expertos se pueden hacer recomendaciones de tratamientos que se detallan en este documento.

Es relevante informar a la autoridad sanitaria todo evento adverso que sea pesquisado durante o posterior al tratamiento.

Simbología tabla

- * No utilizar sondas de poliuretano, formulación contiene un alto contenido de alcohol (40%), preferir sondas silicona o PVC.
- ⊕ Priorizar formulación cuando la VO no se encuentre fácilmente disponible.
- ∇ Sólo si Lopinavir/rit no se encuentre fácilmente disponible.
- ↔ Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca, antecedentes de arritmias ventriculares, hipokalemia y/o hipomagnesemia no corregida, o bradicardia (menos de 50 lpm), y durante la administración concomitante con agentes prolongadores del intervalo QT debido al potencial sinérgico.
- ⌘ Usar con precaución en pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
- £ Medicamento experimental no disponible en Chile hasta el momento. En otros países el laboratorio lo ofrece como tratamiento compasivo.
- Δ No utilizar con QTc > 500 msec o aumento > 25% del basal, Miastenia Gravis o Porfiria.
- ¢ Comprimido debe ser triturado completamente y disuelto en 20 mL en SF (suero fisiológico) 0,9% para administrar por sonda naso-gástrica. Considere formulación magistral.
- ∇ No iniciar tratamiento en pacientes con infecciones activas. Interrumpir la administración si el paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada.
- λ Muy poco respaldo de uso en pacientes de edad menor a 2 años.
- ∞ Cerca del 60% de la dosis oral de cloroquina o de hidroxiclороquina son eliminadas por vía urinaria, alrededor del 10% por vía fecal y el 30% restante por vía cutánea. Por vía urinaria, la hidroxiclороquina es excretada en un 13% como metabolitos y en un 87% no metabolizada.

* Unidad de Paciente Crítico. Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

** Calidad y seguridad del paciente. Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

*** Infectología. Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

Principio activo	Adulto	Pediatría	Duración	Administración	Ajuste fx renal	Perfil Seguridad	Monitorización	Evidencia	Nota/consideración
Lopinavir/ritonavir 200/50mg comp. Recubiertos	2 comp c/12hrs VO	Dosis de acuerdo a Lopinavir: <15 kg: 12 mg/kg/dosis c/12hrs VO 15 a 40 kg: 10 mg/kg/dosis c/12hrs VO >40 kg: dosis adulto	14 días	Uso por SNG. No utilizar comprimido (L.AUC 50%)	No requiere	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, hipertiglicidemia, hipercolesterolemia. Infrecuentes: prolongación intervalo QT. Múltiples interacciones: potente inhibidor enzimático CYP3A4. Verificar siempre interacciones en: https://www.hiv-druginteractions.org/ (disponible iOS y Android) Precaución con: Estatinas, amiodarona, fentanilo, voriconazol, midazolam, quetiapina, fenitoina, carbamazepina Uso en embarazo: categoría C Amplio uso en protocolo transmisión vertical en VIH Kaletra Jarabe: Evite la solución oral de este producto combinado durante el embarazo debido a la presencia de etanol como excipiente en la solución	ECG basal	Actividad in-vitro Rol en SARS Asociado a interferón-β1b RTG no muestra beneficio en dosis severas Metanálisis 2020 Clinical Trials COVID-19	EC50 de LPV: 4 µg/ml. El índice de selectividad (SI) de LPV es de 8 a 32.12. La actividad in vitro contra el SARS-CoV para lopinavir se demostró a concentraciones de 4 µg/ml después de 48 horas de incubación 41 ptes (grupo control Ribavirina 111 ptes). Rama LPV/ 4-carga viral y 7. Infecciones Asociación con interferón-β1b se encuentra actualmente en fase de reclutamiento de ptes
Lopinavir/ritonavir 200/50mg/mL Jarabe	5 mL c/ 12hrs VO ±			Uso SNG: SI*			Perfil lipídico basal y al término de to		
Darunavir/cobicistat 800/150 comp. recubiertos	1 comp/día	Seguridad y eficacia no establecida		Uso SNG: SI	No utilizar con CIG <70ml/min				
Hidroxicloroquina 200mg comp. recubiertos	400mg c/12 hrs día 1, luego 200mg c/12 horas VO.	5 mg/kg/dosis c/12hrs por 1 día, luego 3mg/kg/dosis c/12hrs VO No excedir dosis adulto	5 a 10 días	Uso SNG: SI e Administrar con alimentos mejora tolerancia	No requerido según label FDA Sin embargo: 87% de la dosis se elimina inalterado por vía urinaria Considere 4 dosis en falla renal de acuerdo a ficha técnica española y ficha técnica Chilena ISP	Frecuentes: dolor abdominal, anorexia, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea Se desconoce frecuencia: prolongación del intervalo QT+, hipoglucemia, anemia hemolítica y Infrecuente: mareos, nerviosismo Respecto a artritis y Tox. Ocular, Ver consideraciones de seguridad Interacciones: Cloroquina es sustrato del CYP2D6, 3A4 e inhibe moderadamente el CYP2D6. Verificar siempre interacciones en: http://www.covid19-druginteractions.org/ y fármacos prolongadores de QT (Ondansetron, Haloperidol, quinolonas, Azitromicina etc) en: http://www.crediblemeds.org Dadas las semejanzas estructurales con cloroquina y a que ambas drogas se metabolizan produciendo el metabolito activo desetilhidroxicloroquina se sugiere considerar el mismo perfil de interacciones, medidas por paso a través de citocromo P-450. Muchas no son detectadas in-lex-interact Precaución con: digoxina o tamoxifeno o antecedentes de retinopatía previa Uso en embarazo: Hidroxicloroquina es categoría D Ambos deben ser usado solo si los beneficios superan los riesgos	ECG basal y 24hrs Δ Electrolitos plasmáticos Perfil hepático Glicemia	Actividad in-vitro Actividad antiviral propuesta Clearance viral Actividad in-vitro Evaluación preliminar positiva Estudios en marcha Incremento IL-6 Reporte de casos Estudios en curso link 1 link 2	Actividad in vitro contra SARS-CoV con una EC50 de 0.72 µM en células Vero E6, mayor que cloroquina (EC50 de 5.7 µM) Alcalinización intracelular inhibe paso de replicación viral dependiente de pH, impidiendo la entrada por glicosilación del receptor. Efectos inmunomoduladores como la reducción de la producción de citoquinas especialmente IL-1, IL-6 Estudio en 36 pacientes muestra un mejor aclaramiento viral de la mucosa nasal de SARS-CoV-2 comparado con controles Potente actividad contra SARS-CoV-2 con una EC50 de 6.5 µM en células Vero E6 Una evaluación preliminar de 100 pacientes participantes de varios estudios clínicos de cloroquina en China la posicionaron como parte de las guías de manejo de este país, aunque sin publicación transparente de estos resultados
Cloroquina 250mg comprimidos recubiertos	500 mg c/12hrs VO	Seguridad y eficacia no establecida		Con o sin alimentos (alimentos mejoran tolerancia)	En pte con CIG <10ml/min disminuir 50% dosis		Perfil hepático Glicemia ECG basal y 24hrs Δ		
Tozilizumab vial ampolla de 200 mg/10 ml y 400 mg/20ml	8 mg/kg máx: 800 mg/dosis EV. Se puede repetir a las 12 horas	Según peso 1: <30 kg: 12 mg/kg/dosis EV ≥30 kg: 8 mg/kg/dosis EV		Infundir en 60 min	No requiere	Frecuentes: Infecciones, diarrea, vómitos, constipación, dolor abdominal. Poco frecuentes: rash, urticaria, cefalea. Relacionadas a la infusión Interacciones: sustrato de CYP3A4, 1A2, 2C9 http://www.covid19-druginteractions.org/ Verificar siempre interacciones en: No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente porque no se ha establecido su seguridad clínica Uso en embarazo: sin información Considerar riesgo beneficio en pacientes con neutropenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas	Perfil hepático Hemograma Descartar cuadro infeccioso activo?	Incremento IL-6 Reporte de casos Estudios en curso link 1 link 2	En una serie de pacientes con COVID-19 uno de los predictores de mortalidad es el valor de IL-6 en sangre Análisis retrospectivo de 21 pacientes de China con COVID-19 sin grupo comparador que muestra buena respuesta clínica. No se establece efecto específico del medicamento y no ha sido revisado por pares Producto bajo investigación. Se esperan que sus resultados se publiquen en mayo

Consideraciones de seguridad

Principio activo	Posología		Duración		Administración	Ajuste fx renal	Perfil Seguridad	Monitorización	Evidencia	Nota/consideración
	Adulto	Pediatría					ALTO RIESGO DE ARRITMIAS PRECAUCION Frecuentes: Vómitos, Diarrea , Náuseas Poco frecuentes: Prolongación del intervalo QT/Torsadas de pointes (<1%). Factores de riesgo: Sexo femenino, paciente geriátrico, bradicardia, insuficiencia cardíaca, prolongación preexistente del intervalo QT, intervalo QT en límite superior, alteración del intervalo QT como antecedente familiar, coadministración con fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos inhibidores del metabolismo de fármacos (arritmogénicos, alteraciones electrolíticas (Hipokalemia, Hipomagnesemia). Control riguroso electrocardiográfico evaluando: arritmias que incluyen las torsades de pointes, bradiarritmias. Especialmente en pacientes geriátricos y con antecedentes cardiovasculares previos o con falla renal	ECG basal y 24hrs Δ	Estudio Francés	Estudio con grandes limitaciones que a partir de 6 pacientes intenta promocionar la azitromicina como tratamiento de elección junto a hidroxidloroquina
Azitromicina Comprimidos 500 mg; suspensión oral 200 mg/5 ml y 400 mg/5 ml Polvo liofilizado inyectable 500 mg	500 mg/día en una dosis diaria el primer día y luego 250 mg/día en una dosis diaria a partir del segundo día	10 mg/kg/día en una dosis diaria el primer día y luego 5 mg/kg/día en una dosis diaria a partir del segundo día	5 días	No requiere	VO: Con o sin alimentos (alimentos mejoran tolerancia) EV: Al menos en 1 hora			Electrolitos plasmáticos	Revisión crítica	Evaluación crítica del estudio de más arriba que revela múltiples deficiencias metodológicas en su diseño y análisis
Toxicidad por uso de Cloroquina/Hidroxicloroquina										
Arritmias	En general es más observada con las dosis acumuladas en tratamiento de largo plazo, raramente en el escenario agudo. Como prolongación de QT y torsiones de punta se ha asociado a muerte en una frecuencia alta de pacientes							Systematic Review		
Toxicidad ocular	Se observa en tratamientos de varios años, siendo los factores de riesgo: uso de tamoxifeno, aclaramiento de creatinina menor a 50 ml/min, dosis superiores a 5 mg/kg/día. No estaría recomendada el monitoreo en tratamientos breves							The Royal College of Ophthalmologists		

Correspondencia a:
QF. Fernando Bernal Ortiz
Unidad Infectología
Hospital San Juan de Dios
Santiago. Chile
Email: fernando.bortiz@gmail.com