

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

VERSIÓN 1.0

SOCIEDAD CHILENA DE INFECTOLOGÍA (SOCHINF)
 SOCIEDAD CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA (SOCHIMI)
 SOCIEDAD CHILENA DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS (SER)

ELABORADO POR:
 QF RUTH ROSALES C.
 QF CLAUDIO GONZÁLEZ M.
 QF FERNANDO BERNAL O.

Pharmacological considerations for the management of SARS-CoV-2 (COVID-19)

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.

Link de acceso a notificación

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.
- ϕ 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 hidroxicloroquina son eliminadas por vía urinaria, alrededor del 10% por vía fecal y el 30% restante por vía cutánea. Por vía urinaria, la hidroxicloroquina es excretada en un 13% como metabolitos y en un 87% no metabolizada.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS PARA EL MANEJO DE SARS-COV-2 (COVID-19)

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, fenitoina, voriconazol, midazolam, quetiapina, fenitoina, carbamazepina Uso en embarazo: categoría C Amplo 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	EC50 de LPV6 (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
	5 ml c/ 12hrs VO +			Uso SNG: SI*			Perfil lipídico basal y al término de to	Asociado a interacción Bto RTC no muestra beneficio en casos severos	41 ptes (grupo control Ribavirina 111 ptes). Rima LPV: 3 carga viral y 7 linfocitos
Darunavir/cobicistat 800/150 comp. recubiertos	1 comp/día	Seguridad y eficacia no establecida		Uso SNG: SI	No utilizar con CIG < 70 ml/min	Frecuentes: dolor abdominal, anorexia, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea Se desconoce frecuencia: prolongación del intervalo QT-, hipoglucemia, anemia hemolítica y Infrecuentes: mareos, nerviosismo Respecto a aritmias 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, Aztromicina etc) en: http://www.crediblemeds.org	ECG basal y 24hrs A	Actividad in-vitro	Actividad in vitro contra SARS-CoV con una EC50 de 0.72 µM en células Vero E6, mayor que cloroquina (EC50 de 5.47µM)
Hidroxicloroquina 200mg comp. recubiertos	400mg c/12 hrs día 1, luego 200mg c/12 horas VO. Obediencia: considerar dosificación por peso ideal	5 mg/kg/dosis c/12hrs por 1 día, luego 3mg/kg/dosis c/12hrs VO No exceder dosis adulto		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 ↓ dosis en falla renal de acuerdo a ficha técnica española y ficha técnica Chilena ISP	Frecuentes: dolor abdominal, náuseas, vómitos, cefalea Se desconoce frecuencia: prolongación del intervalo QT-, hipoglucemia, anemia hemolítica y Infrecuentes: mareos, nerviosismo Respecto a aritmias 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, Aztromicina etc) en: http://www.crediblemeds.org	Electrolitos plasmáticos Perfil hepático Glicemia	Actividad in-vitro Actividad ambival propuesta	Alcalinización intracelular inhibe pasos de replicación vía dependiente de pH. Incremento la entrada por glicosilación del receptor. Efectos inmunomoduladores como la reducción de la producción de citoquinas especialmente IL-1, IL-6
Cloroquina 250mg comprimidos recubiertos	500 mg c/12hrs VO	Seguridad y eficacia no establecida		Con o sin alimentos (alimentos mejoran tolerancia)	En pte con Ccr < 10 ml/min disminuir 50% dosis ∞	Dadas las semejanzas estructurales con cloroquina y a que ambas drogas se metabolizan produciendo el metabolito activo desethidrocloquina se sugiere considerar el mismo perfil de interacciones, mediadas por paso a través de citocromo P450. Muchas no son detectadas en Ixvi-Interact Precaución con: digoxina o tamoxifeno o antecedentes de retinopatía presbia Uso en embarazo: Hidroxicloroquina es categoría D Ambos deben ser usado solo si los beneficios superan los riesgos	Perfil hepático Glicemia ECG basal y 24hrs A	Clearance viral Actividad in-vitro Evaluación preliminar positiva Estudios en marcha	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 6.3 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
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 Desaclar cuadro infección 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	500 mg/día en una dosis diaria el primer día y luego 250 mg/día en una dosis diaria a partir del segundo día			VO: Con o sin alimentos (alimentos mejoran tolerancia)	No requiere	<p>ALTO RIESGO DE ARRITMIAS PRECAUCION</p> <p>Frecuentes: Vómitos, Diarrea, Náuseas</p> <p>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).</p> <p>Control riguroso electrocardiográfico evaluando: arritmias que incluyen las torsadas de pointes, bradiarritmias. Especialmente en pacientes geriátricos y con antecedentes cardiovasculares previos o con falla renal</p>	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 hidroxicloerquina
	Pediatría	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	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/Hidroxicloerquina										
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									
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									
									Systematic Review	
									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