



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
SUBSECRETARÍA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS MÉDICOS E INSUMOS
DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS, TECNOLOGÍA E INSUMOS

GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD COVID-19.

26 de JUNIO de 2020



Contenido

INTRODUCCIÓN.....	3
MEDICAMENTOS USADOS EN LA SSCDMX.	¡Error! Marcador no definido.
MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19.....	5
ANTIVIRALES.....	6
FAVIPIRAVIR.....	6
LOPINAVER/ RITONAVIR.....	8
OSELTAMIVIR.....	10
ANTIPARASITARIOS.....	12
HIDROXICLOROQUINA.....	12
CLOROQUINA.....	14
IVERMECTINA.....	16
ANTIBIÓTICOS.....	18
AZITROMICINA.....	18
ANTICOAGULANTES.....	20
ENOXAPARINA.....	20
CORTICOSTEROIDES.....	22
DEXAMETASONA.....	22
METILPREDNISOLONA.....	24
INHIBIDORES DE LA IL6.....	26
TOCILIZUMAB.....	26
RECOMENDACIONES.....	28
REFERENCIAS.....	29



INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoV) son una amplia familia de virus que puede causar diversas afecciones, desde el resfriado común hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus, causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).ⁱ

Recientemente, apareció una nueva cepa de coronavirus no identificada previamente en el ser humano. Este coronavirus, que ahora se conoce con el nombre de 2019-nCoV o SARS CoV-2, no se había detectado antes de que se notificara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019.ⁱ

Las infecciones por los coronavirus suelen cursar con fiebre y síntomas respiratorios (tos y disnea o dificultad para respirar). En los casos más graves, pueden causar neumonía, síndrome respiratorio agudo severo, insuficiencia renal, incluso, la muerte.ⁱⁱ

Con la llegada de este padecimiento a nuestro país, el Consejo de Salubridad General (CSG) reconoció la epidemia de enfermedad COVID-19 en México, como una enfermedad grave de atención prioritaria y la Secretaría de Salud a través de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE), emitió el “Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-19^{2y}”, la misma Secretaría exhortó, entre otros aspectos, a que los gobiernos estatales realizaran a la brevedad planes de reconversión hospitalaria y expansión inmediata que garantizaran la atención oportuna de los pacientes que requieran hospitalización, emitiendo el 5 de Abril del presente el “Lineamiento de Reconversión Hospitalaria”ⁱⁱⁱ

En México el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), presentó un documento denominado “Algoritmos interinos para la atención del COVID-19”^{iv}, donde se establecen, de acuerdo a diferentes escenarios clínicos, 8 algoritmos de tratamiento, considerando que las decisiones sugeridas, están sujetas al juicio clínico de los profesionales de la salud y las características individuales de los pacientes.

La Ciudad de México, que por su alta densidad poblacional ha sido la que más pacientes con enfermedad de COVID 19 ha atendido en el país durante esta crisis, en seguimiento al acuerdo emitido por el CSG el 23 de marzo del presente año, realizó adecuaciones y modificaciones en diversos Hospitales de esta ciudad, incluidos los de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (SSCDMX), los cuales también fueron reconvertidos y desde entonces han estado atendiendo a los pacientes con enfermedad de COVID-19. Estos hospitales reconvertidos han implementado de manera individual algoritmos de tratamiento basados en la constantemente renovada información científica y en la experiencia de su equipo médico.

El propósito de esta guía es contar con una fuente de consulta estandarizada para los profesionales de la salud que trabajan en los Hospitales de la SSCDMX, en la atención de los pacientes afectados por la pandemia causada por el Virus SARS-CoV-2 (enfermedad COVID-19), que tome en cuenta la información científica obtenida a través de las publicaciones nacionales e internacionales.



Con éste documento, se busca fortalecer y tener una práctica médica segura para así obtener los mejores resultados en la atención de los pacientes. Es importante señalar que esta guía se continuará actualizando de acuerdo con los avances científicos y la obtención de nuevas evidencias.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
SUBSECRETARÍA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS MÉDICOS E INSUMOS
DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS, TECNOLOGÍA E INSUMOS

**MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19
(MEDICAMENTOS DE USO COMPASIVO)**



ANTIVIRALES.

FAVIRAVIR

Clasificación ATC.

J05AX27 Otros antivirales.¹

Indicaciones.

Ninguna aprobada en México, Su uso debe considerarse únicamente bajo protocolo de investigación y/o como uso compasivo.²

En Japón está aprobado para el tratamiento de infecciones por virus nuevos o re-emergentes de influenza (limitado a los casos en los que otros agentes anti influenza son inefectivos o insuficientemente efectivos).³

Presentación y dosis.

Tabletas 200 mg. Envase con 100 tabletas. No disponible comercialmente en México.²

En Japón la dosis aprobada para adultos es:

Día 1: 1600 mg VO/12 h³

Día 1 al 5: 600 mg VO/ 12 h³

Indicación terapéutica autorizada en México.

Sin registro sanitario en México.²

Farmacología.

Inhibidor de la RNA polimerasa. Favipiravir es metabolizado a favipiravir ribosiltrifosfato (favipiravir RTP) que inhibe selectivamente la RNA polimerasa (RNA-dependiente de RNA polimerasa) del virus de la influenza previniendo la replicación viral. El favipiravir tiene un mecanismo de acción distinto al de otros fármacos antiinfluenza e *in vitro* es efectivo contra todos los tipos y subtipos de virus de influenza A, B y C.³

El favipiravir no se metaboliza por el citocromo P-450 (CYP), en su mayoría es metabolizado por la aldehído oxidasa (AO) y parcialmente por la xantino oxidasa (XO). El fármaco inhibe AO y CYP2C8 pero no induce CYP.³

Distribución: se une a proteínas 53.4 a 54.4% en humanos a lo largo del rango de concentración de 0.3 a 30 mcg/ml, basado en el estudio *in vitro*. Unión a albumina 65%. 6.5% a alfa-1- ácido glicoproteínas. Su metabolito (hidróxido de favipiravir) se une 28.8 a 36.9% a proteínas en el rango de concentración de 0.5 a 50 mcg/ml.³

Metabolismo: en el estudio *in vitro*, favipiravir inhibe la actividad del CYP2C8 de manera dependiente de la concentración.³

Excreción: Después de una dosis única de favipiravir 400 mg, la tasa de excreción urinaria fue de 0.1% a 0.4%; la excreción del metabolito M1, el hidróxido de favipiravir, fue del 82% al 92,4% y la tasa de recuperación urinaria total promedio fue del 90,5%.⁴

Vida media de eliminación: Después de la administración oral de 600 mg de favipiravir en pacientes adultos sanos (29 a 58 años), la media de t (1/2) fue de 1.4 +/- 0.2 horas en sujetos masculinos y 1.2 +/- 0.1 horas en sujetos femeninos. Después de la administración oral de favipiravir 400 mg en pacientes japoneses sanos de edad avanzada (65 a 77 años), la media de t (1/2) fue de 2 +/- 0.3 horas en hombres y 1.7 +/- 0.3 horas en mujeres.⁴

Reacciones adversas.

Comunes: reacciones dérmicas, vómito, diarrea, náusea, hepatotoxicidad, dolor de cabeza.⁵

Menos frecuentes: trombocitopenia, bradicardia, disnea.⁵

Interacciones.

La teofilina puede aumentar la concentración sanguínea del favipiravir debido a su interacción con la xantino oxidasa (XO).⁴



Contraindicaciones.

No usar en mujeres embarazadas. En mujeres lactantes suspender la lactancia. Pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula (povidona, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropil celulosa, crospovidona, estearil fumarato de sodio, hipromelosa, dióxido de titanio, talco, óxido férrico amarillo).⁴

Precauciones.

Administrar con cuidado en pacientes con gota o historial de gota y en pacientes con hiperuricemia (los niveles de ácido úrico en sangre pueden incrementarse y agravar los síntomas).⁴

No existen estudios clínicos realizados con las dosis aprobadas. Dichas dosis fueron estimadas con base en los resultados de estudios clínicos fase I y II. Se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas de favipiravir en pacientes con deterioro de la función hepática.⁴

En hombres y mujeres en etapa fértil, aconsejar el uso de anticonceptivos con preservativo.⁴

Uso en COVID-19.

Eficacia: **La evidencia no es concluyente.**⁶

Recomendación: Uso sólo en adultos, en casos bien definidos y bajo protocolo médico.⁶

Fuerza de la evidencia: En adultos los datos se han obtenido por opiniones o consensos de expertos, reportes de casos o series de casos. Existen varios estudios en proceso.

DOSIS PROPUESTA EN INVESTIGACIÓN

Adultos: Vía oral

Día 1: 1600 mg/ 12h³

Día 2 al 5: 600 mg/ 12 h³

Niños: No existen datos para uso pediátrico.

Referencias.

1. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en línea en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Último acceso 23-06-2020
2. Gobierno de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consulta de registros sanitarios. Disponible en línea en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> Último acceso: 23-06-2020.
3. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan (PMDA): Report on the deliberation results: Avigan tablet 200 mg, favipiravir. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan (PMDA). Tokyo, Japan. 2014. Disponible en línea en: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf> Último acceso 22-06-2020
4. Gobierno de Japón. Información para prescribir Favipiravir. Abril 2019, 7ª ed. Fujifilm Toyama Chemical Co, Ltd. Japón.
5. Upsala monitoring centre. VigiAccess. Disponible en línea en: <http://www.vigiaccess.org/> Último acceso 23-06-2020
6. Micromedex. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) investigational therapies. Disponible en línea en: https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/ssl/true/CS/F08CC0/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/3F363E/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1491&contentSetId=50. Último acceso 22-06-2020



LOPINAVIR/ RITONAVIR

Clasificación ATC.

J05AR10 Antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH, combinaciones.¹

Indicaciones.

Tratamiento, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).²

Presentación y dosis.

Solución oral, lopinavir 8 g/ ritonavir 2 g. Envase con 160 mL.³

Tabletas, lopinavir 100 mg/ ritonavir 25 mg. Envase con 60 tabletas.³

Adultos:²

Lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg VO/ 12 h o bien Lopinavir 800 mg/ ritonavir 200 mg VO/ 24 h en pacientes con menos de 3 sustituciones asociadas a la resistencia a Lopinavir; no use la dosis una vez al día en pacientes con 3 o más sustituciones asociadas a la resistencia a Lopinavir o en pacientes que reciben terapia concomitante con nevirapina, efavirenz, nelfinavir, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína.

Mujeres embarazadas: Evitar el uso de solución oral.

Población pediátrica:²

De 7 a 15 Kg de peso corporal (Kg): 12/3 mg/ Kg VO /12h

De 15 a 40 Kg de peso corporal (Kg): 10/ 2.5 mg/ Kg VO / 12h

Indicación terapéutica autorizada en México.

Autorizado para tratamiento por infección de VIH (SIDA).³

Farmacología.

Lopinavir es un inhibidor de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH previene la escisión de la poliproteína gag-pol, dando lugar a la producción de un virus inmaduro no infeccioso. Ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando por tanto, los niveles plasmáticos de lopinavir.²

Absorción: los alimentos tienen un efecto mínimo sobre la absorción. Tmax Lopinavir: de 4 a 6 horas en adultos, 3.9 a 4 h pediátrico.²

Distribución: pediatría 0.92 a 1.86 L/ Kg, unión a proteínas 98 a 99%.²

Metabolismo: el lopinavir se metaboliza a través del CYP3A, el ritonavir inhibe el metabolismo del lopinavir.

Excreción: a través de vía fecal en un 20% sin cambios y a través de vía renal en un 2.2% sin cambios.

Vida media de eliminación: 3.67 a 6.1 h, oral, pediátrico.²

Reacciones adversas.

Frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, anemia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatía, hipersensibilidad, trastornos de glucosa en sangre, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, disminución del apetito, ansiedad, cefalea, mareos, insomnio, hipertensión, diarrea, náuseas, hepatitis, erupciones dérmicas, sudoración nocturna, prurito, mialgia, dolor músculo esquelético, espasmos musculares, disfunción eréctil, alteraciones menstruales, amenorrea, menorragia, fatiga, astenia.⁴

Menos frecuentes: Bloqueo atrioventricular (0.1%), cardiotoxicidad, eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, pancreatitis, depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria, trastornos renales.⁴

Interacciones.

Evitar el uso concomitante con: carbamazepina, efavirenz, nevirapina, nelfinavir, fenobarbital o fenitoína, rivaroxabán, salmeterol, amiodarona, fluticasona u otros glucocorticoides, budesonida (sistémica, inhalada o intranasal) o prednisona a menos que el beneficio supere el riesgo de efectos secundarios de corticosteroides sistémicos, con medicamentos que prolongan el intervalo QT, voriconazol a menos que el beneficio supere el riesgo de disminución de la eficacia de voriconazol.²

Contraindicaciones.

Uso concomitante con medicamentos que dependen en gran medida del CYP3A para el aclaramiento y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con eventos graves y / o potencialmente mortales.²



Precauciones.

Evite su uso en pacientes con síndrome de QT largo congénito o hipocalcemia, ya que se ha informado la prolongación del intervalo QT y la *Torsade de Pointes*. No se recomienda el uso de la solución oral en neonatos prematuros en el período posnatal inmediato debido a los posibles efectos adversos causados por la acumulación de propilenglicol, si se requiere su empleo, se recomienda monitorear.²

Uso en COVID-19.

Eficacia: El lopinavir/ ritonavir podría reducir la carga viral en pacientes con COVID-19. Los resultados iniciales del estudio LOTUS, realizado en 199 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada, con saturación de oxígeno de 94% o menos, no muestran diferencias significativas en la mejoría clínica de los grupos tratados. Tasa de mejoría clínica 1.24 (95% de intervalo de confianza; CI 0.90 a 1.72). La mortalidad a los 28 días fue similar en ambos grupos 19.2% vs 25%; diferencia -5.8 puntos porcentuales; 95% de intervalo de confianza, CI -17.3 a 5.7.⁵

Los autores concluyen que no se observan beneficios en el uso del lopinavir/ ritonavir comparados con el tratamiento estándar.⁵

Recomendación: **No utilizar en pacientes con COVID-19 a menos que sea mediante ensayo clínico.**

Fuerza de la evidencia: El estudio LOTUS es un ensayo clínico III no aleatorizado.⁵

DOSIS PROPUESTA EN INVESTIGACIÓN

Adultos: VO 400 mg de lopinavir/ 100 mg de ritonavir/ 12 h/ 14 días.⁵

Niños: No existen datos para uso pediátrico en casos de COVID.⁵

Referencias.

1. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en línea en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Último acceso 23-06-2020.
2. Micromedex Drugconsults. Lopinavir-ritonavir. Disponible en línea en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#> Último acceso 22-06-2020
3. Gobierno de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consulta de registros sanitarios. Disponible en línea en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> Último acceso 23-06-2020.
4. Uppsala monitoring centre. VigiAccess. Consultado en línea el 23 de junio de 2020 en: <http://www.vigiaccess.org/> Último acceso 23-06-2020.
5. Lim J. Jeon S, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: the application of lopinavir/ ritonavir for the treatment of COVID 19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. J Korean MedSci 2020 Feb; 35 (6): e79. Korea. Disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/pdf/jkms-35-e79.pdf> Último acceso 23-06-2020.



OSELTAMIVIR

Clasificación ATC.

J05AH02 Inhibidores de la neuroaminidasa.¹

Indicaciones.

Tratamiento de la influenza en los adultos y niños, incluyendo a los recién nacidos de término.

Indicado en la prevención de la influenza en los adultos y niños mayores de 1 año de edad.²

Presentación y dosis.

Cápsulas de 30, 45 y 75 mg.³

Suspensión 6 mg/ mL.³

Adultos:

75 mg VO/ 12 h/ 5 días.²

Niños mayores de 1 año de edad y menores de 40 Kg:

Menores de 15 Kg de peso corporal 30 mg VO/ 12 h/ 5 días²

15 a 23 Kg de peso corporal 45 mg VO/ 12 h/ 5 días²

23 a 40 Kg de peso corporal 60 mg VO/ 12 h/ 5 días²

Indicación terapéutica autorizada en México.

Tratamiento de la influenza A y B.³

Farmacología.

Osetamivir fosfato es un profármaco del metabolito activo (oseltamivir carboxilato), que actúa como inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus de la influenza, las cuales son glucoproteínas que se encuentran en la superficie del virión. La actividad de la neuraminidasa viral es importante para la entrada del virus en la célula no infectada, para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas y para la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo.²

Absorción: como mínimo, el 75 % de la dosis oral de osetamivir llega a la circulación sistémica en forma del metabolito activo. La exposición al profármaco representa menos del 5 % de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos.⁴

Distribución: el volumen medio de distribución en estado de equilibrio de osetamivir carboxilato es de aproximadamente 23 litros en el ser humano, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, osetamivir carboxilato se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza. La unión de osetamivir carboxilato a las proteínas del plasma humano es despreciable (aprox. 3 %).⁴

Metabolismo: osetamivir se convierte ampliamente en osetamivir carboxilato por acción de las esteraras, principalmente en el hígado. Los estudios in vitro han demostrado que ni osetamivir ni el metabolito activo son sustratos, ni tampoco son inhibidores, de las principales isoformas del citocromo P450. No se han identificado in vivo conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.⁴

Eliminación: la fracción absorbida de osetamivir se elimina principalmente (> 90 %) mediante su conversión en osetamivir carboxilato que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de osetamivir carboxilato disminuyen con una semivida de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) es superior a la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h), lo que indica que además de la filtración glomerular tiene lugar secreción tubular. Menos del 20 % de la dosis oral marcada radiactivamente se elimina en las heces.⁴



Reacciones adversas.

Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor de cabeza.⁵

Menos frecuentes: disritmia cardiaca, eritema multiforme, hinchazón facial, Síndrome de Steven Johnson, hemorragia gastrointestinal, colitis hemorrágica, hepatitis, convulsiones.⁵

Interacciones.

Vacuna contra el virus de la influenza, Warfarina.²

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad al oseltamivir fosfato o cualquier otro componente del producto.²

Precauciones.

No se recomienda el uso concomitante con la vacuna intranasal viva atenuada contra la influenza (LAIV) dentro de 2 semanas antes o 48 horas después de la administración de oseltamivir fosfato a menos que sea médicamente necesario.²

Uso en COVID-19.

Eficacia: La evidencia no es concluyente.⁶

Recomendación: **No se recomienda su uso en pacientes con COVID.**⁶

Fuerza de la evidencia: La evidencia no es concluyente.⁶

DOSIS PROPUESTA EN INVESTIGACIÓN

Adultos: No existen suficientes datos para incluir una dosis en pacientes con COVID.⁶

Niños: No existen datos para uso pediátrico en casos de COVID.⁶

Referencias.

1. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en línea en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Último acceso 23-06-2020.
2. Micromedex Drugconsults. Oseltamivir. Disponible en línea en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout> Último acceso 22-06-2020.
3. Gobierno de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consulta de registros sanitarios. Disponible en línea en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> Último acceso 23-06-2020.
4. European Medicines Agency. Science medicines health. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Tamiflú. Disponible en línea en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_es.pdf Último acceso 23-0-2020.
5. Uppsala monitoring centre. VigiAccess. Disponible en línea en: <http://www.vigiaccess.org/> Último acceso 23-06-2020.
6. PanAmerican Health Organization. Ongoing living of potential COVID-19 therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Junio 16, 2020 Disponible en línea en: <https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews> Último acceso 22-06-2020.



ANTIPARASITARIOS.

HIDROXICLOROQUINA

Clasificación ATC.

P01BA02 Aminoquinoleinas.¹

Indicaciones.

Tratamiento supresivo y de ataques agudos de paludismo (Malaria). También está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico y discoide.²

Presentación y dosis.

Tabletas 200 mg. Envase con 20 tabletas.³

Paludismo.

Adultos:

Dosis inicial: 800 mg.²

Dosis subsecuentes: 400 mg/ 24 h hasta completar 2 g.²

Tratamiento de supresión: 400 mg una vez a la semana.²

Niños:

Dosis inicial: 10 mg/ Kg.²

Dosis subsecuentes: 5 mg/ Kg a las 6, 18 y 24 horas.²

Tratamiento de supresión: 5 mg/ Kg de peso/semana.²

Lupus y artritis reumatoide.

Adultos:

Dosis inicial: 400 a 600 mg/ día hasta estabilizar.²

Mantenimiento: 200 a 400 mg/ día dependiendo de la respuesta del paciente.²

Indicación terapéutica autorizada en México.

Antiparasitario, antirreumático.³

Farmacología.

La hidroxicloroquina posee acciones antimaláricas y también ejerce un efecto benéfico en el lupus eritematoso y artritis reumatoide. El mecanismo de acción no se conoce precisamente, pero parece estar ligado a la elevación del pH intracitoplasmático, lo cual altera el ensamblaje de las cadenas α y β de las moléculas de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y así estaría interfiriendo con el procesamiento antigénico y por tanto, disminuyendo el estímulo autoinmune de las células CD4+.²

Además, inhibe la internalización y subsecuente degradación del complejo IL-2/IL-2R e inhibe la producción de IL-2, por interferir con la transcripción y liberación proteica.²

Absorción Tras administración oral hidroxicloroquina se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal.⁴

Distribución Se distribuye ampliamente por los tejidos con un gran volumen de distribución aparente (580 – 815 l/Kg). Se acumula preferentemente en tejidos que contienen melanina y tejidos no adiposos por este motivo se recomienda calcular la dosis diaria a administrar utilizando el peso corporal ideal. Cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.⁴

Metabolismo Sufre metabolismo hepático que da lugar a dos metabolitos de primer paso, desetilhidroxicloroquina y desetilcloroquina.⁴

Eliminación: Posee una semivida de eliminación prolongada (32-50 días) debido a que se acumula en tejidos (especialmente en los que contienen melanina) y puede tardar meses e incluso años en eliminarse tras la interrupción del tratamiento. La mayor parte de la dosis (hasta un 60%) se elimina por la orina, un 23-25% de forma inalterada. La eliminación urinaria podría incrementarse si se acidifica la orina. También se elimina a través de la bilis.⁴

Reacciones adversas.

Frecuentes: náuseas, intervalo QT prolongado, *Torsade de Pointes*, fibrilación ventricular, taquicardia, trastornos hepáticos.⁵

Menos frecuentes: hipoglucemia, agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, hemólisis, pancitopenia, trombocitopenia, pérdida de audición, angioedema, trastorno de la retina, trastornos renales, pancreatitis.⁵

Interacciones.

Los antiácidos pueden alterar su absorción. La hidroxicloroquina disminuye la absorción gastrointestinal de la



ampicilina y aumenta la concentración sérica de la digoxina. Su uso concomitante con medicamentos arritmogénicos como amiodarona y el moxifloxacino aumenta el riesgo de inducir arritmias.²

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad conocida a los compuestos de 4-aminoquinolina.²

Precauciones.

En pacientes con factores de riesgo como antecedentes de prolongación del intervalo QT, enfermedad cardíaca, antecedentes de arritmias ventriculares, bradicardia, desequilibrio de magnesio o potasio no corregido y el uso concomitante de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT; monitoreo recomendado.²

Uso en COVID-19.

Eficacia: **Los estudios muestran que el riesgo es mayor que el beneficio.**⁶

Recomendación: No se ha demostrado que la hidroxiclороquina sea segura o efectiva para el tratamiento o prevención de COVID 19; los riesgos y beneficios asociados con el uso están bajo investigación. La FDA está al tanto de eventos graves incluyendo prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular e incluso la muerte en pacientes con COVID-19 tratados con cloroquina, a menudo en combinación con azitromicina y otros medicamentos que prolongan QT.⁶

Fuerza de la evidencia: La autorización de uso de emergencia para el fosfato de cloroquina en pacientes adultos y adolescentes hospitalizados con un peso de 50 kg o más para COVID-19 sospechoso o confirmado se revocó por la FDA el 15 de junio de 2020 y concluyó que es poco probable que el fosfato de cloroquina sea eficaz en el tratamiento del COVID-19 y, los riesgos de la terapia (eventos adversos cardíacos graves y meta hemoglobinemia), no justifican el uso continuo.⁶

DOSIS PROPUESTA EN INVESTIGACIÓN

Adultos:

Día 1: 400 mg/ 12 h.⁷

Día 2 al 5: 200 mg/ 12 h.⁷

Niños: no administrar en niños.⁷

Referencias.

1. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en línea en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Último acceso 23-06-2020.
2. Micromedex Drugconsults. Hydroxychloroquine. Disponible en línea en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#> Último acceso 22-06-2020.
3. Gobierno de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consulta de registros sanitarios. Disponible en línea en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> Último acceso 23-06-2020.
4. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica del producto hidroxiclороquina. Gobierno de España. Disponible en línea en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74904/FT_74904.pdf Último acceso 23-06-2020.
5. Uppsala monitoring centre. VigiAccess. Consultado en línea el 23 de junio de 2020 en: <http://www.vigiaccess.org/>
6. United States Government. Food and drug administration. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Junio 15, 2020. Disponible en línea en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or> Último acceso 22-06-2020. Último acceso 23-06-2020.
7. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*- In Press 17 March 2020- DOI: 10.1016/j.ijantamicag.2020.105949. Francia. Disponible en línea en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>. Último acceso 23-06-2020



CLOROQUINA

Clasificación ATC.

P01BA01 Aminoquinoleínas.¹

Indicaciones.

Tratamiento supresivo y de ataques agudos de paludismo (Malaria). También está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico y discoide.²

Presentación y dosis.

Tabletas 150 mg. Envase con 30 tabletas.³

Paludismo.

Adultos:

Dosis inicial 1 g.

Dosis subsecuentes 0.5 g/ 24 h hasta completar 2.5 g.²

Tratamiento de supresión 0.5 g una vez a la semana.²

Niños:

5 mg/ Kg proporcionado a la dosis de adultos.²

Tratamiento de supresión 5 mg/ Kg de peso una

vez a la semana.²

Indicación terapéutica autorizada en México.

Antipalúdico.³

Farmacología.

La acción antipalúdica de la cloroquina se atribuye, entre otros factores, a su fijación a las porfirinas que da lugar a la destrucción o inhibición de las formas asexuadas de los plasmodios no resistentes en los eritrocitos; asimismo, la cloroquina interfiere en el desarrollo de las formas sexuadas (gametocitos) de *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* y de las formas inmaduras de *P. falciparum*. La cloroquina es una sustancia activa que, administrada durante un período de tiempo prolongado, puede modificar el curso de la artritis reumatoide en un grado suficiente para inducir una remisión. No posee actividad antiinflamatoria en la mayoría de modelos experimentales de inflamación. Su acción antirreumática podría ser debida a un efecto inmunosupresor. Se ha confirmado su eficacia en el lupus eritematoso sistémico.²

Tras la administración por vía oral, la cloroquina se absorbe rápida y completamente, distribuyéndose en los tejidos a distintas concentraciones. En sangre, las concentraciones máximas se alcanzan al cabo de 3 horas. La fracción plasmática se encuentra ligada a las proteínas en un 50-60%. En el transcurso del tratamiento, la cloroquina se va acumulando en los órganos. Las concentraciones en corazón, pulmón, riñón e hígado son del orden de más de 10 veces la concentración plasmática, mientras 9 de 10 que la concentración en las células parenquimatosas y pigmentadas son de 100-500 veces e incluso hasta 1.000 veces la concentración plasmática, respectivamente.⁴

La excreción del fármaco de los compartimentos profundos es lenta. La semivida estimada en un sistema multicompartmental es de 30-60 días.⁴

Un 40-70% de la cloroquina se elimina inalterada por vía renal.⁴

Reacciones adversas.

Frecuentes: náuseas, intervalo QT prolongado, *Torsade de Pointes*, fibrilación ventricular, taquicardia.

Menos frecuentes: hipoglucemia, agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, hemólisis, pancitopenia, trombocitopenia, pérdida de audición, angioedema, trastorno de la retina.⁵

Interacciones.

Los antiácidos pueden alterar la absorción de la cloroquina. La cloroquina disminuye la absorción gastrointestinal de la ampicilina y aumenta la concentración sérica de la digoxina. Su uso concomitante con medicamentos arritmogénicos tales como amiodarona y el moxifloxacino aumenta el riesgo de inducir arritmias.²

Contraindicaciones.

Antecedentes de hipersensibilidad a la cloroquina y a las 4-aminoquinoleínas. La cloroquina no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia (excepciones: tratamiento y profilaxis a corto



plazo del paludismo).²

Precauciones.

Vigilarse la posible aparición de efectos adversos oculares. La cloroquina se debe usar con precaución en pacientes que presenten prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y/o factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT tales como: trastornos cardíacos, condiciones proarrítmicas, antecedentes de arritmias ventriculares, y durante la administración concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT ya que esto puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, en ocasiones con un desenlace mortal.²

Uso en COVID-19.

Eficacia: **Los estudios muestran que el riesgo es mayor que el beneficio.**⁶

Recomendación: No se ha demostrado que la cloroquina sea segura o efectiva para el tratamiento o prevención de COVID 19; los riesgos y beneficios asociados con el uso están bajo investigación. La FDA está al tanto de eventos graves incluyendo prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular e incluso la muerte en pacientes con COVID-19 tratados con cloroquina, a menudo en combinación con azitromicina y otros medicamentos que prolongan QT.⁶

Fuerza de la evidencia: la autorización de uso de emergencia para el fosfato de cloroquina en pacientes adultos y adolescentes hospitalizados con un peso de 50 kg o más para COVID-19 sospechoso o confirmado se revocó por la FDA el 15 de junio de 2020 y concluyó que es poco probable que el fosfato de cloroquina sea eficaz en el tratamiento del COVID-19 y, los riesgos de la terapia (eventos adversos cardíacos graves y meta hemoglobinemia), no justifican el uso continuo.⁶

DOSIS PROPUESTA EN INVESTIGACIÓN

Adultos:

Día 1: 1 g/ día.⁷

Día 2 al 7: 500 mg/ 24 h.⁷

Niños: no administrar en niños.⁶

Referencias.

1. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en línea en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Último acceso 23-06-2020.
2. Micromedex Drugconsults. Chloroquine. Disponible en línea en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?navitem=headerLogout#> Último acceso 22-06-2020.
3. Gobierno de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consulta de registros sanitarios. Disponible en línea en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> Último acceso 23-06-2020.
4. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica del producto cloroquina. Gobierno de España. Disponible en línea en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/15797/FichaTecnica_15797.html.pdf Último acceso 23-06-2020.
5. Uppsala monitoring centre. VigiAccess. Consultado en línea el 23 de junio de 2020 en: <http://www.vigiaccess.org/>
6. United States Government. Food and drug administration. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Junio 15, 2020. Disponible en línea en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or> Último acceso 23-06-2020.
7. United States of America. Food and Drug Administration (FDA). Counterterrorism and emerging threats: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak. Consultado en línea el 01 de abril de 2020 en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/counterterrorism-and-emerging-threats/coronavirus-disease-2019-covid-19>. Último acceso 23-06-2020.



IVERMECTINA

Clasificación ATC.

P02CF01 Avermectinas.¹

Indicaciones.

Tratamiento sistémico de ectoparasitosis como pediculosis, miasis cutáneas, tungiasis, demodécidosis y escabiosis. En las parasitosis intestinales y tisulares como ascariasis, enterobiasis, trichuriasis, estrombiloidiasis y microfilariasis, oncocercosis, gnatostomiasis, larva migrans y ancilostomiasis.²

Presentación y dosis.

Tabletas 6 mg. Envase con 2, 4, 6 o 100 tabletas.³

Adultos:

200 mcg/ Kg de peso dosis única o inicial.²

Segunda dosis a los 7 días.²

Indicación terapéutica autorizada en México.

Escabiciada, pediculicida, oxiuriasis, ascariasis, uncinariasis y trichuriasis.³

Farmacología.

La ivermectina es un miembro de las avermectinas, lactonas macrocíclicas producidas por el *Streptomyces avermitilis*. Antiparasitario, activo contra ectoparásitos como arácnidos (escabiosis y demodécidosis) e insectos (piojos, pulga de la arena y larvas de mosca más comunes en miasis). Nemátodos, tricocéfalos, estrombiloidiasis, filariasis u oncocercosis, *larva migrans* y es el tratamiento de elección en gnathostomiasis. Requiere ser ingerido por el parásito para ocasionar su parálisis y muerte. No tiene actividad en los huevecillos de los parásitos, solo actúa sobre las etapas larvaria o ninfa y adulta. Estimula la liberación del ácido gamma-aminobutírico (GABA) de las terminales nerviosas y fortalece su unión a los receptores postsinápticos, bloqueando así la transmisión química a través de la sinapsis nerviosa que utiliza canales aniónicos dependientes de glutamato o canales de cloro dependientes de GABA, lo que interrumpe el estímulo excitatorio en las sinapsis interneuronales de los nemátodos y en la unidad neuromuscular de los artrópodos. No afecta a los humanos porque el GABA y sus receptores están confinados en el sistema nervioso central (SNC), que se encuentra protegido por la barrera hematoencefálica, en la que se encuentra la glicoproteína-P, una bomba de flujo que impide su paso y que se expresa desde etapas tempranas de la angiogénesis del cerebro, su presencia en esta fase es importante debido a que la barrera placentaria no es efectiva en contra de metabolitos lipofílicos tóxicos ingeridos por la madre, en cambio, la glicoproteína-G limita su paso para proteger el cerebro en desarrollo.²

Absorción: alcanza su T_{máx} en aproximadamente 4 horas.²

La biodisponibilidad es proporcional a la dosis. Los alimentos aumentan aproximadamente 2.5 veces su biodisponibilidad.

Distribución: más del 99% se une a proteínas. Tiene un volumen de distribución de 46,8 L.²

Se metaboliza de manera hepática principalmente a través del CYP3A4 y en menor medida por CYP2D6 y CYP2E1.²

Se excreta extensamente por las heces durante aproximadamente 12 días. Por la vía renal su excreción es de menos del 1 % sin cambios. Su vida media de eliminación: 18 horas.²

Reacciones adversas.

Frecuentes: prurito (2.8%), urticaria (0.9%), mareos (2.8%).⁴

Graves: reacción de Mazzotti, convulsiones.⁴

Interacciones.

Warfarina, alimentos.²

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad a la ivermectina oral o cualquier otro componente del producto.²

Precauciones.

En pacientes con oncodematitis hiperreactiva puede producirse edema.²



Uso en COVID-19.

Eficacia: los pocos estudios sobre ivermectina para manejo de COVID-19, tienen un alto riesgo de sesgo, muy poca certeza de evidencia y la existente es insuficiente para llegar a una conclusión sobre sus beneficios y daños.⁵

Recomendación: **Se desaconseja su uso para cualquier otro fin diferente de aquellos para los que está autorizado.**⁶

Fuerza de la evidencia: es inexistente e insuficiente para llegar a una conclusión sobre sus beneficios y sus daños.⁷

DOSIS PROPUESTA EN INVESTIGACIÓN

Adultos:

No existen dosis aun comprobadas, la dosis correspondiente al estudio *in vitro* es muy superior a lo indicado en la información para prescribir autorizada.⁶

Niños: no administrar en niños.⁵

Referencias.

1. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en línea en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Último acceso 23-06-2020.
2. Micromedex Drugconsults. Ivermectin. Disponible en línea en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#> Último acceso 22-06-2020.
3. Gobierno de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consulta de registros sanitarios. Disponible en línea en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> Último acceso 23-06-2020.
4. Uppsala monitoring centre. VigiAccess. Consultado en línea el 23 de junio de 2020 en: <http://www.vigiaccess.org/>
5. PanAmerican Health Organization. Ongoing living of potential COVID-19 therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Junio 16, 2020 Disponible en línea en: <https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews> Último acceso 23-06-2020.
6. PanAmerican Health Organization. Recomendación sobre uso de ivermectina en el tratamiento de COVID-19. en: <https://www.paho.org/es/documentos/recomendacion-sobre-uso-ivermectina-tratamiento-covid-19> Último acceso 23-06-2020
7. PanAmerican Health Organization. Safety of COVID-19 Patients and use of medicines without scientific evidence of their benefit. Mayo 26, 2020. Disponible en línea en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52256>. Último acceso 23-06-2020



ANTIBIÓTICOS.

AZITROMICINA

Clasificación ATC.

J01FA10 Macrólidos.¹

Indicaciones.

Tratamiento de infecciones causadas por patógenos sensibles en tracto respiratorio inferior, en infecciones odontoestomatológicas, en infecciones de la piel y tejidos blandos, en otitis media aguda e infecciones del tracto respiratorio superior.²

Presentación y dosis.

Tabletas 500 mg. Envase con 3, 4 o 6 tabletas.³

Adultos:²

500 mg/ 24 h/ 3 días.

Niños: ²

Dosis máxima recomendada 1500 mg administrada en tres días. Sólo para niños de más de 45 Kg de peso.²

Indicación terapéutica autorizada en México.

Antibiótico (macrólido) para infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles.³

Farmacología.

Azitromicina es un antibiótico macrólido que pertenece al grupo de los azálidos. La molécula se sintetiza incorporando un átomo de nitrógeno al anillo de lactona de eritromicina A. El mecanismo de acción de azitromicina se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas, por unión a la subunidad 50S ribosómica y por tanto, la inhibición de la translocación de péptidos.²

Absorción: tras su administración por vía oral, la biodisponibilidad de azitromicina es aproximadamente del 37%. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 2-3 horas.⁴

Distribución: el fármaco se une ampliamente en los tejidos (volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 31 l/kg). El valor de la concentración máxima media observada en plasma (C_{max}) después de una administración a dosis única de 500 mg es de aproximadamente 0.4 mcg/ml, 2-3 horas después de la administración. Tres días después de la administración de 500 mg como dosis única o en dosis divididas, se hallan concentraciones de 1.3 – 4.8 mcg/g en pulmón, 0.6 – 2.3 mcg/g en próstata, 2.0-2.8 mcg/g en amígdalas y 0- 0.3 mcg/ml en plasma.⁴

Metabolismo: en voluntarios de edad avanzada (> 65 años), siempre se observaron después de un tratamiento de 5 días valores de AUC superiores (29%) que en voluntarios jóvenes (< 45 años); sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes, por lo tanto no se recomienda un reajuste posológico.⁴

Excreción: aproximadamente el 12% de una dosis administrada se excreta de forma inalterada en la orina durante un periodo de 3 días; la mayor proporción durante las primeras 24 horas. Se han encontrado concentraciones de hasta 237 mcg/ml de azitromicina en la bilis humana después de un tratamiento de 5 días.⁴

Reacciones adversas.

Frecuentes: cefalea, diarrea, vómito, dolor abdominal, náusea.⁵

Menos frecuentes: candidiasis, leucopenia, neutropenia, angioedema, hipersensibilidad, anorexia, nerviosismo, insomnio, somnolencia, parestesia, vértigo, disnea, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, gastritis, disfagia.⁵

Interacciones.

Antibióticos macrólidos, derivados del Ergot, digoxina, hidroxiclороquina, simvastatina, atorvastatina, triazolam, productos que contienen aluminio o magnesio.²

Contraindicaciones.

Ictericia colestática, con tratamiento previo con azitromicina. Disfunción hepática, con tratamiento previo con azitromicina. Hipersensibilidad a azitromicina o a cualquier componente del producto, eritromicina o cualquier antibiótico macrólido o cetólido.²

Precauciones.

Se ha observado repolarización cardíaca prolongada y del intervalo QT, en pacientes bajo tratamiento con



macrólidos, lo que incluye azitromicina. Se debe considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT que podría ser fatal al sopesar los riesgos y beneficios de la azitromicina para grupos de riesgo.²

Uso en COVID-19.

Eficacia: en una serie de casos de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado, donde el 26 % recibió atención en la UCI, les fueron administrados diversos tratamientos, incluidos oseltamivir (89,9%), glucocorticoides (44,9%), inhalación de oxígeno (76,8%), ventilación mecánica no invasiva (10,9%) y ventilación mecánica invasiva (12,3%). También se administraron terapias antibacterianas, que incluyen moxifloxacino (64,4%), ceftriaxona (24,6%) y azitromicina (18,1%). En el momento de la última observación, el 34,1% de los pacientes habían sido dados de alta, el 4,3% había muerto y el 61,6% seguían hospitalizados; la mediana de la estancia hospitalaria fue de 10 días (para aquellos que fueron dados de alta al momento del informe), sin embargo la eficacia específica de la azitromicina no fue medida.⁶

Recomendación: **Utilizar cuando exista neumonía por organismos sensibles.**⁶

Fuerza de la evidencia: la azitromicina no ha demostrado ser segura o efectiva para el tratamiento o prevención del COVID-19, los riesgos y los beneficios asociados a su uso continúan en investigación. Existe preocupación respecto a reacciones adversas serias como el aumento del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular e incluso muerte de pacientes con COVID-19 que fueron tratados con cloroquina/hidroxiclороquina en combinación con azitromicina y otros medicamentos prolongadores del intervalo QT.⁶

DOSIS PROPUESTA EN INVESTIGACIÓN

Adultos:

Día 1: 400 mg/ 12 h.⁷

Día 2 al 5: 200 mg/ 12 h.⁷

Niños: no administrar en niños.⁷

Referencias.

1. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en línea en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Último acceso 23-06-2020.
2. Micromedex Drugconsults. Azithromycin. Disponible en línea en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#> Último acceso 22-06-2020.
3. Gobierno de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consulta de registros sanitarios. Disponible en línea en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> Último acceso 23-06-2020.
4. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica del producto hidroxiclороquina. Gobierno de España. Disponible en línea en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65752/65752_ft.pdf Último acceso 23-06-2020.
5. Uppsala monitoring centre. VigiAccess. Consultado en línea el 23 de junio de 2020 en: <http://www.vigiaccess.org/>
6. Micromedex. Coronavirus Disease 2019. Investigational Therapies- Azithromycin. Disponible en línea en: https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/42FEA3/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIO NSHIELDSYNC/09F31D/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1504&contentSetId=50&title=Coronavirus+Disease+2019+%28COVID-19%29+Investigational+Therapies+-+Azithromycin&servicesTitle=Coronavirus+Disease+2019+%28COVID-19%29+Investigational+Therapies+-+Azithromycin Último acceso 23-06-2020.
7. Gobierno de México. Instituto Mexicano del Seguro Social. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. México, junio 3, 2020. Disponible en línea en: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf Último acceso 22-06-2020



ANTICOAGULANTES.

ENOXAPARINA

Clasificación ATC.

B01AB05 Grupo heparina.¹

Indicaciones.

Tratamiento de trombosis profunda. Profilaxis de trombosis venosa profunda en el postoperatorio.²

Presentación y dosis.

Solución inyectable de 0.4 y 0.6 mg/ ml. Envase con 2 jeringas prellenadas con 40 mg/ 0.4 ml o 60 mg/ 0.6 ml.³

Adultos:

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) 1mg/ Kg/ 12 h/ SC. Por lo menos 5 días hasta lograr un INR de 2-3.

Duración estándar del tratamiento 7 días.²

Profilaxis de TVP por cirugía: 40 mg/ 24 h/ SC, iniciando 12-24 h después de la cirugía por 6-14 días.²

Indicación terapéutica autorizada en México.

Heparina de bajo peso molecular, antitrombótico, anticoagulante.³

Farmacología.

La enoxaparina es una Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM), con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 daltons, en la que se ha dissociado las actividades antitrombóticas y anticoagulantes de la heparina estándar. El principio activo es la sal de sodio, posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una actividad débil anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg) con una relación entre estas dos actividades de 3.6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas a través de la antitrombina III (ATIII) teniendo en humanos actividad antitrombótica.²

Absorción: la biodisponibilidad de la enoxaparina sódica tras la inyección SC, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100 %. Se consigue el equilibrio estable en el segundo día del tratamiento.²

Distribución: el volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 4.3 litros y está cercano al volumen de sangre.²

Metabolismo: la enoxaparina sódica se metaboliza en un primer paso en el hígado por desulfatación y/o despolimerización hasta tipos con peso molecular más bajo con potencia biológica muy reducida.²

El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos es el 40% de la dosis.²

La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.²

Reacciones adversas.

Comunes: reacciones hemorragia, anemia hemorrágica, trombocitopenia, trombocitosis, reacción alérgica, dolor de cabeza, aumento de las enzimas hepáticas, urticaria, prurito eritema.⁴

Menos frecuentes: reacción anafilactoide, nódulos en el lugar de la inyección, osteoporosis después del tratamiento a largo plazo, hiperpotasemia.⁴

Interacciones.

Medicamentos que afectan la hemostasia: AINEs, clopidrogel, glucocorticoides sistémicos, trombolíticos, anticoagulantes y antiplaquetarios.²

Contraindicaciones.

Sangrado mayor activo. Condiciones de riesgo hemorrágico como Enfermedad Vasculare Cerebra reciente, endocarditis bacteriana aguda, úlcera péptica activa.²

Precauciones.

Los diferentes tipos de heparinas de bajo peso molecular no pueden ser intercambiadas.²

Al igual que otros anticoagulantes, la Enoxaparina debe ser usada con precaución en situaciones con potencial riesgo de hemorragia.²



Uso en COVID-19.

Eficacia: La enfermedad COVID-19 puede predisponer a los pacientes a presentar una enfermedad trombótica, tanto en circulación venosa como en la arterial, debido a la excesiva inflamación, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis.⁵

Debido al aumento de los pacientes que han presentado TVP, los consensos de expertos sugieren la utilización de medidas de profilaxis de TVP en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19.⁶

Recomendación: **Realizar estratificación de riesgo para decidir acerca de la profilaxis de TVP.**⁷

Fuerza de la evidencia: Los datos se han obtenido por opiniones o consensos de expertos, reportes de casos o series de casos. Existen varios estudios en proceso.⁷

DOSIS PROPUESTA EN INVESTIGACIÓN

Adultos: Vía oral

Día 1: 1600 mg/ 12h⁸

Día 2 al 5: 600 mg/ 12 h⁸

Niños: No existen datos para uso pediátrico en COVID.

Referencias.

1. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en línea en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Último acceso 23-06-2020
2. Agencia Española de Medicamentos. Ficha técnica de medicamentos. Enoxaparina Clexane. Disponible en línea en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63000/63000_ft.pdf Último acceso 25-06-2020.
3. Gobierno de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consulta de registros sanitarios. Disponible en línea en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> Último acceso: 23-06-2020.
4. Upsala monitoring centre. VigiAccess. Disponible en línea en: <http://www.vigiaccess.org/> Último acceso 23-06-2020
5. Micromedex. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Coagulopathy, thrombosis and antithrombotic therapy. Disponible en línea en: https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/9A6893/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1CA74A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1501&contentSetId=50&title=Coronavirus+Disease+2019+%28COVID-19%29%3A+Coagulopathy%2C+Thrombosis%2C+and+Antithrombotic+Therapy&servicesTitle=Coronavirus+Disease+2019+%28COVID-19%29%3A+Coagulopathy%2C+Thrombosis%2C+and+Antithrombotic+Therapy Último acceso 22-06-2020
6. Bikdeli B, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
7. Cochrane Iberoamericana. Directrices para el manejo de la enfermedad tromboembólica en la pandemia de COVID-19. Disponible en línea en: <https://es.cochrane.org/es/una-revisi%C3%B3n-establece-las-principales-directrices-para-el-manejo-de-la-enfermedad-tromboemb%C3%B3lica-en> Último acceso 25-06-2020.
8. Gobierno de México. Instituto Mexicano del Seguro Social. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. México, junio 3, 2020. Disponible en línea en: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf Último acceso 22-06-2020



CORTICOSTEROIDES.

DEXAMETASONA

Clasificación ATC.

H02AB02 Glucocorticoides.¹

Indicaciones.

Tratamiento por vía sistémica de asma bronquial, reacciones de hipersensibilidad, tiroiditis, colitis ulcerosa, enteritis regional, anemias y trombocitopenias autoinmunes, leucemias, linfomas, broncoaspiración, edema cerebral postraumático o por tumores cerebrales, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico.²

Presentación y dosis.

Solución inyectable de 4 mg/ ml. Ampolleta con 8 mg/ 2 ml.³

Adultos:

La dosis varía de acuerdo al estado clínico. La dosis más usual es 0.2 a 32 mg cada 6 a 24 h. IM o IV.²

Niños:

0.08 a 0.3 mg/ Kg

Indicación terapéutica autorizada en México.

Corticosteroide sistémico.³

Farmacología.

La dexametasona es un corticoide fluorado, de larga duración de acción, de elevada potencia antiinflamatoria e inmunosupresora y baja actividad mineralocorticoide. Los glucocorticoides causan profundos y variados efectos metabólicos. También modifican la respuesta inmune a diversos estímulos. Este fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, sustancias que median en los procesos vasculares y celulares de la inflamación y de la respuesta inmunológica. Por tanto, reducen la vasodilatación y el exudado líquido típico de los procesos inflamatorios, la actividad leucocitaria, la agregación y degranulación de los neutrófilos, liberación de enzimas hidrolíticos por los lisosomas, etc. Ambas acciones se deben a la inhibición de la síntesis de fosfolipasa A2, enzima encargado de liberar los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos.²

Distribución: tras la administración por vía intramuscular, los niveles séricos máximos se alcanzan antes de una hora, se distribuye ampliamente por el organismo con un grado de unión a proteínas plasmáticas del 70%, difunde a través de las barreras placentaria y lacto sanguínea, el volumen de distribución es de 2 l/kg.²

Metabolismo: se metaboliza en el hígado (hidroxilación). Su semivida biológica es de 36-54 h.²

Eliminación: es un corticoide de larga duración de acción, puesto que sus efectos se mantienen hasta 72 horas, su aclaramiento total varía entre 2.8 y 3.5 mg/minuto/kg, la semivida de eliminación es de 3-4 horas (límites de 3 a 6 horas para adultos, 2.8-7.5 horas para 8-16 años y de 2.3-9.5 horas para menores de 2 años). Se elimina por orina, un 8% en forma inalterada y en menor cantidad por la bilis.²

Reacciones adversas.

Comunes: disminución de la resistencia a infecciones, hiperglucemia, insuficiencia adrenocortical, Síndrome de Cushing (con dosis altas), polifagia, cataratas, retraso en la cicatrización de heridas, osteoporosis, atrofia muscular (con tratamiento prologado).⁴

Menos frecuentes: linfopenia, eosinopenia, reacción alérgica generalizada, hipertensión intracraneal, alteraciones neurológicas, insuficiencia cardiaca, tromboembolismo, edema, hipertensión, miastenia.⁴

Interacciones.

La fenitoína, fenobarbital, adrenalina, rifampicina y efedrina pueden aumentar su aclaramiento metabólico originando un descenso en sus niveles sanguíneos y una disminución en su actividad farmacológica.²



Contraindicaciones.

Se contraíndica en pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. También se contraíndica en micosis sistémicas, tuberculosis activa, hipertensión arterial severa, procesos virales sistémicos severos, infecciones activas y en la diabetes mellitus.²

Precauciones.

La supresión súbita de un tratamiento con corticosteroides puede producir una insuficiencia adrenocortical secundaria. Esta suspensión puede ocasionar un síndrome por supresión caracterizado por fiebre, mialgias, artralgias y malestar general, aun cuando no existan signos de insuficiencia suprarrenal. Las dosis elevadas de corticosteroides pueden producir y aun ocultar los signos de una irritación peritoneal debidos a una perforación gastrointestinal.²

Los corticosteroides pueden encubrir algunos signos de infección y durante su empleo pueden aparecer nuevas infecciones.²

Uso en COVID-19.

Eficacia: el estudio RECOVERY reporta un total de 2,104 pacientes a los que se les administró una dosis de 6 mg por día (oral o intravenosa), contra el grupo de 4,321 pacientes que únicamente recibieron los cuidados de soporte. La dexametasona redujo la muerte de un tercio de los pacientes ventilados (relación de frecuencia 0.65, intervalo de confianza del 95%: 0.48 a 0.88; p= 0.0003) y un quinto en otros pacientes que recibieron oxígeno solamente (0.8, 0.67 a 0.96, p=0.0021). No hubo beneficio entre aquellos pacientes que no recibieron asistencia respiratoria (1.22, 0.86 a 1.75, p=0.14). Estos resultados indican que se evitaría la muerte de 1 paciente de cada 8 con tratamiento ventilatorio o de cada 25 pacientes que reciban únicamente oxígeno.⁵

Recomendación: dado que aún no se publican los detalles del estudio RECOVERY, **se recomienda, si se decide utilizar, hacerlo bajo protocolo de investigación o consentimiento informado en pacientes hospitalizados con asistencia ventilatoria o con oxígeno.**⁵

Fuerza de la evidencia: estudio aleatorizado con múltiples brazos de tratamiento.⁵

DOSIS PROPUESTA EN INVESTIGACIÓN

Adultos:

IV 6 mg/ 24 h/ 10 días en pacientes con asistencia ventilatoria o uso de oxígeno.⁵

Niños: No existen datos para uso pediátrico en COVID.⁵

Referencias.

1. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en línea en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Último acceso 23-06-2020
2. Agencia Española de Medicamentos. Ficha técnica de medicamentos. Dexametasona. Disponible en línea en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67455/FT_67455.pdf Último acceso 25-06-2020.
3. Gobierno de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consulta de registros sanitarios. Disponible en línea en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> Último acceso: 23-06-2020.
4. Upsala monitoring centre. VigiAccess. Disponible en línea en: <http://www.vigiaccess.org/> Último acceso 23-06-2020
5. Fletcher S. Randomised Evaluation of COVID-19 therapy. Statement from the Chief Investigators: low cost dexametasona reduces death by up to one third hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19.UK. June 16, 2020. Consultado en línea en: https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf



METILPREDNISOLONA

Clasificación ATC.

H02AB04 Glucocorticoides.¹

Indicaciones.

Tratamiento de trastornos y enfermedades en que se requieren sus efectos antiinflamatorios e inmunodepresores sistémicos.²

Presentación y dosis.

Solución inyectable 62.5 mg/ ml. Ampolleta con 500 mg/ 8 ml.³

La dosis se establece en base a la gravedad del cuadro y la respuesta del paciente al tratamiento.

En adultos con enfermedades respiratorias graves la dosis recomendada es 30 a 90 mg/ día.²

En poblaciones pediátricas la dosis debe basarse en la gravedad de la enfermedad y en la respuesta del paciente, más que en su edad o peso. En cualquier caso la dosis no debe ser inferior a 0.5 mg/ Kg / día.²

Indicación terapéutica autorizada en México.

Corticoesteroide sistémico.³

Farmacología.

Glucocorticoide de duración de acción intermedia, con prácticamente nula potencia mineralocorticoide.²

El mecanismo de acción de los esteroides se basa en la interacción de éstos con unos receptores citoplasmáticos intracelulares específicos. Una vez formado el complejo receptor-glucocorticoide, éste penetra en el núcleo, donde interactúa con secuencias específicas de ADN, que estimulan o reprimen la transcripción génica de ARNm específicos que codifican la síntesis de determinadas proteínas en los órganos diana, que, en última instancia, son las auténticas responsables de la acción del corticoide.²

Absorción: su biodisponibilidad oral es del 80% (T_{máx} 90 min). Los alimentos retrasan la absorción pero no la reducen.²

Distribución: su volumen aparente de distribución es de 1.2-1.5 l/kg siendo distribuida ampliamente por todo el organismo. Difunde a través de la barrera placentaria y lactosanguínea. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 62%, se une a la albúmina pero no a la transcortina.²

Eliminación: Es metabolizada en el hígado, dando lugar a metabolitos sin actividad biológica significativa, siendo eliminado mayoritariamente con la orina, < 10% se excreta en forma inalterada. Su aclaramiento total es de 4-8 ml/min/kg. Su semivida de eliminación es de 4-8 h y su semivida biológica es de 18-36 h.²

Reacciones adversas.

Frecuentes: disminución de la resistencia a infecciones, hiperglucemia, insuficiencia adrenocortical, retención de sodio, retención de líquidos, Síndrome de Cushing (con dosis altas o tratamiento prolongado), catarata, hipertensión, úlcera péptica, equimosis, acné, debilidad muscular, osteoporosis, alteración de la cicatrización, potasio disminuido en sangre.⁴

Menos frecuentes: leucocitosis, reacción anafiláctica, síndrome de supresión de esteroides, tolerancia a glucosa disminuida, mareo, cefalea, arritmia cardiaca, acontecimientos trombóticos, perforación intestinal, dolor abdominal dispepsias, angioedema, hirsutismo, hepatitis, enzimas hepáticas elevadas.⁴

Interacciones.

Metilprednisolona disminuye la efectividad de los anticoagulantes orales, puede reducir la eficacia de los tratamientos antidiabéticos y aumentar la concentración de salicilatos pudiendo causar toxicidad.²

Con AINEs se puede aumentar la incidencia de hemorragias intestinales y úlceras. El uso concomitante con anticolinérgicos puede producir miopatía aguda.²

Contraindicaciones.

No utilizar en pacientes con infecciones sistémicas por hongos.²

Precauciones.

Usar con precaución en pacientes que padecen hipotiroidismo, cirrosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, colitis ulcerosa o trastornos tromboembólicos. En los niños puede retardar el crecimiento óseo.²



Uso en COVID-19.

Eficacia: No se dispone de estudios fiables que hayan evaluado la eficacia y seguridad de los corticosteroides en pacientes con COVID-19.⁵

Recomendación: **No se recomienda su uso para pacientes con COVID.**⁵

Fuerza de la evidencia: La ausencia de estudios en pacientes con la COVID-19 no permite concluir con ninguna certeza el posible impacto del uso de los corticoesteroides, y será necesario esperar a la publicación de los resultados de los múltiples ensayos clínicos en marcha.⁵

DOSIS PROPUESTA EN INVESTIGACIÓN

Adultos:

No existen dosis propuestas.⁵

Niños: no existen dosis propuestas.⁵

Referencias.

1. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en línea en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Último acceso 23-06-2020
2. Agencia Española de Medicamentos. Ficha técnica de medicamentos. Metilprednisolona. Disponible en línea en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49768/49768_ft.pdf Último acceso 25-06-2020.
3. Gobierno de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consulta de registros sanitarios. Disponible en línea en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> Último acceso: 23-06-2020.
4. Upsala monitoring centre. VigiAccess. Disponible en línea en: <http://www.vigiaccess.org/> Último acceso 23-06-2020
5. Centro Cochrane Iberoamericano. Respuestas COVID-19. Está justificado el uso de corticosteroides en el manejo de pacientes con COVID-19. Disponible en línea en: <https://es.cochrane.org/es/%C2%BFest%C3%A1-justificado-el-uso-de-corticoesteroides-en-el-manejo-de-pacientes-con-covid-19> Último acceso: 24-06-2020



INHIBIDORES DE LA IL6.

TOCILIZUMAB

Clasificación ATC.

L04AC07 Inhibidores de la interleucina.¹

Indicaciones.

Tratamiento de artritis reumatoide (AR) activa de intensidad moderada a grave, en pacientes adultos.²

Tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil sistémica en pacientes a partir de los 2 años de edad.²

Presentación y dosis.

Solución inyectable 20 mg/ ml. Frasco ampula con 80 mg/ 4 ml, 200 mg/ 10 ml ó 400 mg/ 20 ml.³

Adultos:

8 mg/ Kg en infusión IV cada semana.²

Niños con Artritis idiopática juvenil:

12 mg/ Kg en infusión intravenosa cada 2 semanas para pacientes de <30 Kg.²

8 mg/ Kg en infusión intravenosa cada 2 semanas para pacientes de ≥ 30 Kg.²

Indicación terapéutica autorizada en México.

Tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de intensidad moderada a grave, en pacientes adultos.³

Farmacología.

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. La IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoiesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.²

Distribución: en pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución fue de 3.72 L el volumen periférico de distribución fue de 3.35 L, lo que da un volumen de distribución en el equilibrio de 7.07 L.

Eliminación: después de la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una eliminación bifásica de la circulación.

La semivida (t_{1/2}) de tocilizumab depende de la concentración. En equilibrio, después de una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas, la t_{1/2} eficaz se reduce con concentraciones descendentes dentro de un intervalo posológico de 18 días a 6 días.²

Reacciones adversas.

Frecuentes: hipertensión, rash, diarrea, dolor abdominal agudo, mareos, dolor de cabeza, nasofaringitis, hipofibrinogenemia.⁴

Menos frecuentes: perforación gastrointestinal, pancreatitis, disminución del recuento de plaquetas, neutropenia, hepatotoxicidad, anafilaxia, reacción de hipersensibilidad, infección oportunista por tuberculosis, infecciones de vías respiratorias superiores.⁴

Interacciones.

Al iniciar o interrumpir el tratamiento con tocilizumab, los pacientes que toman medicamentos que son individualmente ajustados a la dosis y metabolizan a través del CYP450 3A4, 1A2 ó 2C9 (por ejemplo, atorvastatina, bloqueadores de los canales de calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina, o benzodiazepinas) deben ser monitoreados ya que la dosis de estos productos puede necesitar ser ajustada para mantener su efecto terapéutico.⁵

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad al Tocilizumab o a cualquiera de los excipientes.²

Precauciones.

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática activa. No se recomienda



su uso en pacientes con evidencias claras de infecciones fúngicas, virales o bacterianas (adicionales al COVID)²

Uso en COVID-19.

Eficacia: actualmente existen 11 estudios (10 independientes y 1 revisión) que no son definitivos y la gran mayoría son observacionales. Sólo muestran información preliminar que sugiere hacer estudios clínicos en poblaciones más grandes. Los datos de mortalidad no sugieren ningún beneficio con el uso del medicamento.⁶

Recomendación: es importante **usar tocilizumab solo en el contexto de un ensayo clínico**, ya que actualmente no hay pruebas sólidas disponibles sobre la eficacia y la seguridad.⁵

Fuerza de la evidencia: dado el alto riesgo de sesgo metodológico en la evidencia, la confianza en las estimaciones realizadas en los resultados es muy baja.⁶

DOSIS PROPUESTA EN INVESTIGACIÓN

Adultos:

4 a 8 mg/ Kg de peso en infusión intravenosa durante 60 minutos; únicamente en el inicio de fases severas. (Se deberá medir IL-6 dímero D y la proteína C reactiva (PCR) previo a la 1ra dosis y repetir en 10 h para valorar si es necesaria la 2da dosis).

Niños: no existen dosis propuestas.⁷

Referencias.

1. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en línea en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Último acceso 23-06-2020
2. Agencia Española de Medicamentos. Ficha técnica de medicamentos. Roactempra tocilizumab. Disponible en línea en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492007/FT_108492007.html Último acceso 25-06-2020.
3. Gobierno de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consulta de registros sanitarios. Disponible en línea en: <http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx> Último acceso: 23-06-2020.
4. Upsala monitoring centre. VigiAccess. Disponible en línea en: <http://www.vigiaccess.org/> Último acceso 23-06-2020
5. Micromedex. Drug consult. Tocilizumab. Consultado en línea en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#close> Último acceso: 24-06-2020
6. PanAmerican Health Organization. Ongoing living of potential COVID-19 therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Junio 16, 2020 Disponible en línea en: <https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews> Último acceso 22-06-2020.
7. Gobierno de México. Instituto Mexicano del Seguro Social. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. México, junio 3, 2020. Disponible en línea en: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf Último acceso 22-06-2020.



RECOMENDACIONES

La presente guía farmacoterapéutica no descarta la posibilidad de empleo de terapias potenciales o en investigación, siempre y cuando se encuentren perfectamente documentados por paciente, bajo un protocolo debidamente avalado por los comités de Bioética e Investigación, tanto de la Unidad Hospitalaria como de la SSCDMX.

En muchos países, así como en México, los médicos están administrando a pacientes con COVID-19 medicamentos no aprobados para tratar esta enfermedad. Se considera que el uso de medicamentos autorizados para indicaciones no aprobadas por un organismo nacional de reglamentación farmacéutica constituye un uso «no indicado». La prescripción de medicamentos para usos no indicados puede estar sujeta a leyes y reglamentos nacionales. Todos los trabajadores de la salud deben conocer y cumplir las leyes y reglamentos que regulan la práctica médica. Además, ese tipo de prescripción debe efectuarse caso por caso. Hay que evitar acumular reservas innecesarias y provocar problemas de escasez de medicamentos aprobados que son necesarios para tratar otras enfermedades.^v

Puede ser éticamente lícito ofrecer, a determinados pacientes, tratamientos experimentales de emergencia al margen de los ensayos clínicos, a condición de que no exista un tratamiento de eficacia comprobada; no sea posible iniciar de inmediato estudios clínicos; el paciente o su representante legal aporten su **consentimiento informado** y, la intervención de emergencia sea supervisada y sus resultados documentados y comunicados a su debido tiempo a la comunidad médica y científica en general.^v

La decisión de administrar un tratamiento no probado o experimental corresponde al médico y al paciente, pero debe ajustarse a la legislación nacional. Cuando sea posible y factible administrar el tratamiento en el marco de un ensayo clínico, se hará, a menos que el paciente decline participar en el mismo.^v

Si no es posible administrar el tratamiento en el marco de un ensayo clínico, es imprescindible mantener un registro adecuado del uso del medicamento, de conformidad con la legislación nacional, así como supervisar y registrar los resultados que se obtengan con los pacientes.^v

Si los primeros resultados de un tratamiento no probado o experimental son prometedores, el tratamiento debe estudiarse en el contexto de un ensayo clínico oficial, con el fin de establecer su seguridad, eficacia, riesgos y beneficios.^v

Asimismo, y debido a que se están administrando medicamentos no aprobados para tratar esta enfermedad, es muy importante llevar a cabo una Farmacovigilancia activa ya que, de acuerdo a



publicaciones recientes,^{vi} la mayoría de las reacciones adversas a los medicamentos empleados para COVID-19, son catalogadas como graves, pero se exhorta a reportar toda sospecha de reacción adversa, de inmediato utilizando los mecanismos establecidos en México.^{vii}

Es importante resaltar que de acuerdo con la evidencia científica disponible al momento, en los pacientes con la enfermedad leve o moderada (que no requieren hospitalización), no se recomienda utilizar terapias farmacológicas en investigación.

REFERENCIAS

- I. Organización Panamericana de la Salud. Coronavirus. Consultado en línea en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus> Último acceso 22-06-2020.
- II. Gobierno de México. Instituto Mexicano del Seguro Social. Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-2019. México, febrero 14, 2020. Disponible en línea en: <http://cvoed.imss.gob.mx/wp-content/uploads/2020/02/Linemaineto-cl%C3%ADnico-COVID-19-CCINSHAE-14feb2020.pdf.pdf.pdf> Último acceso 22-06-2020.
- III. Gobierno de México. Secretaría de Salud. Lineamiento de reconversión hospitalaria. México. Abril 5, 2020. Disponible en línea en: <https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Documentos-Lineamientos-Reconversion-Hospitalaria.pdf> Último acceso 22-06-2020.
- IV. Gobierno de México. Instituto Mexicano del Seguro Social. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. México, junio 3, 2020. Disponible en línea en: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf Último acceso 22-06-2020.
- V. Organización Mundial de la Salud. Uso no indicado de medicamentos contra COVID-19. Marzo 31, 2020. Disponible en línea en: <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>. Último acceso 22-06-2020.
- VI. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sospechas de Reacciones adversas notificadas con tratamientos notificados en COVID-19 (Datos del 1 de marzo al 14 de junio de 2020). Disponible en línea en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/> Último acceso 25-06-2020.
- VII. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Secretaría de Salud. México, Julio 17, 2017. Disponible en línea en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017 Último acceso: 25-06-2020.