

Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19.

Versión 6 de julio de 2020



GOBIERNO DE
MÉXICO

6 de julio, 2020

Primum non nocere

(Classical Latin: [pri:mũ: no:n no ke:rɛ]),

la frase en Latín que significa: *Primero, no dañar*,
es un precepto fundamental de la bioética en medicina,
un principio fundamental que debe aplicarse siempre
en la atención médica de las personas.

Las recomendaciones incluidas en este documento sobre el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19, son el resultado de una revisión de la literatura disponible hasta ahora y se basa en datos obtenidos de ensayos clínicos y otros tipos de estudios clínicos, publicados o en prensa, que han tenido revisión de pares por comités editoriales de revistas científicas reconocidas. Es importante considerar que aún hay muchos ensayos clínicos activos y, por tanto, las recomendaciones emitidas por el panel de profesionales clínicos expertos en bioética y en investigación en infectología, neumología y terapia intensiva, se actualizarán conforme se tengan mejores evidencias científicas, seguramente en las próximas semanas o meses, al concluir la conducción y el análisis de los resultados de cientos de estudios clínicos nacionales e internacionales.

Intervenciones farmacológicas en personas con COVID-19: Recomendaciones del Panel

- **“Primum Non Nocere”**. El principio de no maleficencia ha sido desde sus orígenes uno de los pilares de la ética relacionada con el acto médico, en donde la importancia de hacer valer este principio es la base fundamental de la medicina, desde la ética hipocrática hasta hoy en día, conservando toda su vigencia en la práctica médica contemporánea. En la actualidad, este principio de no dañar, se centra en el debate de la atención de la pandemia, ya que en prácticamente todos los ámbitos se han usado diversos medicamentos para el tratamiento de COVID-19, la mayoría de ellos aún con sustento débil y con la posibilidad de causar daño.
- El tratamiento actual de las personas con COVID-19 es la prevención de la infección y las medidas de salud pública para su control y, en los casos graves, el soporte de las funciones respiratorias, con oxígeno suplementario y ventilación mecánica, y cardiovasculares. Es importante reconocer que no hay medicamentos, biotecnológicos ni otras formas terapéuticas que hasta ahora hayan demostrado ser eficaces en cualquiera de las etapas de la enfermedad y, por tanto, que hayan sido aprobadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México o la FDA de los EEUU (**U.S. Food and Drug Administration**).

- Por ello, es especialmente importante la realización de actividades de investigación que generen información esencial para el diagnóstico, el tratamiento y el entendimiento de los brotes así como la identificación de los grupos de riesgo, la transmisibilidad de persona a persona, el contagio al personal de salud y la letalidad, entre otras cosas
- En este sentido, la Medicina basada en evidencia representa un principio fundamental de la práctica médica actual. La calidad de la atención médica otorgada, depende de la habilidad para tomar decisiones, las cuales se encuentran sustentadas por datos científicos validados.
- Por lo tanto, se considera una obligación y un deber ético, producir información que ayude a resolver problemas de salud, así como compartirla y esto es especial en brotes epidémicos actuales o futuros.

Por todo lo antes mencionado, hacemos un llamado para que el uso de tratamientos farmacológicos contra COVID 19, cuyo uso no está sustentado en evidencia científica suficiente en cuanto a su seguridad y eficacia, se lleven a cabo con la mayor responsabilidad posible y siguiendo las siguientes recomendaciones:

1. Hasta el momento **no existe ningún tratamiento profiláctico o preventivo** con evidencia demostrada para COVID-19, por lo que cualquier intervención en este sentido se deberá llevar a cabo bajo un protocolo de investigación.
2. Para el caso de pacientes ambulatorios, **no se recomienda prescribir tratamiento alguno**, excepto **paracetamol**, para el control de síntomas correspondientes.
3. Deben interrogarse los antecedentes patológicos y el uso crónico de fármacos por los pacientes, y acentuarse la importancia de dar continuidad a sus tratamientos de manera continua y regular, para **mantener el control adecuado de padecimientos crónicos** como la diabetes y la hipertensión arterial.
4. En los pacientes ambulatorios, se debe informar y orientar al paciente en el reconocimiento de los datos y **síntomas de alarma**, y sobre qué hacer y dónde acudir en caso de que la persona los presente.
5. Actualmente, no hay más tratamiento para las expresiones clínicas graves y críticas de COVID-19 que el soporte respiratorio y hemodinámico. **El análisis preliminar** reciente de un estudio con asignación aleatoria de evaluación del tratamiento contra COVID-19 (Recovery, por su acrónimo en inglés) conducido en el Reino Unido, muestra que la mortalidad en el grupo de pacientes graves y críticos que recibió el corticoesteroide **dexametasona** fue menor, comparada con la del grupo con solamente el tratamiento de soporte estándar. Ver más adelante las recomendaciones de este Panel al respecto.

6. En las personas con infección por SARS-CoV-2 el estado inflamatorio se acompaña de hipercoagulabilidad. Los enfermos con COVID-19 sintomáticos, generalmente hospitalizados, tienen mayor riesgo de tromboembolismo venoso y posiblemente arterial. En pacientes críticos se agrega trombosis de pequeños y medianos vasos principalmente en pulmón en el contexto de un proceso proinflamatorio conocido como inmunotrombosis. Todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 requieren profilaxis antitrombótica, ya que todos cumplen con criterios de Padua e Improve que se asocian a un beneficio ya establecido con el uso de profilaxis. El riesgo de trombosis incrementa con la severidad de la enfermedad con una incidencia 3-6 veces mayor que en pacientes sin COVID-19, a pesar de la utilización de dosis profilácticas de heparina. Están pendientes los resultados de estudios que comparan diferentes dosis de heparinas, así como el uso de antiagregantes. Mas adelante, se describen las recomendaciones y consenso para su utilización en pacientes hospitalizados.
7. No se recomienda el uso de los siguientes medicamentos: **Arbidol, Oseltamivir, Ivermectina, Azitromicina, Nitazoxanida, Factor de transferencia, Colchicina, Antioxidantes, Nanomoléculas de cítricos, Dióxido de cloro.** Tampoco se recomienda el uso de **inmunoglobulina intravenosa ni de interferones.**
8. La utilización de otros fármacos deberá realizarse bajo un ensayo clínico controlado, registrado y aprobado por comités de ética e investigación en la Institución en donde se trata el paciente, de acuerdo con la normativa vigente.
 - Algunos de los fármacos que se están utilizando en protocolos de investigación son; **Remdesivir, Favipiravir, Lopinavir/ Ritonavir, Cloroquina e Hidroxicloroquina, Baricitinib (combinado con Remdesivir), Tocilizumab, Sarilumab, Anakinra, Plasma Convaleciente, Heparinas a diversas dosis.** El Panel no recomienda el uso de baricitinib, a menos que sea en un ensayo clínico controlado debidamente autorizado por los comités de investigación y de ética en investigación correspondientes, por su amplio efecto inmunosupresor.
9. La **Dexametasona** se recomienda bajo **estricto seguimiento de control de infecciones y farmacovigilancia,** y siempre de acuerdo con los criterios descritos en el estudio original:
 - Pacientes hospitalizados por infección confirmada por SARS-CoV-2 o con sospecha clínica de COVID-19, que requieran de oxigenación suplementaria o estén en ventilación mecánica.

- Sin antecedentes o contraindicaciones que representen riesgo para recibir Dexametasona.
- En dosis de 6 mg una vez al día durante 10 días. El tratamiento se suspenderá antes de los 10 días si el paciente es egresado del hospital.
- **No se deberá prescribir Dexametasona a pacientes ambulatorios** o aquellos que no requieran de oxigenación suplementaria.
- Se debe obtener el consentimiento informado por escrito en donde se expliquen claramente los riesgos y beneficios esperados de la administración del tratamiento, en un lenguaje que sea entendible para la persona en tratamiento y sus familiares.

10. El uso de **anticoagulantes** se centra en la discusión sobre la dosis de heparina a utilizar con base en el riesgo trombótico, tomando en cuenta el riesgo hemorrágico, la funciones renal y hepática, así como la cuenta plaquetaria. Se recomienda su aplicación bajo los siguientes criterios:

- **No existe evidencia de la utilidad de los anticoagulantes (orales o parenterales) ni de los antiagregantes plaquetarios para prevenir trombosis en individuos con COVID-19 de curso leve y tratamiento ambulatorio.**
- Los pacientes que se encuentren recibiendo anticoagulantes o antiagregantes por algún padecimiento de base cuando se contagian con SARS-CoV-2 deberán de continuarlos.
- **Todos los pacientes hospitalizados** deben recibir trombopprofilaxis desde el momento de su ingreso bajo la siguiente recomendación:
 - Enoxaparina (o bien otras heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada).
 - Ajustar de acuerdo con el peso:
 - Menos de 80 Kgs: 40 mg s.c cada 24 horas
 - Más de 80 kg: 60 mg s.c. cada 24hs
 - Más de 100kg: 40mg s.c. cada 12 hs
 - En insuficiencia renal con depuración de creatinina entre 15 y 30 ml/min, disminuir dosis a la mitad. Por debajo de 15 ml/min considerar heparina no fraccionada.
- **En pacientes con coagulopatía Inducida por Sepsis (SIC) ≥ 4 o en terapia intensiva, intubados sin sospecha de trombosis,** considerar enoxaparina a dosis intermedias S. C. (1mg/kg al día), o bien otras heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada.
- **En pacientes con trombosis confirmada en cualquier localización o con sospecha de tromboembolia pulmonar** por: 1) Sobrecarga de ventrículo derecho; 2) Caída súbita de saturación de oxígeno, o; 3) Inestabilidad

hemodinámica más incremento de dímeros-D; Utilizar enoxaparina a dosis de anticoagulación terapéutica: (1 mg/kg cada 12 horas), o bien otras heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada.

- Si no es posible realizar angio-TAC para la confirmación de tromboembolia pulmonar, se podrá optar por Eco Doppler de las extremidades inferiores y Ecocardiograma para la aproximación diagnóstica.
- **Al momento del alta hospitalaria se recomienda:**
 - **Pacientes sin trombosis:** evaluar y personalizar el riesgo tromboembólico y hemorrágico y eventualmente continuar con trombopprofilaxis con una heparina de bajo peso molecular, en el caso de enoxaparina con una dosis de 40 mg cada 24 horas de 7 días a 30 días. No sobre la duración óptima.
 - **Pacientes con sospecha o corroboración de trombosis:** continuar con dosis terapéuticas de anticoagulante por tres meses. Considerar cambio a dosis terapéuticas de anticoagulantes directos como apixabán o rivaroxabán (sin dosis de carga si ya recibieron por lo menos 5 días de heparina).
- Siempre considerar las **contraindicaciones al uso de anticoagulantes:**
 - Hemorragia reciente.
 - Trombocitopenia de $< 30.000/\mu\text{L mm}^3$
- Las alteraciones del TTPa y TP no contraindican la utilización de trombopprofilaxis farmacológica.
- En caso de tener contraindicación para la trombopprofilaxis farmacológica realizar trombopprofilaxis mecánica con compresión neumática si está accesible. Las medias elásticas no han demostrado prevenir trombosis.

11. En caso de no existir acceso a algún ensayo clínico aprobado:

- **Abstenerse de utilizar medicamentos en los cuales no existe evidencia alguna de su efectividad en el tratamiento de COVID-19 y/o que representen algún riesgo para la salud e integridad del paciente.**
- No utilizar combinaciones de fármacos con poca evidencia de su eficacia, ya que esto aumenta la posibilidad de presentar efectos adversos y aumenta los riesgos a la salud.
- En caso de que se usen medicamentos con bajo nivel de evidencia científica, se deberá informar de forma correcta y completa, verbal o mediante la lengua que use la persona bajo tratamiento y/o su familiar directo, y deberá ser debidamente documentado por medio de un **"Formato de Consentimiento Informado"** lo siguiente: 1. La limitada evidencia del uso de estos medicamentos en su padecimiento, y; 2. Los riesgos y efectos adversos que podrían ocasionar. Dicho documento de consentimiento debe ser

independiente de consentimientos informados aplicados para protocolos de investigación específicos.

- Será imperativo, llevar un registro detallado de la información clínica de cada caso, que permita **evaluar la seguridad** del tratamiento administrado.
- Será obligatorio llevar a cabo las acciones de **farmacovigilancia y reporte de eventos adversos** en forma estricta de acuerdo con la normativa vigente.
- Es de suma importancia que antes de utilizar fármacos de los que no exista evidencia alguna de su efectividad en el tratamiento de COVID-19, se revisen y consideren específicamente las posibles **interacciones de los fármacos** utilizados con otros que reciba la persona bajo tratamiento.

CONCLUSIÓN

Al igual que todo tratamiento médico, el tratamiento de COVID 19 debe basarse en **evidencia científica de eficacia y seguridad** apoyada por ensayos clínicos con metodología adecuada. La mayor parte de medicamentos que son empleados actualmente carecen de esta evidencia, por lo que su utilización fuera de ensayos clínicos es altamente cuestionable por diversas razones. En caso de usos fuera de indicaciones basadas en evidencia debe haber **procesos claros y documentados de consentimiento informado, evaluación de interacciones farmacológicas, vigilancia y reporte de eventos adversos**.

GOBIERNO DE MÉXICO

