



Boletín
Farmacológico

Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

**ESPECIAL
COVID-19**

Marzo/2020

INFECCIÓN COVID-19: ASPECTOS FARMACOTERAPÉUTICOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Udelar

15 de marzo 2020

La evidencia sobre los aspectos farmacoterapéuticos es muy dinámica y de novedades casi a diario. Desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica nos hemos propuesto analizarla de forma periódica y difundir adecuadamente toda la información pertinente que contribuya a la prescripción racional de medicamentos.

Aún no hay un tratamiento antiviral específico.

Aún no existe tratamiento antiviral específico para este nuevo tipo de coronavirus (SARS-Cov-2). El manejo terapéutico actual recomendado es como el de cualquier otra infección respiratoria de causa viral, que podrá variar según su grado de severidad. Sin embargo, dado el impacto global de esta infección se están probando varios medicamentos.

Es muy importante que los sistemas de salud estén preparados para hacer adecuado soporte asistencial de los casos graves y no hacer sobretratamiento de los casos leves. En esta línea, cabe recordar que **los antibióticos no son eficaces contra los virus. Por lo tanto, no se deben usar antibióticos como medio de prevención o tratamiento en estos casos, excepto que exista una co-infección bacteriana.**¹

En cuanto a opciones terapéuticas para el tratamiento de la Covid-19, se encuentran en curso múltiples ensayos clínicos analizando posibles tratamientos farmacológicos. La evidencia hasta hoy disponible refiere al tratamiento a los casos de neumonía por SARS-Cov-2. Están reservados para los casos severos y sintomáticos y no deben utilizarse frente a una prueba diagnóstica positiva con síntomas leves. **Al día de hoy no hay medicamentos aprobados por las agencias reguladoras de medicamentos para esta indicación en ninguna parte del mundo.**

Dada la emergencia sanitaria a nivel mundial se están haciendo tratamientos empíricos para los casos graves con antivirales (ribavirina, lopinavir, ritonavir), antimaláricos (cloroquina, hidroxiclороquina) e inmunomoduladores (interferón alpha y beta) por fuera de las indicaciones incluidas en sus fichas técnicas, con el objetivo de atenuar la enfermedad severa, pero los beneficios aún son limitados. No se cuenta con ensayos clínicos randomizados que determinen su eficacia ni estudios observacionales contundentes. Los datos se han extrapolado de estudios *in vitro* o en el uso de estos medicamentos en epidemias previas a virus similares. Hay otros antivirales nuevos en fases aún experimentales.

En cuanto a recomendaciones internacionales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aclara que no existe evidencia disponible de ensayos clínicos aleatorizados hasta el momento para recomendar un tratamiento específico contra esta infección. Los tratamientos no autorizados (sean no registrados o usos *off label*), en caso de utilizarse, deben administrarse exclusivamente en el marco de ensayos clínicos autorizados por comité de ética o en situaciones de emergencia, en forma controlada y para intervenciones

experimentales bajo supervisión estricta.² En el sitio de internet de la OMS sobre el SARS-Cov-2 se pueden encontrar protocolos para manejarse en estas situaciones. La OMS ha establecido una plataforma mundial de datos clínicos sobre el SARS-Cov-2, que los Estados Miembros pueden ir alimentando.¹

El National Institute of Health (NIH), el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos y la OMS indican que **el tratamiento es de soporte y sintomático**, en base a oxigenoterapia u otras medidas de sostén respiratorio según la severidad clínica. Los corticoides sistémicos no están recomendados en la neumonía viral ni en el distress respiratorio y podrían prolongar la replicación viral. Su uso podría estar indicado por otra situación como una exacerbación de EPOC o shock séptico.³⁻⁵

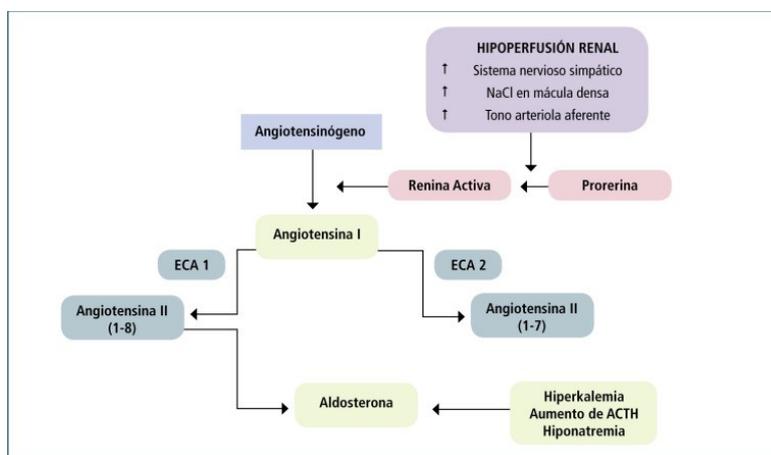
A nivel nacional y en consonancia con lo anterior, aún no hay recomendaciones en cuanto al manejo farmacológico específico.⁶

Covid -19, AINE e IECA

Se ha generado información con respecto al rol de algunos grupos terapéuticos en la patogenia de la infección por SARS-Cov-2, como es el caso de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina II (IECA) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Desde que surgieron los primeros dato descriptivos de los casos en China se evidenció el mayor riesgo de contraer la enfermedad para pacientes portadores de patología cardiovascular y diabetes y en base al uso extensivo de IECA en esta población, se sugirió una posible asociación. Esto se basó sobre todo en la postulación de que el virus entraría en la célula del alvéolo pulmonar a través del receptor ECA-II. Los IECA, al inhibir la ECA -I favorecerían la sobreexpresión de receptores ECA -II (Figura 1) Las funciones de la ECA - II y sus metabolitos están siendo recientemente investigados, con implicancias potenciales en la clínica muy interesantes, pero de las cuales aún no pueden sacarse conclusiones en seres humanos. Por ejemplo, hay evidencia de que las acciones de la angiotensina (1-7) y la ECA II se extienden más allá de la regulación cardiovascular y podrían intervenir en la respuesta al distrés respiratorio agudo producido por la inhalación de ácido en el pulmón de ratones y que si se bloquea el receptor AT I, prácticamente se elimina la respuesta inflamatoria en estos animales. También hay datos en animales de efectos antioncongénicos.⁷

Figura 1. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona ⁸



La eficiencia del uso del receptor ECA - II por el virus es un determinante clave de su transmisibilidad. Lo que se debería probar es si la expresión de ECA-II en las células *target* del SARS-Cov-2 estaría aumentado por el uso de IECA y de si empeoraría el pronóstico de

los pacientes que los usan. Se conocen poblaciones con más receptores, como por ejemplo hombres, asiáticos y pacientes que reciben antihipertensivos del grupo IECA. Estos grupos serían más susceptibles a la infección.⁹ A los debes a comprobar se suma si el mayor riesgo podría variar en función de polimorfismos de la ECA II, que han sido vinculados a diabetes mellitus, accidente cerebrovascular e hipertensión, específicamente en poblaciones asiáticas.¹⁰ La ECA II se expresa, además de en células epiteliales pulmonares, del intestino, riñón, vasos sanguíneos y corazón. Esta expresión está aumentada en pacientes portadores de diabetes tipo 1 y 2 que son tratados con IECA y ARAII.¹¹ También se ha evidenciado que puede estar aumentada por tiazolidinedionas e ibuprofeno. Algunas comunicaciones iniciales provenientes de China, sobre que la hipertensión arterial puede asociarse con un aumento de mortalidad en personas hospitalizadas con Covid-19, apoyan esta hipótesis. Sin embargo esta teoría aún no tiene suficiente evidencia ni de estudios experimentales ni epidemiológicos, incluso en estudios en animales se sugiere que estos fármacos pueden tener un efecto protector contra las complicaciones pulmonares graves de estos pacientes, aunque hasta la fecha no existen datos en humanos. En este contexto aún de incertidumbre de la evidencia disponible, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda que **los pacientes deben continuar el tratamiento con sus medicaciones antihipertensivas habituales ya que no hay evidencia clínica ni científica que sugiera que los IECA y ARA deban ser dejados de tomar debido a la infección Covid-19.** Así mismo lo declaró la Sociedad Uruguaya de Cardiología el 14 de marzo.¹²⁻¹⁴

En cuanto al uso de AINE, específicamente ibuprofeno, en el tratamiento sintomático de la infección Covid-19, no existe evidencia disponible de que su uso empeore el transcurso de la enfermedad. Como con cualquier medicamento se debe recordar la importancia del uso racional, ya que no están exentos a complicaciones y quizás sus efectos adversos pueden sobre agregarse a los propios del cuadro viral. En los cuadros virales se recomienda, como primera línea, el uso de paracetamol para el manejo de la fiebre y el dolor, dado el mayor riesgo de algunas complicaciones como trombocitopenia, sangrado digestivo, afección renal e incluso riesgo cardiovascular de otros AINE.¹⁵ En algunas otras infecciones virales ha surgido evidencia, aún controvertida, del uso de ibuprofeno en niños en infecciones virales con aumento de empiema.¹⁶ En el año 2019, se emitió una alerta por la Agencia Francesa de Medicamentos sobre el uso de ibuprofeno y ketoprofeno, dado que estudios de farmacovigilancia realizados en algunas regiones francesas mostraron cierto aumento de las complicaciones en infecciones bacterianas a estreptococo y neumococo.¹⁷ En los últimos días, frente a la difusión del riesgo de AINE en la infección Covid-19, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido una nota aclarando que **no existen contraindicaciones para el uso de ibuprofeno en el manejo de las infecciones virales.**¹⁸

Para la profilaxis de esta infección no se cuenta aún con vacunas específicas, las mismas están en fase de investigación. Se están investigando al menos 5 tipos de posibles vacunas de diferentes conformaciones (inactivadas, subunidades proteicas, a base de ácido nucleicos, con vector adenoviral y recombinante) La inmunopatogénesis desempeña un papel importante en la infección por este virus, por lo tanto, es importante asegurarse de que las vacunas contra este virus no provocan el mismo tipo de respuestas inmunitarias perjudiciales.¹⁹ **Sin embargo no se debe olvidar la importancia de vacunas con eficacia ya demostrada contra otras infecciones respiratorias como influenza y neumococo. Estas deben ser parte de las medidas preventivas a tomar para evitar la aparición de síntomas respiratorios, ayudar a descartar diagnósticos diferenciales y evitar posibles complicaciones o sobreinfecciones.**

Bibliografía consultada

1. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. World Health Organization. Guidance For Managing Ethical Issues In Infectious Disease Outbreaks. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf;jsessionid=5320E78C15C4ADAC2895C80325CAE4BA?sequence=1>
3. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>
4. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
5. OMS. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 2020. Disponible en : [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
6. Grupo interdisciplinario inter sociedades y cátedras. Manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19. Uruguay. 12 de marzo 2020.
7. Ferrario C. *Nuevas evidencias de la enzima convertidora II en la génesis y en la patogénesis de la hipertensión arterial*. [Internet]. Congreso Conjunto de Nefrología, Hipertensión y Trasplante 2005, Pucón, Chile. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/682?ver=sindiseno>
8. Benavente, D., Mrcp, C. D. C., & Ferro, C. J. (2010). *Principales componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona: historia, modulación farmacológica e impacto clínico*. Revista Médica Clínica Las Condes, 21(4), 516–529. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864010705678#kwd0005>
9. Rapid Response. *Re: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19*. BMJ 2020;368:m810.
10. Roth M, Fang Lei, Karakiulakis G. *Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?*. The Lancet. Published online March 11, 2020. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600\(20\)30116-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(20)30116-8.pdf)
11. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R, Li F. *Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS*. J Virol. 2020 Jan 29. Disponible en: <https://jvi.asm.org/content/early/2020/01/23/JVI.00127-20.long>
12. Sociedad Uruguaya de Cardiología. *Información sobre IECA y ARA ante actual pandemia COVID-19*. Disponible en: https://twitter.com/SUC_cardiologia/status/1238922583405473793
13. European Society of Cardiology. *Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers*. 13 Mar 2020. Disponible en: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
14. Sociedad Española de Cardiología. *No hay evidencia clínica ni científica para suspender tratamientos de IECA y ARA debido a la infección por COVID-19*. 13 Mar 2020. Disponible en: <https://secardiologia.es/institucional/socios/comunicados/comunicados-oficiales/11446-no-hay-evidencia-clinica-ni-cientifica-para-suspender-tratamientos-de-ieca-y-ara-debido-a-la-infeccion-por-covid-19>
15. Kellstein D, Fernandes L. *Symptomatic treatment of dengue: should the NSAID contraindication be reconsidered?* Postgrad Med. 2019 Mar;131(2):109-116. doi: 10.1080/00325481.2019.1561916. Epub 2019 Jan 16.
16. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, Fayon MJ. *Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug*

- without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. J Pediatr.* 2016 Aug;175:47-53.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.025. Epub 2016 Jun 20
17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information.* 18 Abr 2019. Disponible en:
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>
 18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19.* 15 Mar 2020. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/la-aemps-informa-que-ningun-dato-indica-que-el-ibuprofeno-agrave-las-infecciones-por-covid-19/>
 19. Shan Lu (2020) Timely development of vaccines against SARS-CoV-2, *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 542-544