Informe Técnico-Científico

RECOMENDACIONES PARA REUMATÓLOGOS SOBRE EL MANEJO FARMACOLÓGICO DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA COVID-19

Abril de 2020

Autores

Expertos Metodológicos

Jhyld Carolaind Camacho Barbosa*
Líder de Revisión de la Evidencia
MSc Epidemiología
Analista Unidad de Gestión del Conocimiento
Grupo de Investigación Medicarte (GIM)

Natalia Duque Zapata
MSc Epidemiología
Coordinadora Unidad de Gestión del Conocimiento
Grupo de Investigación Medicarte (GIM)

Catalina Orozco González
MSc Epidemiología
Analista Unidad de Gestión del Conocimiento
Grupo de Investigación Medicarte (GIM)

Jorge Hernando Donado
MSc Epidemiología
Grupo de Investigación Medicarte (GIM)

Expertos Temáticos

Josué Guillermo López
Líder de Grupo Experto
Reumatólogo Medicarte

Oscar Jair Felipe Díaz
Reumatólogo Medicarte

Expertos Temáticos

Wilmer Gerardo Rojas Zuleta
Reumatólogo Medicarte

Jesús Giovanny Ballesteros
Reumatólogo Medicarte

Erika Paola Navarro Mendoza
Reumatólogo Medicarte

Claudia Lucía Giraldo Herrera
Reumatólogo Medicarte

Rodrigo Giraldo Bustos
Reumatólogo Medicarte

Lacides Padilla Tovar
Reumatólogo Medicarte

Revisión Externa

Maria José López Mora
Infectóloga
Hospital Universitario San Ignacio

© **Todos los derechos reservados.**
Prohibida la reproducción parcial o total de este documento, sin previa autorización por Medicarte.

*Autor correspondencia: jcamacho@medicarte.com.co

Medicarte
gestión farmacoterapéutica avanzada

TABLA DE CONTENIDO

Introducción 3
Objetivo 5
Metodología 5
Población Objeto 6
Recomendaciones generales en el contexto de la pandemia COVID-19 6
Recomendaciones para pacientes reumatológicos con COVID-19 10
Recomendaciones en caso de desabastecimiento de antimaláricos por el manejo de la infección severa por COVID-19. 12
Recomendación en caso de desabastecimiento de Tocilizumab, Adalimumab y pequeñas moléculas, por el manejo de la infección severa por COVID-19. 13
Referencias 14

Introducción

La infección por el *betacoronavirus* SARS-CoV-2 que causa la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), es una pandemia inesperada que ha provocado un estado de emergencia y cambios en el actuar del personal científico, sanitario, social y geopolítico, generando cambios drásticos en los protocolos de atención clínica en función de la elevada transmisibilidad, lo cual, a pesar de una baja morbimortalidad asociada a la infección, ha generado colapso de los sistemas sanitarios. Actualmente, no existe ningún tratamiento farmacológico específico que se pueda administrar como medida de profilaxis para el COVID-19, ni se conoce cuando podrá estar disponible una vacuna, aunque ya existen ensayos clínicos en desarrollo.(1–3)

Los pacientes con enfermedades reumáticas son conocidos por tener mayor riesgo de manifestaciones infecciosas moderadas y severas; y como consecuencia mayor mortalidad asociada a la inmunosupresión por la actividad de la enfermedad, terapia inmunosupresora y otras comorbilidades.(1,4,5) En relación al COVID-19, los investigadores a nivel mundial han adelantado grandes esfuerzos por tener series de pacientes reumatológicos, para evaluar si las terapias que reciben actualmente, especialmente con los antimaláricos, tienen un efecto profiláctico; tasas de infección o riesgo de complicaciones, sin embargo, aún no hay evidencia concluyente por lo cual, el riesgo es igual al de la población general.(6–8)

De acuerdo a la evidencia científica, los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) usados habitualmente como inmunomoduladores en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, y otras enfermedades autoinmunes sistémicas,(9)(10) han mostrado disminución de la viremia *in vitro* contra SARS-CoV y SARS-CoV-2,(11)(12) y en estudios clínicos ha demostrado disminución del tiempo de excreción viral; además, actualmente existen múltiples protocolos en desarrollo para demostrar su eficacia en la mejora de los desenlaces clínicos (severidad o progresión).(13)(14) Un ensayo clínico no aleatorio abierto muestra que el tratamiento con hidroxicloroquina se asocia significativamente con la reducción y/o desaparición de la carga viral en pacientes con COVID-19, y su efecto

se puede ver reforzado por la adición de azitromicina.(14) Adicionalmente, la hidroxicloroquina ha demostrado mayor potencia *in vitro* que la cloroquina.(15)

Actualmente la cloroquina e hidroxicloroquina, son de las pocas alternativas terapéuticas disponibles, y aun en estudio para ofrecer en formas moderadas de COVID-19,(13)(14)(16) y están bajo consideración para ser incluidas en las guías de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 por las comisiones nacionales de salud de países como China, España, Italia, Estados Unidos y Colombia.(4)(11)(17) Sin embargo, su papel en la profilaxis sigue en discusión;(13) solo el tiempo y los ensayos clínicos en curso, podrán aclarar el papel profiláctico o terapéutico de esta, y su efecto en el riesgo de progresión o mortalidad por COVID-19.

Por otra parte, también se ha descrito el papel de algunos inmunosupresores como el tocilizumab, anakinra, adalimumab y pequeñas moléculas, en la mejora de resultados clínicos en pacientes seleccionados que desarrollan un cuadro clínico con riesgo elevado de mortalidad conocido como síndrome de liberación de citocinas (SRC) también denominado “tormenta de citocinas”.(18–21)

Por lo tanto, existe un inminente riesgo de desabastecimiento de los antimaláricos hidroxicloroquina y cloroquina,(22) además de los inmunosupresores (tocilizumab, anakinra, adalimumab y pequeñas moléculas); por lo cual, el objetivo de esta revisión es plantear las recomendaciones generales clínicas y administrativas, sobre el manejo de pacientes ambulatorios con enfermedad autoinmune o inflamatoria sistémica, en el contexto de la pandemia por COVID-19, y las consecuencias que esta pueda ocasionar, como el desabastecimiento de fármacos usados en la práctica habitual de reumatología.

Es importante resaltar que, aunque no existe evidencia científico-clínica contundente para el reemplazo terapéutico de los antimaláricos e inmunosupresores, estas recomendaciones están basadas también en las directrices de expertos en reumatología, infectología, y según indicaciones actuales de las diferentes sociedades científicas.

Objetivo

Plantear las recomendaciones generales clínicas y administrativas, sobre el manejo de pacientes ambulatorios con enfermedad autoinmune o inflamatoria sistémica, en el contexto de la pandemia por COVID-19, y las consecuencias que esta pueda ocasionar como el desabastecimiento de fármacos usados en la práctica habitual de reumatología.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura relacionada con el tema de investigación, en la base de datos electrónica, PubMed y de literatura gris en Google. La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado explotado (MeSH) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, variaciones ortográficas y plurales. Los términos MeSH utilizados en PubMed fueron: ("rheumatology"[MeSH Terms] OR "rheumatology"[All Fields]) AND ("COVID-19"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR (("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND 2019/12[PDAT]: 2030[PDAT])). Se establecieron como límites de búsqueda artículos en los últimos 5 años, en idioma español, inglés, portugués y francés.

Se realizó una revisión de todos los documentos identificados considerados aptos, además de lo publicado por las sociedades de reumatología colombiana, española, chilena y argentina; y con la información extraída se realizó un informe científico basado en la evidencia más relevante. Finalmente, se conformó un equipo de trabajo multidisciplinario de expertos metodológicos -epidemiólogos- y temáticos -reumatólogos e infectólogos-, para la resolución de dos encuestas virtuales, y la revisión final de las recomendaciones y los componentes identificados en la revisión

de literatura, con quienes se definieron como esenciales las incluidas en este documento.

Población Objeto

Pacientes adultos (>18 años) con enfermedad autoinmune o inflamatoria sistémica:

a. En remisión o con objetivo terapéutico logrado
b. Activos o con objetivo terapéutico no logrado
c. Con buen pronóstico global (ausencia o pocos factores de mal pronóstico).
d. Con mal pronóstico global (alto riesgo de compromiso sistémico o extraarticular, presencia de comorbilidades, enfermedad de difícil manejo, polimedicación, inmunosupresión marcada, compromiso funcional -HAQ elevado-, bajos recursos económicos, bajo nivel educativo).

Recomendaciones generales en el contexto de la pandemia COVID-19

1. Actualmente, no hay evidencia científica de que en pacientes con enfermedades reumáticas o aquellos que reciben medicamentos inmunomoduladores, obtengan un beneficio al suspender las terapias inmunosupresoras (Fármacos modificadores de la enfermedad -*DMARD por sus siglas en inglés*- sintéticos convencionales, biológicos y pequeñas moléculas) con intención profiláctica contra el COVID-19, ni que su uso, les proteja contra el mismo. **La recomendación actual es dar continuidad a su terapia, sin cambios, a menos que el paciente presente síntomas de COVID-19 u otra infección,** caso tal, en el cual se recomienda consultar en urgencias de su Entidad Administradora de Planes de Beneficios (EAPB) y definir el riesgo. Si se confirma COVID-19,

se debe suspender el tratamiento con DMARD biológico y sintéticos (exceptuando antimaláricos), hasta nueva orden médica.(1)(6–8)(23–26)

2. En pacientes que soliciten posponer o suspender la terapia inmunosupresora convencional o biológica, se recomienda discutir con estos el riesgo-beneficio de esta conducta.(24)
3. Se recomienda continuar con el tratamiento de corticoesteroides sin cambios, en pacientes negativos para COVID-19. Es importante insistir en que no los suspendan abruptamente.(1)(27)
4. Se recomienda que el reumatólogo, indague sobre las comorbilidades del paciente con mayor riesgo de desarrollar complicaciones en caso de infección por COVID-19 (*diabetes, enfermedad cardiovascular -hipertensión, ACV-, VIH, Cáncer, uso corticoides o inmunosupresores, enfermedad pulmonar obstructiva -EPOC-, malnutrición -obesidad y desnutrición-, fumadores*), y si en los últimos 3 días este presentó o presenta síntomas del virus (*fiebre cuantificada por encima de 38°, tos, dificultad para respirar, anosmia y ageusia, diarrea, malestar general*) para remitir a su EAPB y hacer el estudio del caso en paciente de alto riesgo, que lo requieran.
5. En pacientes con artropatía activa o con objetivo terapéutico no logrado, con síntomas respiratorios o cuadro sugestivo de COVID-19, que requieren inicio de terapia biológica o pequeña molécula, se recomienda descartar la infección activa con prueba rápida (si tiempo de evolución de síntomas ≥ 10 días) o PCR (si tiempo de evolución de síntomas <10 días).(28) En caso de nexo epidemiológico se recomienda mantener en observación y aislamiento preventivo por 14 días desde el momento del contacto, en caso de presentar síntomas adelantar estudio de caso. Si se descarta la infección activa, se recomienda el inicio del tratamiento, preferiblemente, con fármacos de vida media corta, dado que, si llega a presentar infección, permitirá una rápida depuración sérica del fármaco inmunosupresor.

6. En pacientes con artropatía activa o con objetivo terapéutico no logrado, sin síntomas respiratorios o nexo epidemiológico a COVID-19, que requieren inicio de terapia biológica o pequeña molécula, no es necesaria la realización de pruebas diagnósticas para COVID-19, y se puede dar inicio del tratamiento, preferiblemente, con fármacos de vida media corta, dado que, si llega a presentar infección, permitirá una rápida depuración sérica del fármaco inmunosupresor.
7. En pacientes con artropatía activa o con objetivo terapéutico no logrado, con infección por COVID-19 resuelta, que requieren inicio de terapia biológica o pequeña molécula, se recomienda inicio de uno de estos fármacos, independiente de la vida media del medicamento, a criterio del especialista.
8. Dado que el COVID-19 es altamente transmisible, es importante minimizar la exposición al virus de los pacientes con enfermedades reumáticas con tratamientos biológicos o inmunosupresores, es recomendable que estos pacientes sean evaluados, si es posible, mediante consulta no presencial (telefónica, teleasistencia, videollamada, etc.). Se recomienda que las aplicaciones de medicamentos, sean realizadas a domicilio o por auto aplicación para el caso de tratamiento subcutáneo e intravenoso, a menos que la infusión sea de primera vez o contemple algún riesgo que requiera monitorización o valoración médica previa.(4)(23)(24)
9. En pacientes con enfermedad estable con uso de fármacos biológicos intravenosos, es posible plantear el cambio de la forma de aplicación a subcutánea (tocilizumab, abatacept, belimumab, valorar infliximab a otro antiTNF), o si el paciente ha logrado el objetivo terapéutico por más de 6 meses, es posible plantear reducción de dosis mediante alargamiento de tiempo de aplicación y así reducir la exposición al virus. (27)
10. Los pacientes reumatológicos, independiente del tipo de tratamiento que reciban, biológicos o inmunosupresores; deben **adoptar las medidas generales recomendadas por las autoridades sanitarias** locales y

nacionales, sobre aislamiento social, uso de tapabocas, cuarentena, lavado de manos, evitar tocarse boca, nariz y ojos; cubrirse boca y nariz con el codo flexionado o con un pañuelo desechable (que se tire y no se guarde en el bolsillo, con lavado de manos inmediato) al toser o estornudar; y, en caso de sufrir una infección respiratoria, evitar el contacto cercano con otras personas.(4)(23)(24)

11. En caso de que el paciente reumatológico, conviva con una persona que haya estado expuesta o presente síntomas del COVID-19, y que podría estar infectada, se recomienda evitar el contacto con esta, dentro de la vivienda, tomando todas las medidas de aislamiento (mantener 2 metros de distancia), higiene, desinfección de superficies y aseo necesarias.(4)
12. En el caso de que se observe en consulta, que un paciente es sintomático respiratorio o con riesgo para COVID-19, exigirle uso de tapabocas y remitir inmediatamente a centro de referencia de su EAPB, para revaloración estudio y confirmación de caso.(4)
13. Se recomienda continuar el manejo antihipertensivo sin cambios en pacientes que lo requieren, dado que no hay evidencia contundente, que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), se asocien a mayor riesgo de gravedad o peor pronóstico hospitalario en pacientes con COVID-19. Estas hipótesis surgen de la observación en modelos *in vitro* y en estudios en animales, dado que, al igual que el coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS), el COVID-19 se une a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2), para infectar a las células, y esta parece estar sobre expresada en sujetos tratados con IECAS o con ARA-II.(29–33)
14. No se recomienda aplicar esquemas de vacunación, hasta que se logre el control de la pandemia.(1)
15. Se recomienda postergar por 14 días la aplicación de la siguiente dosis de medicación en pacientes que reciben terapia biológica y se encuentran

asintomáticos, pero que hayan tenido contacto estrecho con un paciente con infección demostrada con COVID-19.(4)

Recomendaciones para pacientes reumatológicos con COVID-19

1. Los pacientes con artropatías autoinmunes que sean diagnosticados con COVID-19, pueden continuar el tratamiento con hidroxicloroquina y sulfasalazina.(34)
2. Se recomienda optimizar las dosis de glucocorticoides lo más bajo posible, incluyendo los inhalados, por el riesgo de inmunosupresión sistémica o local; en pacientes con infección documentada de COVID-19.(1)
3. No se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ni antiinflamatorios selectivos a la ciclooxigenasa 2 (COX2); como primera línea para el manejo de síntomas por COVID-19, dado que, se ha postulado que los AINE, regulan positivamente los receptores de ACE2 en células humanas, causando un cuadro más grave de COVID-19. Sin embargo, no hay datos de causalidad ni ensayos clínicos que lo demuestren, por lo cual, es un tema controversial discutido por agencias reguladoras y científicas, que aún no emiten una recomendación especifica al respecto. Por lo tanto, se recomienda el uso de acetaminofén en estos pacientes, dado que es más seguro.(24)(33)(35–37)
4. Realizar el seguimiento por reumatología de estos pacientes, por teleasistencia, y en caso de no ser posible posponer según criterio médico y estado de salud del paciente.
5. En el tratamiento de pacientes con COVID-19 confirmado, se recomienda el uso cloroquina e hidroxicloroquina, según la severidad en pacientes que no tengan contraindicación para su uso, con precaución en aquellos con comorbilidades cardiovasculares, polifarmacia, por riesgo de alargamiento del intervalo QT y arritmias fatales.(4)(14)(38). Para los

pacientes de reumatología que estaban en tratamiento con estos medicamentos, se recomienda adecuar su esquema según las indicaciones para infección activa, y posteriormente seguir dosis habitual.

6. Si un paciente tiene COVID-19 confirmado, debe suspender temporalmente su tratamiento con DMARD biológico (evaluando riesgo-beneficio individualmente), y consultar con su reumatólogo;(34) en pacientes con buena evolución se recomienda dar reinicio de terapia biológica a las 4 semanas, y en pacientes con cuadros graves se debe diferir la aplicación hasta la resolución del cuadro y asegurar que no hay riesgo de recaída, ni sobreinfecciones. (4)
7. Se recomienda evaluar permanentemente las reacciones adversas de los medicamentos y las interacciones medicamentosas, de los pacientes que requieran terapias adicionales por infección por COVID-19, a su terapia base.
8. Se sugiere el uso de Lopinavir/ritonavir en pacientes con infección por COVID-19. *Débil a favor.* (4)
9. No se emite recomendación a favor o en contra para el uso de Remdesivir. *Fuerte en contra.*(4)
10. No se recomienda usar Interferón (IFN-B, por tener mayor riesgo de toxicidad sin demostrarse claro beneficio para la enfermedad). *Fuerte en contra.*(4)
11. No se emite recomendación a favor o en contra del uso de Tocilizumab. *Fuerte en contra.*(4)
12. No se recomienda usar inhibidores de neuroaminidasa en infección por síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS CoV2) ya que no tiene actividad frente a COVID-19. *Fuerte en contra.*(4)
13. Se recomienda no hacer ajustes a los esquemas de tratamiento antirretroviral a los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y COVID-19*. Fuerte a favor.*(4)

Recomendaciones en caso de desabastecimiento de antimaláricos por el manejo de la infección severa por COVID-19.

En caso de que se demuestre con evidencia científica que los antimaláricos son eficaces y seguros en el manejo profiláctico o terapéutico del COVID-19, y estos sean incluidos en las guías de manejo del mismo, ocasionando su desabastecimiento; en **extrema urgencia,** según la opinión de expertos se recomienda que:

1. **En todos los casos consultar a su reumatólogo habitual, para hacer los ajustes de forma individualizada y recibir toda la información pertinente**.
2. Se deben priorizar los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémicas, miopatías inflamatorias), y aquellos con tratamiento con antimalárico, o en riesgo de afectación sistémica, u otros factores de mal pronóstico, **en este grupo de pacientes no se recomienda la suspensión de fármacos antimaláricos**, dado que aumenta el riesgo de presentar un brote de su patología, con riesgo vital.
3. Para los pacientes con artritis reumatoide, es posible suspender los antimaláricos y ajustar su terapia con otros DMARD sintéticos convencionales o biológicos, e incluso glucocorticoides en caso de brote. La potencia de los antimaláricos en esta enfermedad es baja, y usualmente se usan como coadyuvantes al tratamiento.
4. En pacientes con artropatías y enfermedades autoinmunes sistémicas que han logrado sus metas terapéuticas por un tiempo prolongado y tienen buen pronóstico global, puede ser posible reducir la dosis o suspender con observación estrecha, con excepción de los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Recomendación en caso de desabastecimiento de Tocilizumab, Adalimumab y pequeñas moléculas, por el manejo de la infección severa por COVID-19.

De acuerdo a la evidencia, los siguientes medicamentos podrían desabastecerse por su potencial uso para el tratamiento del COVID-19; y en caso de que esto ocurra, la recomendación es **que el reumatólogo tratante busque alternativas terapéuticas**, y si se requiere llevar a junta de reumatología.

- Según la evidencia científica el Tocilizumab podría estar asociado con mejores resultados clínicos en la neumonía por COVID-19, como disminución de la inflamación sistémica, mejora de la tasa de supervivencia, hemodinámica y de la dificultad respiratoria; las guías chinas, italianas y españolas, lo han incluido en sus recomendaciones para el tratamiento del COVID-19.(1)(19)(21)
- Se ha sugerido una opción potencial en el tratamiento del COVID-19 con adalimumab, y ya hay un registro de ensayo clínico aleatorizado.(1)(21)(39)
- Reportes científicos informan que el Baricitinib puede ser un tratamiento potencial para la enfermedad respiratoria aguda por COVID-19, y se cree que las dosis terapéuticas de este medicamento son suficientes para inhibir el adaptador asociado a la proteína kinasa 1 (AAK1) y, por lo tanto, puede tener utilidad en estos pacientes; sin embargo, se requieren más estudios para confirmar este hallazgo. Actualmente, no ha sido incluido en ninguna guía clínica de manejo para pacientes por COVID-19.(1)(20)(21)

Conclusiones

La emergencia global por COVID-19 supone un gran esfuerzo en la búsqueda de respuestas para el manejo de los pacientes con condiciones crónicas de alto impacto. En el marco de la pandemia, la evidencia científica está en constante

cambio, lo que obliga a una la actualización de protocolos de manejo que se soporte en evidencia cada vez más sólida y concluyente.

Referencias Bibliográficas

1. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! Autoimmun Rev. 2020 Mar;(March):1–7.
2. Indian council of medical research. Recommendation for empiric use of hydroxy-chloroquine for prophylaxis of SARS-CoV-2 infection. 2020. p. 2.
3. Agrawal S, Goel AD, Gupta N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. Monaldi Arch Chest Dis. 2020 Mar 30;90(1):169–72.
4. Ascociacion colombiana de infectología, Instituto de Evaluación tecnológica en salud - IETS. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS COV-2 / COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Vol. 3, Infectio. 2020.
5. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. Liver Transplant. 2020 Mar 20;0–1.
6. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. Ann Rheum Dis [Internet]. 2020 May;79(5):667–8. Available from: http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2020-217424
7. EULAR. COVID-19 Database [Internet]. 2020. Available from: https://www.eular.org/eular_covid19_database.cfm
8. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus EF, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. Lancet Rheumatol

[Internet]. 2020;9913(20):19–21. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32309814%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7162647

9. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha ténica sulfato de hidroxicloroquina. 2018. p. 1–11.

10. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica difosfato de cloroquina. 2016. p. 1–10.

11. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(3):1–2.

12. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020;1–3.

13. ACIN. Comunicado: sobre el potencial uso de cloroquina como “profilaxis” para COVID -19. 2020. p. 1.

14. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar;1–24.

15. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020 Mar 9;2:1–25.

16. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020;7:1–11.

17. Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19? Ann Rheum Dis. 2020;1.

18. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. Clin Exp Rheumatol. 2020;(1):175–80.

19. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. chinaXiv. 2020;1–12.

20. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet. 2020;395(10223):e30–1.

21. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clin Exp Rheumatol. 2020;337–42.

22. EL PAÍS. La paranoia provoca el desabastecimiento de fármacos contra el coronavirus | Ciencia | EL PAÍS [Internet]. 2020. Available from: https://elpais.com/ciencia/2020-03-25/la-paranoia-provoca-el-desabastecimiento-de-farmacos-contra-el-coronavirus.html

23. EULAR. Guidance for patients COVID-19 outbreak [Internet]. Available from: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm

24. SER. El coronavirus COVID-19 y los pacientes con enfermedades reumáticas [Internet]. 2020. Available from: https://www.ser.es/el-coronavirus-covid-19-y-los-pacientes-con-enfermedades-reumaticas/

25. Ceribelli A, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Ridgway WM, Gershwin ME, et al. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. J Autoimmun. 2020 May;109(January):1–5.

26. ACR. COVID-19 Clinical Guidance for Patients with Rheumatic Diseases. ACR. 2020. p. 1–2.

27. NICE. COVID-19 rapid guideline: rheumatological autoimmune, inflammatory and metabolic bone disorders. NICE. 2020.

28. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. Emerg Microbes Infect. 2020 Jan 1;9(1):747–56.

29. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 30;1–7.

30. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;

31. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020 Mar;

32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/medicamentos-antihipertensivos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angiotensina-e-infeccion-por-covid-19/

33. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. ID Soc. 2020;1–61.

34. Macchine D. Clinical guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic. 2020. p. 1–10.

35. RheumNow - Rheumatology News & Information. Rheumatic Disease Drugs and COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: http://rheumnow.com/content/rheumatic-disease-drugs-and-covid-19

36. Day M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. BMJ. 2020 Mar 23;368(March):m1168.

37. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. BMJ. 2020 Mar 17;368:1.

38. Massachusetts General Hospital. COVID-19 Treatment Guidance. 2020. p. 1–10.

39. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF-α-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- production and facilitates viral entry. Proc Natl Acad Sci. 2008 Jun 3;105(22):7809–14.

Medicarte

gestión farmacoterapéutica avanzada

© Unidad Gestión del Conocimiento 2020