Informe Técnico-Científico

USO DE PROFILAXIS CONTRA COVID-19:

Revisión de la Evidencia

Versión 2.0

Mayo de 2020

Elaborado por:
Catalina Orozco González
MSc Epidemiología
Analista Gestión del Conocimiento
Revisado por:
Natalia Duque Zapata
MSc Epidemiología
Coordinadora Gestión del Conocimiento

Medicarte
gestión farmacoterapéutica avanzada

TABLA DE CONTENIDO

Introducción 3
Objetivo 6
Metodología 6
Revisión Evidencia 6
Agentes Antivirales 8
Cloroquina (CLQ) e Hidroxicloroquina (HCLQ) 9
Vacunación 16
Conclusiones 17
Recomendaciones 18
Referencias Bibliográficas 20

Introducción

Desde la aparición del nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2/COVID-19) y su rápida propagación, el mundo se enfrenta a la demanda de desarrollar medidas urgentes que sean efectivas para prevenir la transmisión, tratar los casos severos, reducir el impacto social y económico de la enfermedad y cómo poner fin a la pandemia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) mantiene su ritmo acelerado en la investigación para el diagnóstico, vacunas y estrategias terapéuticas para el manejo de la infección por COVID-19 (1,2).

El personal de salud, que son actualmente los más expuestos a riesgo por COVID-19, durante el curso de la pandemia se han visto obligados a tomar medidas apresuradas en una carrera contra el tiempo, frente al manejo de una nueva enfermedad, lo que genera incremento en niveles de estrés y fatiga, que podría generar cambios en su sistema inmune, incrementando la susceptibilidad, adicional al contacto con los pacientes de contagio por COVID-19; por otro lado, la disponibilidad de equipos de protección personal en muchos centros hospitalarios escasean, generando un riesgo adicional al personal de salud (3).

En Colombia, de acuerdo al Instituto Nacional de Salud (INS) en su boletín # 5 sobre la situación de COVID-19 en personal de salud emitido el 05/05/2020, de 8.613 casos confirmados en el país para esa fecha, el 6,5% (n=560) corresponden al personal de salud, siendo los más afectados los auxiliares de enfermería con el 32,7% (n=172), seguido de médicos con 22,1% (n=105) y enfermería con 16,1% (n=84); estos casos se ubican principalmente en Bogotá, Risaralda, Cali, Santa Marta y Magdalena; hasta la fecha de este boletín, se han registrado 175 recuperados y como fallecidos cuatro médicos, dos conductores, un auxiliar de enfermería y un personal administrativo (4).

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (Minsalud), con el aval de Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), en el boletín de prensa del 06/04/2020, precisa que, tras encontrar evidencia científica, se considera el uso de la cloroquina e hidroxicloroquina ante la posibilidad de que el personal médico considere su uso para el tratamiento de la COVID-19. De esta manera el MinSalud

deja abierta la posibilidad que los profesionales de la salud en hospitales y clínicas tengan en cuenta estos medicamentos como una posibilidad para el tratamiento de la COVID-19, y para ello se permite realizar las siguientes claridades:

1. *La evidencia para el uso de los medicamentos no es lo suficientemente fuerte, pero es algo esperado en el marco de una contingencia por lo cual, si el médico tratante considera su uso, se debe llegar a consenso al interior de la institución tratante y armonizarse con las recomendaciones de sociedades científicas nacionales.*
2. *La Resolución 3512 de 2019, que describe los servicios y tecnologías en salud financiados con recursos de la UPC, incluye en su sección B a la cloroquina (difosfato o sulfato) código ATC P01BA01 medicamento de uso en salud pública en sus indicaciones autorizadas actualmente y que es suministrado por el MinSalud, según las normas técnicas y guías de atención para las enfermedades de interés en salud pública. La hidroxicloroquina no se encuentra descrita en el anexo 1 de dicha Resolución. Por lo anterior en el marco de la emergencia sanitaria y la fase de mitigación se deberá prescribir por la herramienta tecnológica MIPRES (vía recobro).*
3. *Recientemente se ha utilizado la hidroxicloroquina en combinación con azitromicina en COVID-19 (estudio de Gautret et al* (5,6)*), pero solo se evaluó negativización de la presencia viral, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y no la respuesta clínica. En el estudio citado, pudieron mostrarse los beneficios comentados, sin embargo, la asociación hidroxicloroquina/azitromicina puede prolongar el QT y dicho riesgo no se ha evaluado concretamente. La azitromicina es un antibiótico que tiene otras indicaciones y no se recomienda su uso en este caso.*
4. *Los estudios de cloroquina se han realizado in vitro y hay información escasa en humanos.*
5. ***La prescripción de medicamentos para COVID-19 debe realizarse bajo indicaciones médicas muy precisas y no debe usarse en profilaxis. Sin embargo, existen estudios de Investigación en curso para establecer su rol de profilaxis en los trabajadores de la salud*** (7)***.***

6. *Se deben evaluar los efectos adversos de la cloroquina, principalmente la prolongación del QT y la hipotensión secundaria (generalmente más severos que los producidos por Hidroxicloroquina).*

La sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), en el acta 03 de 2020 emitida el 15 de abril, consideró aceptable, en las actuales circunstancias, el uso de cloroquina, hidroxicloroquina o de la asociación lopinavir/ ritonavir por fuera de etiqueta (off label) en el ámbito hospitalario como parte del manejo de pacientes con COVID-19 a criterio médico preferiblemente en el contexto de ensayos clínicos, recomendación que está supeditada al surgimiento de nueva información científica, sin embargo, no se incluyó en el registro sanitario de la indicación de uso de los medicamentos señalados en el manejo de pacientes hospitalizados por COVID-19, y considera pertinente su inclusión en la Lista Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS) (8).

Por múltiples debates médicos, políticos y sociales, que en algunos contextos no tienen base científica, existe evidencia creciente que recomienda el uso de cloroquina o hidroxicloroquina como profilaxis en algunas poblaciones expuestas de riesgo como profesionales de salud y contactos estrechos de pacientes con COVID-19, lo que ha llevado al desarrollo de múltiples ensayos clínicos con la intención de responder a la pregunta sobre si las dosis profilácticas de hidroxicloroquina o cloroquina pueden disminuir el riesgo de infección clínica en personas con alta exposición a COVID-19 (2,9), con base en lo cual se proponen estos esquemas de profilaxis, que serán el objeto de esta revisión:

Profilaxis pre-exposición: Indicación: Personal de la salud, asintomático, que trabaja en áreas de atención de una alta carga de casos sospechosos o confirmados de COVID-19, o con alto riesgo de una exposición inadvertida.

- ✓ 1° opción: HCLQ 400 mg cada 12 horas el primer día y luego 400 mg cada semana vía oral hasta finalizar la exposición
- ✓ 2° opción: CLQ 250 mg cada 12 horas vía oral por máximo 3 meses

Profilaxis post-exposición: Indicación: Personal de la salud, asintomático, que ha tenido un contacto estrecho con un caso sospechoso o confirmado de COVID-19.

- ✓ 1° opción: HCLQ 200 mg cada 12 horas vía oral por 5 días
- ✓ 2° opción: CLQ 500 mg cada 12 horas vía oral por 5 días

Objetivo

Revisar la evidencia científica disponible con respecto a las estrategias profilácticas contra el COVID-19 para el personal de salud.

Metodología

Se realizó una revisión descriptiva de la literatura relacionada con las estrategias profilácticas contra el COVID-19 en la base de datos electrónica PubMed y de literatura gris en Google. Los términos MeSH utilizados en PubMed fueron: Emerging[Title] AND prophylaxis[Title] AND strategies[Title] AND against[Title] AND COVID-19[Title]; optimized[All Fields] AND dosing[All Fields] AND design[All Fields] AND ("hydroxychloroquine"[MeSH Terms] OR "hydroxychloroquine"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "SARS COV 2"[All Fields]). Se establecieron como límites de búsqueda artículos en los últimos 5 años, en idioma español e inglés.

Revisión de la Evidencia

El Instituto Nacional de Salud (INS) define como **contacto estrecho en el personal de salud** de un caso probable o confirmado de COVID- 9:

Cualquier trabajador en triage, consulta, salas de procedimientos, observación u hospitalización con exposición no protegida*:

- ✓ Trabajador de la salud que no utilizó respirador de alta eficiencia N95 o superior durante la atención del caso confirmado de COVID-19 en procedimientos que generan aerosoles (por ejemplo: reanimación cardiopulmonar, intubación, extubación, broncoscopia, endoscopia, terapia con nebulizador, inducción de esputo, procedimientos que estimulan el reflejo de la tos).
- ✓ Trabajador del ámbito hospitalario que realizó atención clínica (examen físico, obtención de muestras, aspirado de secreciones, etc.) o atención al usuario (personal administrativo) a pacientes confirmados de COVID-19 y no utilizó los elementos de protección personal completos y adecuadamente.
- ✓ Las exposiciones del personal sanitario también incluyen contacto a menos de dos metros por más de 15 minutos con un caso de COVID-19 o contacto con material potencialmente infeccioso de COVID-19 y no uso de los elementos de protección personal completos y de manera adecuada.

*Ejemplos de exposición no protegida: Sin todos los elementos de protección personal (guantes, gorro, tapabocas, monogafas o pantalla facial completa, bata manga larga antifluido) a secreciones respiratorias de caso confirmado para COVID-19 o inadecuada higiene de manos posterior al contacto directo con secreciones respiratorias de caso confirmado para COVID-19 (10).

Así como el COVID-19 se extiende, se aumentan los esfuerzos para reducir la transmisión no sólo con intervenciones públicas sino también en el aislamiento de casos, rastreo de contacto y más recientemente estrategias de protección específica. Las estrategias para la prevención de la transmisión e infección de este virus se dividen en dos grandes grupos (1,11):

1. Intervenciones de prevención no farmacológicas (que podrían reducir la demanda máxima de atención médica en 2/3 y las muertes a la mitad):
    a) Aislamiento en casa
    b) Cuarentena voluntaria

c) Distanciamiento social de toda la población, especialmente los adultos mayores y con factores de riesgo para enfermedad grave (comorbilidades)
d) Cierre temporal de escuelas, universidades y sitios de trabajo
e) Uso de equipos de protección personal (EPP) por parte de los profesionales de salud para la atención de los pacientes (12)

2. Protección específica a través de quimio o inmunoprofilaxis que incluye:
   a) Agentes antivirales
   b) Cloroquina (CLQ) / Hidroxicloroquina (HCLQ)
   c) Vacunación (1)

A medida que la pandemia se ha desatado en todo el mundo, la carrera para prevenir y tratar la infección por COVID-19, ha llevado a la utilización de algunos medicamentos de forma “off-label” como el caso de la CLQ/ HCLQ y Lopinavir/ Ritonavir, para el tratamiento y más recientemente como profilaxis, estos fármacos, dentro de sus principales efectos adversos tienen potencial de una prolongación del intervalo QT no deseada, y un riesgo de muerte súbita cardíaca inducida por fármacos, lo que supone que su uso que debe monitorearse y tener ciertas precauciones y consideraciones previas (13).

Agentes Antivirales:

Se están llevando a cabo múltiples ensayos clínicos para evaluar el potencial profiláctico y de tratamiento de otros antivirales como Lopinavir/ Ritonavir y Darunavir/ Cobicistat, pero aún no existe ningún tipo de recomendación frente al uso de antivirales como profilaxis contra COVID-19. Actualmente el oseltamivir se está investigando como una opción de tratamiento (NCT04303299) pero no específicamente para la profilaxis contra COVID-19. Sin embargo, debido a sus propiedades de profilaxis contra el virus de la influenza, podría tener un papel en la quimioprofilaxis contra COVID-19 (1,14–16).

En un estudio realizado en Bélgica mediante un modelo de transmisión viral basado en la simulación, se evaluó la eficacia de diferentes medidas de intervención para el control de COVID-19. Para los individuos que fueron identificados a través del

rastreo de contactos, se identificaron dos procedimientos: monitoreo a los individuos para detectar el inicio de los síntomas y su seguimiento y evaluación. Además, investigaron el efecto de un potente compuesto antiviral, el remdesivir, en el proceso de rastreo de contactos. Dentro de los principales hallazgos encontrados, evidenciaron que el uso de este antiviral, combinado con rastreo de contactos, la cuarentena y el aislamiento, podría ser una medida de control efectiva para disminuir los brotes locales y reemergentes de COVID-19. De acuerdo a la evidencia más reciente, el remdesivir ha sido el antiviral con mejores resultados para el tratamiento de pacientes con enfermedad grave por COVID-19 y recibió aprobación por la Agencia de Alimentos y Medicamentos Americana- FDA para su uso (17–20).

Hasta el 5 de mayo del año en curso, de los 65 ensayos clínicos registrados (clinicaltrials.gov) para profilaxis contra COVID-19, sólo 1 de ellos está evaluando la prevención de COVID-19 con el uso de lopinavir/ ritnovavir, aún no hay resultados publicados, se esperan resultados preliminares para mayo de 2021.

Cloroquina (CLQ) e Hidroxicloroquina (HCLQ):

La CLQ es un agente antimalárico usado por más de 70 años, de fácil acceso, con propiedades comprobadas de quimioprofilaxis en malaria. Se sabe que el SARS-CoV-2 se une a las células humanas a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2). Los estudios in vitro han demostrado que el proceso de glicosilación del receptor ECA 2 se ve afectado, lo que hace que las células Vero pretratadas in vitro con CLQ sean refractarias a la infección por COVID-19, que puede ser el mecanismo a través del cual incluso las células humanas pueden volverse refractarias a esta infección. También se ha visto que el tratamiento con CLQ previene la propagación de la infección por COVID-19 en el período posterior a la infección (1,13,21,22).

La HLCQ tiene el mismo mecanismo de acción, pero un mejor perfil de seguridad que la CLQ, lo que la hace preferible por encima de la CLQ. Tanto la CLQ como la HCLQ han mostrado efecto inmunomoduladores y pueden suprimir el aumento de los factores inmunes, que pueden tener un rol reduciendo la severidad de la infección por COVID-19 (23).

El primer estudio en humanos para el uso de cloroquina contra COVID-19 fue realizado por investigadores chinos, se evaluaron más de 100 pacientes encontrando superioridad de la CLQ en la reducción de la duración de los síntomas, exacerbación de neumonía, mejoría radiológica que condujo a la seroconversión negativa del virus; estos hallazgos hicieron que su uso se recomendara en la guía para prevención diagnóstico y tratamiento de neumonía causada por COVID-19 publicada por la comisión Nacional de salud de la república de China (21,24,25).

Datos preliminares de algunos ensayos clínicos en China han demostrado que la CLQ podría reducir la duración de la estancia hospitalaria y mejorar la evolución de la neumonía por COVID-19, lo que ha llevado a recomendar la administración de 500 mg de cloroquina dos veces al día en pacientes con formas leves, moderadas y severas de neumonía por COVID-19. La dosis óptima para el COVID-19 aún es motivo de controversia y estudio; la actividad de la HCLQ en los virus es probablemente la misma que la de la CLQ, por tener el mismo mecanismo de acción, pero con un mejor perfil de seguridad, convirtiendo la HCLQ en la primera opción en el tratamiento de COVID-19. Para el tratamiento puede ser necesario administrar una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento (22,26).

En Francia, se realizó un ensayo clínico que reportó beneficio del uso de HCLQ + azitromicina versus solo HCLQ y no recibir tratamiento, reportando negativización virológica al sexto día de tratamiento en el 70% de los pacientes a los que se les administró sólo HCLQ y en el 100% de los pacientes de la combinación HCLQ + azitromicina y en el 12,5% del grupo control (valor p=<0.001) (1,5,6,22,27).

La HCLQ ha mostrado actividad antiviral in vitro contra SARS-CoV-2. El modelo farmacológico basado en las concentraciones observadas de la HCLQ in vitro sugiere que la profilaxis con HCLQ a dosis aprobadas para uso en humanos podría prevenir la infección por SARS-CoV-2 y mejorar la eliminación viral (11,23,28).

Un estudio publicado en One Health, realizado por investigadores de diferentes países, publicado en abril de este año, proporcionó información para justificar los ensayos clínicos de la HCLQ como fármaco útil en profilaxis pre y post exposición de contactos cercanos, incluidos el personal de salud y cuidadores domésticos que

podrían representar una segunda ola de contagios importantes, teniendo en cuenta que su uso debe hacerse en personal seleccionado, con monitoreo de sus efectos adversos, pero que podría justificarse como intervención razonable que pueda disminuir significativamente el impacto epidemiológico del COVID-19, de acuerdo a los resultados que arrojen los ensayos clínicos respecto a su uso y teniendo precaución de que no se generalice su uso en población general (2).

De los 65 ensayos clínicos registrados hasta el 05/05/2020 (clinicaltrials.gov), existen 8 estudios relacionados con tratamiento post exposición contra COVID-19 para el personal de salud, 5 con uso de HCLQ, uno con HCLQ vs CLQ y dos están evaluando la nitazoxanida como opción, de tres de estos estudios se podrían tener resultados preliminares en agosto de este año si se completa el reclutamiento de los participantes, los demás reportan resultados con fecha estimada de mayo o junio de 2021. Hay 56 ensayos registrados que están evaluando estrategias de profilaxis, la mayoría de ellos evaluarán la HCLQ, pero en su mayoría no han iniciado el reclutamiento de los participantes (tabla 1), de algunos de ellos se esperan datos preliminares en agosto de 2020 si se completa el reclutamiento de los participantes, es muy importante aclarar que todos estos ensayos clínicos se realizaran para profesionales de la salud en el ámbito hospitalario, en donde hay mayor riesgo de contagio y el uso de este tipo de estrategias puede ser más controlado.

La mayoría de las dosis utilizadas en estos ensayos clínicos registrados, fueron tomadas de un estudio realizado por investigadores del colegio de farmacología de la Universidad de Minnesota en Estados Unidos, que tuvo como objetivo de identificar posibles regímenes de dosificación de hidroxicloroquina a través de la simulación en aquellos con alto riesgo de infecciones optimizando las exposiciones por encima de la concentración efectiva media máxima (CE_{50}) generada in vitro y tomando como base las dosis utilizadas en profilaxis para malaria y dosis utilizada en pacientes con lupus eritematoso sistémico (9).

Tabla 1. Ensayos clínicos en curso de estrategias de profilaxis para personal de salud

Estrategia profiláctica	Participación por invitación	No ha iniciado reclutamiento	En reclutamiento	Total general
HCLQ	2	15	11	**28**
Vacuna BCG		3	3	**6**
CLQ		1	2	**3**
HCLQ + Azitromicina		2	1	**3**
Óxido Nítrico		2		**2**
HCLQ + Vitamina D y Vitamina C		1	1	**2**
Probióticos (lactobacilos)			1	**1**
Peginterferón lambda alfa-1a		1		**1**
HCLQ + Vitamina C		1		**1**
HCLQ + Bromhexine		1		**1**
Povidone-Iodine		1		**1**
Vitamina D		1		**1**
Recombinant human interferon Alpha-1b			1	**1**
HCLQ + Emcitrabina+ Tenofovir			1	**1**
Vacuna sarampión		1		**1**
Levamisole		1		**1**
Lopinavir/ Ritonavir			1	**1**
Melatonina		1		**1**
Total general	**2**	**32**	**22**	**56**

Fuente clinicaltrials.gov

En base a los datos de ensayos in vitro, se ha planteado la hipótesis de que la HCLQ, más que la CLQ, puede tener eficacia terapéutica para prevenir la infección por SARS-CoV-2 al inhibir la entrada viral mediada por ECA 2 (es decir, profilaxis de infección) y atenuar la tormenta de citoquinas post-viral observada en casos graves de COVID-19 a través de una multitud de mecanismos inmunomoduladores (tratamiento de infección activa / secuelas post-virales). Estos prometedores datos in vitro así como la evidencia anecdótica in vivo de beneficio terapéutico han llevado

a muchas instituciones, incluida la Clínica Mayo a considerar el uso de HCLQ como una farmacoterapia de primera línea contra COVID-19 por el momento mientras se tienen datos más concluyentes de los ensayos clínicos que están en curso (13).

La actual emergencia por el COVID-19 hace urgente el desarrollo de potenciales estrategias para proteger a las personas con alto riesgo de infección, en especial los contactos cercanos y personal de la salud con atención directa y constante a pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19, entre otros; estrategias que se basan en la evidencia creciente que hay sobre la terapia antiviral y las altas estimaciones de contagio por SARS-CoV-2 en los hogares (~ 15%) y entre los contactos cercanos (~ 10%). La profilaxis previa a la exposición y la profilaxis posterior a la exposición (PEP) con medicamentos antimicrobianos son eficaces para prevenir enfermedades antes de una posible exposición o después de una exposición documentada a una variedad de patógenos microbianos (como rifampicina para infecciones meningocócicas, o el caso de oseltamivir en influenza), y para reducir el riesgo de propagación secundaria de la infección. Según las experiencias con PEP para otras infecciones, algunos autores recomiendan comenzar la PEP lo antes posible después de una posible exposición reciente al SARS-CoV-2 (11).

Con base en estos estudios, el Concejo Medico para la Investigación de India (ICMR) recomendó el uso de HCLQ como profilaxis, además de las otras medidas no farmacológicas en:

- ✓ Todos los trabajadores de la salud quienes participan en la atención de casos sospechosos o confirmados de COVID-19: HCLQ 400 mg dos veces al día el día 1, seguido de 400 mg una vez por semana durante las próximas 7 semanas; para tomar con las comidas.
- ✓ Los contactos domésticos asintomáticos de casos confirmados por laboratorio se les puede recetar 400 mg dos veces al día el día 1, seguido de 400 mg una vez por semana durante las próximas 3 semanas; para tomar con las comidas

En esta recomendación de la ICMR se reitera que la toma de estos medicamentos no debe tomarse como punto de seguridad en el manejo de la infección, y que priman la demás medidas de cuidado y uso adecuado de equipos de protección personal para los profesionales de la salud (29).

El departamento de infecciones del Hospital Universitario German Trias i Pujol en Barcelona, recomiendan que los medicamentos antivirales administrados poco después del inicio de los síntomas pueden reducir la infecciosidad a otros (como PEP), al reducir la eliminación viral en las secreciones respiratorias de los pacientes (carga viral de SARS-CoV-2 en picos de esputo alrededor de 5 a 6 días después del inicio de los síntomas y dura hasta 14 días), y el tratamiento profiláctico dirigido de contactos podría reducir su riesgo de infectarse (11).

Actualmente, los centros para el control de enfermedades (CDC) carecen de orientación clínica sobre el uso, la dosificación o la duración de la HCLQ para la profilaxis o el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 debido a la ausencia de resultados de ensayos clínicos aleatorios. Ni la guía de práctica clínica del Hospital General de Massachusetts (30) ni la del Hospital Johns Hopkins (31) recomiendan la profilaxis previa o posterior a la exposición en personas con sospecha de exposición al SARS-CoV-2 (1).

Con respecto a los efectos adversos asociados con los medicamentos utilizados para el manejo de COVID-19, la Agence Nationale de Securité du Médicament et des Prouits de Santé (ANSM) francesa, en colaboración con la red nacional de centros de farmacovigilancia, notificó el 14 de abril de 2020, 100 casos de reacciones adversas, 82 casos clasificados como graves, con 4 casos de muerte, la mayoría de estas reacciones adversas, se dividen en partes iguales entre lopinavir/ ritonavir e HCLQ. Se reportaron 53 casos cardíacos, 43 de ellos por uso de HCLQ, sola o combinada con azitromicina, siete de ellos presentaron muerte súbita de los cuales tres se recuperaron tras proceso de reanimación cardiopulmonar, 12 presentaron trastornos del ritmo cardíaco (síncope) y de la conducción (prolongación de intervalo QTc). Ante estos hallazgos, la ANSM indica que ante la situación actual de estrés y presión asistencial a raíz de la pandemia, debe

encenderse las alertar para el seguimiento y notificación de eventos adversos asociados al uso de medicamentos para el manejo de COVID-19, que el uso de los medicamentos debe realizarse en centros hospitalarios donde se garantice el control y seguimiento estrecho de los pacientes (32)

La agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió el 23/04/2020 una noticia en donde indica la importancia de evaluar y tener precaución con el uso de HCLQ y CLQ por sus efectos adversos, principalmente arritmias cardíacas (prolongación del QT) sobre todo con el uso en combinación con antibióticos como la azitromicina, con datos clínicos limitados e inconclusos, y sin claro beneficio demostrado hasta la fecha, por lo que recomiendan el seguimiento y monitoreo de los posibles efectos adversos de estos medicamentos a los pacientes, de ritmo cardíaco, función hepática y renal, además recordar que el uso a largo plazo se asocia a retinopatía, además se recomienda su uso en ambiente hospitalario para garantizar seguimiento de los pacientes (1,13,33).

Si bien, las medidas de higiene de manos y el distanciamiento físico continúan siendo los componentes centrales de los esfuerzos en la contención de la propagación del virus para lograr aplanar la curva de la pandemia, es indiscutible que esta sigue extendiéndose y causando la trágica muerte de miles de personas en todo el mundo sumado a las pérdidas económicas, los esfuerzos para encontrar estrategias terapéuticas efectivas y la vacuna no se detienen. El desarrollo de una vacuna contra el coronavirus está progresando a una velocidad sin precedentes, pero todavía faltan al menos 12-18 meses para su desarrollo. Por ahora, los esfuerzos y esperanza están puestos en los resultados prometedores que se han encontrado con el uso de CLQ e HCLQ para el tratamiento, que deben realizarse con adecuadas estrategias de monitoreo y seguimiento en su uso, así como una adecuada selección de pacientes y profesionales de salud en quienes se podría extender su uso como profilaxis, además de contar con la aprobación de agencias de medicamentos como la Agencia de drogas y alimentos de Estados Unidos - FDA (13).

Una de las ventajas que supone el uso de CLQ e HCLQ es su bajo costo. Por lo tanto, su posible uso tanto en la profilaxis en personas expuestas al nuevo coronavirus como tratamiento curativo probablemente ha sido la prioridad de investigación en el mundo. Si los datos clínicos confirman los resultados biológicos, la nueva enfermedad asociada al coronavirus se habrá convertido en una de las más simples y baratas de tratar y prevenir entre las enfermedades respiratorias infecciosas; de igual modo los investigadores buscan el real beneficio del medicamento frente a los potenciales riesgos (22,26).

Vacunación:

Se están evaluando numerosos candidatos a vacunas para la prevención de COVID-19. La primera vacuna que se somete a un estudio preliminar en humanos en los Estados Unidos utiliza una plataforma de ARN mensajero para dar como resultado la expresión de la proteína de pico viral para inducir una respuesta inmune (34).

También hay interés en la vacunación Bacille-Calmette-Guerin (BCG) para la prevención de COVID-19, y se están realizando ensayos clínicos para evaluar su uso entre los trabajadores de la salud. Los estudios han sugerido que, aunque su objetivo principal es la prevención de la tuberculosis, la inmunización con BCG induce una respuesta inmunitaria inespecífica que puede tener efectos protectores contra las infecciones no micobacterianas, incluidas las víricas. Se desconoce cualquier impacto de la vacuna BCG en COVID-19 específicamente. La OMS recomienda que la vacuna BCG no se use para prevenir o disminuir la gravedad de COVID-19, a la espera de más datos de los ensayos clínicos (34).

Hasta el 05/05/2020 están registrados 69 ensayos clínicos en clinicaltrials.gov para estudiar vacunas contra COVID-19, ninguno con resultados preliminares reportados.

Conclusiones

Existe evidencia creciente sobre el uso de CLQ e HCLQ como profilaxis en profesionales de la salud y contactos cercanos de pacientes con infección confirmada por COVID-19. Sin embargo, esta evidencia no es concluyente, ya que los escenarios de los resultados actuales son de experiencias anecdóticas, y no de estudios clínicos aleatorizados y controlados. El análisis de riesgos sobre los beneficios de estas terapias, actualmente están siendo estudiados en diferentes ensayos clínicos, de los cuales aún no se dispone información; en su totalidad, los ensayos clínicos incluyen personal de salud de ambiente hospitalario, en donde el nivel de exposición a pacientes con sospecha o confirmados por COVID-19 es mayor.

Debido a la emergencia sanitaria actual, donde en diferentes países se ha superado la capacidad del sistema en salud, y el personal sanitario es considerado población vulnerable por la exposición constante con personas infectadas por COVID-19, se hacen necesarias medidas no farmacológicas estrictas como el uso de EPP y farmacológicas como la profilaxis pre o post exposición que protejan al personal sanitario, principalmente en el ámbito hospitalario que tenga un nivel de exposición alto a pacientes con COVID-19; estos protocolos idealmente deben ser bajo la supervisión de un estudio de investigación, realizando un real balance entre los riesgos y beneficios potenciales, mientras la evidencia científica tiene resultados solidos y concluyentes al respecto.

Los esfuerzos para controlar la epidemia de COVID-19 requieren un enfoque multifactorial basado en la evidencia de todas las estrategias disponibles hasta hoy:

1) La necesidad de limitar la transmisión de persona a persona, incluida la reducción de infecciones secundarias entre los contactos cercanos y los trabajadores de la salud, la prevención de eventos de amplificación de transmisión y la prevención de una mayor propagación internacional.
2) Necesidad de identificar, aislar y brindar atención optimizada a los pacientes lo más pronto posible.
3) Identificar y reducir la transmisión desde la fuente o fuentes animales.

4) Abordar las incertidumbres cruciales, como la gravedad clínica de la infección y el grado de transmisión, las opciones de tratamiento más eficaces, y acelerar el desarrollo de pruebas de diagnósticos, terapias efectivas, profilaxis y vacunas.

Todas estas estrategias, así como los riesgos asociados a COVID-19 deben informarse de forma clara y oportuna a todo el personal de salud, gobernantes y la población en general, con el fin de minimizar la disrupción social y el impacto económico a través de enfoques internacionales, colaborativos y multisectoriales que permitan implementar medidas de prevención y control de infecciones basadas en principios científicos sólidos (35).

Recomendaciones

- Aún no se dispone de resultados concluyentes y solidos que brinden una recomendación alta en términos de eficacia y seguridad para el uso de la CLQ e HCLQ como estrategia de profilaxis para el personal de salud. Se deben esperar los resultados de los ensayos clínicos para conocer los reales riesgos y beneficios de esta intervención.
- El uso de la estrategia de profilaxis, principalmente posterior a la exposición no protegida o contacto estrecho, se han desarrollado en ambientes hospitalarios, en donde el personal de salud tiene un nivel de exposición mayor a pacientes con COVID-19; según la evidencia actual, y teniendo en cuenta los riesgos y beneficios reportados, en los ambientes ambulatorios donde el nivel de exposición con pacientes con diagnostico o sospecha de COVID-19 es menor, y que la prestación del servicio de salud puede ser controlada en términos de contacto y tiempo de exposición, se recomienda utilizar como medida de protección para el personal de salud los EPP adecuadamente, crear modelos y herramientas que minimicen el contacto con los pacientes y que el riesgo de contagio por la práctica clínica sea mínimo para el personal de salud, se debe dejar el uso de profilaxis

farmacológica en espacios donde el nivel de exposición es alto y constante, garantizando la participación voluntaria e informada.

- Los lineamientos y protocolos de manejo deben contener procedimientos de seguimiento y monitorización que contribuyan a generar evidencia para esta nueva indicación, la recomendación actual es realizar protocolos en ambientes de investigación. La implementación de estrategias de tratamiento farmacológico como profilaxis pre y post exposición para profesionales de la salud debe tener varios requisitos como:
  a. Se debe priorizar para garantizar la disponibilidad de los equipos de protección personal de acuerdo a las guías y recomendaciones nacionales e internacionales para la atención de los pacientes con sospecha o confirmación de infección por COVID-19 por parte de los profesionales de salud en el país
  b. La adecuada selección de la población que la usará, teniendo precaución para prevenir el uso indiscriminado de la población general
  c. Consentimiento informado donde se aclaren los potenciales riesgos y beneficios, y donde la participación sea voluntaria en el marco de la emergencia sanitaria.
  d. Definir las estrategias de monitoreo y control por posibles reacciones adversas como prolongación de QTc que garanticen la seguridad del tratamiento.
  e. Contar con una adecuada reserva de estos medicamentos, en donde se garantice la cobertura principalmente a los pacientes que los usan para el manejo y control de enfermedades para las cuales tienen indicación aprobada (malaria, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, etc.)
  f. Que el costo de la estrategia de profilaxis sea bajo y no sobrepase la capacidad del sistema
  g. Se debe tener en cuenta que esta estrategia PEP en profesionales de la salud tiene principalmente indicación como medida extrema en el ámbito hospitalario, en donde se garantice el adecuado control y seguimiento, y

que deben esperarse resultados de los ensayos clínicos en curso en donde se demuestre su eficacia y seguridad para recomendar su uso (11).

Referencias Bibliográficas

1. Agrawal S, Goel AD, Gupta N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. Monaldi Arch Chest Dis. 2020;90(1):169–72.
2. Picot S, Marty A, Anne-Lise Bienvenu. Coalition: Advocacy for prospective clinical trials to test the post- exposure potential of hydroxychloroquine against COVID-19. One Heal. 2020;(Apr):3–16.
3. Zhang Z, Liu S, Xiang M. Protecting healthcare personnel from 2019-nCoV infection risks: lessons and suggestions. Front Med. 2020;1–2.
4. INS IN de S. boletin 5 INS: situación de Covid-19 en personal salud [Internet]. 2020. p. 1. Available from: https://twitter.com/INSColombia/status/1258100741333569536/photo/1
5. Gautret P, Lagier J-C, Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;(March):1–24.
6. Gautret P, Lagier J-C, Parola P. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. 2020;8.
7. Invima IN de V de M y A. Comunicado de prensa 03/04/2020: El Invima informa que aún no se ha comprobado la efectividad de la cloroquina e hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID-19. 2020;
8. Invima IN de V de M y A. Acta 03 de 2020- Sala Especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos. abril. 2020;1–5.
9. Al-Kofahi M, Jacobson P, Boulware DR. Finding the dose for hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19; the desperate search for effectiveness. Clin Pharmacol Ther. 2020;1–12.
10. INS IN de S, Ministerio de Salud y de la Proteccion Social. Orientaciones para la vigilancia en salud pública de la covid- 19. 2020.
11. Mitjà O, Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. Lancet Glob Heal. 2020;(20):2019–20.
12. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-gilani G. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID- 19 mortality and healthcare demand. Imp Coll COVID-19 Response Team. 2020;(March).

13. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. Mayo Clin Proc. 2020;95:xx–xx.
14. Cai Q, Yang M, Liu D. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering. 2020;(xxxx).
15. Cao B, Wang Y, Wen D. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;1–13.
16. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. Antimicrob Agents Chemother. 2020;1–18.
17. Torneri A, Libin PJK, Vanderlocht J. A prospect on the use of antiviral drugs to control local outbreaks of COVID-19. medRxiv. 2020;2020.03.19.20038182.
18. Wang M, Cao R, Zhang L. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269–71.
19. US Food and Drug Administration (FDA). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment
20. Studemeister A, Redinski J, Ahmed S. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;1–10.
21. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020;3–7.
22. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(3):105923.
23. Yao X, Ye F, Zhang M. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020;2:1–25.
24. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020;14(1):72–3.
25. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020;105938.
26. Colson P, Rolain JM, Lagier JC. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020;105932.
27. Li H, Zhou Y, Zhang M. Updated approaches against SARS-CoV-2. Antimicrob Agents Chemother. 2020;(March).

28. Tett S, Cutler D, Day R. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1989;27(6):771–9.

29. Research IC of M, India M of H anf FW. Advisory on the use of Hydroxychloroquin as prophylaxis for SARSCoV2 infection. 2020.

30. Hospital MG. Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance V2. COVID-19 Treat Guid. 2020;1–12.

31. Hospital JHU and JH. JHMI Clinical Guidance for Available Pharmacologic Therapies for COVID-19. COVID-19 Treat Guid Writ Gr. 2020;1–13.

32. Iberoamérica C. Es necesaria una vigilancia estrecha de los efectos adversos relacionados con los medicamentos utilizados en pacientes con la COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 7]. Available from: https://es.cochrane.org/es/es-necesaria-una-vigilancia-estrecha-de-los-efectos-adversos-relacionados-con-los-medicamentos

33. The European Medicines Agency - EMA. COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine [Internet]. Vol. 31. 2020. p. 1–2. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf

34. World Health Organization (WHO). An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19. 2020;(April):1–12. Available from: http://www.moh.gov.sa/en/CoronaNew/PressReleases/Pages/default.aspx

35. Xiao Y, Torok ME. Taking the right measures to control COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;(20):30152–3.

Medicarte

gestión farmacoterapéutica avanzada

© Unidad Gestión del Conocimiento 2020