



GOBIERNO DE MÉXICO

USO DE MEDICAMENTOS DE EFICACIA NO DEMOSTRADA EN PACIENTES CON COVID-19 EN HOSPITALES DE LA REPÚBLICA MEXICANA

Versión 05.08.20



TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|---|
| PRIMUM NON NOCERE | 2 |
| INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS EN PERSONAS CON COVID-19..... | 3 |
| Recomendaciones del Panel..... | 3 |
| CONCLUSIÓN..... | 7 |
| BIBLIOGRAFÍA | 8 |

PRIMUM NON NOCERE

(CLASSICAL LATIN: ['PRI:MŪ: NO:N Nō'KE:RE]),
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 el virus SARS-CoV-2, agente causal de la enfermedad infecciosa por coronavirus 2019 (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.

USO DE MEDICAMENTOS DE EFICACIA NO DEMOSTRADA CONTRA COVID-19

4. En los pacientes ambulatorios, se debe informar y orientar al paciente en el reconocimiento de los datos y de los **síntomas de alarma**, y qué hacer y dónde acudir en caso de presentarse.
5. Actualmente, para las expresiones clínicas graves y críticas de COVID-19 la alternativa recomendada es el soporte respiratorio y hemodinámico. Sin embargo, los resultados de un ensayo clínico controlado, con asignación aleatoria, de la evaluación del tratamiento contra COVID-19 (Recovery, por su acrónimo en inglés) conducido en el Reino Unido, mostraron que la mortalidad en el grupo de pacientes graves y críticos que recibió el corticoesteroide **dexametasona** fue menor, comparada con la del grupo que solamente recibió el tratamiento estándar (Ver más adelante las recomendaciones de este Panel al respecto). Por lo tanto, la **dexametasona** debe de ser considerada, por ahora, como el **estándar de tratamiento farmacológico en pacientes hospitalizados**.
6. En las personas con infección por SARS-CoV-2, el estado inflamatorio se acompaña de hipercoagulabilidad. Los enfermos con COVID-19 que requieren hospitalización, tienen mayor riesgo de tromboembolismo venoso y posiblemente arterial. En los pacientes críticos, es frecuente la trombosis de pequeños y medianos vasos, principalmente en pulmones, como consecuencia de un proceso proinflamatorio conocido como inmunitrombosis. Todos los pacientes con COVID-19 hospitalizados requieren profilaxis antitrombótica, ya que todos cumplen con los criterios de Padua e Improve, que se asocia a un beneficio ya establecido con el uso de profilaxis. El riesgo de trombosis se incrementa con la gravedad de la enfermedad, con una incidencia de 3 a 6 veces mayor que en pacientes sin COVID-19, a pesar de la utilización de dosis profilácticas de heparina. Están pendientes los resultados de ensayos clínicos que comparan diferentes dosis de heparinas, así como el uso de antiagregantes. Más adelante, se describen las recomendaciones y el consenso para su utilización en pacientes hospitalizados.
7. No se recomienda el uso de los siguientes medicamentos y/o intervenciones: **Células madre, Tocilizumab, Cloroquina e Hidroxiclororoquina, Arbidol, Oseltamivir, Ivermectina, Azitromicina, Nitazoxanida, Factor de trasferencia, 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 a la normatividad vigente.
 - Algunos de los fármacos que se están utilizando en protocolos de investigación son; **Remdesivir, Favipiravir, Lopinavir/ Ritonavir, Baricitinib (combinado con Remdesivir), Tocilizumab, Sarilumab, Maraviroc (combinado con Favipiravir), Anakinra, Plasma Convaleciente, Pirfenidona, Piridostigmina, Camostato, Colchicina, 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, farmacovigilancia y de acuerdo a 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.

USO DE MEDICAMENTOS DE EFICACIA NO DEMOSTRADA CONTRA COVID-19

- 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 términos entendibles al paciente y a sus familiares.
- 10. Los anticoagulantes** y su utilización se centra en la discusión sobre la dosis de heparina a utilizar en base al 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 tromboprofilaxis desde el momento del ingreso.
Recomendación: enoxaparina (o bien otras heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada).
Ajustar de acuerdo al 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.
 - **En los pacientes dados de alta hospitalaria se recomienda:**
Pacientes sin trombosis: evaluar y personalizar el riesgo tromboembólico y hemorrágico y eventualmente continuar con tromboprofilaxis con una heparina de bajo peso molecular, en el caso de enoxaparina 40 mg cada 24 horas por 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).

USO DE MEDICAMENTOS DE EFICACIA NO DEMOSTRADA CONTRA COVID-19

- Siempre considerar las **contraindicaciones al uso de anticoagulantes**:
 - Hemorragia reciente.
 - Trombocitopenia < de 30.000/ μ L mm³
- Las alteraciones del TTPa y TP no contraindican la utilización de tromboprofilaxis farmacológica.
- En caso de tener contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica realizar tromboprofilaxis 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:

- La **dexametasona** debe de ser considerada como estándar de tratamiento farmacológico en pacientes hospitalizados que requieran oxigenación suplementaria.
- 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 los casos de utilización de medicamentos con bajo nivel de evidencia, se deberá informar debidamente al paciente por medio de un “**Consentimiento Informado**”, sobre la limitada evidencia del uso de estos medicamentos en su padecimiento, así como de 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.
- Se deberán llevar a cabo las acciones de **farmacovigilancia y reporte de eventos adversos** en forma estricta de acuerdo a la normatividad vigente.
- Se deberán revisar y considerar específicamente las posibles **interacciones de los fármacos** utilizados con otros que el paciente recibe.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de COVID 19 debe basarse en evidencia científica de eficacia y seguridad apoyada por ensayos clínicos controlados, que son el estándar de oro para evaluar la eficacia de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.

Los ensayos clínicos controlados han mostrado carencia de eficacia de varios medicamentos que se han utilizado como tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, por lo que deben evitarse. Otros, no tienen siquiera una justificación para utilizarse y unos más aún se encuentran en fases 1, 2 o 3 de los ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- OPS no recomienda uso de medicamentos sin evidencia científica para tratamientos de la COVID-19. <https://www.paho.org/es/noticias/9-7-2020-ops-no-recomienda-uso-medicamentos-sin-evidencia-cientifica-para-tratamientos>.
- Ensayos clínicos de reposicionamiento de medicamentos para el tratamiento de la COVID-19. <https://www.paho.org/journal/es/articulos/ensayos-clinicos-reposicionamiento-medicamentos-para-tratamiento-covid-19>.
- Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio, 26 de mayo del 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52219>).
- Coronavirus (COVID-19) - recursos y noticias de Cochrane. <https://www.cochrane.org/es/coronavirus-covid-19-cochrane-resources-and-news>.
- Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? BMJ 2020; 368:m1252 doi: 10.1136/bmj.m1252.
- Liverpool Drug Interactions Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies. 12/05/2020. Disponible en: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- Information for Clinicians on Investigational Therapeutics for Patients with COVID-19. CDC. Updated April 25, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
- An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. Renyi Wu, Lujing Wang, Hsiao-Chen Dina Kuo, Ahmad Shannar, Rebecca Peter, Pochung Jordan Chou, Shanyi Li, Rasika Hudlikar, Xia Liu, Zhigang Liu, George J. Poiani, Louis Amorosa, Luigi Brunetti, and Ah-Ng Kong. Curr Pharmacol Rep. 2020 May 11 : 1-15.
- Emerging pharmacological therapies for ARDS: COVID-19 and beyond. Shahd Horie, Bairbre McNicholas, Emanuele Rezoagli, Tài Pham, Ger Curley, Danny McAuley, Cecilia O'Kane, Alistair Nichol, Claudia dos Santos, Patricia R. M. Roccol, Giacomo Bellani, and John G. Laffey. Intensive Care Med. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06141-z>
- Investigational treatments for COVID-19. Ashifa Trivedi, Sadhna Sharma, Blend Ashtey. The Pharmaceutical Journal, 23 JUN 2020.
- Research methodology and characteristics of journal articles with original data, preprint articles and registered clinical trial protocols about COVID-19. Fidahic, Mahir; Nujic, Danijela; Runjic, Renata; Civljak, Marta; Markotic, Filipa; Lovric Makaric, Zvjezdana; Puljak, Livia. BMC Med Res Methodol ; 20(1): 161, 2020 06 22.
- World Health Organization. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 –Preliminary report. NEJM. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020.
- Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, Choe KW, Kang YM, Lee B, Park SJ. J Korean Med Sci. 2020 Feb 1.
- RECOVERY. University of Oxford [Internet]. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. 16 June 2020. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces->

USO DE MEDICAMENTOS DE EFICACIA NO DEMOSTRADA CONTRA COVID-19

- [death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19.](#)
- Mahase E. Covid-19: Low dose steroid cuts death in ventilated patients by one third, trial finds, BMJ 2020;369:m2422. doi: 10.1136/bmj.m2422.
- Revisión sistemática – Reporte preliminar – Antimaláricos para el tratamiento de COVID-19 – Fundación Epistemonikos. 2020; published online March 30. <https://es.epistemonikos.cl/2020/03/31/revision-sistematica-reporte-preliminar-antimalaricos-para-el-tratamiento-de-covid-19/> (accessed May 16, 2020).
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020; published online May 14.
- Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ 2020; published online May 14.
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA 2020; published online May 11. DOI:10.1001/jama.2020.8630.
- La ivermectina no debe ser usada para el tratamiento de COVID 19. https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2020/06/OPS_Declaracion_sobre_ivermectina_para_COVID-19.pdf.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11).
- Plasma de convaleciente o inmunoglobulina hiperimmune para personas con covid-19: una revisión sistemática continua. Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 10 July 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600.pub2>
Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. Spyropoulos, Alex C; Levy, Jerrold H; Ageno, Walter; Connors, Jean Marie; Hunt, Beverley J; Iba, Toshiaki; Levi, Marcel; Samama, Charles Marc; Thachil, Jecko; Giannis, Dimitrios; Douketis, James D. J Thromb Haemost ; 2020 May 27.
- Actualización del coronavirus (COVID-19): La FDA advierte a empresa que comercializa productos peligrosos de dióxido de cloro que afirman tratar o prevenir el COVID-19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-del-coronavirus-covid-19-la-fda-advierte-empresa-que-comercializa-productos-peligrosos>.
- Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. (<https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>)
- National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Updated 2020 Jun 11. From NIH website (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>). Accessed 2020 Jun 22.