

24 de marzo de 2020

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **LICDA. ELVIA C LAU R.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



CIRCULAR N° 005/DNFD-2020

**CONSIDERACIONES SOBRE EL MANEJO DE MEDICAMENTOS Y PACIENTES
CON COVID-19**

LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El Ministerio de Salud ha elaborado un protocolo para el manejo y tratamiento de los pacientes con COVID-19, el cual incluye medicamentos que deben ser utilizados por los profesionales sanitarios según las directrices brindadas.

Algunos de los tratamientos disponibles son medicamentos autorizados para otras indicaciones. Estos medicamentos no pretenden curar la enfermedad en su manifestación más grave, sino frenar los contagios de una forma sencilla y asequible y que la persona infectada deje de ser infecciosa en menos días y así acortar el periodo de hospitalización. Existe poca experiencia en su uso, los datos que existen son para otros patógenos virales con resultados mixtos. Estas recomendaciones están sujetas a cambios basados en la evidencia científica que vaya surgiendo.

Es oportuno señalar que todo medicamento puede provocar reacciones adversas, por lo cual, su uso racional juega un papel vital en minimizar este riesgo.

En estos momentos en que existe mucha información circulando por distintas fuentes, sumado a la preocupación generalizada de los ciudadanos, es imperante que los distintos profesionales de la salud que participan en la cadena de suministros de los medicamentos extremen las medidas para el uso adecuado de los medicamentos.

En cuanto a los medicamentos que se están utilizando a nivel internacional en pacientes con COVID-19 están:

1. Hidroxiclороquina:

- ❖ **Indicaciones:** Tratamiento de la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémica y discoide crónico, así como tratamiento y profilaxis de malaria.
- ❖ **Reacciones adversas:** Pérdida de apetito y peso, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, convulsiones, nistagmo, sordera, acúfenos, vértigo, miopatías, cardiomiopatías, reacciones alérgicas, alteración de la función hepática e hipoglucemia (incluyendo pérdida de la conciencia) en pacientes que están utilizando o no medicamentos para la diabetes. Trastornos oculares reversibles (disminución de la agudeza visual, fotofobia) tras interrumpir el tratamiento de forma temprana. Alteraciones hematológicas de frecuencia rara o desconocida: Pancitopenia, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, hemólisis (en individuos con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) y agranulocitosis. Otras reacciones adversas de frecuencia desconocida incluyen: broncoespasmo, irritabilidad, fatiga, ataxia, pesadillas.
- ❖ **Precauciones:**
 - Los pacientes tratados con hidroxiclороquina deben ser advertidos acerca del riesgo de hipoglucemia (puede ser severa) y sobre los signos y síntomas clínicos asociados. En los pacientes que presentan síntomas clínicos sugerentes de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxiclороquina se deben controlar su glucosa sanguínea y revisar el tratamiento según sea necesario.

- El tratamiento con hidroxiclороquina puede causar trastornos oculares: queratopatía, afectación del iris/cuerpo ciliar y retinopatía. Los cambios corneales no suelen afectar a la agudeza visual pero producen con frecuencia fotofobia y disminución de la sensibilidad. Generalmente desaparecen tras 6-8 semanas de la interrupción del tratamiento.

Los trastornos del cuerpo ciliar se manifiestan habitualmente como dificultad para la acomodación. Suele ser reversible y mejorar con una reducción temporal de la dosis.

Los síntomas indicativos de retinopatía son: fotofobia, visión borrosa de lejos, escotomas en el campo visual central y destellos luminosos.

Cuando se considere necesario un tratamiento prolongado con hidroxiclороquina, deberá realizarse un examen oftálmico inicial y periódico (trimestral) que incluya agudeza visual, fundoscopia y prueba del campo visual. Si se observa algún indicio de anormalidad visual se deberá suspender el tratamiento inmediatamente y mantener al paciente en observación por si se produjese progresión. Los cambios en la retina si se detectan en una fase temprana pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento pero si se desarrolla, la retinopatía puede ser irreversible y progresar incluso tras dejar la medicación. Se recomienda a los pacientes disminuir la exposición a la luz como medida preventiva.

- La miopatía puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tardar varios meses. Por tanto, estos pacientes deben someterse a exploraciones periódicas de la fuerza muscular (incluyendo exploración de los reflejos tendinosos). Si se produce debilidad muscular se debe suspender el tratamiento.
- Se han descrito alteraciones hematológicas como agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia, por tanto, debe realizarse un recuento periódico de células sanguíneas en caso de tratamiento prolongado y si se detecta alguna alteración sanguínea no atribuible a la enfermedad tratada, se debe suspender el tratamiento.
- También se deben administrar con precaución en los siguientes casos:
 - Pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que el riesgo de retinopatía y otras reacciones adversas puede verse incrementado.
 - Pacientes con alcoholismo o cuando se administra simultáneamente con fármacos hepatotóxicos. Se han descrito casos aislados de función hepática alterada/fallo hepático por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.
 - Pacientes con alteraciones neurológicas (en especial en pacientes con historial de epilepsia).
 - Pacientes de edad avanzada, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por este medicamento.
 - Pacientes con historia de dermatitis, ya que pueden producirse alteraciones cutáneas y en pacientes con psoriasis ya que puede provocar una reagudización de la misma.
 - Pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, ya que se han descrito casos de hemólisis e insuficiencia renal.
 - Pacientes con porfiria o con miastenia gravis, ya que puede precipitar una exacerbación de las mismas.

❖ **Contraindicaciones:** hipersensibilidad al principio activo, presencia de alteraciones de la agudeza o del campo visual y tratamientos prolongados en niños.

❖ **Interacciones:**

Uso concomitante contraindicado:

Medicamento	Efecto
Arteméter/lumefantrina	El uso simultáneo con hidroxiclороquina debe evitarse
Mefloquina	El uso simultáneo con hidroxiclороquina puede incrementar el riesgo de convulsiones y prolongación del intervalo QTc. Mefloquina puede incrementar la concentración sérica de los derivados de 4-aminoquinolina. Si el uso simultáneo no pudiera evitarse, se recomienda retrasar la administración de mefloquina al menos 12 horas después de la última dosis de hidroxiclороquina.
Natalizumab	Hidroxiclороquina puede incrementar la toxicidad de natalizumab, en particular el riesgo de infección.
Vacunas de virus vivos atenuados	Hidroxiclороquina puede disminuir la respuesta inmunológica e incrementar el riesgo de infección por los virus vacunales. Por tanto, se recomienda evitar la

	vacunación con vacunas de virus vivos atenuados hasta al menos 3 meses después de la finalización del tratamiento con hidroxicloroquina.
Pimecrolímús y tacrolímús (tópico)	Pueden potenciar los efectos adversos de hidroxicloroquina.
Moxifloxacino	El uso simultáneo puede incrementar el riesgo de arritmia ventricular.
Agalsidasa alfa y beta	Se debe evitar el uso simultáneo ya que hidroxicloroquina inhibe la actividad intracelular de alfa-galactosidasa alfa y beta.

Uso concomitante con ajuste posológico

Medicamento	Efecto
Caolín y los antiácidos	Pueden reducir la absorción de hidroxicloroquina por lo que su administración debe hacerse con un intervalo de al menos 4 horas.
Insulina y otros antidiabéticos	Puede ser necesaria una reducción en sus dosis ya que se puede potenciar su efecto hipoglucemiante.
Antihelmínticos	Hidroxicloroquina puede disminuir la concentración sérica de los antihelmínticos.
Antipsicóticos (fenotiazinas)	Hidroxicloroquina puede incrementar la concentración sérica de fenotiazinas
Glucósidos cardiotónicos (p.ej. digoxina):	Hidroxicloroquina puede incrementar la concentración sérica de digoxina, por lo que se recomienda monitorización de sus niveles séricos.
Beta-bloqueantes	Hidroxicloroquina puede disminuir el metabolismo de algunos beta-bloqueantes, con la excepción entre otros, de atenolol.

Uso concomitante con precaución (monitorización de respuesta al tratamiento y posibles reacciones adversas):

Medicamento	Efecto
Dapsona	El uso simultáneo puede incrementar el riesgo de reacciones hemolíticas. Se debe monitorizar estrechamente cualquier signo o síntoma de hemólisis, especialmente en pacientes con deficiencia de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa (G6PD), metahemoglobina reductasa o con hemoglobina M.
Vacunas (inactivadas)	La acción inmunosupresora de hidroxicloroquina puede disminuir su eficacia terapéutica
Equinácea	Puede disminuir la acción inmunosupresora de hidroxicloroquina y, por tanto, su eficacia
Trastuzumab	El uso simultáneo puede incrementar el riesgo de neutropenia

2. Azitromicina:

- ❖ **Indicaciones:** Infecciones causadas por gérmenes sensibles a azitromicina causantes de infecciones del aparato respiratorio superior e inferior, piel, tejidos blandos y enfermedades de transmisión sexual.

- ❖ **Reacciones adversas:**

Sistema/órgano	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náusea, flatulencia, vómitos, dispepsia, gastritis, estreñimiento, anorexia. Frecuencia no establecida: Pancreatitis y cambio de color de la lengua
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia, Disgeusia, Hipoestesia, somnolencia/insomnio, nerviosismo, agitación. Frecuencia no establecida: Síncope, convulsión, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis, agresividad, ansiedad.
Trastornos del sistema inmunológico	Angioedema, hipersensibilidad. Frecuencia no establecida: Reacción anafiláctica.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia, neutropenia. Frecuencia no establecida: Trombocitopenia, anemia hemolítica.
Trastornos cardiovasculares	Palpitaciones, hipotensión Frecuencia no establecida: arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular y Torsade de pointes.
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no establecida: Insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.
Trastornos hepato biliares	Hepatitis, función hepática anormal. Frecuencia no establecida: Insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática, ictericia colestásica.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea, prurito, Síndrome de Stevens Johnson, reacciones de fotosensibilidad, urticaria, pustulosis exantemática generalizada aguda. Frecuencia no establecida: Necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme.
Trastornos generales y alteración en el sitio de administración	Fatiga, dolor torácico, edema, malestar general, astenia, artralgias
Trastornos relacionado a los sentidos	Alteración visual, audición alterada, acúfenos.
Infecciones e infestaciones	Candidiasis, infección vaginal Frecuencia no establecida: Colitis pseudomembranosa.
Exploraciones complementarias	Disminución del conteo de linfocitos, aumento en el recuento de eosinófilos, elevación de las enzimas aspartato aminotransferasa y alanina amino transferasa, hiperbilirrubinemia, alteración de los niveles séricos de potasio, disminución de bicarbonato en sangre, elevación de los niveles séricos de urea y creatinina. Frecuencia no establecida: Prolongación del QT

❖ **Precauciones:**

- Si se produce una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento e instaurar un tratamiento adecuado. Los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspende el tratamiento sintomático.
- El uso de azitromicina debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida. Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.
- En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina.
- Durante el tratamiento con otros macrólidos, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca. No puede descartarse un efecto similar para azitromicina en pacientes con mayor riesgo de sufrir prolongación de la repolarización cardíaca, por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes:
 - con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
 - que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina.
 - con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
 - con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

❖ **Contraindicaciones:** hipersensibilidad a la azitromicina u otro macrólido (eritromicina, claritromizina) o cetólido (telitromicina).

❖ **Interacciones:**

Medicamento	Efecto
Digoxina	Azitromicina aumenta los niveles séricos de digoxina
Antiácidos	Los antiácidos pueden reducir en un 25% la concentración plasmática máxima de azitromicina
Zidovudina	Ligero efecto en la farmacocinética plasmática y en la excreción urinaria de zidovudina.
Antiarrítmicos (amiodarona, propafenona)	Azitromicina aumenta el riesgo de cardiotoxicidad, alargando el intervalo QT, pudiendo provocar arritmias cardíacas
Ciclosporina	Elevación significativa de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina
Anticoagulantes orales tipo cumarínicos	Se han reportado casos de potenciación del efecto anticoagulante tras el uso concomitante de azitromicina y anticoagulantes orales tipo cumarínicos

Para el uso hospitalario de estos medicamentos se debe cumplir con lo establecido en la Resolución N° 319 de 18 de marzo de 2020 y deben ser dispensados en las farmacias estrictamente bajo prescripción médica.

Los pacientes deben ser asesorados de los posibles riesgos en su uso, algunos de los cuales son efectos adversos graves conocidos para estos medicamentos.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, notifíquelas a través del Portal Regional de Notificación en Línea Noti-FACEDRA: <http://notificacentroamerica.net/>.

Fuentes de información:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea <<https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-19-3-2020.pdf?x33378>> Consultado: 24/03/2020
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html> Consultado: 24/03/2020
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65600/FT_65600.pdf> Consultado: 24/03/2020