

Tratamiento de la infección respiratoria por el nuevo coronavirus (COVID-19): perfil de seguridad de los fármacos experimentales

Mariano Madurga Sanz – Consultor en Farmacovigilancia (mmadurgasanz@gmail.com)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado sobre los aspectos más importantes de los perfiles de seguridad de los medicamentos utilizados experimentalmente en la pandemia del COVID-19. Una información que está en permanente revisión y actualización.

La dramática situación pandémica con este coronavirus SARS-CoV-2 está estimulando las iniciativas científico-sanitarias globales. Estas se basan en la utilización de manera experimental de fármacos antivirales, entre otras opciones terapéuticas, bien en uso compasivo o en ensayos pragmáticos, pero también en el inicio de ensayos clínicos multicéntricos mundiales. Todo en aras de reducir la progresión del virus.

Recientemente la AEMPS ha publicado las recomendaciones sobre los tratamientos farmacológicos frente al coronavirus que produce la enfermedad COVID-19, que ha sido denominado SARS-CoV-2 por su semejanza con el coronavirus SARS-CoV-1, que causa el cuadro denominado *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) y fue responsable de la epidemia de SARS entre los años 2002 y 2004.

Desde el 31 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la “emergencia sanitaria global” y, a partir del 11 de marzo, la OMS declaró la “pandemia”, teniendo en cuenta el nivel de propagación de esta enfermedad originaria de Wuhan (China). Desde mediados del mes de marzo de 2020, el Ministerio de Sanidad ha elaborado protocolos para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, que se actualizan permanentemente. Este documento complementa estas recomendaciones farmacoterapéuticas de la AEMPS y actualiza los medicamentos disponibles para la infección por SARS-CoV-2.

Entre los tratamientos disponibles, algunos son moléculas de nuevo

desarrollo y otras son usos nuevos de medicamentos ya autorizados en otras indicaciones. Constantemente se genera con todo ello una gran cantidad de información que va siendo analizada conforme está disponible para las agencias reguladoras. Además, es necesario actualizar e informar de la forma en la que se puede acceder a los medicamentos disponibles. Es por ello que este documento está sometido a actualizaciones según se vaya disponiendo de mejores evidencias científicas, según la evolución de la epidemia y la evolución de los stocks de medicamentos disponibles.

En relación a la información que se recoge en los documentos técnicos publicados por el Ministerio de Sanidad, es importante tener en cuenta que:

- No existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados (ECC) que permitan recomendar un tratamiento específico para SARS-CoV-2, aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha.
- La AEMPS está monitorizando de forma continua con los expertos de las agencias europeas, la EMA y

otras agencias fuera de la UE, todos los datos relativos al uso de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la infección respiratoria por SARS-CoV-2.

- En estos momentos (a fecha de 28 de marzo de 2020), solo hay datos parciales, preliminares, a veces únicamente *in vitro* o incluso contradictorios, sobre la eficacia de uno u otro fármaco, por lo que, en la medida de lo posible, debe priorizarse la posibilidad de realizar estudios clínicos que, al tiempo que ofrecen una alternativa de tratamiento plausible, generan conocimiento útil.
- Actualmente, se están poniendo en marcha diversos ensayos clínicos en España para el tratamiento de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. La AEMPS anima a canalizar el uso de estos medicamentos, sobre los que no hay datos, a través de estudios clínicos que permitan generar conocimiento. Para ello se pone a la disposición de investigadores y promotores a través de la dirección de correo electrónico innov_spain@aemps.es, ascina@aemps.es o aecaem@aemps.es.

Estrategias terapéuticas potenciales

A continuación, se describen los tratamientos que se han venido utilizando en alguna de las estrategias terapéuticas puestas en marcha frente a la COVID-19. El objetivo es aportar información a los profesionales sanitarios sobre algunas particularidades de estos tratamientos y no debe ser considerada en ningún caso como una recomendación de uso o priorización de uso por parte de la AEMPS.

REMDESIVIR

Es un análogo de nucleótido no autorizado que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola, pero presenta también actividad *in vitro* frente a éste y otros virus, incluyendo el coronavirus. En modelos de experimentación animal frente al coronavirus causante del MERS (*Midle East Respiratory Syndrome*) ha demostrado mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir (Kaletra®) más interferón β1b (Betaferon®, Extavia®). Existen datos de seguridad y farmacocinética de un ensayo en fase III en pacientes con enfermedad causada por el virus del Ébola (Mulangu *et al.*, 2019). Se ha utilizado con buenos resultados en el primer caso de infección respiratoria por el SARS-CoV-2 en EEUU. Remdesivir está sometido a ensayos clínicos en diferentes partes del mundo, incluyendo tres ensayos clínicos en España (números EudraCT 2020-000842-32 y 2020-000841-15; información disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>).

En España se puede acceder al tratamiento con remdesivir a través de los ensayos clínicos o mediante el programa de “uso compasivo”. En la aplicación informática de la AEMPS para la

“Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales” se encuentra toda la información necesaria para solicitar el uso compasivo. Este programa se encuentra suspendido temporalmente desde el día 20 de marzo excepto para pacientes embarazadas y menores graves.

REACCIONES ADVERSAS/ PRECAUCIONES

Es un fármaco con un perfil de seguridad no bien caracterizado aún. El principal efecto adverso es la **hipotensión** durante la infusión intravenosa. Otros posibles efectos adversos afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, etc). Se debe asimismo tener en cuenta los criterios de exclusión del ensayo clínico 2020-000841-15¹: ALT o AST > 5 x Límite Superior de Normalidad y aclaramiento de creatinina < 50 ml/min/1.73 m²; esto es debido a que remdesivir se formula con ciclodextrina como potenciador, que podría acumularse en el organismo dando lugar a hepatotoxicidad.

LOPINAVIR/ RITONAVIR (LPV/R)

Se trata de una combinación de dos fármacos inhibidor de la proteasa del VIH, indicados en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento del VIH en adultos y en población pediátrica desde los 14 días de edad. Es un medicamento comercializado con las siguientes presentaciones disponibles: Lopinavir/ritonavir Accord® 200/50 mg 120 comprimidos recubiertos con película EFG, Kaletra® 200/50 mg 120 comprimidos recubiertos con película y Kaletra® 80/20 mg solución oral (frascos de 60 ml).

Ha sido el **tratamiento recomendado por las autoridades sanitarias chinas** durante la crisis en este país. Se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto en pacientes adultos hospitalizados con infección confirmada por el SARS-CoV-2 y enfermedad respiratoria (Cao *et al.*, 2020), en que los pacientes recibieron una dosis de LPV/r de 400/100 mg cada 12 horas por vía oral, y se comparó su eficacia con el tratamiento estándar.

ADVERTENCIAS

- Los comprimidos de LPV/r se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar. Se debe administrar con alimentos.
- La solución oral contiene un 42,4% de alcohol (v/v) y 15,5% de propilenglicol (p/v) como excipiente, por lo que se deberá tener especial precaución si se realiza un tratamiento con la misma, debido a la posible toxicidad por propilenglicol.

REACCIONES ADVERSAS

Se describen como RAM frecuentes las siguientes: **diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia**. Como RAM infrecuentes, destacan: pancreatitis, prolongación del segmento QT del electrocardiograma.

CLOROQUINA/ HIDROXICLOROQUINA

Estos dos fármacos derivados de la corteza de la Quina, inicialmente utilizados como antimaláricos, han encontrado posteriormente su mayor uso en el contexto de diferentes enfer-

1 Información disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000841-15/ES#F>

medades autoinmunes (lupus eritematoso, artritis). Las presentaciones de hidroxiclороquina sulfato son: Dolquine® 200 mg comprimidos, Hidroxiclороquina Ratiopharma EFG 200 mg comprimidos, Xanban® 200 mg comprimidos, Duplaxil® 400 mg comprimidos (medicamento autorizado pero aun no comercializado del que, sin embargo, podría disponerse de stock). La única presentación comercial disponible de cloroquina es Resochin® 155 mg comprimidos recubiertos.

No hay ensayos clínicos publicados con ninguno de los dos fármacos frente a la COVID-19, aunque sí datos *in vitro* y una revisión sobre el papel de la cloroquina en el manejo de la infección por SARS-CoV-2 (Cortegiani *et al.*, 2020). La cloroquina parece ser efectiva para limitar la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro* (Yao *et al.*, 2020). Y hay datos *in vitro* que sugieren que la hidroxiclороquina es más potente que la cloroquina, lo cual justificaría su uso con el objetivo de recabar información de la eficacia clínica en pacientes en el contexto de ensayos clínicos.

La eficacia de ambos fármacos se está evaluando en al menos 30 ensayos clínicos (principalmente en China). La Comisión Nacional de Salud de China ya ha incluido la **cloroquina fosfato** en sus últimas pautas de tratamiento para la neumonía por SARS-CoV-2. Sin embargo, no se dispone de evidencias sólidas, por lo que se considera que el nivel de evidencia todavía es bajo y basado en datos preclínicos y de seguridad en otras indicaciones.

ACCESO

El acceso para los pacientes que ya tomaban previamente cloroquina o hidroxiclороquina por enfermedades crónicas no relacionadas con COVID-19 seguirá realizándose en el ámbito ambulatorio. Para asegurar un stock de medicamentos para estos pacientes, las autoridades en materia de la prestación farmacéutica de las CCAA están arbitrando un sistema de control que garantice las dispensacio-

nes de continuación en pacientes crónicos bajo las indicaciones autorizadas, fuera de los hospitales. La AEMPS ha emitido una Nota a este respecto, informando de la distribución controlada de todo el stock de hidroxiclороquina/cloroquina.

REACCIONES ADVERSAS

Las RAM principales asociadas al uso de cloroquina/hidroxiclороquina son: **alteraciones oculares** reversibles tras interrumpir el tratamiento de forma temprana, **pérdida del apetito y de peso**, náuseas, diarrea. Otras reacciones con frecuencia desconocida o rara podrían ser: hipoglucemia (en pacientes que están tomando o no medicamentos antidiabéticos), cefalea, sordera, acúfenos y alteración de la función hepática.

TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®)

El tocilizumab (TCZ) es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6 (interleucina-6), autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de liberación de citocinas asociado al tratamiento con medicamentos CAR-T.

Tocilizumab se incluyó el pasado día 3 de marzo de 2020 en el séptimo plan actualizado de diagnóstico y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 emitido por la Comisión Nacional de Salud de China. Alrededor de 500 pacientes con SARS-CoV-2 han sido tratados con TCZ en Wuhan. Sin embargo, TCZ no ha recibido la aprobación de la autoridad sanitaria para esta indicación en ningún país, y en la actualidad, no existe evidencia clínica sólida con respecto a la seguridad y la eficacia de TCZ en el tratamiento de COVID-19. Para arrojar luz sobre el asunto, están en curso 3 estudios desarrollados por investigadores en China que se han iniciado para explorar la eficacia y seguridad del fármaco para el tratamiento de pacientes con

neumonía por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

En España, la solución para perfusión en que se formula el fármaco queda reservada para los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, para asegurar el suministro del para el resto de indicaciones en que los medicamentos están autorizados, la AEMPS hará una distribución controlada de tocilizumab a través de la aplicación informática de "Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales", que afecta a todas sus presentaciones: Roactemra® 162 mg solución inyectable en pluma precargada, Roactemra® 162 mg solución inyectable en jeringa precargada y Roactemra® 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

PACIENTES CANDIDATOS A TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB

La AEMPS está en contacto con el laboratorio titular de la autorización de comercialización de TCZ, que iniciará un ensayo clínico en los próximos días (principios mediados de abril de 2020). La AEMPS trabaja con las compañías para conseguir unidades adicionales y evitar la falta de suministro. Sin embargo, en tanto esto se consigue, se hace necesario restringir el uso a determinados pacientes para maximizar el stock disponible con los siguientes criterios en base a la experiencia clínica del uso de tocilizumab en pacientes con SARS-CoV-2. Los criterios propuestos son:

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2);
- empeoramiento respiratorio rápido que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score ≥ 3 en la escala COVID respiratory severity scale);
- presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente shock, o puntuación ≥ 3 en la escala SOFA);
- criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave: en adultos, nive-

les elevados de IL-6 (>40 pg/ml), niveles elevados de dímero-D (> 1500 ng/ml) o niveles de dímero-D en progresivo aumento, y en el caso de pacientes pediátricos, niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/ml), niveles de dímero-D > 400 ng/ml o niveles de dímero-D en progresivo aumento;

- paciente candidato de ingreso en UCI, de acuerdo con su condición clínica basal.

Por el contrario, no se recomienda el uso de TCZ en los siguientes casos:

- Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad;
- neutrófilos < 500 células/mm³;
- plaquetas < 50.000 células/mm³;
- sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2;
- presencia de comorbilidad que puede llevar –según juicio clínico– a mal pronóstico;
- diverticulitis complicada o perforación intestinal;
- o infección cutánea en curso (por ejemplo, piodermitis no controlada con antibioterapia).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación fueron **infecciones en el tracto respiratorio superior**, nasofaringitis, **cefalea**, **hipertensión** y **elevación de la ALT**. Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis y reacciones de hipersensibilidad.

SARILUMAB

El sarilumab (SLM) es un agente inmunosupresor, también inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Las presentaciones disponibles son: Kevzara® en solución inyectable en pluma precargada con 150 mg o con 200mg, y en jeringa precargada de 200mg.

Actualmente, no hay datos del uso de sarilumab en pacientes con infección respiratoria por SARS-CoV-2. En base a que el aumento de citoquinas pro-inflamatorias se ha asociado con la gravedad y la mortalidad de la neumonía por otros coronavirus (MERS y SARS), en estos momentos se está explorando si el uso de otros anti IL-6, como sarilumab, puede reducir la morbilidad/mortalidad de la neumonía por SARS-CoV-2. Es inminente el inicio de ensayos clínicos con este fármaco en España.

Para asegurar el suministro del medicamento para las indicaciones en las que está autorizado, la AEMPS hará una distribución controlada de todas las presentaciones de sarilumab a través de la aplicación informática de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales.

REACCIONES ADVERSAS

Las **infecciones** graves más frecuentemente observadas con sarilumab incluyen la **neumonía** y la **celulitis**; también se han notificado casos de infección oportunista. Las RAM más frecuentemente observadas en estudios clínicos del fármaco fueron neutropenia, ALT elevada, eritema en el lugar de la inyección, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario.

INTERFERÓN BETA-1B (IFNβ)

Antiviral que está disponible en los siguientes medicamentos: Betaferon® 250 mcg/ml polvo y disolvente para inyectable, y Extavia® 250 mcg/ml polvo y disolvente para inyectable. No está disponible para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas.

Algunas observaciones clínicas en humanos y animales han mostrado que la infección por el MERS-CoV está mediada por la replicación del virus y por la respuesta inflamatoria del hospedador (Martínez, 2020). Esto condujo al estudio de los dos tipos de interferones (1 y 2), que exhibieron actividad *in vitro*. En Arabia Saudí, el estudio MIRACLE (NCT02845843) se inició para valorar la combinación de IFNβ con LPV/r. Un estudio *in vitro* más reciente indica que el IFNβ no ve potenciado su efecto en combinación con LPV/r (Sheahan *et al.*, 2020). Se ha constatado que el uso terapéutico de esta combinación podría mejorar la función pulmonar, pero carece de efecto sobre la replicación del virus o en caso de enfermedad grave.

REACCIONES ADVERSAS/ PRECAUCIONES

Las RAM más frecuentes con el uso de IFNβ son: fiebre, cefalea, hipertensión, miastenia, rash, náusea, diarrea, linfopenia, leucopenia, reacción local, debilidad, artralgia y **síndrome pseudo-gripal**. A modo de precaución, se debe evitar su uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica o depresión grave.

INTERFERÓN ALFA-2B

Antiviral que está disponible en la presentación de Intron A® 10 millones de UI/ml solución inyectable o para perfusión. No está disponible para pacientes fuera de sus indicaciones

autorizadas. En línea con lo expuesto para el IFN β , hay otro ensayo clínico que se ha iniciado en China donde se evaluará la eficacia y seguridad de IFN α en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 (ChiCTR2000029308).

CONSEJOS DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

En España no hay comercializada ninguna presentación para inhalación, por lo que se deberá utilizar la presentación

para perfusión, seleccionando la cantidad necesaria para contener 5 millones U y agregando 2 ml de suero estéril.

REACCIONES ADVERSAS/ PRECAUCIONES

Las principales RAM descritas con el uso de IFN α son similares: anorexia, depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional, mareo, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alopecia, erupción cutánea (rash), mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético, inflamación y reacción

en el punto de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, malestar general e irritabilidad.

Recomendaciones

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que consulten las fichas técnicas de los medicamentos que estén autorizados (disponibles en CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos), en lo relativo a las recomendaciones de dosis, adverten-

cias y precauciones, posibles reacciones adversas e interacciones de los fármacos en experimentación. En su mayor parte, la posología que se está utilizando en pacientes con SARS-CoV-2 es la misma que la recomendada en alguna o todas las indicaciones

autorizadas para esos medicamentos. Con respecto a las interacciones, información adicional se puede obtener en <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> y en particular en la página web: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** La AEMPS informa de la distribución controlada de todo el stock de hidroxiclo-roquina/cloroquina. Nota AEMPS 12/2020, publicada el 23 de marzo de 2020. Disponible en la web: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2020/docs/NI-AEMPS-12-2020-distribucion-cloroquina-hidroxiclo-roquina.pdf?x33378> (consultado 31 de marzo de 2020).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Actualización 28 de marzo de 2020. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-28-3-2020.pdf?x33378> (consultado 1 de abril de 2020).
- Cao B, Wang Y, Wen D et al.** A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *NEJM*. 2020; DOI:10.1056/NEJMoa2001282
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S.** A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020. pii: S0883-9441(20)30390-7. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
- Martinez MA.** Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 1 2019 coronavirus. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2020; DOI:10.1128/AAC.00399-20.
- Ministerio de Sanidad.** Protocolo para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm0> (consultado 1 de abril de 2020).
- Mulangu S et al.** A randomized controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293-303.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ et al.** Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- 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. pii: ciaa237. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.