

### USO DE MEDICAMENTOS EN CONTEXTO DE COVID-19. [VERSION 2.0](#)

En el número anterior de este Boletín se presentó un informe sobre las evidencias existentes para el tratamiento de COVID-19. Debido a la continua información emergente para este tema, es que se ha planteado la realización de este segundo informe que complementa / actualiza dicha información.

Aún no hay una terapéutica que haya probado ser efectiva para el tratamiento de enfermedades graves causadas por el virus SARS-CoV-2 que causa el COVID-19.

El **Ministerio de Salud de Argentina** publicó en marzo 2020 las “**Recomendaciones condicionales para el Abordaje Terapéutico de COVID-19**”, donde se establecía que debido a lo limitado de la evidencia disponible sobre COVID-19 y la dinámica epidemiológica del SARS-CoV-2, estas recomendaciones estaban sujetas a eventuales modificaciones y en revisión permanente. En esta primera versión de las recomendaciones se propuso, en los escenarios de pacientes con neumonía grave (sospechoso o confirmado de COVID-19) sumar, al tratamiento de sostén y antimicrobiano de neumonía grave, a los medicamentos lopinavir – ritonavir (LPV/r) y/o hidroxiclороquina. El 29 de mayo 2020, considerando la vertiginosa generación de información a la que hacíamos referencia, se publica la **versión 2.0 de estas Recomendaciones**, en las mismas se reconoce que no hay datos clínicos suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de LPV/r, hidroxiclороquina, remdesivir, interferón o terapias inmunomoduladoras. Por esto, ya no se propone el uso de LPV/r y/o hidroxiclороquina en los escenarios de neumonía grave, dejándose en claro que no hay evidencia que apoye el empleo de un tratamiento antiviral o inmunomodulador específico excepto en contexto de un ensayo clínico.

#### **RESUMEN DE LA EVIDENCIA a fin de junio 2020**

**Hidroxiclороquina (HCQ).** Se han publicado estudios de calidad variable. Incluso, un estudio multicéntrico publicado en The Lancet en mayo 2020 fue retirado por los propios autores por dudas en la veracidad de los datos. El estudio Recovery, que incluyó más de 1500 pacientes hospitalizados tratados con HCQ publicó un reporte a principios de junio, declarando que no se observaron diferencias en la mortalidad ni en otros efectos cuando los pacientes son tratados con hidroxiclороquina versus cuidado estándar en COVID-19. La evidencia de los ensayos clínicos hasta el momento no ha demostrado efectividad ni seguridad de la terapia con HCQ, ya sea como tratamiento o como profilaxis.

No se recomienda usar hidroxiclороquina fuera del ámbito hospitalario o del contexto de ensayos clínicos debido a los efectos adversos cardíacos graves asociados y a la necesidad de corregir alteraciones electrolíticas, además de evaluar y monitorear las funciones hepática y renal.

**Remdesivir.** Antiviral, droga en investigación, no está aprobada su comercialización. En un estudio en pacientes graves (n=397) con COVID-19, el tratamiento con remdesivir más allá de 5 días no pareció mejorar los resultados entre los pacientes que estaban recibiendo ventilación no invasiva de presión positiva u oxígeno de alto flujo. Los resultados para los pacientes iniciales del estudio con COVID-19 grave que no requieren ventilación mecánica al ingreso al estudio no pueden extrapolarse a los pacientes críticos que

Centro de Información de Medicamentos – CIM- FCByF - UNR

reciben ventilación mecánica. Los resultados de otro estudio randomizado similar al anterior, pero que incluyó 1059 pacientes en estado moderado (538 con remdesivir vs 521 con placebo) indicó un tiempo medio más corto para la recuperación en el grupo de remdesivir (11 días) frente al grupo de placebo (15 días).

En base a los resultados de estos dos últimos ensayos clínicos, de fase III y financiados por el laboratorio productor, y debido a que se trata de un medicamento antiviral en etapa de investigación, la Food & Drug Administration (FDA) de los E.U.A. autorizó el uso de emergencia de remdesivir para el tratamiento de COVID-19 sospechoso o confirmado por laboratorio en adultos y niños hospitalizados con enfermedad grave.

**Interferón.** Hasta el momento no existen evidencias suficientes para recomendar el uso de interferones en COVID-19. Las recomendaciones incluidas en los protocolos están basadas en los informes y estudios de observación realizados para las epidemias previas del SARS y MERS, así como otras variedades de coronavirus.

Un estudio multicéntrico aleatorizado evaluó la eficacia y seguridad de la triple combinación de LPV/r y ribavirina asociada a interferón. Las limitaciones del estudio (incluyendo que algunos pacientes asignados a triple terapia no recibieron interferón y no se incluyeron pacientes en estadio severo) impiden generalizar los hallazgos.

**Lopinavir/ritonavir (LPV/r).** Los resultados del primer estudio importante publicado en marzo 2020 (abierto, controlado, randomizado) no mostraron diferencias entre los grupos comparados. Otro estudio multicéntrico que evaluó eficacia de la triple combinación LPV/r con ribavirina e interferón versus LPV/r solo (ver antes en interferón) mostró efectividad de la combinación sólo en COVID-19 leve o moderado y cuando se inicia tratamiento antes de los 7 días. Las limitaciones del estudio no permiten generalizar. Los resultados del estudio Recovery (1569 pacientes con LPV/r versus 3376 con cuidado estándar) muestran que no hay beneficios clínicos con el uso de LPV/r, ni en mortalidad, ni en progresión de la ventilación mecánica o tiempo de internación.

Los principales efectos adversos de LPV/r incluyen malestar gastrointestinal como náuseas y diarrea (hasta 28%) y hepatotoxicidad (2% -10%). En pacientes con COVID-19, estos efectos adversos pueden ser exacerbados por la terapia combinada o infección viral porque aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes tienen transaminasas elevadas en la presentación de COVID-19. Un ensayo clínico reciente mostró que aproximadamente el 50% de los pacientes con LPV/r experimentaron un efecto adverso y el 14% de los pacientes interrumpieron la terapia debido a los efectos adversos gastrointestinales.

**Tocilizumab.** El tratamiento de la tormenta de citocinas, con terapia anticitocinas, como tocilizumab, parece ser un tratamiento potencial para el rescate de pacientes graves con COVID-19. La fundamentación teórica de esto no es suficiente, así como tampoco los estudios de cohortes o series de casos realizados en varias partes del mundo. Actualmente no hay estudios publicados bien controlados sobre eficacia y seguridad de tocilizumab para tratar COVID-19, sin embargo hay varios ensayos clínicos planeados o en sus inicios.

**Ivermectina.** La evidencia encontrada se limita a un estudio observacional que ha sido retractado, por dudas en relación a la fiabilidad de los datos. Las recomendaciones para su uso requieren una mayor evaluación, por la posibilidad de efectos neurotóxicos (sobre todo en pacientes con factores que incrementen la permeabilidad de la barrera hematoencefálica) a las altas dosis requeridas, según los estudios in vitro que demostraron inhibición del coronavirus SARS-CoV-2 que causa COVID-19.

**Dexametasona y corticoesteroides en general.** Las recomendaciones, en base a la evidencia actual, respecto al uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 destacan lo siguiente:

- La mayor evidencia hasta ahora proviene del ensayo clínico controlado y randomizado Recovery, sólo en pacientes hospitalizados; 2104 pacientes recibieron dexametasona (6 mg una vez al día, oral o endovenosa,

durante 10 días) más cuidados estándar, versus 4321 con cuidados estándar únicamente. Los resultados preliminares muestran que, en pacientes hospitalizados en estado crítico, la dexametasona redujo las muertes en 1/3 en pacientes ventilados y en 1/5 en otros pacientes que recibieron oxígeno solamente.

- No se encontró evidencia de beneficio en pacientes que no requerían oxígeno y los resultados son consistentes con posibles daños en este grupo.
- Dado que su uso resulta solo de utilidad en quienes reciben oxígeno o ventilación, es necesario desaconsejar categóricamente su uso en personas con casos leves de COVID-19, y en la población general por fuera de las indicaciones aprobadas.

La recomendación de uso de corticoesteroides debe evaluarse en la relación de riesgos y beneficios para cada paciente, al tomar en consideración las fases de la enfermedad, el comportamiento de los biomarcadores o reactantes y la existencia de estados concomitantes como (exacerbación del asma o la EPOC, shock séptico, encefalitis, síndrome hematófagocítico). Es además necesario hacerlo como parte de ensayos clínicos, por lo que su uso rutinario no debía ser una práctica común hasta no tener resultados más conclusivos.

**Vitamina D.** La vitamina D puede tener un rol en la respuesta inmune a los virus respiratorios. Se publicaron 5 estudios en relación a vitamina D y COVID-19, ninguno con intervención, todos con factores de confusión, y no brindaron datos de dosis adecuada y eventos adversos.

No hay evidencia que sostenga la administración de suplementos de vitamina D para prevenir o tratar el COVID-19. Aquellas personas que toman vitamina D para mantener la salud muscular y ósea, deben continuar haciéndolo según la indicación médica.

**Inmunización pasiva.** En la actualidad se están evaluando métodos de inmunización pasiva para COVID-19 como ser: uso de **plasma convaleciente (PC), de inmunoglobulinas hiperinmunes y el desarrollo de suero hiperinmune**, reconocidos como una estrategia a corto y mediano plazo para conferir inmunidad inmediata a individuos susceptibles. Según una revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane, la evidencia actualmente disponible sobre la seguridad y efectividad del PC y la inmunoglobulina hiperinmune para el tratamiento de personas con COVID-19 es de muy baja certeza. Los estudios ya finalizados (7 series de casos y 1 estudio de intervención de rama simple planificado prospectivamente) con un total de 32 participantes, tienen diseños no aleatorios y con alto riesgo de sesgo, con resultados que podrían deberse a diversos factores distintos del tratamiento. La misma revisión de Cochrane hace alusión a 48 estudios en curso que evalúan el PC (47 estudios) o la inmunoglobulina hiperinmune (un estudio), de los cuales 22 son aleatorizados; y cuyos resultados habrá que esperar para poder generar una imagen más nítida de la efectividad del PC para COVID-19.

Un suero terapéutico para tratar pacientes infectados con COVID-19, desarrollado en la Argentina, mostró en pruebas in vitro capacidad de neutralizar el virus SARS-CoV-2. Se trata de un suero hiperinmune anti-COVID-19 para inmunización pasiva, fruto del trabajo de articulación pública-privada (BIOL, ANLIS, Malbrán), que iniciará en breve la fase de ensayos clínicos en pacientes. El suero anti-COVID-19 se plantea como un tratamiento para pacientes con diagnóstico de la infección para ser administrado en las primeras etapas de la enfermedad. Su desarrollo se basa en anticuerpos policlonales equinos, que se obtienen mediante la inyección de una proteína recombinante del SARS-CoV-2 en estos animales, inocua para ellos, que así tienen la capacidad de generar gran cantidad de anticuerpos capaces de neutralizar el virus.

**Inmunización activa.** Si bien a largo plazo las **vacunas** serían la estrategia ideal, estas implican tiempos más extensos de trabajo y posible disponibilidad, se requeriría un mínimo de 12 a 18 meses antes del despliegue generalizado de la vacuna, algunos optimistas creen que cientos de millones de dosis de vacuna podrían estar listas para su implementación a fines de 2020.

Se han propuesto más de 130 vacunas en todo el mundo y los candidatos en investigación se agrupan en seis grandes grupos: virus inactivado, virus atenuado, vector viral, vacuna de ADN o ARN, subunidades y partículas. Es vital que se evalúen tantas vacunas como sea posible, ya que no puede predecirse cuántas resultarán viables. La OMS pone a disposición la lista autorizada y continuamente actualizada de todos los programas activos de desarrollo de vacunas informados. Actualmente hay 17 vacunas en evaluación clínica y más de 130 en evaluación preclínica. En general, los proyectos más avanzados se encuentran en estudios de fases I y II y se proponen estudiar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

Dentro de este grupo, la vacuna candidata desarrollada por la Universidad de Oxford ha progresado a ensayos clínicos de fase II/III en etapa tardía. La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (que ahora se conoce como AZD1222) utiliza un vector viral de chimpancé deficiente en replicación basado en una versión debilitada de un virus del resfriado común (adenovirus) que causa infecciones en los chimpancés y contiene el material genético de la proteína spike del SARS-CoV-2. Recientemente se anunció el inicio de una prueba de fase II/III de la vacuna en aproximadamente 10.000 voluntarios adultos, con otras pruebas en etapa tardía que comenzarán en varios países del mundo.

Por su parte, la OMS propone acelerar masivamente la evaluación de vacunas a través del ensayo internacional SOLIDARITY, un gran ensayo clínico controlado aleatorio diseñado para permitir la evaluación simultánea de los beneficios y riesgos de diferentes vacunas en sitios con tasas suficientemente altas de la enfermedad.

### **Bibliografía**

- American Society Health-System Pharmacists (2020). Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments: Updated 6/25/2020. ASHP COVID-19 Resource Center. Recuperado de: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Investigadores del CONICET avanzan en el desarrollo de un suero terapéutico anti-COVID-19. Publicado el 17 de junio de 2020. Disponible en: <https://www.conicet.gov.ar>
- Food and Drug Administration. (2020). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. FDA News Release. Mayo, 1.
- Ministerio de Salud. Argentina. (2020). Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. Versión 2.0. Mayo, 29. Recuperado de: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
- NICE. COVID-19 rapid evidence summary: vitamin D for COVID-19. June 2020. Recuperado de: [www.nice.org.uk/guidance/es28](http://www.nice.org.uk/guidance/es28)
- Recovery Trial. Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy. Results. Recuperado de: <https://www.recoverytrial.net/results>
- Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC). Tratamiento farmacológico para COVID-19: actualización de la evidencia. VERSIÓN 2.0, 5 de junio de 2020. Recuperado de: [http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2564:tratamiento-farmacologico-para-covid-19-actualizacion-de-la-evidencia-&catid=9:evaluaciones-de-eficacia-y-seguridad&Itemid=77](http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=2564:tratamiento-farmacologico-para-covid-19-actualizacion-de-la-evidencia-&catid=9:evaluaciones-de-eficacia-y-seguridad&Itemid=77)
- Sanders, J.M., Monogue, M.L., Jodlowski, T.Z. y Cutrell, J.B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. JAMA, 323(18):1824–1836
- University of Oxford. (2020). Oxford COVID-19 vaccine to begin phase II/III human trials. Recuperado de: <http://www.ox.ac.uk/news/2020-05-22-oxford-covid-19-vaccine-begin-phase-ii-iii-human-trials>
- Valk, S.J., Piechotta, V., Chai, K.L., Doree, C., Monsef, I., Wood, E.M., et al. (2020). Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. Cochrane Database of Systematic Reviews.
- World Health Organization. (2020). “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. WHO. Recuperado de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatment>
- World Health Organization. (2020). Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine. Recuperado de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine>.