

## Coronavirus y medicamentos específicos: ¿qué sabemos hasta ahora?

### Introducción

El SARS-CoV-2, el virus que causa la enfermedad clínica COVID-19, es un nuevo virus de ARN que pertenece a la familia de los coronavirus.

La rápida propagación y su gravedad en un 15% de los pacientes han planteado algunas preguntas sobre si los medicamentos actualmente disponibles podrían ser efectivos para tratarla. Todavía faltan respuestas definitivas.

Aparte del tratamiento de sostén, no hay disponibles terapias específicas de eficacia comprobada por lo que su uso es experimental, por fuera de las indicaciones aprobadas, y aplicado generalmente en los casos graves, de neumonía por SARS Cov-2.

En China, y ahora en Italia, Francia, EE.UU. y España, un gran número de pacientes han recibido terapias de uso compasivo y fuera de etiqueta, como cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir, favipiravir, remdesivir, ribavirina, interferón, plasma convalescente, corticoides sistémicos e inhibidores anti-IL-6 (tocilizumab y otros), basados en sus propiedades antivirales o antiinflamatorias in vitro. Estas terapias se administraron principalmente sin controles, a excepción de algunos ensayos aleatorios iniciados en China y más recientemente en los EE. UU.<sup>1</sup>

Así, con cientos de miles de casos en todo el mundo, estos tratamientos se están utilizando clínicamente o están en evaluación. Sin embargo, al 31 de marzo de 2020, no hay resultados concluyentes que muestren la eficacia de alguno de los tratamientos disponibles que se están implementando para el tratamiento específico de la infección de covid-19 con SARS-CoV-2.

Con la incertidumbre acerca de su eficacia, gran parte de la discusión sobre el posible tratamiento para COVID-19 dentro de la comunidad médica ha tenido lugar a través de canales no académicos como las redes sociales, blogs o las noticias.

Dentro de los más mencionados e incluidos en protocolos de rescate de varios países se encuentran hidroxiclороquina (sola o asociada a azitromicina), lopinavir-ritonavir, remdesivir e interferón beta.

Los dos primeros medicamentos han sido incluidos en los protocolos de tratamiento del Ministerio de Salud de la Nación<sup>2</sup> y el conjunto de los cuatro (solos o asociados) son los incluidos en el megaensayo "Solidarity"<sup>3</sup>, llevado a cabo por la OMS, y a los cuales nos referiremos brevemente.

### Hidroxiclороquina (sola o asociada o con azitromicina)

**Nota** si bien muchos de los artículos refieren tanto a cloroquina como hidroxiclороquina, nos referiremos solo a la hidroxiclороquina, puesto que la cloroquina no se comercializa actualmente en Argentina

Este medicamento se usa generalmente para el tratamiento de la malaria, amebiasis y ciertas afecciones inflamatorias como artritis reumatoide o lupus eritematoso. Tiene actividad

antiviral in vitro, pero no tiene una eficacia clínica establecida en el tratamiento de la enfermedad viral. La hidroxiclороquina parece funcionar a través de múltiples mecanismos, incluida la glucosilación del receptor ACE2, lo que disminuye la capacidad del SARS-CoV-2 para ingresar a las células, el deterioro de la acidificación de los endosomas que interfiere con el tráfico de virus dentro de las células y los efectos inmunomoduladores que pueden atenuar las reacciones de tormentas de citoquinas en la enfermedad severa. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las acciones inmunosupresoras pueden ser dañinas en la enfermedad viral.<sup>4</sup>

Desde principios de febrero de 2020, y especialmente en China, se han incluido alrededor de veinte ensayos clínicos en los registros de ensayos.<sup>1</sup>

Una revisión sistemática publicada, solo incluye una carta narrativa, un estudio in vitro, un editorial, un documento de consenso de expertos, dos documentos de pautas nacionales. Llegan a la conclusión de que existe una justificación preclínica razonable para un ensayo clínico, pero que la cloroquina y la hidroxiclороquina deben considerarse experimentales, y no hay justificación para un uso clínico generalizado.<sup>5</sup>

En un ensayo aleatorizado de 30 adultos con COVID-19 en Shanghai, la proporción de pacientes con aclaramiento viral nasofaríngeo en el día 7 no fue diferente con hidroxiclороquina en comparación con el tratamiento estándar, y un paciente en el grupo con hidroxiclороquina progresó a enfermedad grave; se usaron interferón y otros agentes antivirales en ambos brazos, que podrían ser factores de confusión. Estos resultados no muestran la eficacia de la hidroxiclороquina, sin excluirla dado el bajo poder estadístico del ensayo.<sup>6</sup>

El 20 de marzo de 2020 se conocieron los resultados de un estudio francés iniciado el 5 de marzo de 2020.<sup>7</sup> Su objetivo principal era estudiar la permanencia del virus en pacientes tratados con hidroxiclороquina. Este estudio no fue un ensayo aleatorizado y los pacientes en el grupo de control parecen haber sido reclutados de manera muy diferente a los del grupo de hidroxiclороquina, lo que hace que la comparación sea difícil de interpretar. Entre los 26 pacientes que recibieron hidroxiclороquina hubo 6 con pérdida de seguimiento: 3 pacientes fueron llevados a terapia intensiva; un paciente falleció, y otros dos pacientes abandonaron el estudio. No se describe ningún desarrollo de este tipo entre los 16 pacientes de control. En el grupo tratado con hidroxiclороquina, de los 18 pacientes con fecha conocida de inicio de los síntomas, la mediana del tiempo hasta la no detección del virus en la garganta fue de 7,5 días, con un amplio intervalo de confianza. En ausencia de un grupo de control reclutado de acuerdo con un protocolo similar y con un seguimiento en las mismas condiciones, no se sabe si este período es más corto o no que en ausencia de hidroxiclороquina. En este estudio, en los 6 pacientes que tomaron azitromicina además de hidroxiclороquina, este tiempo medio fue de 7 días. Hasta la fecha no se han publicado otros datos de evaluación en pacientes con covid-19 que respalden el uso de azitromicina.<sup>8</sup>

El 28 de marzo, el mismo grupo publica, en versión preliminar, los resultados de un estudio observacional (sin grupo control), donde informan una reducción significativa en la carga viral (83% de los pacientes tuvieron resultados negativos en las pruebas cuantitativas de PCRtr en el día 7 y 93% tuvieron resultados negativos en el día 8). Se produjo una muerte y tres pacientes fueron trasladados a unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, si bien los datos parecen alentadores, otra vez la naturaleza del diseño, falta de un brazo control, tampoco permite realizar conclusiones en cuanto a la eficacia.<sup>9</sup>

El 30 de marzo de 2020 se publica, en formato de preimpresión, un ensayo controlado, aleatorizado, informado como doble ciego, en el cual 31 pacientes fueron asignados al azar para recibir un tratamiento adicional de 5 días de hidroxicloroquina. Las variables de desenlace fueron: el tiempo hasta la recuperación clínica (evaluado por la temperatura corporal y tiempo de remisión de la tos) y la evolución radiológica a los 5 días. Los resultados sugieren que, en pacientes con formas moderadas de COVID-19, la de hidroxicloroquina durante 5 días acelera modestamente la desaparición de los síntomas (en promedio, un día menos fiebre y tos en 3 días de síntomas). Cuatro de los pacientes en el ensayo progresaron a una forma clínica severa, todos en el grupo de control. El estudio tiene una muestra de pequeño tamaño y a diferencia de otros trabajos no presenta datos de virología. Los resultados tampoco son consistentes con los mencionados en el estudio de Shanghai<sup>6</sup>. Como señalan los autores aún se necesita investigación clínica y básica a gran escala para aclarar su mecanismo específico y confirmar su eficacia.<sup>10</sup>

También se han iniciado dos ensayos clínicos con el objetivo de evaluar la eficacia de hidroxicloroquina como profilaxis para personal sanitario o familiares de pacientes confirmados con CoVID-19. En ambos estudios, las medidas farmacológicas han sido consideradas como adicionales al aislamiento domiciliario. Pero por el momento no hay estudios que hablen de la eficacia y seguridad para la profilaxis, tampoco para la prevención en personal de salud.<sup>11</sup>

Sin bien sus efectos adversos son conocidos las interacciones con otros fármacos, particularmente aquellos que también prolongan el intervalo QT, son una preocupación con su uso. La Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) ha detallado recientemente las contraindicaciones y precauciones necesarias para su eventual uso en este contexto<sup>12</sup>, que también se reflejan en las recomendaciones del ministerio de Salud de la Nación.<sup>2</sup>

En función de estos datos la Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos (RACIM) hace un llamado a la solidaridad respecto de la disponibilidad de hidroxicloroquina, dirigido a los profesionales que prescriben y dispensan medicamentos y a la población en general, para evitar su uso indiscriminado y sin fundamento, a fin de reservar esta medicación para pacientes con enfermedades crónicas y de alto riesgo que ya están bajo tratamiento.<sup>13</sup>

### **Lopinavir / ritonavir**

Lopinavir / ritonavir es una combinación de agentes antivirales utilizados en el tratamiento del VIH. El lopinavir es el agente eficaz que inhibe la actividad proteasa del coronavirus; ritonavir aumenta la vida media de lopinavir

Un ensayo clínico publicado recientemente en 199 pacientes hospitalizados con infección grave por COVID-19 encontró que la combinación de inhibidor de la proteasa del VIH lopinavir / ritonavir no fue más efectiva que la atención habitual. Fueron asignados al azar 100 pacientes para recibir lopinavir / ritonavir y 99 para recibir atención estándar, durante 14 días. Los pacientes incluidos fueron aquellos que tuvieron dificultades para mantener la saturación de O<sub>2</sub> > 94% (aire ambiente); muchos de los pacientes estaban gravemente enfermos y recibieron tratamiento tarde como lo demuestra la mortalidad de casi el 25%. El resultado primario fue la mejoría clínica en 2 puntos de una escala ordinal de 7 puntos, o el alta hospitalaria, lo que ocurriera primero. El ensayo no encontró diferencias entre los dos grupos en el resultado primario. La eliminación viral no fue diferente entre los grupos. La mortalidad fue menor en el brazo de tratamiento, pero no fue estadísticamente significativa. Casi el 14% de los pacientes en el grupo de tratamiento tuvieron que suspender el medicamento debido a efectos adversos

como intolerancia gastrointestinal y anomalías de laboratorio; pero los eventos adversos graves fueron más comunes en el brazo de control.<sup>14</sup> Queda por establecer si la combinación podría ser efectiva en pacientes con enfermedad menos grave.<sup>15</sup>

Lopinavir / ritonavir causa efectos adversos gastrointestinales (diarrea, náusea) y también infección respiratoria alta, dislipidemia, disglucemia. La prolongación del intervalo QT y tiene el potencial de interactuar con muchos medicamentos.<sup>16</sup>

### **Remdesivir**

Es un análogo nucleotídico en investigación, con actividad antiviral de amplio espectro. Inicialmente se desarrolló y evaluó para el tratamiento del Ébola. Inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN, que es 96% idéntica entre MERS, SARS y COVID-19. Remdesivir ha demostrado actividad in vitro e in vivo en modelos animales de MERS y SARS; frente al coronavirus causante del MERS ha mostrado mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir más interferón  $\beta$ 1b.<sup>17</sup> En China están en marcha dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con tratamiento estándar, uno en pacientes con enfermedad moderada y otro con enfermedad grave. Se esperan que sus resultados se publiquen en abril.

Al ser un medicamento experimental su perfil de efectos adversos no es bien conocido. El principal es la hipotensión infusional. 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 2020-000841-15.<sup>16</sup>

### **Interferón alfa (IFNa) y beta (INFb)**

Los interferones activan las enzimas citoplasmáticas que afectan la trasducción del ARN mensajero viral y la síntesis de proteínas. El uso propuesto en COVID-19 se basa en trabajos in vitro y observacionales en SARS y MERS, y otras variedades de coronavirus, donde han mostrado que la infección está mediada por la replicación del virus y por la respuesta inflamatoria del hospedador, por lo cual se han probado los dos tipos de interferón que mostraron actividad in vitro.<sup>17-20</sup>

El estudio MIRACLE de Arabia Saudita evalúa la combinación de interferón beta con lopinavir / ritonavir en MERS-CoV.<sup>19</sup> El ensayo de OMS, SOLIDARITY, tendrá un brazo con esta combinación.<sup>3</sup>

### **Consideraciones**

Aunque muchos medicamentos tienen actividad in vitro contra diferentes coronavirus, actualmente no hay evidencia clínica suficiente para respaldar la eficacia y seguridad de ninguno de ellos contra cualquier coronavirus en humanos, incluido el SARS-CoV-2. Numerosos medicamentos que han sido muy prometedores in vitro para otras enfermedades infecciosas han fallado en estudios clínicos.

Muchos de los informes de casos publicados de medicamentos antiguos y nuevos con actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 que se han administrado a pacientes, carecían de un grupo de control adecuado. Afortunadamente, y como se mencionó a propósito de cada fármaco evaluado, están en marcha protocolos de investigación adecuadamente controlados que a corto plazo permitirán definir mejor su balance beneficio/riesgo, y de hecho aunque con datos preliminares se empiezan a publicar.<sup>10</sup>

Es deseable que todo uso experimental de fármacos se realice en un marco de investigación con protocolo definido, recopilación de datos e interpretación cuidadosa.

La administración de cualquier medicamento no probado como "último recurso" supone erróneamente que el beneficio será más probable que el daño. Sin embargo, cuando se administra un medicamento con efectos clínicos desconocidos a pacientes que tienen una enfermedad grave por una enfermedad nueva (como COVID-19), no hay forma de saber si los pacientes se beneficiaron o se vieron perjudicados si no se compararon con un grupo de control concurrente. Una interpretación común del uso para indicaciones no aprobadas y del uso compasivo de medicamentos es que, si el paciente murió, murió de la enfermedad, pero si el paciente sobrevivió, sobrevivió debido al medicamento administrado. Esto no es así.<sup>1</sup>

Sin un grupo de control, no es posible determinar con precisión los daños de ningún medicamento experimental. En realidad, el grupo placebo siempre estará más seguro (con respecto a los efectos adversos) que el grupo experimental porque los pacientes en el grupo placebo recibirán el estándar de atención establecido.

Además del riesgo de dañar a los pacientes, incluso sin la posibilidad de detectar la magnitud del daño, la administración en indicaciones no autorizadas, el uso compasivo de fármacos y los estudios no controlados durante una pandemia también podrían desalentar a los pacientes y a los médicos de participar en ensayos clínicos controlados, lo que dificulta cualquier conocimiento que se pueda obtener sobre los efectos del fármaco que se está probando.<sup>1</sup>

De acuerdo a las últimas recomendaciones del Ministerio de Salud, las posibles estrategias farmacológicas propuestas y, de acuerdo a la clasificación GRADE, están basadas en estudios con nivel de calidad de evidencia baja o muy baja, donde la confianza en el efecto esperado es limitada o muy limitada, por lo que el efecto verdadero puede estar lejos del esperado, lo cual genera un grado de recomendación débil (recomendaciones de expertos). Dado que la indicación de los fármacos incluidos en las recomendaciones se considera fuera de prospecto ("off-label"), se requerirá el consentimiento informado por parte del paciente o responsable a cargo. Siempre que sea posible, el tratamiento de COVID-19 debería estar enmarcado en un estudio clínico controlado.<sup>2</sup>

La disposición del público a respaldar las cuarentenas y otras medidas de salud pública para frenar la propagación tiende a correlacionarse con la cantidad de personas que confían en los consejos de salud del gobierno. Un apuro por las vacunas y terapias potencialmente riesgosas traicionará esa confianza y desalentará el trabajo para desarrollar mejores evaluaciones. A pesar de la genuina necesidad de urgencia, como dice un viejo dicho: mide dos veces, corta una vez.<sup>6</sup>

## Referencias

1 Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA. Published online March 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742 <https://bit.ly/3dFRC3U>

2 Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. Actualización del 27 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>

3. Kai Kupferschmidt, Jon Cohen WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments. Science Mag Mar. 22, 2020 , 3:28 PM doi:10.1126/science.abb8497 <https://bit.ly/2ycEON5>

4. BC Centre for Disease Control. Unproven Therapies for COVID-19 March 24, 2020. <https://bit.ly/2X16PX4>
6. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020, 49(1): 0-0. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.01>
7. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
8. Anon. Covid-19 et essais de médicaments : que faire des premiers résultats d'évaluation? Prescrire 23 mars 2020. <https://bit.ly/39ons1w>
9. Gautret P, Lagier JC, Parola P. et.al. 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 . disponible en <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>
10. Zhaowei Chen, Jijia Hu, Zongwei Zhang, Shan Shan Jiang, Shoumeng Han, Dandan Yan, Ruhong Zhuang, Ben Hu, Zhan Zhang Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. MedRxiv, 30 de marzo 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
11. Excellencis Ecuador. No existe evidencia científica que sustente el uso profiláctico de (hidroxi)cloroquina para prevenir la infección por COVID-19. Su uso sin indicación apropiada puede conllevar riesgos, incluso fatales. Quito (Ecuador), 24 de Marzo de 2020
12. Comité de Patología Crítica Cardiovascular SATI. Informe Cloroquina o Hidroxicloroquina. [Internet. 24 de marzo de 2020] Disponible en: [https://www.sati.org.ar/images/2020-03-26-COVID-19\\_Cloroquina\\_Hidroxicloroquina-COMITE\\_Patologia\\_Critica\\_CV.pdf](https://www.sati.org.ar/images/2020-03-26-COVID-19_Cloroquina_Hidroxicloroquina-COMITE_Patologia_Critica_CV.pdf)
13. Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos (RACIM). Disponibilidad de medicamentos: llamado a la solidaridad. Argentina 29 de marzo de 2020
14. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
15. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020:16-22. Published online March 03, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204
16. AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. 27 de marzo de 2020. disponible en <https://bit.ly/3aqeySy>
17. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2012;(2020). doi:10.1038/s41467-019-13940-6
18. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel  $\beta$  coronavirus replication by a combination of interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin. Sci Rep. 2013;3:1686. doi: 10.1038/srep01686.
19. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferonbeta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. J Infect Dis. 2015 Dec 15;212(12):1904-13. doi: 10.1093/infdis/jiv392
20. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Allothman A, Balkhy HH, AlJohani S, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- $\beta$ 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial.. Trials. 2020 Jan 3;21(1):8. doi: 10.1186/s13063-019-3846-x.