



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

COVID-19 y enfermedad cardiovascular

Tratamientos farmacológicos de los pacientes con COVID19: interacciones e indicaciones

Mercedes Iglesias^{a,◇}, Eva Benavent^{b,◇}, Óscar Murillo^b y José Luis Ferreiro^{a,c,*}^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^bServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^cCentro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

Palabras clave:

Coronavirus

COVID-19

Interacción farmacológica

Enfermedad cardiovascular

RESUMEN

La búsqueda de tratamientos eficaces contra la pandemia actual por COVID-19 ha supuesto un desafío enorme para la comunidad científica. De hecho, no existe todavía un tratamiento claramente efectivo, además de las medidas de soporte, contra el SARS-CoV-2. Los esfuerzos se han centrado en recuperar fármacos antivirales empleados previamente contra otras infecciones víricas y en el uso de antiinflamatorios, dado el estado hiperinflamatorio que pueden sufrir los pacientes con COVID-19 y que se asocia con un peor pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, estos fármacos, usados en ocasiones de manera compasiva, pueden causar efectos secundarios graves o interacciones farmacológicas que se debe conocer. El objetivo de este artículo es revisar el estado actual del conocimiento sobre los tratamientos farmacológicos más usados contra la COVID-19 en nuestro medio, prestando una especial atención a los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas relacionadas con el sistema cardiovascular.

Pharmacological treatments for COVID-19 patients: interactions and indications

ABSTRACT

The search for effective treatments against COVID-19 in the current pandemic has presented the scientific community with an enormous challenge. In fact, there is still no effective treatment for SARS-CoV-2 infection, apart from supportive measures. Research has focused on re-examining antiviral drugs that were previously used against other viral infections and on the use of anti-inflammatories, since COVID-19 patients can develop a hyperinflammatory state, which is associated with a poorer disease prognosis. However, these drugs, sometimes administered on a compassionate-use basis, can cause serious side effects or drug interactions that we should be aware of. The aim of this article is to provide an overview of what is currently known about the pharmacological therapies most frequently used against COVID-19 in our field, while paying particular attention to the adverse events and drug interactions that can affect the cardiovascular system.

Keywords:

Coronavirus

COVID-19

Drug interactions

Cardiovascular disease

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se detectaron en China los primeros casos de una neumonía que podía desarrollar rápidamente un síndrome de disnea aguda (SDRA) grave, cuyo agente causante se identificó como un nuevo coronavirus, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2)¹. Desde entonces, la rápida propagación de la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) ha llevado a la situación actual de pandemia global (declarada por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020), que ha supuesto un enorme desafío sanitario, científico y socioeconómico.

La COVID-19 presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde una forma asintomática o con discretos síntomas constitucionales (tos, cefalea, febrícula...) hasta el desarrollo de una neumonía viral. Esta última, en su forma más grave, puede complicarse con insuficiencia respiratoria y SDRA, relacionados con la propia infección vírica y con una intensa actividad proinflamatoria, que puede conducir a fallo multiorgánico y muerte^{2,3}. Ante la emergencia sanitaria que estamos viviendo, la comunidad médica se ha visto obligada a considerar y utilizar fármacos ya existentes, en especial aquellos con experiencias previas en el contexto de otras epidemias recientes por coronavirus, como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)^{4,5}. Además del uso de medidas de soporte, fundamentales en estos pacientes, se han empleado diferentes tratamientos farmacológicos que, desde un punto de vista didáctico, pueden clasificarse según tengan una acción antiviral o antiinflamatoria.

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correo electrónico: jlferreiro@bellvitgehospital.cat (J.L. Ferreiro).

◇Ambas autoras han contribuido de igual modo como primer autor.

Abreviaturas

COVID-19: enfermedad coronavírica de 2019
 CYP: citocromo P450
 IL: interleucina
 MERS-CoV: coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
 SARS-CoV: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave
 SDRA: síndrome de disnea aguda

Cabe recordar que la forma grave de la COVID-19 se asocia con un aumento de manifestaciones cardiovasculares potencialmente graves (arritmias, daño miocárdico, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca...) y que la presencia previa de enfermedad cardiovascular, entre otras comorbilidades, aumenta el riesgo de muerte de los pacientes infectados⁶⁻⁹. Por otro lado, los pacientes con enfermedad cardiovascular se ven expuestos además a potenciales efectos adversos e interacciones farmacológicas del tratamiento específicamente utilizado contra la COVID-19¹⁰, lo que puede tener graves consecuencias. El objetivo de este artículo es revisar la evidencia existente sobre los tratamientos farmacológicos con un papel más destacado en el tratamiento de la COVID-19 en nuestro medio, ya sea por su actividad antivírica o por su efecto antiinflamatorio, con un especial interés en los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares (tabla 1).

TRATAMIENTOS CON EFECTO ANTIVIRAL

El tratamiento de los pacientes afectados de COVID-19, fundamentalmente los casos graves, ha supuesto un desafío enorme. Tal como se ha mencionado, no existe evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el

SARS-CoV-2. De hecho, dado que el desarrollo de un antiviral específico y potente puede tardar años (un tiempo del que evidentemente no se dispone), se ha intentado recuperar y evaluar fármacos que han mostrado cierta actividad antiviral contra otros coronavirus^{4,5}. Estos agentes han sido o están siendo evaluados en numerosos ensayos clínicos en el contexto de la pandemia de COVID-19, aunque a algunos de ellos se les ha dado en la práctica clínica un uso compasivo. Se resumen en este apartado las características de los principales fármacos antivirales utilizados durante la pandemia (figura 1). Debido a la poca extensión del artículo, no se comentan otros tratamientos que se han propuesto durante la pandemia (p. ej., interferones), aunque no haya evidencia clínica disponible en el contexto de COVID-19.

Remdesivir

El remdesivir es un análogo de nucleótido que actúa inhibiendo la acción de la ARN polimerasa y el proceso de multiplicación de diversos virus¹¹. Se lo ha considerado el tratamiento antiviral más prometedor contra el SARS-CoV-2 por la eficacia mostrada en estudios *in vitro* y modelos animales contra coronavirus patógenos como el SARS-CoV y el MERS-CoV¹², si bien su desarrollo clínico previo se sitúa fundamentalmente en el tratamiento de la infección por el virus del Ébola, donde mostró una eficacia clínica discreta¹³.

En lo que respecta a la pandemia actual, además de su evaluación en ensayos clínicos, se aprobó inicialmente en algunos países el uso compasivo del remdesivir en formas graves de COVID-19 (infusión de 200 mg el primer día, seguida de 100 mg/24 h en los siguientes 2-10 días de tratamiento). En un ensayo clínico multicéntrico realizado en China en pacientes con enfermedad grave (n = 237) comparando el remdesivir con placebo (en proporción 2:1), no se observaron diferencias en mortalidad entre grupos y el único dato esperanzador fue una tendencia numérica (no estadísticamente significativa) hacia una reducción con el remdesivir del tiempo hasta la mejoría si se iniciaba en los primeros 10 días tras el inicio de los síntomas¹⁴. Más recientemente, el informe preliminar de un ensayo clínico realizado en

Tabla 1
Fármacos utilizados contra la COVID-19 y sus efectos adversos e interacciones farmacológicas cardiovasculares

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos secundarios CV	Interacciones con fármacos CV
<i>Antivirales</i>			
Remdesivir	Inhibidor de la ARN polimerasa	No descritos	No descritas
Lopinavir/ritonavir	Lopinavir es inhibidor de proteasa; ritonavir inhibe CYP3A para aumentar la concentración de lopinavir	Poco frecuentes: trastornos de la conducción (BAV), arterioesclerosis (IM), insuficiencia tricuspídea	Fármacos inductores potentes o que se metabolizan por CYP3A4: amiodarona, flecaínida, ticagrelor, rivaroxabán, apixabán, simvastatina, lovastatina, eplerenona, ranolazina, sildenafil
Cloroquina e hidroxicloroquina	Derivados de la 4-aminoquinolina, bloquean la entrada del virus en las células alcalinizando el pH de organelas intracelulares e inhibiendo la actividad lisosomal	Trastornos de la conducción (prolongación del intervalo QT, <i>torsades de pointes</i> y BAV), pero también se han descrito con muy poca frecuencia miocardiopatía (o exacerbación de esta) e insuficiencia cardíaca	Cualquier fármaco que prolongue el intervalo QT (p. ej., antiarrítmicos)
<i>Antiinflamatorios</i>			
Metilprednisolona	Glucocorticoide, forma un complejo con receptores citoplásmicos intracelulares específicos que modifica la expresión génica de determinadas proteínas y reduce la inflamación	Retención hidrosalina (favorece hipertensión e insuficiencia cardíaca) e hipopotasemia (riesgo de arritmias), aunque el riesgo es menor en pautas cortas de tratamiento; se han notificado arritmias y parada cardíaca relacionadas con el tratamiento intravenoso intermitente a altas dosis	Anticoagulantes como los AVK; la combinación con ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de hemorragia digestiva
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de la IL-6	Hipertensión, aumento de colesterol total	Potencialmente con fármacos que son sustratos del sistema CYP: anticoagulantes, antiagregantes, estatinas, etc.
Anakinra	Antagonista del receptor de IL-1	Aumento de colesterol	Potencialmente con fármacos que son sustratos del sistema CYP y tienen índice terapéutico estrecho (p. ej., warfarina)

ARN: ácido ribonucleico; AVK: antagonistas de la vitamina K; BAV: bloqueo auriculoventricular; CYP: citocromo P450; IL: interleucina.

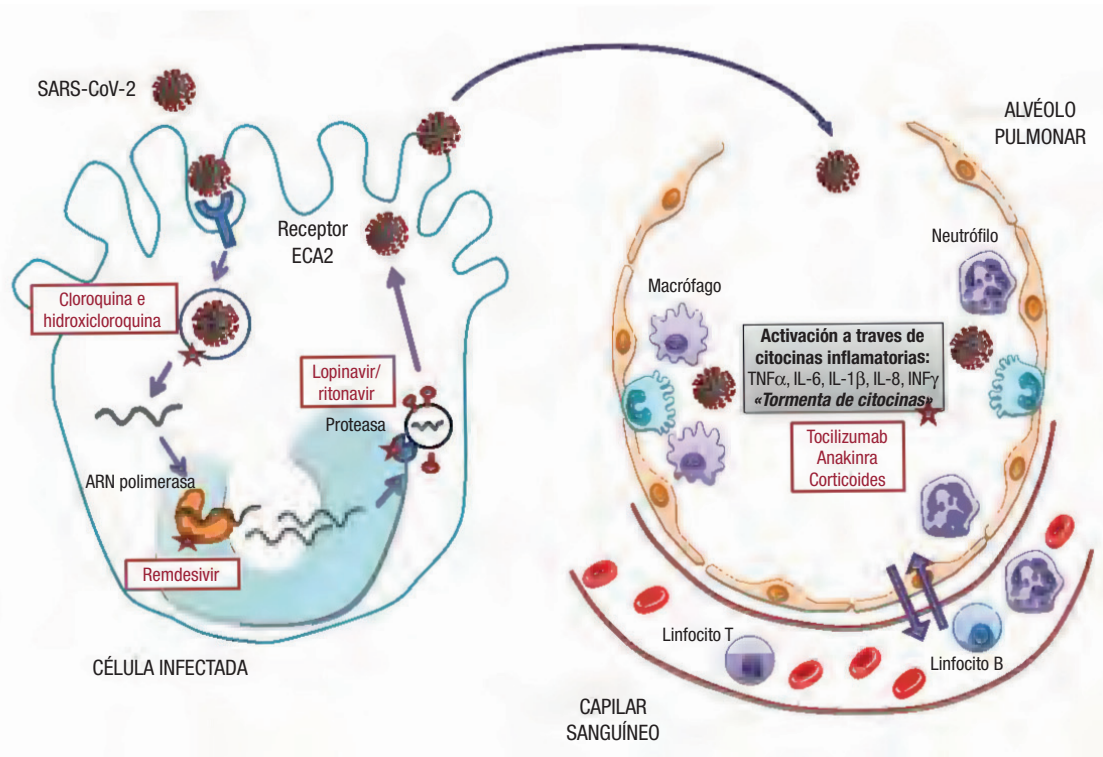


Figura 1. Mecanismos de acción de los principales fármacos empleados contra la COVID-19. ARN: ácido ribonucleico; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; IFN: interferón; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

pacientes con COVID-19 y afección del tracto respiratorio inferior tampoco mostró diferencias significativas en cuanto a mortalidad, pero sí una reducción del tiempo hasta la recuperación con el remdesivir frente a placebo (mediana, 11 frente a 15 días; $p < 0,001$)¹⁵. Finalmente, otro ensayo clínico en pacientes que no requerían ventilación mecánica mostró resultados similares con un tratamiento con remdesivir durante 5 o 10 días, aunque sin compararlos con un grupo a placebo¹⁶. Actualmente siguen en marcha diversos estudios clínicos que aportarán más datos sobre la eficacia del remdesivir contra el SARS-CoV-2.

En general, remdesivir es un fármaco relativamente bien tolerado, aunque entre los efectos adversos descritos se encuentran náuseas, vómitos, diarreas, elevación de enzimas hepáticas, empeoramiento del aclaramiento renal e hipotensión durante la infusión^{15,17}. Este último punto insta a tener precaución a la hora de administrar el fármaco a pacientes que requieren terapia vasopresora por su estado hemodinámico. Pese a que el remdesivir es un profármaco que se transforma en su metabolito activo principalmente por la isoforma del citocromo P450 (CYP) 3A4, hasta el momento no se han descrito interacciones significativas con fármacos utilizados para enfermedades cardiovasculares¹⁸.

Inhibidores de proteasas víricas: lopinavir/ritonavir

Algunos inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) como, por ejemplo, el darunavir/cobicistat, se postularon inicialmente como tratamientos para la COVID-19, si bien el lopinavir/ritonavir ha sido el que sin duda ha tenido un papel más destacado. El lopinavir inhibe la multiplicación viral y suele combinarse con ritonavir para aumentar su vida media (inhibiendo su metabolización en el sistema CYP) y, en consecuencia, su eficacia. La justificación para el uso de esta combinación contra la COVID-19 deriva de la actividad demostrada previamente *in vitro* y en modelos animales contra el SARS-CoV y el MERS-CoV^{19,20}.

A pesar de la poca evidencia sobre la eficacia potencial de esta combinación contra la infección por SARS-CoV-2, el lopinavir/ritonavir se ha estado utilizando solo o en combinación con otros fármacos durante la pandemia, con una dosis propuesta de 400/100 mg/12 h vía oral, individualizando la duración del tratamiento hasta un máximo de 14 días. Los datos clínicos más relevantes publicados hasta ahora provienen de un ensayo clínico en el que se aleatorizó a los pacientes ($n = 199$) hospitalizados por COVID-19 a recibir el lopinavir/ritonavir añadido a la terapia estándar o no recibirlo. No se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta la mejoría clínica, la mortalidad a los 28 días o el aclaramiento viral, aunque se observó un menor tiempo de estancia en unidades de cuidados intensivos, un menor tiempo de hospitalización (1 día de diferencia) y un porcentaje mayor de pacientes con mejoría clínica a los 14 días en el grupo que recibió el fármaco²¹. A la espera de nuevos resultados de otros estudios que están en marcha, a día de hoy la utilidad del lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19 parece bastante limitada.

Entre las reacciones adversas frecuentes que pueden darse con el lopinavir/ritonavir, destacan las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarreas) y la hepatotoxicidad, con aumento de las transaminasas¹⁸, y se han descrito también, según ficha técnica pero poco frecuentes, trastornos de la conducción (bloqueo auriculoventricular), arterioesclerosis (infarto de miocardio) e insuficiencia tricuspídea. Un problema notable de esta combinación es el gran número de interacciones farmacológicas en las que puede estar involucrada, debido a que el ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A y la glucoproteína P. En lo que se refiere a la interacción en CYP3A, se puede producir una reducción en la acción de los fármacos que precisan una bioactivación en el citocromo o un aumento en la concentración del fármaco si no se degrada, lo que podría generar un aumento de su efecto o su toxicidad. Entre los tratamientos cardiovasculares de uso frecuente con gran riesgo de interacción con el ritonavir, no sería recomendable el uso conjunto (en otros casos podría ser necesario un ajuste de dosis o una monitorización estricta) de: antiarrítmicos

(amiodarona, dronedarona, flecainida), anticoagulantes orales (rivaroxabán, apixabán), antiagregantes inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ (ticagrelor), antagonistas del calcio (lercanidipino), antianginosos (ivabradina, ranolazina), diuréticos (eplerenona), estatinas (lovastatina, simvastatina) e inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil).

Es de destacar que se ha especulado mucho sobre la interacción entre el lopinavir/ritonavir y los antiagregantes inhibidores del receptor P2Y₁₂, especialmente con el clopidogrel (reduce la formación de su metabolito activo y su eficacia antiagregante) y el ticagrelor (aumenta su concentración y su potencia antiagregante), y se ha llegado a proponer el uso prioritario del prasugrel (con un efecto menos afectado por la interacción), aunque este aspecto podría matizarse. En este caso particular, lo razonable es individualizar la necesidad de uso del fármaco antiviral, dados los datos controvertidos sobre su beneficio, si ello conlleva cambiar la estrategia antiagregante habitual (basada en el balance entre los riesgos isquémico y hemorrágico); únicamente si se considera imprescindible emplear el antiviral, sí sería recomendable utilizar el prasugrel durante el tiempo que se administren concomitantemente ambos tratamientos²². La monitorización con pruebas de función plaquetaria puede ayudar a conseguir la inhibición plaquetaria deseada en casos seleccionados.

Cloroquina e hidroxiclороquina

Ambos compuestos, cloroquina e hidroxiclороquina, son derivados de la 4-aminoquinolina y se han usado ampliamente en la profilaxis y el tratamiento de la malaria, así como en algunas enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, buscando un efecto antiinflamatorio y modulador de la respuesta inmunitaria. Su mecanismo de acción antiviral no se conoce totalmente, pero se ha postulado que pueden bloquear la entrada del virus en las células alcalinizando el pH de organelas intracelulares e inhibiendo la actividad lisosomal²³. Ambos fármacos han mostrado capacidad de inhibir la multiplicación *in vitro* de diferentes virus a ARN, como SARS-CoV y MERS-CoV²³, con una mayor potencia de la hidroxiclороquina para inhibir el SARS-CoV-2²⁴. Pese a que no hay evidencia firme de la eficacia clínica de estos compuestos en pacientes con infecciones virales por SARS-CoV o MERS-CoV, la hidroxiclороquina (con menor toxicidad que la cloroquina) se ha usado ampliamente durante la pandemia por COVID-19 para el tratamiento de la infección (generalmente dosis de carga de 400 mg/12 h el primer día, seguida de 400-600 mg/24 h durante 4 días) e incluso para la profilaxis de poblaciones en riesgo.

Desde un punto de vista clínico, la utilidad de la hidroxiclороquina en la COVID-19 es extraordinariamente controvertida y ha generado un intenso debate científico, y la escasa evidencia disponible generalmente viene de estudios observacionales o no aleatorizados. En un estudio no aleatorizado con una muestra pequeña (n = 36) de pacientes con COVID-19, se observó un aclaramiento viral más rápido en los sujetos que recibieron hidroxiclороquina (especialmente en los casos en que se añadió también azitromicina) frente a los sujetos de control que no recibieron el fármaco²⁵. Sin embargo, estudios observacionales posteriores a mayor escala no han mostrado beneficio alguno con el uso de la hidroxiclороquina en pacientes con formas más graves de la COVID-19^{26,27}, y resulta especialmente interesante por su tamaño (n = 1.376) la investigación de Geleris et al.²⁶ en pacientes hospitalizados por COVID-19, en la que la administración de hidroxiclороquina no se asoció con una reducción del evento combinado de muerte o intubación, aunque tiene la limitación de que los pacientes que recibieron el fármaco tenían una afección basal más grave. Por último, en el momento de redactar este documento hay una importante controversia sobre la seguridad de la cloroquina o la hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19 (lo que incluye la retractación de algún artículo publicado en una revista de alto impacto). En resumen, los datos disponibles actualmente no permiten pronunciarse claramente

a favor o en contra del uso sistemático de la hidroxiclороquina en los pacientes con COVID-19.

Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina son fármacos generalmente bien tolerados, aunque pueden causar efectos adversos muy graves, entre los que se encuentran la hipoglucemia grave, la retinopatía, la miopatía, las alteraciones hemáticas (anemia, leucocitopenia y trombocitopenia), trastornos neuropsiquiátricos y diversas alteraciones cardiovasculares (principalmente trastornos de la conducción, pero también se han notificado con muy poca frecuencia casos de miocardiopatía e insuficiencia cardiaca). Sin embargo, cabe mencionar que la mayoría de estas complicaciones se han descrito en tratamientos crónicos o a largo plazo²⁸. En el contexto de la COVID-19, el tratamiento con hidroxiclороquina estaría limitado a unos pocos días, por lo que lo esencial es una monitorización estricta del electrocardiograma por el riesgo que conlleva el fármaco (toxicidad dependiente de la dosis) de que se produzcan prolongación del intervalo QT, *torsade des pointes* y bloqueo auriculoventricular¹⁸. Por ejemplo, si el intervalo QTc es > 500 ms o se incrementa en más de 60 ms, sería recomendable suspender la administración de hidroxiclороquina. Es fundamental, por lo tanto, evitar la combinación de la hidroxiclороquina con cualquier fármaco que prolongue el intervalo QT (antiarrítmicos, antipsicóticos, anti-depresivos, etc.), incluida la azitromicina (en algún momento se indicó que podrían tener un efecto sinérgico contra el SARS-CoV-2), y tener precaución al administrar otros fármacos que pueden alargar el intervalo PR, como los bloqueadores beta, para no aumentar el riesgo de bloqueo auriculoventricular avanzado.

TRATAMIENTOS CON EFECTO ANTIINFLAMATORIO

La letalidad de la COVID-19 está determinada en gran medida por la gravedad de la afección respiratoria, que se relaciona con una actividad proinflamatoria muy marcada que, a su vez, contribuye de manera relevante a la coagulopatía asociada con esta enfermedad y, por ende, a las frecuentes y graves complicaciones trombóticas observadas en estos pacientes²². Este estado de hiperinflamación debido a la «tormenta de citocinas» es, por lo tanto, un factor clave de mal pronóstico en la evolución de la enfermedad, lo que justifica el abordaje con fármacos antiinflamatorios en esta situación (figura 1). Igual que en el apartado anterior, no se entra a valorar otros tratamientos en investigación de los que aún no hay datos clínicos disponibles (p. ej., los inhibidores selectivos de las cinasas asociadas con Janus, JAK1 y JAK2, el ruxolitinib y el baricitinib).

Glucocorticoides

El uso de glucocorticoides se ha planteado por su potente efecto antiinflamatorio para disminuir el daño pulmonar y el ulterior SDRA producido por la excesiva respuesta inflamatoria que induce el SARS-CoV-2. Sin embargo, no existe un consenso claro sobre el posible beneficio de su uso en distintas neumonías víricas producidas por coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) y virus Influenza, ya que se ha señalado que pueden retrasar el aclaramiento del virus si no se utilizan en el momento adecuado (con evidencia de estado inflamatorio exacerbado) e incluso empeorar el curso de la enfermedad²⁹⁻³¹. En el contexto que nos ocupa, no se ha recomendado el uso sistemático de glucocorticoides, sino que se ha centrado su utilización en casos de pacientes graves, sobre todo con daño alveolar difuso y SDRA, en un intento de mejorar su evolución disminuyendo la gran respuesta inflamatoria, y se ha postulado también el supuesto beneficio potencial de mejorar las secuelas pulmonares tras el SDRA (p. ej., la evolución a fibrosis pulmonar). Los fármacos de este grupo más usados han sido la metilprednisolona a dosis altas (1-2 mg/kg/24 h) y la dexametasona durante pocos días, y es razonable evitar tratamientos prolongados para minimizar los efectos secundarios y las infecciones oportunistas.

Entre las experiencias publicadas hasta ahora sobre el tratamiento con glucocorticoides para la COVID-19, destacan un estudio observacional retrospectivo que mostró un posible beneficio de la metilprednisolona en pacientes con neumonía por COVID-19 y SDRA en cuanto a reducción de mortalidad³², y un estudio con un diseño cuasi-experimental (antes y después de la intervención) en el que el tratamiento precoz con metilprednisolona se asoció con una menor frecuencia de eventos adversos (combinado de necesidad de unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica o muerte) en pacientes ($n = 213$) ingresados por COVID-19 moderada o grave³³. Si bien otros estudios destacan el delicado equilibrio o incluso el desequilibrio entre beneficio y efectos adversos en este contexto²⁹, en el momento de redactarse este documento se han hecho públicos los resultados preliminares del ensayo clínico aleatorizado RECOVERY, que ha mostrado una reducción de la mortalidad con la dexametasona en pacientes hospitalizados por COVID-19 que requerían asistencia respiratoria (NCT04381936).

Es bien sabido que el tratamiento con glucocorticoides genera múltiples efectos secundarios que se relacionan con la potencia del fármaco empleado, la dosis y la duración del tratamiento. Un repaso exhaustivo de estos efectos adversos se escapa del objetivo de este artículo, por lo que se comentarán únicamente los que afectan al sistema cardiovascular. Debido a su mecanismo de acción, puede producirse retención de agua y sodio, con el consiguiente riesgo de hipertensión e insuficiencia cardíaca, e hipopotasemia, lo que puede favorecer la aparición de determinadas arritmias, aunque el riesgo de estos efectos adversos es menor en tandas cortas de tratamiento. Aunque quizá infrecuentes, se han descrito también arritmias y parada cardíaca en pacientes en tratamiento intermitente con pulsos intravenosos de altas dosis del fármaco.

En lo que respecta a las interacciones farmacológicas, cabe destacar la posibilidad de una disminución de la concentración plasmática de dicumarínicos (mecanismo no conocido), por lo que se debe monitorizar la coagulación y ajustar la dosis si fuera necesario³⁴. Asimismo, debe considerarse la posible interacción entre la metilprednisolona y el ácido acetilsalicílico (puede disminuir la concentración sanguínea cuando se administra conjuntamente con el glucocorticoide), teniendo en cuenta además que el uso conjunto de ambos fármacos puede aumentar el riesgo de úlcera gástrica o hemorragia intestinal. Es relevante mencionar que los inhibidores del CYP3A (p. ej., ritonavir, cobicistat o diltiazem) pueden ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de metilprednisolona y, por lo tanto, que aumente el riesgo de toxicidad o efectos adversos.

Inhibidores de la interleucina 6: tocilizumab

Dentro de la sofisticada respuesta inflamatoria, la interleucina 6 (IL-6) participa en diversos procesos como la activación de los linfocitos T y la inducción de secreción de inmunoglobulinas y proteínas de fase aguda. Se ha señalado la utilidad de los inhibidores de la IL-6 para el tratamiento de los casos graves de COVID-19 con la intención de frenar la llamada «tormenta de citocinas» asociada con la infección, principalmente con el tocilizumab, mientras que otros inhibidores de la IL-6 (como el sarilumab) han tenido menos predicamento. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de la IL-6 (tanto en su forma soluble como unida a membrana) y actúa inhibiendo la señalización mediada por estos receptores. Se emplea en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil, así como en el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas inducido por la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CART)^{5,18}. La posología propuesta para el tratamiento de la COVID-19 es una dosis única de 600 mg (400 mg en caso de pacientes con peso < 75 kg), similar a la utilizada en el síndrome de liberación de citocinas asociado con la terapia CART, con la posibilidad de una segunda infusión a las 12 h en los pacientes que sufran un

repunte de los parámetros analíticos inflamatorios tras una mejoría inicial.

En el momento de esta redacción, se están realizando diversos ensayos clínicos sobre el uso de tocilizumab en la infección por SARS-CoV-2, solo se dispone de los resultados de algunas experiencias observacionales con resultados esperanzadores en pequeñas series de pacientes. Una experiencia preliminar (sin grupo de control o de referencia) realizada en China mostró una mejoría relativamente rápida en parámetros clínicos y analíticos tras iniciar el tocilizumab en pacientes con formas graves de COVID-19 ($n = 20$), además de una buena tolerancia al fármaco³⁵. Más relevantes son los hallazgos de un estudio con diseño antes-después de la intervención en sujetos con neumonía por COVID-19 e insuficiencia respiratoria, en el que el grupo que recibió tocilizumab ($n = 63$), comparado con el de control, presentó una mejoría en la evolución clínica y una mayor supervivencia (el 3,2 frente al 47,8%; *hazard ratio* = 0,035; intervalo de confianza del 95%, 0,004-0,347; $p = 0,004$), aunque hay que ser cautos, dados el diseño y el pequeño tamaño del estudio³⁶.

No se recomienda la administración de tocilizumab a pacientes con sepsis o una infección activa distinta de SARS-CoV-2; además, debe vigilarse especialmente la posibilidad de reactivación de ciertas infecciones, como una hepatitis B crónica o una tuberculosis. Entre los efectos adversos, los más frecuentes fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de transaminasas; destaca la posible aparición de trastornos hemáticos (neutropenia y trombocitopenia), el aumento de parámetros lipídicos (aunque no suele haber incremento del índice aterogénico) y la hepatotoxicidad, por lo que debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad hepática. En cuanto a las interacciones medicamentosas, cabe mencionar que la inflamación crónica, estimulada por citocinas como la IL-6, disminuye la expresión de las enzimas CYP, por lo que una inhibición potente de la señalización mediada por IL-6 puede revertir dicho efecto y aumentar la expresión de las mencionadas enzimas, con lo que podrían aumentarse las concentraciones plasmáticas de fármacos que son sustratos del sistema CYP (anti-coagulantes, antiagregantes, estatinas...). Dada la larga semivida de eliminación del tocilizumab, este efecto puede ser significativo hasta 1-2 semanas tras la administración de una sola dosis del fármaco. Por lo tanto, sería recomendable monitorizar la acción de fármacos con índices terapéuticos estrechos, como es el caso de la warfarina, por si fuera necesario un ajuste de dosis^{5,34}.

Antagonistas del receptor de la interleucina 1: anakinra

La IL-1 es otra citocina que interviene en diversos procesos de la respuesta inflamatoria. El anakinra es un antagonista del receptor de esta IL-1 (inhibe la actividad inflamatoria de IL-1 α y IL-1 β), utilizado en diferentes trastornos como la artritis reumatoide, la fiebre mediterránea familiar o la enfermedad de Still. También se han obtenido buenos resultados en pacientes con sepsis y una respuesta inflamatoria desmesurada (síndrome de activación macrofágica)³⁷. Por todo ello, se ha pensado que podría tener un papel para reducir la inflamación producida por SARS-CoV-2.

La experiencia con el uso de anakinra en pacientes con COVID-19 es escasa. En un pequeño estudio observacional monocéntrico realizado en pacientes con SDRA por COVID-19, el uso de dosis altas de anakinra (5 mg/kg/12 h endovenosa hasta la mejoría clínica) se asoció con una mayor mejoría clínica (incluida la supervivencia) comparado con el tratamiento convencional³⁸. Sin embargo, hay que esperar al resultado de los ensayos clínicos en marcha para determinar la verdadera eficacia del fármaco.

El anakinra posee una semivida corta (4-6 h) y un aceptable perfil de seguridad. Los principales efectos adversos notificados son infecciones graves (principalmente de vías respiratorias), trastornos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia), reacciones en el lugar de la inyección y aumento de la concentración plasmática

de colesterol. No se recomienda iniciar este tratamiento en pacientes con neutropenia o infecciones activas y hay que tener precaución ante la alteración de la función hepática. En cuanto a las interacciones medicamentosas, por un mecanismo similar al comentado con el tocilizumab, podría ser conveniente monitorizar la acción de fármacos con índices terapéuticos estrechos que se metabolizan por CYP³⁹.

CONCLUSIONES

La rápida evolución de la pandemia de COVID-19 ha representado un reto sociosanitario sin precedentes en nuestra generación. De hecho, se puede afirmar que la realidad clínica ha ido muy por delante de la capacidad para generar evidencia científica de calidad sobre potenciales tratamientos contra la enfermedad, con lo que en determinadas circunstancias se han utilizado fármacos sin un claro beneficio o directamente fútiles y con efectos secundarios potencialmente graves. Están en marcha un gran número de ensayos clínicos (se calcula que más de 300) que sin duda aportarán información relevante en el futuro próximo para ayudar a seleccionar y personalizar el tratamiento de estos pacientes. A la espera de esos resultados y, aunque desafortunadamente no existen todavía tratamientos farmacológicos claramente efectivos contra el SARS-CoV-2 (es el deseo de los autores que este hecho cambie lo antes posible), es relevante conocer la eficacia y la seguridad de los fármacos antivirales y antiinflamatorios que se han empleado. Desde el punto de vista cardiológico, algunos de estos fármacos presentan efectos adversos graves y otros condicionan interacciones farmacológicas peligrosas. Al igual que se ha realizado un esfuerzo conjunto encomiable en la práctica clínica por un buen número de especialidades (neumología, enfermedades infecciosas, cuidados intensivos, anestesia, medicina interna, cardiología, etc.) para hacer frente a esta crisis, es deseable mantener ese enfoque multidisciplinario a la hora de generar y evaluar la evidencia disponible, con el fin de optimizar los protocolos asistenciales.

CONFLICTO DE INTERESES

J.L. Ferreiro declara haber recibido honorarios por ponencias de Eli Lilly Co., Daiichi Sankyo, Inc., AstraZeneca, Roche Diagnostics, Pfizer, Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb y Ferrer; honorarios por consultorías de AstraZeneca, Eli Lilly Co., Ferrer, Boston Scientific, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo Inc. y Bristol-Myers Squibb, y honorarios por becas de investigación de AstraZeneca. O. Murillo declara haber recibido honorarios por ponencias de Pfizer. Los demás autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «COVID-19 y enfermedad cardiovascular. Un nuevo reto para la cardiología», que ha sido patrocinado por Boehringer Ingelheim España.

BIBLIOGRAFÍA

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
- Delang L, Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:209-214.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
- Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002>.
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.
- San Román JA, Uribarri A, Amat-Santos IJ, Aparisi Á, Catalá P, González-Juanatey JR. La presencia de cardiopatía agrava el pronóstico de los pacientes con COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.022>.
- Sánchez-Recalde Á, Solano-López J, Miguelena-Hycka J, Martín-Pinacho JJ, Sanmartín M, Zamorano JL. COVID-19 y shock cardiogénico: diferentes formas de presentación cardiovascular con alta mortalidad. *Rev Esp Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.018>.
- University of Liverpool. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources>.
- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*. 2018;9:e00221-18.
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaa13653.
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381:2293-2303.
- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569-1578.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>.
- Dixon DL, Van Tassel BW, Vecchié A, et al. Cardiovascular considerations in treating patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;75:359-367.
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003;9:399-406.
- Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus – A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020;92:556-563.
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1787-1799.
- Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>.
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>.
- Yao X, Ye F, Zhang M, 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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>.
- Mahévas M, Tran VT, 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;369:m1844.
- Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf*. 2018;41:919-931.
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395:473-475.
- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:757-767.
- Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23:99.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2352-2371.
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:10970-10975.

36. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020;76:31-35.
37. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med.* 2016;44:275-281.
38. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e325-331.
39. Kineret. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_es.pdf. Consultado 30 May 2020.