



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.

producir el máximo número de dosis, al coste más bajo posible y de utilizarlas lo más rápidamente posible en todo el mundo.

Por todo ello, damos apoyo y hemos firmado la *Vaccine Equity Declaration* (<https://www.who.int/campaigns/annual-theme/year-of-health-and-care-workers-2021/vaccine-equity-declaration>) impulsada por la Organización Mundial de la Salud. Esta iniciativa hace un llamamiento a gobiernos, compañías farmacéuticas, agencias reguladoras y líderes mundiales para que unan esfuerzos para acelerar la distribución de vacunas de manera equitativa en todo el mundo, especialmente entre el personal sanitario. Pedimos a todas las organizaciones sanitarias (colegios profesionales, sociedades científicas, instituciones académicas y de investigación, etc.), así

como a los médicos y resto de profesionales de la salud, que también se adhieran a esta declaración.

Ante una amenaza sanitaria como la que sufrimos nadie estará seguro hasta que todos estemos seguros. En esta situación excepcional preservar la salud de todos es el único objetivo legítimo».

Jaume Padrós Selma

Consell de Col·legis de Metges de Catalunya, Barcelona, España

Correo electrónico: [consell@ccmc.cat](mailto:consell@ccmc.cat)

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.002>

0025-7753/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Bradicardia por remdesivir: estudio de dos casos



### *Bradycardia due to remdesivir: Report of two cases*

Sr. Editor:

La actual pandemia de COVID-19 está suponiendo un reto científico y sanitario mundial en la generación de evidencia de calidad. Muy pocos tratamientos han demostrado eficacia, aunque se han postulado numerosas opciones<sup>1</sup>. Entre las más utilizadas y aprobadas en ficha técnica para su uso se encuentra remdesivir, un análogo de nucleótido que presenta actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2, inhibiendo la replicación del ARN. Los datos de los ensayos clínicos parecen demostrar que los pacientes hospitalizados que requieren oxigenoterapia de bajo flujo son los que presentan mejores resultados, por lo que estos son los contemplados para su utilización en el documento elaborado por el Ministerio de Sanidad<sup>2</sup>. El objetivo del tratamiento antivirico con remdesivir es evitar el aumento de la gravedad de la enfermedad, favorecer la recuperación clínica de los pacientes y, de este modo, reducir de manera indirecta la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con COVID-19. Según la ficha técnica<sup>3</sup>, está indicado en adultos y adolescentes con neumonía producida por SARS-CoV-2 que requieren oxígeno suplementario. La dosis de remdesivir en pacientes  $\geq 12$  años de edad y que pesen al menos 40 kg es de 200 mg de dosis de carga el primer día, y de 100 mg diarios a partir del segundo día, administrados mediante perfusión intravenosa. La duración total del tratamiento debe ser de al menos 5 días y de no más de 10 días. Los efectos adversos descritos más frecuentes son: elevación de las transaminasas, náuseas, cefaleas y erupción cutánea<sup>3</sup>.

Presentamos dos casos de bradicardia sinusal sintomática secundaria a la administración de remdesivir en dos pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Varón de 47 años de edad con sobrepeso y ningún antecedente patológico, que ingresó en sala de hospitalización por infección por SARS-CoV-2 con neumonía bilateral. Se inició oxigenoterapia a 2 l/min por saturación de oxígeno del 93%, así como tratamiento con dexametasona intravenosa 6 mg/día, bemiparina 3.500 UI/día, paracetamol 1 g/8 h, más inhaladores. Ante la falta de mejoría, se decidió iniciar remdesivir, manteniéndose la dexametasona. Tras la tercera dosis de remdesivir destacó la presencia de bradicardia sintomática con cuadro presincojal, detectándose bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca 45 latidos/min). Tras suspender la dexametasona y remdesivir, se iniciaron bolos de metilprednisolona intravenosa 250 mg/día durante 3 días por la posible afectación cardíaca por SARS-CoV-2. Puesto que permaneció con bradicardia asintomática (frecuencia cardíaca 49–50 latidos/min), se colocó un Holter con resultado de ritmo sinusal. De manera gradual, en

las 72 h siguientes a la retirada se resolvió la bradicardia. Tras la mejoría y estabilización del paciente, a los 9 días del ingreso fue dado de alta.

Varón de 74 años, hipertenso, diagnosticado en mayo de 2020 de un carcinoma epidermoide de pulmón no operable y tratado con quimio-radioterapia con intención curativa. A su ingreso el paciente presentaba insuficiencia respiratoria, diagnosticándose de neumonía moderada por SARS-CoV-2, y se inició tratamiento con ceftriaxona 2 g/día, azitromicina 500 mg/día, bemiparina 5.000 UI/día junto con su medicación crónica ambulatoria (losartán 50 mg/día y tamsulosina 0,4 mg/día). Al no haber mejoría, se añadieron 3 bolos de metilprednisolona intravenosa 125 mg/día y remdesivir a la dosis estándar. Tras la tercera dosis de remdesivir destacó la presencia de bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca 40 latidos/min), procediéndose a la retirada de remdesivir y de azitromicina. La bradicardia se resolvió en las siguientes 24 h, y tras mejoría del paciente, a los 2 días se procedió al alta hospitalaria.

Se ha realizado una búsqueda en Pubmed con los términos *adverse drug reaction* y *remdesivir*, tras la que se identifica la hipotensión secundaria a la infusión como una posible reacción descrita en la bibliografía<sup>4</sup>, así como la fibrilación auricular<sup>5</sup>. Sin embargo, no se han publicado casos de bradicardia similares a los aquí expuestos. Remdesivir es un fármaco con escasa experiencia de uso para el que no se han descrito con detalle el mecanismo de acción ni el perfil de seguridad.

Tras aplicar el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado, utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), se clasificaron ambas RAM como posibles (4 puntos) y se notificaron mediante tarjeta amarilla al SEFV-H.

El papel del farmacéutico es fundamental en la seguridad del paciente, y la notificación de efectos adversos es un punto clave de la farmacovigilancia, más aún en terapias cuyo manejo tiene experiencia limitada.

Conocer el perfil, tanto de eficacia como de seguridad, de las terapias empleadas en el tratamiento de la COVID-19 es un reto más que recae sobre los profesionales sanitarios, que debemos mantener siempre una actitud crítica y cauta ante la avalancha de información a la que estamos sometidos.

## Bibliografía

- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TM, Cutrell JM. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*. 2020;323:1824–36.
- Protocolo farmacoclínico del uso de remdesivir (Veklury®) en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Versión 8/9/2020 [consultado 26 Ene 2021]. Disponible en:

[https://www.mscls.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200908\\_Protocolo\\_farmacoclinico\\_remedesivir2.pdf](https://www.mscls.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200908_Protocolo_farmacoclinico_remedesivir2.pdf).

- European Medicines Agency. Veklury: EPAR Product information [consultado 26 Ene 2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_es.pdf).
- Herrera-Lasso Regás V, Dordal Culla MT, Leonart Bellfill R. Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2. *Med Clin*. 2020;155:448–53.
- Manjaly Thomas ZR, Leuppi-Taegtmeyer A, Jamiolkowski D, Steveling-Klein E, Bellutti-Enders F, Scherer Hofmeier K, Hartmann K. Emerging treatments in COVID-19: Adverse drug reactions including drug hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:786–9.

Laura Cebrián Lara, Eva Hernández Lorente y Paula García Llopis\*  
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira,  
Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [paulagarciallopis@hotmail.com](mailto:paulagarciallopis@hotmail.com)

(P. García Llopis).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.030>

0025-7753/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Refractory juvenile dermatomyositis: Response to tofacitinib



### Dermatomiositis juvenil refractaria: respuesta al tofacitinib

Dear Editor:

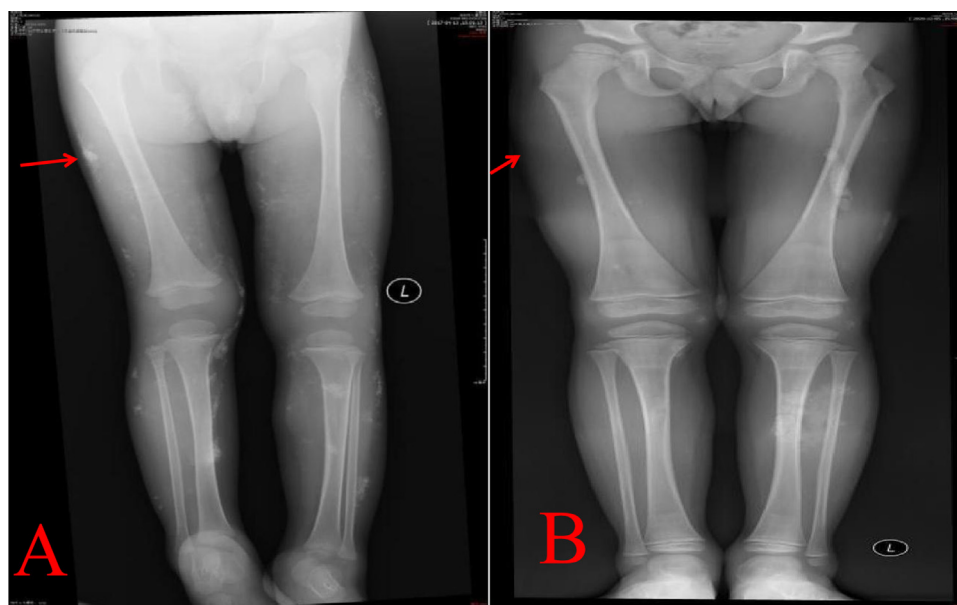
Juvenile dermatomyositis (JDM) is a chronic systemic autoimmune disease, mainly manifested as muscle weakness and rash, which can also be accompanied by calcifications and even involvement of lung, heart and other organs. Hence, it is necessary to adopt timely and effective therapy to stop the progression of the disease damage. Glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) are a main therapy. However, patients with JDM who are unresponsive to corticosteroids or other immunosuppressive medications face poor outcome and suffer from various sequelae of the disease.<sup>1,2</sup> Therefore, it is important to find new treatments for refractory JDM. Recently, multiple centers have tried biologics including rituximab, abatacept, tofacitinib and tocilizumab for refractory dermatomyositis. Though some trials fail to reach its primary end point, janus-Kinase (JAK) inhibitor tofacitinib for refractory dermatomyositis patients showed an overall good efficacy.

In JDM, type I interferon participates in the pathophysiological process by inducing the expression of proinflammatory cytokines.

In addition, STAT3 can be transferred to mitochondria and might involve in regulating the release of mitochondrial calcium pool. This is of potential significance to calcification in patients with dermatomyositis. Herein, JAK inhibitors may be a meaningful treatment for JDM with calcification.<sup>3,4</sup> We did like to report a successful case of treating extensive calcifications in refractory JDM with tofacitinib.

Our patient was a 2.1-year-old child whose clinical manifestation is severe proximal muscle weakness, with the score on the childhood myositis assessment scale (CMAS) score of 26/52 and Gottron's papules over his hands' small and large joints. His both legs were covered with lumps. The results of laboratory tests showed the following abnormal values: high lactate dehydrogenase (LDH = 387 U/L, reference range 155–345 U/L) and erythrocyte sedimentation rate (ESR = 43 mm/h, reference range 0–15 mm/h). Antinuclear antibodies were positive with a titer of 1:100. The myositis-specific autoantibodies screening demonstrated positive anti-NXP2 and X-ray of thighs demonstrated extensive deep calcium deposits. Biopsy for the subcutaneous mass on the left leg showed calcified nodules, and biopsy for the muscle showed inflammatory musculopathy, which are consistent with muscle damage changes.

According to the Bohan and Peter criteria, the patient was diagnosed with cutaneous calcinosis with JDM. He started to be treated with oral prednisolone 2 mg/kg/day, intravenous immu-



**Fig. 1.** (A) X-ray findings of calcification on the patient's two legs before being treated with tofacitinib, there were a lot of calcifications on both legs. (B) X-ray findings of calcification on the patient's two legs, after 17 months' treatment with tofacitinib, calcifications regressed. In (A), the white dot image in the figure is calcification as shown by the red arrow. In (B), the calcification as shown by the red arrow has disappeared.