



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE  
MEDICINA HUMANA

Resolución Decanal  
N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

# Segurimed

Abril- Junio de 2020  
Volumen 5 | Número 2

Centro de Investigación de  
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en  
**idimedicinausmp**

## Editorial

El segundo número del presente año se publica en medio de la pandemia del COVID-19 que ha producido hasta el 28 de junio de 2020, en el mundo, 500 306 fallecidos y mas de 10 millones de infectados. Dentro de las intervenciones farmacológicas, nuevos y antiguos medicamentos son utilizados y, simultáneamente, estudiados en relación a su eficacia y seguridad. Esta publicación describe los aspectos de seguridad de tocilizumab y remdesivir en pacientes con COVID-19; además, se comenta sobre la advertencia de riesgo para la salud mental por el uso de montelukast.



Dr. Frank Lizaraso Soto  
Director del Instituto de Investigación



## Reacciones adversas asociadas a Tocilizumab en pacientes con covid-19

La pandemia por COVID-19 ocasiona graves consecuencias para la salud y la economía en el mundo; todas las estrategias de tratamiento basadas en la evidencia deben considerarse para combatir este virus. Entre los nuevos medicamentos propuestos está tocilizumab (TCZ). La fisiopatología incluye la unión del SARS-CoV-2 al epitelio alveolar, se activa así el sistema inmune natural y el adquirido, que da como resultado una cascada proinflamatoria que incluye la liberación de interleucina 6 (IL-6). La IL-6 juega un papel importante en la tormenta de citoquinas (CRS) inducida por COVID-19 y en el síndrome de liberación de CRS, caracterizado por una extrema reacción de citocina autoamplificadora que es seguida por la infiltración de monocitos/macrófagos y linfocitos inflamatorios en el pulmón. TCZ es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que actúa como un antagonista del receptor de IL-6 que se une, específicamente, a receptores de IL-6 solubles o de membrana. Para comprobar la eficacia y seguridad de TCZ en el tratamiento del SARS-CoV-2, se encuentran en plena realización sendos ensayos clínicos. Los aspectos de seguridad, al margen de su eficacia, son importantes; ya que últimamente se ha reportado, como reacción adversa, perforación intestinal, hepatotoxicidad e hipertrigliceridemia aguda en estos pacientes.

Gonzalez et al. han reportado un paciente varón de 66 años con síndrome metabólico, sin tratamiento médico y sin otros factores de riesgo, quien sufrió perforación del intestino grueso mientras estaba en tratamiento con TCZ corticosteroides para COVID-19. Se realizó una colectomía parcial donde no había signos de isquemia o divertículos. TCZ se indica, también, en artritis reumatoide y la arteritis de células gigantes. La incidencia de perforación intestinal, con uso en enfermedades reumatológicas, es de 2.8 por 1000 pacientes-año. El mecanismo para la perforación intestinal en quienes reciben TCZ es poco conocido; sin embargo, la diverticulitis previa parece ser un factor de riesgo. El receptor huésped humano del SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa altamente en los intestinos. Se ha postulado que la replicación viral intestinal ocurre porque a este nivel es alta la expresión del ACE2; asimismo, explican los síntomas gastrointestinales y la presencia de ARN de SARS-CoV-2 en muestras fecales y que los síntomas gastrointestinales, como el dolor abdominal, están asociados con mayor severidad a la enfermedad. En los pacientes críticos con COVID-19, las alteraciones hemodinámicas pueden conducir a hipoperfusión intestinal y comprometer la integridad de la mucosa.

Por último, dado que el TCZ atenúa la respuesta de fase aguda, la perforación intestinal no necesariamente causa una elevación significativa de la proteína C reactiva (PCR) y puede pasar desapercibida inicialmente en pacientes sedados y ventilados. El reporte de un solo caso, debe llamar la atención, porque la reacción adversa de perforación intestinal ha sido descrita con TCZ cuando se usa en artritis reumatoidea, la arteritis de células gigantes, aunque la frecuencia es muy baja.

Mujovic et al. describieron un caso de hepatotoxicidad inducida por TCZ, en un varón de 52 años, quien al día siguiente de ser administrado, elevó en 40 veces los niveles de transaminasas séricas [aspartato aminotransferasa: 1076 UI / L y alanina aminotransferasa: 1541 UI / L]. En pacientes no COVID-19, se ha reportado elevación de transaminasas leve a moderada inducida por TCZ, pero la hepatotoxicidad es muy rara.

Morrison et al. han descrito dos casos de hipertrigliceridemia aguda en pacientes con COVID - 19 tratado con TCZ. El primero fue de un varón de 65 años ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos con insuficiencia respiratoria y síndrome de estrés respiratorio del adulto (SDRA); quien, posteriormente a la administración de del medicamento, presentó altos niveles séricos de triglicéridos [1196 mg / dL] y los biomarcadores para pancreatitis aguda [amilasa: 309 UI / L, lipasa: 104 UI / L] aumentaron significativamente. El segundo fue un varón de 43 años admitido a la UCI con insuficiencia respiratoria y SDRA. El probable mecanismo de la hipertrigliceridemia aguda inducida por TCZ sería por inhibición del receptor unido a la membrana de la [interleukina 6] IL-6 soluble que puede aumentar los niveles de TG al interferir con estas vías metabólicas. IL-6 tiene acciones tanto inmunomoduladoras como metabólicas; las elevaciones agudas movilizan el ácido graso libre a través de los adipocitos y, además, estimula la absorción de glucosa y ácido graso libre por el músculo esquelético del suero.

Se ha recomendado estar alerta sobre estas RAM de TCZ, en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS Vigibase [Vigiaccess] (<http://www.vigiaccess.org/>).

#### Lecturas recomendadas:

- Gonzalez Guardiola P, et al. Perforación intestinal en paciente COVID-19 en tratamiento con tocilizumab y corticoides. A propósito de un caso. *Cir Esp*. 2020.
- Monemi S, et al. Incidence of Gastrointestinal Perforations in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tocilizumab from Clinical Trial, Postmarketing, and Real-World Data Sources. *Rheumatol Ther*. 2016;3(2):337-352.
- Vikse J, Henry BM. Tocilizumab in COVID-19: Beware the risk of intestinal perforation [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;106009.
- Lin L, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020. [Extraído 28 de junio de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>.
- Muhović D, et al. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver Int*. 2020;00:1-5.
- Australian Government Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Medicines Safety Update. Update - Tocilizumab and hepatotoxicity, 2019. [Extraído 29 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/update-tocilizumab-and-hepatotoxicity>
- Morrison AR, et al. Acute hypertriglyceridemia in patients with COVID-19 receiving tocilizumab [published online ahead of print, 2020 Apr 21].
- Glund S, et al. Role of interleukin-6 signaling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol*. 2008;192(1):37-48.

# Seguridad de Remdesivir como opción terapéutica contra el SARS-COV-2



Imagen: <https://www.razon.com.mx/>

Remdesivir se desarrolló originalmente para combatir el ébola; funciona inhibiendo la ARN polimerasa dependiente de ARN. Dado que el objetivo es similar, tanto los experimentos in vitro como in vivo mostraron que puede inhibir los coronavirus que causan SARS-CoV y MERS-CoV. El primer paciente con SARS-CoV-2 [COVID-19] de Washington, EE. UU., recibió remdesivir cuando su condición empeoró y el reporte del caso sugiere que mejoró; otro de California, en etapa tardía, también sobrevivió al recibir este fármaco. Los reportes de casos, por sí solos, no pueden probar que es seguro y eficaz y, por lo tanto, diferentes ensayos clínicos están en marcha. Dado que se tolera bien, es posible que funcione si se administra en dosis altas, sin causar una toxicidad significativa <sup>[1]</sup>.

Remdesivir, análogo de nucleótidos de adenosina con actividad antiviral de amplio espectro, ha demostrado que mejora la función pulmonar y reduce las cargas virales pulmonares en ratones infectados con MERS-CoV. Un estudio in vitro reciente indicó que este medicamento inhibió de manera potente el SARS-CoV-2 en células Vero E6. Actualmente, se realizan varios ensayos controlados y aleatorizados para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con SARS-CoV-2 [COVID-19] <sup>[2]</sup>.

Wang et al. publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en diez hospitales en Hubei, China. Los pacientes fueron adultos  $\geq 18$  años ingresados en el hospital con infección por SARS-CoV-2. Fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a remdesivir intravenoso [200 mg en el día 1 seguido de 100 mg en los días 2 a 10 en infusiones diarias únicas] o el mismo volumen de infusiones de placebo durante 10 días y se les permitió el uso concomitante de lopinavir-ritonavir, interferones y corticosteroides. Se reclutó a 237 pacientes y se les asignó al azar a un grupo de tratamiento [remdesivir o placebo]. Se reportaron eventos adversos en 102 [66%] de 155 en el grupo remdesivir y 50 [64%] de 78 en el grupo control. Los eventos adversos más frecuentes, en el primero, fueron estreñimiento, hipoalbuminemia, hipocalemia, anemia, trombocitopenia y aumento de la bilirrubina total; se reportaron 28 [18%] eventos adversos graves en este grupo y 20 [26%] en el de control. Más pacientes en el grupo de estudio que en el de placebo descontinuaron el fármaco debido a eventos adversos o eventos adversos graves -18 [12%]- frente a cuatro [5%] en el de placebo, de los cuales siete [5%] -en el grupo remdesivir- se debieron a insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda <sup>[3]</sup>.

## Lecturas recomendadas:

- [1]. Kumar S, et al. Repurposing Antiviral Protease Inhibitors Using Extracellular Vesicles for Potential Therapy of COVID-19. Viruses. 26 de abril 2020;12(5).
- [2]. Lu C-C, et al. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. J Chin Med Assoc. Junio 2020; 83(6):534-6.
- [3]. Wang Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 16 de mayo 2020; 395(10236):1569-78.

## Advertencia especial sobre riesgo para la salud mental con el uso de Montelukast.

En marzo del 2020, la autoridad sanitaria estadounidense, la FDA, anunció que está fortaleciendo las advertencias relacionadas a los graves cambios en el estado de ánimo con el uso de montelukast, medicamento indicado en el tratamiento del asma y la alergia.



Imagen: <https://www.clikisalud.net>

El inserto del medicamento ya contempla advertencias sobre los efectos secundarios en la salud mental, incluidos los pensamientos o acciones suicidas; sin embargo, muchos profesionales de la salud y pacientes no son del todo conscientes de este riesgo. Por ello, la FDA determinó la necesidad de incluir de manera obligatoria esta advertencia, en el envase del producto, en un recuadro notorio.

Debido al riesgo de efectos secundarios para la salud mental, los beneficios de montelukast pueden no ser mayores que los riesgos en algunos pacientes, particularmente cuando los síntomas de la enfermedad pueden ser leves y tratados adecuadamente con otros fármacos. En el caso de la rinitis alérgica, debe reservarse para aquellos que no reciben un tratamiento eficaz o no pueden tolerar otros medicamentos; para los pacientes con asma, los profesionales de la salud deben considerar los aspectos favorables o no de los efectos secundarios en la salud mental antes de recetarlos.

En otras palabras, se deben considerar los riesgos y beneficios de montelukast al decidir recetar o continuar con el medicamento. Asesorar a todos los pacientes que reciben este fármaco sobre los efectos secundarios, aconsejar que lo suspendan y que se comuniquen de inmediato si desarrollan cualquier síntoma relacionado con la salud mental <sup>[1]</sup>.

En el 2016, Perona et al. publicaron un estudio que tuvo como objetivo analizar informes espontáneos de eventos psiquiátricos en niños y adolescentes, en el mundo, tratados con montelukast. Realizaron un análisis retrospectivo de los reportes registrados hasta el 1 de enero de 2015 en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud [OMS], en la que montelukast se asoció con "trastornos psiquiátricos". Concluyeron que los trastornos neuropsiquiátricos, como efectos secundarios de montelukast, se reportaron con mayor frecuencia en niños que en adultos. El comportamiento suicida y el suicidio consumado parecen reportarse, en la práctica, con más frecuencia de lo que anteriormente se pensaba <sup>[2]</sup>.

Asimismo, en el 2013, Marchand et al. publicaron un estudio cuyo objetivo fue hacer un balance de los eventos adversos relacionados con montelukast reportados en Francia. Analizaron los casos de trastornos psiquiátricos reportados a los centros regionales de farmacovigilancia y los datos de la literatura. Los eventos adversos psiquiátricos representan el 20% de todos los reportados, especialmente trastornos del sueño y del comportamiento, así como depresión. Este riesgo también se encuentra en las bases de datos de farmacovigilancia en otros países, especialmente en norteamericana, que registró un número significativo de casos de ideación suicida, intentos de suicidio y suicidios. La gravedad potencial de estos sucesos lleva a los médicos a buscar la existencia de trastornos psiquiátricos antes de recetar el medicamento y a controlar cuidadosamente su aparición durante el tratamiento <sup>[3]</sup>.

### Lecturas recomendadas:

- [1]. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast [Singulair], advises restricting use for allergic rhinitis [Internet]. FDA. FDA; 2020. [Extraído 28 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
- [2]. Aldea Perona A, et al. Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the VigiBase®. Drug Saf. enero de 2016;39(1):69-78.
- [3]. Marchand M-S, et al. Association française des centres régionaux de pharmacovigilance. [Psychiatric disorders associated with montelukast: data from the National Pharmacovigilance Database]. Arch Pediatr. marzo de 2013;20(3):269-73.