



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Resolución Decanal

N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

Segurimed

Octubre - Diciembre de 2020

Volumen 5 | Número 4

Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en
idimedicinausmp

Editorial

La pandemia ha planteado nuevos retos al mundo y, específicamente, a la ciencia médica; uno de ellos es revisar la seguridad de los medicamentos prescritos en la farmacoterapia durante la infección por SARS-COV-2. En el presente número de nuestro boletín Segurimed, se revisa la seguridad de ibuprofeno, hipertrigliceridemia aguda inducida por tocilizumab y la hepatotoxicidad asociada a remdesivir en pacientes con COVID-19.



Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación

Seguridad del ibuprofeno en infección por COVID-19



Imagen: <https://www.paho.org>

En noviembre de 2020, Kragholm et al. ^[1] de la Aalborg University Hospital, Dinamarca, publicaron una investigación donde no encontraron asociación entre el uso de ibuprofeno y la severidad de la infección por SARS-CoV-2, con este estudio y otros que se detallarán, en líneas siguientes, se considera segura su utilización para estos síntomas. La controversia se inició en marzo de 2020, a raíz de un artículo ^[2] donde se presentaba la hipótesis -basada en estudios en animales- de que el fármaco podría incrementar la severidad de esta enfermedad; la OMS inmediatamente publicó una advertencia contra el uso de los AINE ^[3]. Sin embargo, en abril, tuvo que retractarse ^[4], porque después de una revisión sistemática, que realizaron sus expertos, no se encontró evidencia de eventos adversos graves, utilización aguda de atención médica, supervivencia a largo plazo o calidad de vida en pacientes con COVID-19 como resultado del uso de antiinflamatorios no esteroides, entre ellos el ibuprofeno. El estudio de Kragholm et al. señala que su utilización es segura, en adultos, en dosis de 200 a 800mg y cuando se emplea antes o durante el diagnóstico ^[1].

Esba et al., en octubre de 2020, publicaron otro estudio, donde tampoco encontraron relación entre el uso de ibuprofeno con severidad [necesidad de hospitalización o estancia hospitalaria prolongada] y mortalidad por infección por SARS-CoV-2. Rinott et al. de la Faculty of Health Sciences, Israel, estudiaron su efecto una semana antes del diagnóstico de COVID-19 y, al igual que en las investigaciones descritas, su uso no se asoció con mortalidad o severidad [definida como necesidad de asistencia respiratoria, incluida la administración de oxígeno y la ventilación mecánica], comparado con paracetamol o no utilización de ningún antipirético.

En un verdadero vuelco de la hipótesis con la que se inició la controversia, actualmente se plantea la posibilidad de que este medicamento, potencialmente, podría tener efecto protector en la infección por SARS-CoV-2 e incluso afectar indirectamente a la escisión de la angiotensin-converting enzyme 2 (ECA2, receptor que facilita el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula huésped) de la membrana celular, que limita así la infectividad viral, dado que la forma circulante de ACE2 carece del ancla de membrana que se utiliza como punto de entrada celular ⁽⁷⁾. Por lo tanto, es necesaria la realización de más investigaciones con el objetivo de obtener evidencia y adicionar al ibuprofeno como un fármaco contra este virus.

Con las evidencias señaladas, el consenso de organismos como OMS, FDA y Agencia de Medicamentos Europea, consideran que su uso, para los síntomas de fiebre y mialgias, es seguro.

Referencias bibliográficas:

- [1] Kragholm K, et al. Association Between Prescribed Ibuprofen and Severe COVID-19 Infection: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *Clin Transl Sci.* 2020 Nov;13(6):1103-1107. doi: 10.1111/cts.12904. Epub 2020 Oct 21. PMID: 32970921; PMCID: PMC7537121.
- [2] Fang L, et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e54]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
- [3] Health Science Alert Website. 2020. Disponible en: <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-takingibuprofen-for-covid-19-symptoms>.
- [4] WHO. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. [April, 2020] Disponible en: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19). Citado el 25 enero 2021
- [5] Abu Esba LC, et al. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2020 Nov 2:1-16. doi: 10.1007/s40121-020-00363-w. Epub ahead of print. PMID: 33135113; PMCID: PMC7604230.
- [6] Rinott E, et al. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Sep;26(9):1259.e5-1259.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.003. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32535147; PMCID: PMC7289730.
- [7] Smart L, et al. A narrative review of the potential pharmacological influence and safety of ibuprofen on coronavirus disease 19 (COVID-19), ACE2, and the immune system: a dichotomy of expectation and reality. *Inflammopharmacology.* 2020 Oct;28(5):1141-1152. doi: 10.1007/s10787-020-00745-z. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32797326; PMCID: PMC7427497.

Hipertrigliceridemia aguda inducida por tocilizumab en pacientes con COVID-19



Imagen: <https://www.elhospital.com>

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo contra el receptor de IL-6 que actualmente forma parte de la terapia de COVID-19. La mortalidad asociada a la pandemia ha obligado a usar medicamentos de manera compasiva, con el objetivo de disminuir la letalidad de la infección por SARS-Cov-2, los aspectos de seguridad de cada uno de estos fármacos se van describiendo conforme avanzan los estudios de farmacovigilancia. En septiembre y noviembre de 2020, en Japón y en EE. UU., respectivamente ^[1,2], se ha reportado hipertrigliceridemia aguda inducida por tocilizumab en pacientes con esta enfermedad.

Morrison et al. ^[1] describen dos casos, el primero es un paciente de 65 años ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por síndrome de distress respiratorio del adulto, se le administró TCZ en el día 9 porque se encontraron marcadores inflamatorios elevados, fiebre e insuficiencia respiratoria; en el día 11, presentó triglicéridos séricos 1196mg/dL y los marcadores de pancreatitis aguda estuvieron elevados [amilasa 309 IU/L, lipasa: 104 IU/L]. El segundo caso fue un varón de 43 años también ingresado a la UCI por insuficiencia respiratoria, al cual se le administró TCZ en el día 13, en el día 16 presentó triglicéridos séricos 1436mg/dL, amilasa 47 IU/L, lipasa: 58 IU/L.

Nakamura et al. ^[2] describen el caso de un paciente de 45 años, sin comorbilidades, que fue ingresado a la UCI y se le administró, en terapia compasiva, TCZ con un nivel basal de triglicéridos de 185mg/dL y al segundo día de tratamiento se elevó a 1763mg/dL, simultáneamente se elevaron los niveles de amilasa sérica; se le administró fenofibrato remitiendo la hipertrigliceridemia; fue dado de alta el día 38.

En relación con la seguridad de TCZ en COVID-19, Gatti et al. publicaron, en julio de 2020, un estudio que tenía como fuente el FDA Adverse Event Reporting System y seguía la metodología del análisis de desproporcionalidad; encontraron 151 casos de pancreatitis aguda [reporting odds ratios: 1.41] asociada con el uso de TCZ.

En la fisiopatología del Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SRIS], las citocinas proinflamatorias, incluida la IL-6, inducen la lipólisis del tejido graso y la síntesis de ácidos grasos hepáticos, lo que resulta en un aumento de los niveles de triglicéridos. La hipótesis del probable mecanismo de la hipertrigliceridemia aguda inducida por tocilizumab es que la inhibición del aclaramiento de IL-6, mediado por TCZ, produciría aumento de sus niveles en suero, que a su vez puede aumentar la producción de triglicéridos.

Se sabía que TCZ, administrado en forma crónica en el tratamiento de la artritis reumatoidea, puede causar hipertrigliceridemia leve^[3]; sin embargo, la importancia de estos hallazgos es que en pacientes con COVID-19, es aguda; y, con niveles séricos elevados, potencialmente, se incrementaría el riesgo de pancreatitis aguda.

Referencias bibliográficas:

- [1] Nakamura H, Miyagi K, Otsuki M, Higure Y, Nishiyama N, Kinjo T, Nakamatsu M, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. Acute Hypertriglyceridaemia Caused by Tocilizumab in a Patient with Severe COVID-19. *Intern Med.* 2020 Nov 15;59(22):2945-2949. [25 January 2021] doi: 10.2169/internalmedicine.5244-20. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32963155; PMCID: PMC7725631.
- [2] Morrison AR, Johnson JM, Ramesh M, Bradley P, Jennings J, Smith ZR. Acute hypertriglyceridemia in patients with COVID-19 receiving tocilizumab. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):1791-1792. doi: 10.1002/jmv.25907. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32314799; PMCID: PMC7264729.
- [3] Cacciapaglia F, Anelli MG, Rinaldi A, et al. Lipids and atherogenic indices fluctuation in rheumatoid arthritis patients on longterm tocilizumab treatment. *Mediators Inflamm* 2018
- [4] Gatti M, Fusaroli M, Caraceni P, Poluzzi E, De Ponti F, Raschi E. Serious adverse events with tocilizumab: Pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Jul 8. doi: 10.1111/bcp.14459. Epub ahead of print. PMID: 32639062.

Hepatotoxicidad inducida por remdesivir en pacientes con COVID-19.

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.



Remdesivir, profármaco análogo del nucleósido adenosina, ha sido reconocido recientemente como un antiviral prometedor con capacidad para inhibir la infección y replicación del SARS-CoV y MERS-CoV. En un reporte sobre el primer caso de COVID-19, en los Estados Unidos, su administración resultó en una disminución de la carga viral en muestras nasos y orofaríngeas; además, la condición clínica del paciente mejoró ^[1].

Remdesivir, en su forma de trifosfato, es un análogo del nucleótido adenosina que compite preferentemente por el ATP viral y se incorpora como falso nucleósido a la nueva cadena del ARN viral que conduce a una interrupción prematura de la síntesis del ARN y de la replicación viral, por ello también se le considera un inhibidor de la ARN-polimerasa viral ARN-dirigida [RpRd] ^[2]. Parece evidente la elevada capacidad del medicamento para inhibir de forma directa y eficiente la replicación del ARN de la inmensa mayoría de coronavirus que incluye, muy probablemente, el COVID-19 ^[3]. Estudios en animales demostraron que este antiviral reduce de forma significativa la replicación y la carga viral, disminuye el daño pulmonar; este resultado es mejor que el obtenido con lopinavir/ritonavir combinado con IFN-beta en ratones infectados por el MERS-CoV ^[4].

Respecto a la seguridad del fármaco, recientemente, Li et al. ^[5] publicaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre la hepatotoxicidad inducida por remdesivir en pacientes con COVID-19 [confirmado por laboratorio].

Incluyeron estudios observacionales y ensayos clínicos donde lo utilizaron, durante 5 o 10 días, en estos pacientes y en aquellos con neumonía [confirmada radiológicamente]. Se incluyeron a 1697 de más de 18 años. La tasa de incidencia combinada para la elevación de la bilirrubina fue de 4%; la de elevación de bilirrubina de grado 3 o 4, de 1%. No hubo diferencias significativas -en el cambio de bilirrubina- entre el grupo de remdesivir y el de placebo. La tasa de elevación de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa fue del 4% y 3%, respectivamente.

No hubo diferencias significativas en el cambio de aspartato aminotransferasa entre el grupo de remdesivir y el de placebo. La tasa combinada de hipoalbuminemia fue del 13%. No se reportó insuficiencia hepática aguda en todos los estudios incluidos. Las tasas de hepatotoxicidad, que llevaron a la interrupción del fármaco, fueron del 1%. Los autores concluyeron que la incidencia de hepatotoxicidad de remdesivir no es alta como divulgaron estudios previos que fueron -en su mayoría- transitorios y tolerables durante el tratamiento. La elevación de las enzimas hepáticas podría estar asociada con una lesión subyacente relacionada con COVID-19. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar la seguridad del fármaco.

Referencias bibliográficas:

- [1] Holshue ML, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 05 de marzo de 2020;382(10):929-36. fff
- [2] Sheahan TP, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 28 de junio de 2017;9(396).
- [3] Gordon CJ, et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 24 de febrero de 2020;
- [4] Yao T-T, et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 27 de febrero de 2020;
- [5] Li Y, et al. S1027 Hepatotoxicity of Remdesivir for COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. Octubre de 2020;115:S523.