

## TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS CON BENEFICIO CLÍNICO POTENCIAL EN COVID 19 (SARS-CoV 2)

COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options

Erin K. McCreary, PharmD, BCPS, BCIDP1,# and Jason M. Pogue, PharmD, BCPS, BCIDP2 on behalf of the Society of Infectious Diseases Pharmacists USA

1. Department of Pharmacy, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA 2. Department of Clinical Pharmacy, University of Michigan College of Pharmacy, Ann Arbor, MI,

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of Infectious Diseases Society of America. USA

### Remdesivir (GS-5734):

Profármaco mono fosforamidado en investigación. Desarrollado Gilead Sciences, Inc. en respuesta al brote de ébola en África Occidental entre 2014 y 2016. Muestra una potente actividad in vitro contra SARS-CoV-2 y ha demostrado una actividad similar contra otros coronavirus zoonóticos SARS-CoV-1, MERS-CoV. 3-6. Por ser altamente selectivo para las polimerasas virales, se espera que tenga una baja toxicidad humana.

Sheahan y sus colegas demostraron un amplio índice terapéutico para remdesivir en un modelo de célula epitelial de las vías respiratorias humanas. También muestra una alta barrera genética a la resistencia en coronavirus y tiene una larga vida media intracelular que permite una dosificación diaria.

La dosis para el tratamiento de COVID-19 es 200mg IV lenta (30-60 minutos) y después 100mg IV diarios durante un máximo 10 días. Los resultados que obtuvieron en 2018 con el Ébola en República del Congo obtenidos mostraron una disminución de las lesiones pulmonares pérdida de peso, la hemorragia pulmonar y las puntuaciones de lesiones pulmonares. Se propone como tratamiento temprano para COVID 19 mostraron que el remdesivir profiláctico disminuyó la replicación y la enfermedad del MERS-CoV.

Un primer informe de un paciente tratado con remdesivir con COVID-19 en los Estados Unidos (hombre de 35 años) que recibió tratamiento el día 7 del hospital (día de enfermedad 11) debido al desarrollo de neumonía y fiebres persistentes. Mostró mejoría clínica y negatividad de hisopo orofaríngeo en el día 8 del hospital, aunque el

hisopo nasofaríngeo siguió siendo positivo. No se notificaron acontecimientos adversos para remdesivir en el paciente, lo que es consistente con los informes de casos anteriores de uso en otros virus. Entre los primeros 12 pacientes confirmados por los CDC que tenían COVID-19 en los Estados Unidos, 3 fueron tratados con remdesivir a través de protocolo de uso compasivo. Todos los pacientes se están recuperando, pero los autores no pudieron evaluar la eficacia o seguridad de remdesivir por falta de prueba piloto y el uso concomitante de corticoesteroides en un paciente.

Las instituciones deben explorar la inclusión de ensayos clínicos o el uso compasivo de remdesivir para pacientes de moderado a grave. La evidencia clínica emergente y los datos in vitro disponibles sugieren que remdesivir es un agente prometedor para el tratamiento de COVID-19.

### Cloroquina e hidroxicloroquina

Cloroquina es un agente antipalúdico con actividades antiinflamatorias e inmuno moduladoras, y lo han incluido como una opción terapéutica potencial para el manejo de COVID-19. A principios de febrero se demostró una potente actividad in vitro de cloroquina contra el SARS-CoV-2. Esto ya era conocido cuando se utilizó contra SARS-CoV-1 y MERS-CoV en varias líneas celulares.

Este hallazgo apoya el uso clínico de cloroquina, a una dosis de 500 mg por vía oral dos veces al día (China durante el brote). La dosis aún no es clara ya que no hay resultados concluyentes. Gao y cols. "hasta ahora, los resultados de más de 100 pacientes han demostrado que el fosfato de cloroquina es superior al tratamiento de control para inhibir la exacerbación de la neumonía, mejorar los hallazgos de imágenes pulmonares, promover un virus negativo conversión, y acortar el curso de la enfermedad. No se observaron reacciones adversas graves al fosfato de cloroquina".

En Estados Unidos, el problema por su suministro y la conocida toxicidad cardiovascular han limitado su uso.

Hidroxicloroquina que difiere de la cloroquina por un grupo hidroxilo, ha despertado interés. Se tolera mejor a largo plazo en trastornos reumatológicos.

Un estudio aceptado para su publicación el 01 de abril de 2020 muestran que la cloroquina tiene una potencia cinco veces mayor que hidroxiclороquina. Los estudios mostraron que la hidroxiclороquina es mejor que la cloroquina en el tratamiento contra SARS-CoV-2

Se demostró que la hidroxiclороquina fue superior al estándar de atención en la erradicación del SARS-CoV-2 de la nasofaringe. En 6 pacientes que recibieron azitromicina "para prevenir la superinfección bacteriana", se vio que la erradicación viral era numéricamente superior en este subgrupo (6/6, 100%) en comparación con aquellos que recibieron hidroxiclороquina sola (8/14, 57%). Los autores concluyeron que la azitromicina "disminuyó" la carga viral SARSCoV-2 lograda por la hidroxiclороquina.

Se recomienda prescribir la hidroxiclороquina de acuerdo con los datos mencionados, considerando los efectos secundarios.

### **Lopinavir/ritonavir (LPV/r)**

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y administrado en combinación de dosis fijas con ritonavir, parece bloquear la proteasa principal del SARS-CoV-1, inhibiendo la replicación viral.

Se demostró la actividad antiviral de lopinavir contra SAR SS-CoV-1 V. Un modelo de primate mostró mejoría clínica y patológica después del tratamiento LPV/r.

Un ensayo controlado aleatorizado de LPV/r y el interferón recombinante-1b frente a placebo se propuso para pacientes con MERS-CoV, lo que podría ayudar a aclarar la aparente discrepancia entre los modelos in vitro y animales

**Nitazoxanide** ha demostrado una potente actividad in vitro contra SARS CoV-2, lo cual es coherente con los valores de EC50 para nitazoxanida y su metabolito activo, el tizoxanida. Muestra una amplia actividad antiviral in vitro contra la gripe, el virus respiratorio sincitial, la parainfluenza, el rotavirus y el norovirus, entre otros, además de los coronavirus. Se cree que esta actividad antiviral de amplio espectro se debe al hecho de que el mecanismo de acción se basa en la interferencia con las vías reguladas por el huésped implicadas en la replicación viral en lugar de las vías específicas del virus.

Un estudio fase 2b/3 para el manejo ambulatorio de la gripe, mostró que una dosis de 600 mg por vía oral BID de nitazoxanida se asoció con una mejora de 1 día en el tiempo hasta la resolución de los síntomas en comparación con placebo.

Si bien la actividad in vitro de nitazoxanida contra el SARS CoV-2 es alentadora, es evidente que se necesitan más datos para determinar su papel en el manejo del COVID-19.

### **TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN ESTUDIO**

**Tocilizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe los receptores de interleucina-6 (IL-6) ligada a la membrana y soluble. La IL-6, secretada por monocitos y macrófagos, es uno de los principales impulsores de la respuesta inmunológica y los síntomas en pacientes con síndrome de liberación de citoquinas (SCR). Fue aprobada por FDA en 2010 para el tratamiento de la artritis reumatoide, ha mostrado ser efectivo en pacientes con SRI.

COVID-19 incrementa el estado hiperinflamatorio y tormentas de citoquinas, incluyendo IL-6 elevado, lo que se ha asociado al aumento de la mortalidad en pacientes en China. Una serie de casos registrados (no revisados por pares) de 21 pacientes tratados con tocilizumab entre febrero del 5 al 14 de febrero de 2020 en China reportan un éxito notable, incluida la resolución rápida de la fiebre y la proteína C reactiva, disminución de requerimientos de oxígeno y la resolución de opacidades pulmonares por tomografía computarizada.

La inmunoterapia con tocilizumab se ubica como una opción de tratamiento para casos graves o críticos de COVID-19 con IL-6 elevado. La dosis recomendada es de 4-8 mg/kg o 400mg de dosis estándar IV una vez, con la opción de repetir una dosis en 12 horas (no exceder una dosis total de 800mg). Hay dos ensayos en curso en China que evalúan la seguridad y eficacia de tocilizumab para pacientes con neumonía COVID-19, pero ninguno registrado en los Estados Unidos. Es imperativo seguir los resultados a largo plazo en estos pacientes para evaluar el riesgo frente al beneficio de tocilizumab.

**Corticosteroides** Al igual que otras infecciones graves del tracto respiratorio, existe un interés significativo y controversial en torno al uso de los corticoesteroides para el manejo de la neumonía

grave debido a los coronavirus. El beneficio potencial de estos agentes para eliminar la cascada inflamatoria que se observa en la enfermedad grave se debe valorar con mucho cuidado por su asociación con infecciones secundarias, eventos adversos y otras complicaciones de la terapia con corticoesteroides. Aún no se puede evaluar el papel de los corticoesteroides como adyuvante para el coronavirus grave (SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2). Hasta ahora, los pacientes que reciben corticoesteroides presentan una mayor gravedad de la enfermedad, son más propensos a requerir intervenciones invasivas y son propensos a requerir cuidados intensivos. Por esto, cualesquiera decisiones terapéuticas basadas en la literatura para el uso de corticoesteroides debe tomar en cuenta estas consideraciones. Múltiples análisis no muestran impacto en los resultados. Un estudio refiere disminución de la mortalidad en pacientes en estado crítico, y otros han documentado peores resultados para los que reciben esteroides. Otro estudio mostró reducción de la mortalidad de 90 días en pacientes que reciben corticoesteroides (aOR 0,75 (0,52 – 1,07)) después de tener en cuenta las diferencias entre los grupos en un modelo de regresión que representa las exposiciones variables en el tiempo. Por último, la evidencia reciente en SARS-CoV-2 sugiere una disminución de la mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SAR) y el uso de corticoesteroides.

En la Guía de Diagnóstico y Tratamiento COVID-19 de la Comisión Nacional de Salud de la República Popular china, los autores afirman "Basado en dificultad respiratoria e imágenes torácicas, puede considerar glucocorticoides que es equivalente a metilprednisolona 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días o menos. Tenga en cuenta que el glucocorticoide en dosis grandes suprime el sistema inmunitario y podría retrasar el aclaramiento del SARS-CoV-2."

## **TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DONDE LOS RIESGOS SUPERAN LOS BENEFICIOS**

**Ribavirina +/- interferón** La ribavirina, un análogo de la guanosina que disminuye la síntesis de ARN, fue aprobado por primera vez en la década de 1980 y se ha utilizado clínicamente para el virus respiratorio sincitial, fiebre hemorrágica viral, y en combinación con interferón para la hepatitis C. Se evaluó contra SARS-CoV-1 en 2003 combinado con corticoesteroides y/o interferón en ausencia de

otras opciones de tratamiento. Sin embargo, los resultados fueron pobres o mal definidos. Las dosis necesarias para la actividad antiviral contra el SARS de 1,2 gr y 2,4 gr por vía oral cada 8 horas, se asoció con toxicidad excesiva para los pacientes. In vitro la ribavirina frente al SARS-CoV-2 es 100 veces menos potente que remdesivir. La OMS no considera a la Ribavirina con beneficio clínico potencial en SARS-CoV-2 por falta de eficacia in vitro, perfil de toxicidad y malos resultados

**Los interferones** fueron efectivos contra el MERS-CoV. Sin embargo, tiene alta toxicidad como las citopenias graves, hepatotoxicidad (incluida la mortalidad), acontecimientos neuropsiquiátricos y el riesgo de desarrollar isquemia o infección mortal, especialmente cuando se combina con ribavirina. A pesar de esto, las directrices chinas recomiendan ribavirina 500 mg IV 2-3 veces al día en combinación con lopinavir/ritonavir o INF- $\alpha$  inhalado (5 millones de unidades nebulizadas dos veces al día) como una de las opciones de "tratamiento estándar" para COVID-19. En varios ensayos clínicos se están estudiando varias combinaciones de ribavirina, interferón y otros agentes antivirales.

Basándose en la mala actividad in vitro, la ausencia de estudios en animales o humanos que apoyen su uso y un perfil de toxicidad significativo, recomendamos **evitar** el uso de ribavirina en pacientes con COVID-19 en este momento. Aunque los interferones pueden ser útiles como cuidados complementarios, representan un riesgo significativo para los pacientes en estado crítico, y en ausencia de datos de apoyo tampoco se pueden recomendar actualmente

## **Oseltamivir y baloxavir**

Dada su actividad antiviral contra la gripe, se ha prestado una atención considerable al oseltamivir y, en menor medida, a baloxavir, como posibles opciones de tratamiento para COVID-19. Se utilizó el oseltamivir por desconocimiento del patógeno causante en el momento del tratamiento y el deseo de tratar empíricamente la gripe. Los autores no sugieren el uso de oseltamivir para COVID-19 en esa publicación, y no hay datos que sugieran actividad in vitro de oseltamivir contra SARS-CoV-2.

Del mismo modo, sin mecanismo definido ni datos in vitro, se ha demostrado que baloxavir tiene actividad contra el SARS-CoV-2 u otros coronavirus. Por lo tanto, estos agentes deben evitarse en COVID-19, una vez que se haya descartado la gripe

## **BAJO INVESTIGACION PARA SARS-CoV-2**

Agentes en fase de estudio o considerados teóricamente para el manejo de pacientes infectados por SARS-CoV-2. En este momento no se puede hacer ninguna recomendación para cualquiera de estos agentes.

**Anakinra Interleukin-1 (IL-1)** antagonista del receptor que hipotéticamente sofoca las tormentas de citoquinas. Actualmente no hay datos para su uso como terapia adjunta para COVID-19. No hay ensayos clínicos registrados en China o Estados Unidos.

**Arbidol (Umifenovir)** Antiviral utilizado en Rusia y China para la gripe. Ensayos clínicos chinos utilizan 200mg VO tres veces al día durante no más de 10 días para COVID-19, afirman que mostró potente actividad in vitro. Actualmente no existen datos clínicos ni está disponible en Estados Unidos.

**Baricitinib** de la familia A Janus quinasa (JAK), sugerido como tratamiento COVID-19 a partir de inteligencia artificial. Sin registros

**Bevacizumab** Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que previene la asociación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con receptores endoteliales Flt-1 y KDR aprobados para múltiples cánceres en los Estados Unidos. Evaluado en un ensayo clínico en China para COVID-19, no existen datos en este momento para apoyar el uso.

**Brilacidin** Un péptido de defensa huésped mimético. La compañía anunció recientemente que comenzará a probar la molécula contra el SARS-CoV-2 a partir de la semana del 16 de marzo de 2020.

**Plasma de convaleciente** se ha utilizado previamente para SARS-CoV-1, síndrome respiratorio de Oriente Medio, Ébola y gripe H1N1 con éxito. La seguridad y eficacia de la transfusión plasmática convaleciente en pacientes infectados por SARS-CoV-2 no se ha establecido y no existen protocolos actualmente en los Estados Unidos. Se están desarrollando protocolos en el Hospital Universitario Johns Hopkins.

**Darunavir/cobicistat** inhibidor de la proteasa VIH-1 actualmente se está evaluando en un ensayo

clínico, pero no existen datos in vitro o humanos para apoyar el uso en este momento.

**Disulfiram** Derivado del Thiuram que bloquea la oxidación del alcohol. Capacidad demostrada para inhibir competitivamente las proteasas similares a la papaína del SARS. No existen datos clínicos ni datos in vitro o clínicos para COVID-19.

**Eculizumab** Anticuerpo IgG monoclonal humanizado que se une para complementar la proteína C5 y previene la formación de complejo de ataque de membrana (MAC). No existen datos en este momento para apoyar el uso.

**Favipiravir** inhibidor de la polimerasa de ARN dependiente del ARN con actividad antiviral de amplio espectro, demostró un alto EC50 (disminución de la potencia) contra el SARS-CoV-2, y fue eficaz para proteger a los ratones contra el virus del Ébola a pesar de valores similares altos de EC50

**Galidesivir** Inhibidor del ARN polimerasa nucleósido se ha notificado que posee un amplio espectro de actividad antiviral. Previamente ha sido evaluado para el ébola y otras infecciones por virus de la fiebre hemorrágica.

**Griffithsin Algae** derivado de la lecitina y potente agente inhibidor del VIH, demostró actividad in vitro contra SARS-COV-1

**IVIG** El beneficio en pacientes con COVID-19 no está claro.

**Nelfinavir** Inhibidor de la proteasa VIH-1, podría estar activo contra el SARS-CoV-2 sobre la base de una publicación preimpresa que utilizó el modelado homológico. No existen datos clínicos

**Niclosamida** Fármaco antihelmíntico con eficacia in vitro contra SARS-COV-1. Sin embargo, su baja absorción oral y biodisponibilidad en voluntarios sanos, limita su actividad como tratamiento antiviral.

**REGN3048** Anticuerpo monoclonal humano se une a la proteína S de MERS-COV. Actualmente en fase 1 ensayo en voluntarios sanos.

**Sarilumab** IL-6 antagonista del receptor aprobado por la FDA para la artritis reumatoide. Hay un ensayo en Estados Unidos (Nueva York) para pacientes con enfermedad grave DE COVID-19

**Sofosbuvir** Antiviral utilizado para tratar la hepatitis C, demostró actividad in vitro contra SARS-COV-1

**TZLS-501** Un nuevo receptor de anti-interleukina 6. Se anunció que se está avanzando con el desarrollo clínico para el uso en pacientes con COVID-19 y la producción excesiva de IL-6.

**Vitamina C** Hay un ensayo clínico en curso de 12g IV BID de Vitamina C en China para el tratamiento de COVID-19. No se recomienda su uso actual.

**XueBiJing** Formula para infusión de extracto de hierbas chinas administrada 100 ml IV dos veces al día, sugerida como un tratamiento "a considerar" para casos graves y críticos (Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China). Diagnóstico COVID-19 y Guía de Tratamiento, 7a Edición. Se ha reportado una menor mortalidad en pacientes con neumonía adquirida grave en la comunidad China.

## CONCLUSIONES

Las estrategias de gestión adecuadas para los pacientes con COVID-19 son un desafío terapéutico en rápida evolución de agentes óptimos (si los hay). Sus resultados en muchos aún están mal definidos en las situaciones críticas.

Mientras que ciertos agentes enumerados en esta revisión son alentadores y el beneficio potencial de la terapia probablemente supera el riesgo relativamente menor de eventos adversos de la terapia de curso corto, la evidencia sigue siendo inconclusa y cambia casi a diario.

Es necesario definir las poblaciones de pacientes que justifican el tratamiento y el momento ideal de iniciarlo. Dado que la progresión de la enfermedad puede ser muy rápida en pacientes estables y que las cargas virales son más altas al principio del curso de la infección, los autores de esta revisión opinan que el inicio rápido del tratamiento en poblaciones de alto riesgo (hospitalizados) o pacientes ambulatorios que tienen un alto riesgo de complicaciones, es racional y debe ser considerado. Es importante destacar que esta estrategia no está exenta de riesgos y se debe valorar frente a posibles acontecimientos adversos (que siguen estando mal definidos) y la inminente escasez de medicamentos al incrementar su uso. Con el fin de ayudar a abordar estas preocupaciones, se debe considerar cuidadosamente la duración del tratamiento con muchos ensayos clínicos y protocolos institucionales que recomiendan 5-7 días para la enfermedad sin complicaciones. La duración del tratamiento debe ser individualizada para el paciente y la progresión de la enfermedad.

Los médicos deben monitorear y acceder a la literatura reciente y confiable. Tener mucha precaución, ya que la mayor parte de los datos clínicos disponibles son poco controlados, no revisados por pares o incluso no publicados. Dadas estas limitaciones, es fundamental que las instituciones y los médicos informen sus experiencias con el manejo y tratamiento de COVID-19 a la comunidad médica para poder modificar y optimizar aún más las recomendaciones y vías de tratamiento.

Resumen y traducción.

Dr. José Luis Akaki B.

Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna.