

Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio

23 de Mayo de 2020

Mensajes clave

- La seguridad de las personas con COVID19 debe ser un objetivo prioritario como parte de la calidad de la atención en la prestación de servicios de salud.
- Al momento casi 200 opciones terapéuticas o combinaciones están siendo investigadas en más de 1.700 ensayos clínicos incluyendo la evaluación en profilaxis y sólo remdesivir ha demostrado algún beneficio, acotado a pacientes hospitalizados con ciertas características.
- Los pacientes con COVID19, frecuentemente adultos mayores y con comorbilidades establecidas están recibiendo en varios casos múltiples medicamentos concomitantes, sin considerar los posibles eventos adversos e interacciones
- El uso de medicamentos como la cloroquina, la hidroxicloroquina (sola o en combinación con azitromicina), la ivermectina, los antivirales y los inmunomoduladores entre otros, debe hacerse en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la seguridad y eficacia de éstos.
- Los países debieran seguir la orientación de la OMS sobre el uso ético de medicamentos en situaciones de emergencia, incluidos el uso en indicaciones no autorizadas y el uso compasivo.
- Resguardar la seguridad de los pacientes con COVID19 requiere de sistemas de información y de vigilancia que incluyan procedimientos normalizados a fin de notificar eventos adversos e interacciones según la normativa local a la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos

En este momento, entre las opciones terapéuticas en investigación se encuentran varios medicamentos antivirales e inmunomoduladores, los antimaláricos cloroquina e hidroxicloroquina, los corticosteroides, el plasma de pacientes convalecientes, productos farmacéuticos dirigidos al sistema renina-angiotensina, así como el oxígeno hiperbárico y el óxido nítrico, entre muchas otras (1-19). Sin embargo, a fecha actual, salvo el mencionado caso de remdesivir que cuenta con un ensayo clínico con resultado positivo, e incluso una revisión sistemática de OPS (15,16,18,19), no se ha demostrado que haya una opción terapéutica que permita abordar de manera eficaz el agente causal de la COVID-19; lo mismo puede decirse acerca de la profilaxis. La OPS/OMS publica periódicamente los resúmenes actualizados de la evidencia sobre la efectividad de estas intervenciones (1).

La alta mortalidad y morbilidad asociadas a COVID-19 han volcado la atención hacia un gran número de intervenciones farmacológicas y otros tratamientos sintomáticos (1,3-13). Los pacientes con mayor riesgo de mortalidad y morbilidad son aquellos mayores de 60 años, con una o más comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la obesidad, la enfermedad renal, pulmonar o hepática, el cáncer entre otras, y son por tanto más susceptibles de sufrir interacciones medicamentosas o efectos adversos (17).

La ausencia de opciones terapéuticas específicas para el COVID-19 con eficacia y seguridad demostrada, se acompaña de la presión del contexto, los medios y otros actores, pudiéndose generar la falsa percepción de que algunas de las potenciales alternativas en investigación, puedan ser mejores que el manejo de sintomático y de soporte. En algunos países se han implementado guías de manejo (protocolos) clínico que han incorporado varios de estos medicamentos como tratamiento estándar sin tener en cuenta la evidencia científica disponible. Esto supone un riesgo para la seguridad de los pacientes y tiene implicaciones bioéticas. Existe evidencia de eventos adversos en situaciones previas similares (como ocurrido en el caso de las pruebas de cloroquina en pacientes con virus chikungunya) (2), en el caso de las combinaciones de **cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina**, genera especial preocupación el amplio perfil de posibles eventos adversos (3), algunos particularmente graves y de tipo cardiovascular (ej. alteraciones del segmento QT, arritmias como la Torsade de Points) (4-10, 12).

Por ello, mientras no existan evidencias de mayor calidad sobre la eficacia y seguridad de estos medicamentos, la OPS recomienda que se utilicen únicamente en el marco de estudios de investigación debidamente registrados, aprobados y éticamente aceptables. Los datos de seguridad recolectados sobre estas terapéuticas deberán ser reportados según la normativa local a la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos

Referencias

- 1 Organización Panamericana de la Salud. Ongoing living update of potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews. [Internet]. 2020 [cited 2020May23]. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52097/PAHOPHEIMSCOV-19200009_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 2 Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, et al. Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection [Internet]. Viruses 2018; 10(5):268 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29772762/>
- 3 Ren L, Xu W, Overton JL, Yu S, Chiamvimonvat N, Thai PN. Assessment of Hydroxychloroquine and Chloroquine Safety Profiles: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. medRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20088872v1>
- 4 Borba MGS, Val Fde A, Sampaio VS, Ara MA, Alexandre, Melo GC, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) [Internet]. medRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>
- 5 Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection [Internet]. Médecine et Maladies Infectieuses. Elsevier Masson; 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via=ihub>
- 6 Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study [Internet]. medRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1>
- 7 Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhwani L, Bar-Cohen R, Barbhaiya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin [Internet]. Nature News. Nature Publishing Group; 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0888-2>
- 8 Matthieu Mahevas V-TT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Gallien S, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial [Internet]. medRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1>



- 9 Ramireddy A, Chugh HS, Reinier K, Ebinger J, Thompson M, Cingolani E, et al. Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring [Internet]. medRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.22.20075671v1>
- 10 Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, et al. QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin [published online, 2020 May 11]. Heart Rhythm. 2020 [cited 2020 May 23].; S1547-5271(20) 30435-5. Available from: [doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.014](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.014)
- 11 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 23]. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/?lang=en> Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/?lang=en>
- 12 Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [published online May 22]. Lancet. 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- 13 Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro [Internet]. Antiviral Research. Elsevier; 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011?via=ihub>
- 14 Patel, Amit. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness [Internet]. SSRN. 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3580524
- 15 Grein J, Berlin DA, Geleris J, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19: NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine. 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016>
- 16 Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. [published online April 29]. Lancet. 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- 17 Zhang, John J Y L, Siang K, Ang, Wei L, Leo, et al. Risk Factors of Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis [Internet]. OUP Academic. Oxford University Press; 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa576/5837140>
- 18 Beigel JH, Berlin DA, Geleris J, Ortega R, National Institute of Allergy. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report: NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine. 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
- 19 Organización Panamericana de la Salud (2020). Revisión sistemática de eficacia y seguridad de remdesivir en el tratamiento de covid-19 (to be published).