

INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SARS-CoV-2 Y LAS PRINCIPALES FÁRMACOS DE USO HABITUAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA
CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS (CIM) – Tfno.: 924218100 Ext. 48452
Email: juanfrancisco.rangel@salud-juntaex.es – Avda. de Elvas s/n – 06080 – Badajoz

VOL.2 Nº 5. Diciembre de 2020

Autor: Redondo Galán C, González Vaquero D, Rangel Mayoral JF.

Editores: Rangel Mayoral JF, Estepa Alonso M, Martín Clavo, S.

Depósito legal: BA-069/09

ISSN: 2255-2952

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 surge en Wuhan, China, un nuevo coronavirus SARS-CoV-2, un virus de ARN monocatenario envuelto que produce infecciones respiratorias graves.

Remdesivir es un profármaco del nucleótido adenosina indicado para pacientes con neumonía causada por SARS-COV-2.

En el ensayo clínico ACTT-1, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó remdesivir 200 mg una vez al día el día 1 de tratamiento seguido de remdesivir 100 mg una vez al día durante 9 días en frente a placebo en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 con signos de infección del tracto respiratorio inferior.

El beneficio de remdesivir fue mayor cuando se administró al comienzo de la enfermedad. El tiempo de recuperación de los pacientes tratados con remdesivir fue menor que el de los pacientes del grupo placebo (mediana 10 días, en comparación con 15 días; índice de tasa de recuperación 1,29; IC 95%, 1,12 a 1,49; $P < 0,001$).

Según el método de Kaplan-Meier la mortalidad en el día 15 fue del 6,7% en el grupo de remdesivir y del 11,9% en el grupo de placebo (HR 0,55; IC 95%, 0,36 a 0,83); las estimaciones para el día 29 fueron 11,4% y 15,2% respectivamente (HR, 0,73; IC 95%, 0,52 a 1,03).

En términos de seguridad, en la población tratada, se produjeron acontecimientos adversos graves en el 24,6% de los pacientes tratados con remdesivir y en el 31,6% de los pacientes del grupo placebo.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado antireceptor de la interleucina 6 (IL-6) indicado para tratamiento de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil y síndrome de liberación de citocinas inducido por el receptor de antígeno químerico de células T.

En pacientes con enfermedad grave por la COVID-19 se ha podido identificar la activación de linfocitos T y monocitos que secretan gran cantidad de interleukina-6 (IL-6) que se une a los receptores de la de IL-6 provocando una tormenta de citoquinas y respuesta inflamatoria grave que podría ser frenada por anticuerpos monoclonales que actúan sobre la vía de la IL-6. Según el estudio llevado a cabo por [Xiaoling Xu](#) et al. Parece que tocilizumab sería efectivo en el tratamiento de paciente graves con infección por la COVID-19 disminuyendo los síntomas clínicos y frenando el deterioro de estos pacientes.

Baricitinib es un inhibidor selectivo de la Janus quinasa (JAK), en concreto de la JAK1 y JAK2 indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la dermatitis atópica. Solo el 10% de la dosis de baricitinib está sometida a biotransformación por el CYP3A4 y se excreta predominantemente en orina como principio activo inalterado.

El ensayo ACTT-2 evaluó la combinación de baricitinib más remdesivir frente a remdesivir más placebo. Baricitinib se administró a dosis de 4 mg al día durante 14 días o hasta el alta hospitalaria. Ajustando la dosis a 2 mg/día en paciente con una tasa de filtración glomerular < 60 ml/min.

Los pacientes que recibieron tratamiento combinado con baricitinib más remdesivir se recuperaron una mediana de 1 día más rápido que los pacientes que recibieron remdesivir y placebo (mediana, 7 días frente a 8 días; índice de tasa de recuperación, 1,16; IC 95%, 1,01 a 1,32; P = 0,03).

La adición de baricitinib a remdesivir no se asoció a una incidencia significativamente superior de inmunosupresión, infecciones secundarias y eventos tromboembólicos. De hecho, el 40,7% de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado presentaron eventos adversos de grado 3 o 4 frente al 46,8% de los pacientes del grupo control.

El tratamiento combinado con el fármaco antiinflamatorio baricitinib y el fármaco antiviral remdesivir fue seguro y superior al remdesivir solo para el tratamiento de pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2.

A continuación, se recogen las principales interacciones entre los fármacos empleados para el SARS-CoV-2 y los fármacos de uso habitual. Es importante considerar que la mayoría de las interacciones fármaco-fármaco se basan en metabolismo y el aclaramiento de los fármacos ya que debido a la novedad de la situación no ha podido ser estudiada su coadministración.

Tabla I. interacciones de los fármacos usados en el tratamiento del SARS-CoV-2 y los principales fármacos de uso habitual en los pacientes hospitalizados.

	BARICITINIB	TOCILIZUMAB	REMDESIVIR
Anestésicos y relajantes musculares			
Cisatracurio			
Dexmedetomidina			
Propofol			
Rocuronio			
Succinilcolina			
Analgesicos			
Fentanilo			
Ibuprofeno			
Paracetamol			
Petidina			
Remifentanilo			
Tramadol			
Antiarrítmicos			
Amiodarona			
Flecainida			
Antibacterianos			
Azitromicina			
Ceftriaxona			
Levofloxacino			
Meropenem			
Piperacilina/Tazobactam			
Anticoagulantes			
Enoxaparina			
Acenocumarol			
Anticolinérgicos			
Bromuro de ipratropio			
Bromuro de tiotropio			
B2- adrenérgicos			
Salbutamol			
Formoterol			
Salmeterol			

No se espera interacción
Potencial de interacción débil
Potencial de interacción moderada

Tabla 1. interacciones de los fármacos usados en el tratamiento del SARS-CoV-2 y los principales fármacos de uso habitual en los pacientes hospitalizados.

	BARICITINIB	TOCILIZUMAB	REMDESIVIR
Anestésicos y relajantes musculares			
B-bloqueantes			
Atenolol			
Bisoprolol			
Carvedilol			
Propranolol			
Antihipertensivos			
Captopril			
Enalapril			
Candesartan			
Losartan			
Diuréticos			
Furosemida			
Hidroclortiazida			
Antifúngicos			
Fluconazol			
Voriconazol			
Isavuconazol			
Inmunosupresores			
Ciclosporina			
Micofenolato			
Sirolimus			
Tacrolimus			
Agentes Inotrópicos			
Dobutamina			
Noradrenalina			
Antiulcerosos			
Pantoprazol			
Ranitidina			

No se espera interacción
Potencial de interacción débil
Potencial de interacción moderada

BARICITINIB**TOCILIZUMAB****REMDESIVIR**

Antivirales			
Osetamivir			
Benzodiazepinas			
Lorazepam			
Lormetazepam			
Alprazolam			
Diazepam			
Midazolam			
Corticoides			
Fluticasona			
Budesonida			
Triamcinolona			
Dexametasona			
Metilprednisolona			
Otros			
Digoxina			

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película. www.aemps.gob.es/ Ultima visita 18/03/2021.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha tecnica RoActemra 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión. www.aemps.gob.es/ Ultima visita 18/03/2021
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Veklury 100 mg concentrado para solución para perfusión. www.aemps.gob.es/ Ultima visita 18/03/2021.
- Liverpool Drug. Interaction Group, University of Liverpool. <https://www.covid19-druginteractions.org/> Actualizado 16/03/2021
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al . Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(20):10970-10975.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020;383(19):1813-1826.
- Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP and Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. J Clin Med. 2020(4): 1225.
- Kalil AC, Patterson TF, Mehtal AK, Tomashek KM, Wolfe RW and Ghazaryan V. B. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(9):795-807.