



Revisión

Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2



Valeria Herrera-Lasso Regás*, María Teresa Dordal Culla y Ramón Leonart Bellfill¹

Unitat d'Al·lergologia Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de mayo de 2020

Aceptado el 23 de junio de 2020

On-line el 9 de julio de 2020

Palabras clave:

COVID-19

Tratamiento COVID-19

SARS-CoV-2

Reacción adversa a medicamento

Alergia a medicamento

Keywords:

COVID-19

COVID-19 treatment

SARS-CoV-2

Adverse drug reaction

Drug allergy

R E S U M E N

Actualmente no hay ningún fármaco aprobado para el tratamiento de la COVID-19. Se emplean fármacos de manera empírica según experiencia y disponibilidad, pero no existen estudios controlados que demuestren su eficacia y seguridad. En este contexto, es importante que los médicos dispongan de información de los posibles efectos adversos tanto inmunológicos como no inmunológicos de estos medicamentos. En esta revisión se repasa el fundamento para su uso en la infección por SARS-Cov-2, así como las reacciones adversas más frecuentes; no se trata de una revisión sistemática sino narrativa.

Se han incluido aquellos fármacos que se utilizan con el fin de abordar adecuadamente las dos fases clínicas que parece tener la enfermedad en su manifestación más grave: una primera fase con predominio de infección viral y una segunda fase con predominio de una respuesta inflamatoria. También se han repasado los casos de reacciones a dichos fármacos recogidas en el Programa de Farmacovigilancia del hospital antes del inicio de la pandemia.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Adverse reactions of drugs specifically used for treatment of SARS-CoV-2 infection

A B S T R A C T

Currently, there is no treatment approved for COVID-19. Numerous drugs are being used in an empirical manner according to experience and availability. Studies demonstrating their efficacy and safety are still to be published. Thus, it is of vital importance for healthcare workers to be well informed and updated regarding possible immunological and non-immunological adverse effects regarding such treatments. In this narrative revision, the rationale use of these treatments in the SARS-CoV-2 infection is emphasized as well as their most frequently described adverse drug reactions.

Drugs that are being essayed to counteract both clinical phases that are thought to take place in the severe stage of this disease are included; an initial phase where a viral infection prevails and a second phase where an inflammatory response takes over. Adverse reactions registered in the Pharmacovigilance Program of our hospital before the onset of this pandemic have also been included.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La enfermedad causada por el nuevo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), que se inició en Wuhan (China) en diciembre de 2019,

se ha expandido en forma de pandemia global. A fecha 15 de junio 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había confirmado 7.823.289 casos y 431.541 defunciones en todo el mundo¹. Para la comunidad médica, esta nueva enfermedad representa un reto a la hora de identificar opciones terapéuticas efectivas para su tratamiento y prevención. En el momento actual se usan fármacos de forma empírica según experiencia y disponibilidad, por lo que aún no hay ningún fármaco aprobado para el tratamiento de la COVID-19.

Actualmente hay múltiples ensayos clínicos aleatorizados en marcha y en la práctica clínica se están administrando fármacos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vherreralasso@gmail.com (V. Herrera-Lasso Regás).

¹ En representación del Grup de Treball Al·lergologia-Farmacologia Clínica Hospital Universitari de Bellvitge. El Grupo está integrado por: Valeria Herrera-Lasso Regás, María Teresa Dordal Culla, Ramón Leonart Bellfill, Jaume Martí-Garrido, Dolors Rodríguez Cumplido, Paula Vázquez Revuelta, Roser Llop Rius.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.019>

0025-7753/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

muy diversos con el fin de abordar adecuadamente las dos fases clínicas que parece tener la enfermedad en su manifestación más grave: una primera fase con predominio de la infección viral y una segunda fase con predominio de una respuesta inflamatoria que puede producir un síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto².

Es de prever que aunque se aplane la curva de contagios estos seguirán produciéndose en los próximos meses, por lo que el número de pacientes expuestos a todo este arsenal terapéutico seguirá incrementándose y, con ello, aumentará también el número de potenciales reacciones adversas a los medicamentos (RAM) relacionadas con estos tratamientos.

Desde la *Unitat d'Al·lergologia y el Servei de Farmacologia Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge* nos propusimos revisar los principales efectos adversos, tanto de mecanismo inmunológico como no inmunológico, descritos con los fármacos utilizados para el tratamiento específico de la COVID-19, con el objeto de identificarlos tempranamente y abordar su manejo de manera integral. No se han incluido otros fármacos empleados para tratar las posibles comorbilidades derivadas de esta enfermedad (como por ejemplo, los antitrombóticos para tratar la coagulopatía). Para llevar a cabo esta revisión se utilizó una selección de la bibliografía identificada a través de las bases de datos y buscadores PubMed-Medline, que incluye referencias bibliográficas desde 1966 hasta la actualidad, SIETES (www.sietes.org), un sistema de información sobre novedades en farmacología clínica y terapéutica, el recurso clínico UptoDate (<https://www.uptodate.com>), y la base de datos sobre interacciones farmacológicas Medinteract (<https://www.medinteract.net/>). Se incluyeron casos o series de casos, estudios observacionales o ensayos clínicos, así como revisiones sistemáticas o narrativas con alguno de los fármacos evaluados. También se recogió información de las fichas técnicas de cada uno de los productos. El resultado de dicha revisión es el objeto del presente trabajo.

A continuación se revisan los principales fármacos propuestos para tratar la COVID-19. Se han considerado los fármacos con actividad antivírica y antiinflamatoria más usados en el *standard of care* (protocolo establecido) de los distintos hospitales.

Lopinavir/ritonavir

Ambos son antirretrovirales de la familia de los inhibidores de la proteasa del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) que se metabolizan a través de la isoforma CYP3A del citocromo P450. Esta inhibición previene la escisión de la poliproteína *gag-pol*, dando lugar a la producción de un virus inmaduro no infeccioso. El lopinavir proporciona la actividad antiviral mientras que el ritonavir actúa como un potenciador farmacocinético, aumentando la vida media en plasma del primero. Para el lopinavir se ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* contra el SARS-CoV, el virus que causa Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS) en humanos³. Aunque algunos estudios con pacientes hospitalizados por neumonía grave por COVID-19 no hayan podido demostrar mejoría clínica significativa con este medicamento⁴, la combinación de este con otros agentes antivirales, como se ha hecho para SARS³, podría abrir nuevos horizontes terapéuticos.

Se han descrito efectos adversos gastrointestinales hasta en un 28% de los pacientes tratados (diarrea, náuseas y vómitos), dislipemias y alteraciones hepáticas (entre un 2% y un 20%) y pancreáticas⁴. Con menor frecuencia se han descrito prolongación del segmento QT del electrocardiograma (ECG). Por otra parte, su actividad sobre el citocromo CYP3A comporta un riesgo elevado de interacciones con fármacos que también utilizan esta vía de metabolización. Se recomienda revisar la medicación concomitante y los riesgos asociados a dichas interacciones.

Son conocidos casos de hipersensibilidad por excipientes del fármaco⁵ y por el fármaco antirretroviral en cuestión. Cabe destacar que la mayoría son pacientes infectados por VIH (más propensos que la población general a sufrir exantemas relacionados con medicamentos) y que las reacciones de hipersensibilidad por inhibidores de las proteasas son anecdóticas, siendo mucho más frecuentes en otras familias dentro de los antirretrovirales, como son los inhibidores de la transcriptasa inversa⁶. Se han descrito erupciones cutáneas leves, en forma de exantema maculopapular, así como reacciones cutáneas graves.

Remdesivir

Es un análogo de nucleótido no autorizado que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola pero presenta también actividad *in vitro* frente a otros virus, incluyendo el coronavirus. Algunos estudios demuestran mayor actividad antivírica *in vitro* combinándolo con interferón- β frente a la combinación de lopinavir/ritonavir⁷. Se ha publicado un estudio abierto con los primeros pacientes críticos que recibieron el tratamiento por uso compasivo, evidenciándose una mejoría clínica del 68%⁸. Sin embargo, recientemente, otros estudios no han confirmado esta mejoría pero sí una tendencia a acortar el tiempo en alcanzar una respuesta clínica⁹. Remdesivir se está evaluando en diversos ensayos clínicos¹⁰.

Es un medicamento con un perfil de seguridad aún pendiente de caracterizar. El principal efecto adverso es la hipotensión secundaria a la infusión. Otros posibles efectos adversos afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, etc.)¹¹.

Hidroxicloroquina

Es una 4-aminoquinolina similar a la cloroquina. Posee acción antimalárica e inmunosupresora. Como inmunosupresor inhibe la quimiotaxis de eosinófilos, la migración de neutrófilos y disminuye las reacciones antígeno-anticuerpo dependientes del complemento. Se trata de un medicamento inicialmente utilizado como antimalárico que posteriormente se ha empleado para enfermedades autoinmunitarias. Diversos estudios han demostrado la eficacia *in vitro* de las 4-aminoquinolinas frente a virus, atribuida a diferentes mecanismos, entre ellos el cese de la replicación viral mediante el aumento de pH endosomal que inactiva enzimas indispensables para la misma¹². Entre ellas destaca la enzima convertidora de angiotensina-2, utilizada por el SARS-CoV-2 para su entrada en la célula. No obstante, estos efectos han sido muy variables^{12,13} debido, en parte, a la difícil extrapolación de las concentraciones de cultivo a dosis en humanos¹⁴.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)^{11,15,16} alerta sobre la posibilidad que la hidroxicloroquina pueda prolongar el intervalo QT. Se consideran grupos de riesgo pacientes con síndrome congénito de QT largo, desequilibrio hidroelectrolítico no corregido, cardiopatía o tratamiento simultáneo con medicamentos (como azitromicina) que pueden alargar dicho intervalo. Este riesgo aumenta a dosis altas. Durante el tratamiento, son frecuentes los trastornos digestivos (náuseas, vómitos y diarrea). También se han descrito hipoglucemia, discrasias sanguíneas, cefalea, sordera, acúfenos, alteración de la función hepática y fotosensibilidad. El tratamiento podría exacerbar los cuadros de porfiria, psoriasis y miastenia gravis.

Existen casos de reacciones leves en forma de exantema morbiliforme¹⁷, reacciones cutáneas graves como pustulosis exantemática aguda generalizada y síndrome de hipersensibilidad

sistémico inducido por fármacos o síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)^{18,19} y anafilaxia²⁰.

Ivermectina

Es una avermectina, un tipo de antiparasitario semisintético de amplio espectro aislada por fermentación de *Streptomyces avermitilis*. Las avermectinas se unen a canales de cloro de las células nerviosas y musculares (en microorganismos invertebrados) provocando una parálisis y muerte del parásito.

Originalmente identificada como inhibidor de la interacción entre proteína integrasa (IN) del VIH-1 y el heterodímero importina (IMP) $\alpha/\beta 1$ responsable de la importación nuclear de IN, también se ha encontrado actividad antiviral *in vitro* sobre diversos virus²¹. Estudios sobre el SARS-CoV revelan el papel potencial de IMP $\alpha/\beta 1$ durante la infección. En definitiva, sugieren que la actividad inhibitoria en el transporte nuclear de ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2, demostrando *in vitro* la pérdida del material viral en 48 h con una dosis única²¹. Estos resultados no han sido trasladados por el momento a la clínica.

Los efectos adversos más frecuentes son fiebre, mialgias, cefalea, prurito y exantema cutáneo, que aparecen habitualmente los primeros días de tratamiento. También se han descrito efectos adversos oculares (uveítis anterior, edema palpebral, conjuntivitis o queratitis), síntomas gastrointestinales, artralgias, somnolencia, o elevaciones transitorias de las transaminasas²². Con menor frecuencia hipotensión ortostática, alteraciones del ECG, taquicardia, etc.

Muy excepcionalmente se han publicado casos de necrólisis epidérmica tóxica²³ y síndrome de Stevens-Johnson²⁴ debidos a ivermectina por vía oral.

Azitromicina

Es un azárido, una subclase de los antibióticos macrólidos. Actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas ARN-dependientes (en organismos sensibles) por unión a la subunidad 50s del ribosoma e inhibiendo la translocación de los péptidos. Los macrólidos tienen actividad antibacteriana conocida pero, además, presentan efectos inmunomoduladores, incluyendo potencial antiinflamatorio. Recientemente, su poder antivírico ha cobrado gran interés²⁵. Con respecto a la COVID-19, distintos estudios evalúan el uso de azitromicina sola o en combinación con hidralocloroquina^{26,27}.

La azitromicina puede provocar efectos adversos gastrointestinales (entre ellos la colitis por *Clostridioides difficile* es la más grave) y hepatotoxicidad en forma de ictericia colestásica. Debido a su asociación con la prolongación del intervalo QT, se recomienda monitorizar y evitar el uso simultáneo de otros fármacos que puedan prolongar dicho intervalo. Otros efectos adversos descritos son cefaleas, alteraciones auditivas y del equilibrio, trastornos psiquiátricos (agitación y ansiedad), artralgias, nefritis intersticial y erupciones cutáneas^{11,16}.

Las reacciones alérgicas son poco frecuentes en los macrólidos. Los casos de alergia ocurren entre un 0,4 y un 3%²⁸. Sin embargo, sí existen casos tanto de hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema y anafilaxia), como de hipersensibilidad retardada, con aparición de sintomatología cutánea de gravedad variable^{29,30}.

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6). La IL-6 es una citocina proinflamatoria que participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de

inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Aparece también en la patogenia de enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias. Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6, tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm), inhibiendo la activación de los mismos.

Estudios realizados en pacientes fallecidos por SARS y *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) sugieren que la mortalidad se asocia con una respuesta aberrante del sistema inmunológico, favoreciendo una tormenta de citocinas³¹. Fu et al.³² evidenciaron un aumento de células Th1 patógenas, junto con monocitos inflamatorios con sobreexpresión de IL-6, en pacientes con neumonía grave por COVID-19. De esta manera, además del tratamiento estándar propuesto de lopinavir, metilprednisolona, oxigenoterapia y tratamientos sintomáticos, trataron a pacientes críticos con tocilizumab observando una reducción en la mortalidad.

Se han notificado como efectos adversos, infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, hipertensión, neutropenia, trombocitopenia y elevación de la alanina aminotransferasa. Las RAM más graves fueron infecciones graves, complicaciones de diverticulitis y neumonías^{11,16}.

Las reacciones de hipersensibilidad son raras y suelen abarcar desde urticaria retardada generalizada³³ hasta anafilaxia³⁴. También hay publicados casos de hipersensibilidad por excipientes del fármaco⁵.

Sarilumab

Es un agente inmunosupresor que, al igual que el tocilizumab, actúa inhibiendo los receptores de la IL-6. Además de su uso conocido para artritis reumatoide, se están realizando ensayos clínicos (en fase II/III) para evaluar su eficacia en pacientes con infección grave por COVID-19³⁵, al haberse evidenciado un papel importante de la IL-6 en pacientes con SARS y MERS³⁶.

Las RAM más frecuentes observadas en estudios clínicos fueron neutropenia, trombocitopenia, elevación de las transaminasas, eritema en el lugar de inyección, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario. Las infecciones graves más frecuentes incluyen la neumonía y la celulitis. También se han notificado casos de infecciones oportunistas¹⁶.

Baricitinib

Es un inhibidor reversible y selectivo de las cinasas janus tipos 1 y 2 (JAK1 y 2). Estas enzimas transducen señales intracelulares involucradas en la hematopoyesis, inflamación y en la función inmunitaria. Como se ha mencionado anteriormente, el SARS-CoV-2 utiliza a la enzima convertidora de angiotensina para infectar a las células pulmonares¹². Por ese motivo, baricitinib se ha propuesto como posible pilar terapéutico de pacientes afectados por SARS-CoV-2³⁷, dado que inhibe a la proteína cinasa 1 (AAK1) y a la ciclina cinasa-G (GAK), conocidas como reguladoras de la endocitosis^{38,39}.

Entre los efectos adversos⁴⁰ destacan infecciones que pueden ser graves, incluidas tuberculosis y herpes zoster. Otros efectos adversos clínicamente relevantes incluyen acontecimientos tromboembólicos, o procesos neoplásicos. También se han descrito alteraciones analíticas como elevación de transaminasas, creatinina (CK), lípidos, neutropenia, linfopenia o anemia. Las náuseas son frecuentes con el uso de este fármaco.

Anakinra

Es un antagonista del receptor humano para la IL-1 producido en células de *Escherichia coli* por tecnología del ADN recombinante⁴¹. La familia de la IL-1 es un grupo de citocinas proinflamatorias, siendo IL-1 α e IL-1 β las de mayor efecto inflamatorio. Mediante la

expresión de integrinas en leucocitos y células endoteliales regulan e inician la respuesta inflamatoria⁴². Anakinra neutraliza la actividad biológica de IL-1 α e IL-1 β al inhibir competitivamente su unión al receptor de tipo I.

En combinación con el metotrexato, está indicada para tratar adultos con artritis reumatoide en los que este último, por sí solo, ha sido ineficaz. También está indicada (desde lactantes a partir de los ocho meses), para tratar tanto síndromes periódicos asociados a criopirina como enfermedad de Still, incluida la artritis idiopática juvenil sistémica. Se ha empleado como alternativa a la colchicina en pacientes afectados por la fiebre mediterránea familiar, una enfermedad inflamatoria autosómica recesiva⁴³.

Entre los efectos adversos relevantes destacan las infecciones graves, el daño hepático, la trombocitopenia y la neutropenia (se recomienda no iniciar el tratamiento con recuentos inferiores a $< 1,5 \times 10^9/L$)⁴⁴. Debido a su actividad inmunosupresora no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad maligna.

Las reacciones en la zona de punción, que consisten en inflamación, eritema, prurito y dolor, suelen ser muy frecuentes en tratamientos biológicos y, en el caso de anakinra, es debido a la gran cantidad de solución proteínica que produce una degranulación mastocitaria local⁴¹.

Las reacciones sistémicas suelen ser poco frecuentes con agentes anti-IL-1, pero sí hay casos descritos de hipersensibilidad inmediata⁴⁵⁻⁴⁷.

Tacrólimus

Es un macrólido aislado de una muestra con bacteria *Streptomyces tsukubaensis* (*Tsukuba macrolide immunosuppressant*). Inhibe las vías de transducción de señal en linfocitos T mediante la inhibición de la calcineurina, impidiendo así la transcripción de múltiples genes relacionados con citocinas proinflamatorias, entre ellas la IL-2, así como interferones de tipo 1, disminuyendo la actividad de los linfocitos T⁴⁸.

Actualmente se están realizando ensayos clínicos en la neumonía grave por SARS-CoV-2. Su posible eficacia se basa en la capacidad de contrarrestar la inflamación excesiva provocada por la tormenta de citocinas proinflamatorias^{49,50}.

Se trata de un fármaco que requiere vigilancia de sus concentraciones en sangre. Los efectos adversos más frecuentes son de neuro y nefrotoxicidad⁴⁸. La nefrotoxicidad puede presentarse de forma aguda por un mecanismo prerrenal, con alteración del filtrado glomerular, o bien en su forma crónica, con lesiones arteriolas y fibrosis intersticial. Los efectos neurológicos incluyen temblor, parestesias, cefaleas, depresión, confusión o insomnio. También se han descrito hipertensión arterial, complicaciones dermatológicas, hiperplasia gingival, cuadros gastrointestinales o intolerancia a la glucosa⁵¹. Por su efecto inmunosupresor se puede asociar con infecciones por gérmenes oportunistas o a la reactivación de infecciones latentes. También se le ha atribuido efectos metabólicos, como diabetes, y hematológicos como anemia y leucopenia.

Son conocidos los casos de hipersensibilidad por excipientes del fármaco⁶ y por el fármaco en cuestión. Aunque se ha sugerido una posible reactividad cruzada entre macrólidos y tacrólimus, los casos publicados son aislados⁵².

Ciclosporina

Es un péptido producido por el hongo *Tolypocladium inflatum* con actividad inmunosupresora. Impide la transcripción de genes relacionados con citocinas proinflamatorias al inhibir la actividad de la calcineurina. También actúa sobre las mitocondrias, inhibiendo su apoptosis. Por los mismos motivos que el tacrólimus, este medicamento podría ser de utilidad para la infección por

SARS-CoV-2. Al mismo tiempo, algunos artículos sugieren que la combinación del mismo con interferon- α -1 podría suponer una actividad sinérgica antiviral efectiva⁵³.

Se trata de un fármaco que requiere vigilancia de sus concentraciones en sangre. Entre sus efectos adversos la nefrotoxicidad es frecuente y dependiente de dosis. También se han descrito hipertensión arterial (asociada a un aumento de las resistencias vasculares periféricas) y alteraciones lipídicas⁵⁴. Por su efecto inmunosupresor se puede asociar con infecciones sistémicas o localizadas, sobre todo por gérmenes oportunistas o a la reactivación de infecciones latentes⁵¹. Debido a que la ciclosporina se elimina en parte a través de las glándulas sebáceas, se han descrito lesiones pilosebáceas en forma de hipertrichosis. Otros efectos adversos incluyen hipertrofia gingival, hipomagnesemia, hiperpotasemia o hiperuricemia. Se recomienda, además, tener precaución con productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) al poder disminuir las concentraciones en sangre de la ciclosporina. Se han publicado casos de hipersensibilidad por excipientes del fármaco⁶.

Glucocorticoides

Son sustancias químicas producidas en el córtex suprarrenal que derivan del colesterol. La indicación en COVID-19 vendría determinada por su capacidad para disminuir la respuesta inflamatoria en el pulmón. Aunque, según la OMS, por el momento no estarían indicados de rutina salvo que existiera concomitantemente una exacerbación de EPOC o *shock refractario*⁵⁵, diferentes estudios apuntan a que pueden ser una buena estrategia en forma de pulsos y durante el menor tiempo posible. Recientemente, los investigadores del ensayo clínico *Randomised Evaluation of COVID-19 thERapy (RECOVERY)*, que incluye a más de 11.500 pacientes infectados por COVID-19 en el Reino Unido, han comunicado que la dexametasona ha disminuido las muertes en un tercio de los pacientes con ventilación mecánica asistida y en un quinto en los pacientes con uso de oxígeno únicamente⁵⁶. Estos resultados, afirman, se publicarán próximamente.

Los ampliamente conocidos efectos secundarios de los glucocorticoides son básicamente efectos no deseados de su propia acción glucocorticoide o de la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Principales reacciones adversas medicamentosas atribuibles a estos fármacos

En la [tabla 1](#) se detallan las sospechas de RAM registradas en el Programa de Farmacovigilancia (PFV) del Hospital Universitario de Bellvitge⁵⁷. Se han revisado las sospechas de RAM causantes de ingreso entre los pacientes atendidos en urgencias y las notificaciones espontáneas realizadas por el personal sanitario del hospital desde 2007 hasta 2020. Los glucocorticoides son los fármacos con más RAM notificadas, seguidos de tacrólimus, ciclosporina y azitromicina, mientras que para anakinra, hidroxycloquinina y lopinavir/ritonavir son escasas. De otros fármacos que se están empleando en la COVID-19, como ivermectina, sarilumab, remdesivir, baricitinib o tocilizumab, todavía no hay ninguna sospecha notificada de RAM.

Limitaciones

Esta revisión tiene algunas limitaciones. El número de artículos publicados en las últimas semanas y la velocidad con que se publican implica que las recomendaciones, e incluso fármacos ensayados, vayan modificándose constantemente, por lo que es probable que algunos no aparezcan en esta revisión. Los efectos adversos descritos aparecen en las bases de datos revisadas, pero es

Tabla 1
Principales reacciones adversas según el Programa de Farmacovigilancia del Hospital Universitari de Bellvitge⁵⁷

Principio activo (número total de RAM)	RAM	Numero de RAM
Anakinra (n = 2)	Gastroenteritis por <i>Campylobacter</i>	1
Azitromicina (n = 8)	Psoriasis	1
	Alteraciones hepáticas	3
	Shock anafiláctico	1
	Otras	4
	Bloqueo auriculoventricular	1
Hidrocicloroquina (n = 1)	Rabdomiólisis	1
Lopinavir /ritonavir (n = 1)	Infecciones	26
Ciclosporina (n = 49)	Alteraciones renales	12
	Reacción anafiláctica	1
	Otras	10
	Infecciones	89
	Alteraciones renales	20
	Alteraciones hematológicas	18
	Alteraciones endocrino-metabólicas	9 (6 diabetes)
	Otras	13
	Infecciones	131
	Hemorragia digestiva	32
Glucocorticoides (n = 236)	Diabetes mellitus y complicaciones	37
	Alteraciones musculoesqueléticas	7
	Alteraciones psiquiátricas	8
	Otras	21

posible que ciertas reacciones adversas no hayan sido comunicadas o publicadas.

Conclusiones

Hasta la fecha, ningún tratamiento ha demostrado de manera concluyente que mejore el pronóstico de los pacientes con COVID-19. Por el momento, la mayor parte de los trabajos publicados son estudios observacionales pequeños o series de casos, sin aleatorización ni grupo control. Algunos fármacos han mostrado actividad *in vitro*, pero no están claros sus potenciales beneficios clínicos. En la actualidad se están llevando a cabo múltiples ensayos clínicos aleatorizados controlados que se espera que aporten próximamente mayor evidencia terapéutica, es de prever que un mejor conocimiento de los mecanismos de acción del virus sugiera nuevas líneas de tratamiento.

En cualquier caso, estas estrategias de tratamiento deberían basarse en la consideración de que el beneficio supere los riesgos asociados de posibles reacciones adversas, por lo que es preciso una individualización terapéutica que tenga en cuenta el riesgo de toxicidad y la relación beneficio-riesgo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:405-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
- Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59:252-6, <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1787-99, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
- Kang SY, Sohn KH, Lee JO, Kim SH, Cho SH, Chang YS. Intravenous tacrolimus and cyclosporine induced anaphylaxis: what is next? *Asia Pac Allergy*. 2015;5:181-6, <http://dx.doi.org/10.5415/apallergy.2015.5.3.181>.
- Manfredi R, Sabbatani S, Bergonzi S. Clinical ritonavir and lopinavir hypersensitivity confirmed by a specific in vitro cellular allergen stimulation test. *Curr HIV Res*. 2007;5:440-2, <http://dx.doi.org/10.2174/157016207781023956>.

- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:222, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2327-36, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569-78, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Registro Español de Estudios Clínicos. Número EudraCT 2020-000842-32 Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>.
- Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1432, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1432>.
- Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine/hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment? *Clin Infect Dis*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa321>.
- Akpovwa H. Chloroquine could be used for the treatment of filoviral infections and other viral infections that emerge or emerged from viruses requiring an acidic pH for infectivity. *Cell Biochem Funct*. 2016;34:191-6, <http://dx.doi.org/10.1002/cbf.3182>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa>.
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Some Drugs Being Considered for Treatment of COVID-19. Repurposed Drugs. 2020. Disponible en: <https://secure.medicalletter.org/w1919a>.
- Riley K, Schwager Z, Stern M, Vleugels RA, Femia A. Assessment of antimalarial therapy in patients who are hypersensitive to hydroxychloroquine. *JAMA Dermatol*. 2019;155:491-3, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.5212>.
- Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
- Girijala RL, Siddiqi I, Kwak Y, Wright D, Patel DB, Goldberg LH. Pustular DRESS syndrome secondary to hydroxychloroquine with EBV reactivation. *J Drugs Dermatol*. 2019;18:207-9.
- Donado CD, Diez EM. Successful desensitization for hydroxychloroquine anaphylaxis. *J Rheumatol*. 2010;37:1975-6, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.091453>.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787, <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- Drugs.com. Ivermectin side effects Disponible en: <https://www.drugs.com/sfx/ivermectin-side-effects.html>.
- Seegobin K, Bueno E, Maharaj S, Ashby T, Brown M, Jones L. Toxic epidermal necrolysis after ivermectin. *Am J Emerg Med*. 2018;36:887-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.09.021>.

24. Aroke D, Tchouakam DN, Awungia AT, Mapoh SY, Ngassa SN, Kadia BM. Ivermectin induced Steven-Johnsons syndrome: case report. *BMC Res Notes*. 2017;10:179. <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-017-2500-5>.
25. Ohe M, Shida H, Jodo S, Kusunoki Y, Seki M, Furuya K, et al. Macrolide treatment for COVID-19: will this be the way forward? *Biosci Trends*. 2020;14:159–60. <http://dx.doi.org/10.5582/bst.2020.03058>.
26. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
27. García-Cremades M, Solans BP, Hughes E, Ernest JP, Wallender E, Aweeka F, et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: an integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clin Pharmacol Ther*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1856>.
28. Barni S, Butti D, Mori F, Pucci N, Rossi ME, Cianferoni A, et al. Azithromycin is more allergenic than clarithromycin in children with suspected hypersensitivity reaction to macrolides. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015;25:128–32.
29. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393:183–98. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32218-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32218-9).
30. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LFC, González-Díaz S, Greenberger PA, et al. Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. *World Allergy Organ J*. 2013;6:18. <http://dx.doi.org/10.1186/1939-4551-6-18>.
31. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529–39. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.
32. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020;18:164. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>.
33. Cortellini G, Mascella F, Simoncelli M, Lippolis D, Focherini MC, Cortellini F, et al. Effective desensitization to tocilizumab in delayed hypersensitivity reaction. *Pharmacology*. 2018;102:114–6. <http://dx.doi.org/10.1159/000490419>.
34. Park EH, Lee EY, Shin K, Kim HA. Tocilizumab-induced anaphylaxis in patients with adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2020;40:791–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04456-9>.
35. Lu CC, Chen MY, Lee WS, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: what we know so far. *J Chin Med Assoc*. 2020;83:534–6. <http://dx.doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000318>.
36. Lau SKP, Lau CCY, Chan KH, Li CPY, Chen H, Jin DY, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol*. 2013;94:2679–90. <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.055533-0>.
37. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395:e30–1. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4).
38. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565–74. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
39. Sorrell FJ, Szklarz M, Abdul Azeez KR, Elkins JM, Knapp S. Family-wide structural analysis of human numb-associated protein kinases. *Structure*. 2016;24:401–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2015.12.015>.
40. Mogul A, Corsi K, McAuliffe L. Baricitinib: the second FDA-approved JAK inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2019;53:947–53. <http://dx.doi.org/10.1177/1060028019839650>.
41. Kaiser C, Knight A, Nordström D, Pettersson T, Fransson J, Florin-Robertsson E, et al. Injection-site reactions upon Kineret (anakinra) administration: experiences and explanations. *Rheumatol Int*. 2012;32:295–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-2096-3>.
42. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117:3720–32. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417>.
43. Alpay N, Şumnu A, Çalıřkan Y, Yazıcı H, Türkmen A, Gül A. Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2012;32:3277–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1474-6>.
44. Ramírez J, Cañete JD. Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:727–32. <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2018.1486819>.
45. Yılmaz I, Türk M, Nazik Bahçeciođlu S. Successful rapid subcutaneous desensitization to anakinra in a case with a severe immediate-type hypersensitivity reaction. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;50:94–6. <http://dx.doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.30>.
46. Desai D, Goldbach-Mansky R, Milner JD, Rabin RL, Hull K, Pucino F, et al. Anaphylactic reaction to Anakinra in a rheumatoid arthritis patient intolerant to multiple nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Pharmacother*. 2009;43:967–72. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1L573>.
47. Soyuyiđit Ş, Kendirlihan R, Aydın Ö, Çelik GE. Successful desensitization with anakinra in a case with immediate hypersensitivity reaction. *Ann Allerg Asthma Im*. 2014;113:325–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2014.06.017>.
48. Kalt DA. Tacrolimus: a review of laboratory detection methods and indications for use. *Lab Med*. 2017;48:e62–5. <http://dx.doi.org/10.1093/labmed/lmx056>.
49. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27:1451–4. <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>.
50. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
51. Ponticelli C, Glasscock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. *J Nephrol*. 2019;32:851–70. <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-019-00602-5>.
52. Riley L, Mudd L, Baize T, Herzig R. Cross-sensitivity reaction between tacrolimus and macrolide antibiotics. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:907–8. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1702223>.
53. Li HS, Kuok DIT, Cheung MC, Ng MMT, Ng KC, Hui KPY, et al. Effect of interferon alpha and cyclosporine treatment separately and in combination on Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) replication in a human in-vitro and ex-vivo culture model. *Antiviral Res*. 2018;155:89–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.05.007>.
54. Sumpton JE, White CT, Rieder MJ, D'Souza SJ. Hypersensitivity to cyclosporine (Neoral) and successful desensitization. *Transplant Proc*. 2001;33:3015–7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345\(01\)02289-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(01)02289-8).
55. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected (v1.2). Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
56. Recovery. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>.
57. Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:361–7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-013-1630-5>.