

farmacología Cardiovascular 49

Publicación independiente de Farmacología y Fisiopatología cardiovascular aplicada | AÑO 16 | N° 49 | SEGUNDA ETAPA | DICIEMBRE DE 2020

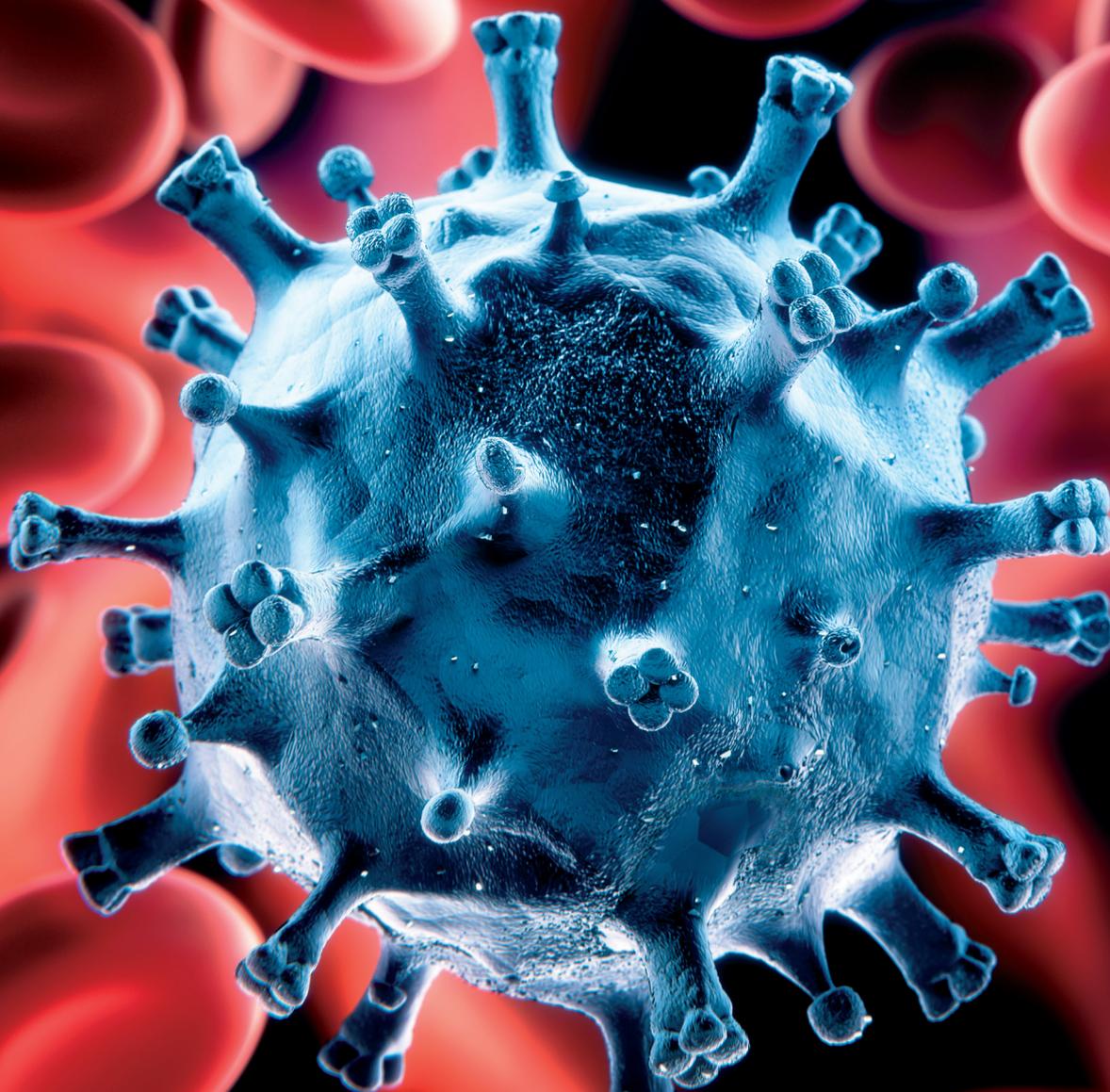
ISSN 2344-9799

Fármacos cardiovasculares y COVID-19

Dra. Valentina Rodríguez Rohwain, Dr. Ezequiel José Zaidel

Efectos cardiovasculares de los tratamientos de COVID-19

Dra. Valentina Rodríguez Rohwain, Dr. Ezequiel José Zaidel



Farmacología Cardiovascular

Publicación independiente de Farmacología
y Fisiopatología cardiovascular aplicada.

Editorial Sciens

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Sumario

Artículos y revisiones

4 | Fármacos cardiovasculares y COVID-19

Dra. Valentina Rodríguez Rohwain, Dr. Ezequiel José Zaidel

8 | Efectos cardiovasculares de los tratamientos de COVID-19

Dra. Valentina Rodríguez Rohwain, Dr. Ezequiel José Zaidel

Director

Luis María Zieher

Director Asociado

Pablo Terrens

Editores

Ernesto Miguel Ylarri
Ezequiel José Zaidel
Héctor Alejandro Serra

Asesora científica

Carol Kotliar

Consejo científico asesor

Alberto Carli
Alberto Gallo
Alejandro Hita
Beatriz Kennel
Belisario E. Fernández
Branco Mautner
Camilo Lis
Claudio Bellido
Cristina Arranz
Daniel Cragnolino
Daniel Grassi
Darío Scublinsky
Domingo Turri

Edmundo Cabrera Fischer

Flavio M. Devoto
Francisco J. Stéfano
Gabriel Waisman
Hernán Gómez Llambí
Inés Bignone
Jorge González Zuelgaray
Jorge Toblli
José Navia
Juan Manuel Telayna
Laura R. Guelman
Luis Cicco
Marcelo A. Estrín
Marcos Marín

Mario Bendersky

Martín O'Flaherty
Noemí Cacace Linares
Oscar Iavicoli
Pedro Lipszyc
Ricardo Bolaños
Roberto Peidró
Rodolfo Martín
Rubén Ianantuonno
Sebastián Amerigo
Sergio Perrone
Silvia B. Zieher

Esta publicación es realizada por docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Farmacología, Fisiopatología y Clínica Cardiovascular, quienes publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.

El material publicado (trabajos, cartas al lector, comentarios) en la revista **Farmacología Cardiovascular**, representan la opinión de sus autores; y no reflejan necesariamente la opinión de la Dirección o de la Editorial de la revista.

La mención de determinadas entidades comerciales, productos o servicios en esta publicación no implica que el Director o la Editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto y sobre los contenidos de los anuncios de productos y servicios.

Registro de propiedad intelectual N° 5236446. Impreso en Artes Gráficas del Sur, Av. Australia 2924 - CABA - Argentina.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. La revista **Farmacología Cardiovascular** es propiedad de Sciens SRL. ISSN 2344-9799.

Fármacos cardiovasculares y COVID-19

Dra. Valentina Rodríguez Rohwain
Dr. Ezequiel José Zaidel

1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

En este texto se describen los efectos que presentan, sobre el SARS-CoV-2 y sobre la fisiopatología de la enfermedad COVID-19, los fármacos de uso frecuente para las enfermedades cardiovasculares. Se revisan la amiodarona, los betabloqueantes, los bloqueantes cálcicos, las estatinas, el IECA y el ARA-2, así como sus potenciales interacciones con los medicamentos avalados o en experimentación para COVID-19.

Palabras clave

COVID-19 – Enfermedad cardiovascular.

Introducción

El coronavirus (COVID-19) se aisló por primera vez en China, en la localidad de Wuhan, a fines del 2019. Perteneció a una gran familia de virus capaces de producir afecciones respiratorias con una amplia variedad, desde cuadros de vías aéreas superiores hasta cuadros de distrés respiratorio. Si bien no se encuentra del todo definido, su período de incubación ronda los diez a catorce días. Dentro del grupo de riesgo, se encuentran las personas afebles, con inmunodeficiencia, como así también los pacientes hipertensos y con enfermedad cardiovascular, entre otros. En esta revisión se hará foco en los fármacos cardiovasculares en sus efectos e interacciones con la COVID-19.

Desarrollo: Fármacos cardiovasculares y sus interacciones con COVID-19

Amiodarona: antiarrítmico del grupo III de la clasificación de Vaughan-Williams. Su combinación con macrólidos (azitromicina o claritromicina) o con hidroxycloquina conlleva el riesgo de aumento del intervalo QT, lo que incrementa el riesgo de arritmias. Algunas de estas pueden ser mortales (torsada de punta). Por otro lado, los inhibidores de la proteasa (IP) producen un desplazamiento de la amiodarona de su unión a las proteínas, lo que incrementa su fracción libre y, como consecuencia, se incrementa el QT. Por interactuar con la glicoproteína-P, la amiodarona produce un aumento de los niveles plasmáticos de colchicina.

Betabloqueantes: grupo farmacológico utilizado con fines antihipertensivos, antianginosos y antiarrítmicos. Dentro de estos, los más utilizados en la enfermedad cardiovascular son

el bisoprolol, el carvedilol y el nebivolol. El uso combinado con colchicina incrementa los niveles en sangre de esta última y, combinada con los IP o con la cloroquina/hidroxicloroquina por inhibición del CYP2D6, aumenta la vida de los betabloqueantes.

Bloqueantes de los canales de calcio: diltiazem, amlodipina, fármacos utilizados con los mismos fines que los betabloqueantes. Su combinación con los macrólidos produce una reducción del metabolismo de los calcioantagonistas, lo que incrementa su vida media. La administración de IP disminuye el metabolismo y, en consecuencia, aumenta el riesgo del bloqueo auriculoventricular.

En cuanto a la combinación de **estatinas** y fármacos utilizados para la COVID-19, aparece que el uso en conjunto con macrólidos lleva a un aumento de las concentraciones de estatinas, por lo que la dosis máxima de atorvastatina es de 20 mg/día y la de rosuvastatina es 10 mg/día. Lo mismo se constata con la administración conjunta con IP; sin embargo, no se establecieron dosis máximas recomendadas, pero sí se sugiere un monitoreo exhaustivo de los posibles efectos adversos.

Mecanismos contra la infección por SARS-CoV2 de los fármacos cardiovasculares

La **amiodarona** es el antiarrítmico mayormente recetado para prevenir arritmias tanto supraventriculares como ventriculares. Últimamente, se ha sugerido su uso por vía endovenosa para prevenir o reducir el riesgo de muerte súbita en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2. A través de su calidad de homogeneizar los periodos refractarios de las fibras miocárdicas, dicho fármaco reduce ampliamente el riesgo de muerte súbita por arritmias (1).

En primer lugar, tanto la amiodarona como su principal metabolito (N-DEA) interfieren en el ingreso y en la reproducción del virus, sin modificar la densidad de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 de la superficie celular. Por otro lado, poseen actividad antiviral, aun cuando el virus ya ingresó al citoplasma celular, por lo que evitan el proceso de endocitosis. Con estos conocimientos, se puede sugerir el uso de amiodarona en las etapas tempranas de la enfermedad (2).

Por otro lado, presenta acciones antiinflamatorias y antioxidantes, por lo que se considera un fármaco con múltiples efectos pleiotrópicos. Entre estos, se pueden detallar los siguientes: disminuye la secreción y la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, TNF alfa), las cuales se encuentran elevadas en la infección viral y desempeñan un papel importante en su pronóstico, y posee efectos protectores contra el daño cardíaco provocado por radicales libres. Sin embargo, también hay que considerar que presenta múltiples efectos adversos e interacciones, dentro de las cuales el de mayor relevancia se presenta en asociación con fármacos utilizados para la COVID-19, en la prolongación del QT y, consecuentemente, de arritmias mortales (3, 4).

Hay un estudio aleatorizado que se encuentra en desarrollo, ReCOVeRY-SIRIO, de grupos paralelos, que evalúa el uso de la amiodarona o del verapamilo. Se incluyeron pacientes con infecciones sintomáticas por COVID-19 con una PAFI > 200 (PaO₂/FIO₂) (5). Este estudio excluye pacientes con síndrome de distrés respiratorio, síndrome de QT largo, contraindicaciones para el uso de las drogas, shock cardiogénico, disfunción grave del ventrículo izquierdo (definida como menos del 35 %), disfunción del nodo sinusal, historia de enfermedades tiroideas y pacientes con fibrilación o aleteo auricular con conducción por vía accesoria, como el Wolff Parkinson-White.

La amiodarona se administra en bolos de 150 mg seguido de una infusión continua de 1 mg/min por 6 horas y luego 0,5 mg/min por las 18 horas restantes. Finalmente, se rota a vía oral en dosis de 200 a 400 mg de acuerdo con la edad y la respuesta cardíaca.

El criterio de valoración principal es la mejoría clínica dentro de los 15 días, evaluada en una escala que consta de 7 categorías. De forma secundaria, se evalúan la mejoría clínica dentro de los días 7 al 28, la mortalidad, el tiempo de resolución de la fiebre, la presencia de taquiarritmias, la mortalidad por arritmias y el tiempo de hospitalización. El resultado se espera para abril del 2021.

Las **estatinas** son un grupo farmacológico utilizado como hipolipemiante, cuyo mecanismo de acción principal se basa en la inhibición de HMG-CoA reductasa, pero también se conocen efectos pleiotrópicos (antioxidantes y antiinflamatorios). Si bien no existen estudios aleatorizados que evalúen su uso y eficacia en pacientes con infección por COVID-19, han demostrado efectos beneficiosos en pacientes con enfermedades infecciosas virales. Es por esto por lo que se mencionan estos fármacos en esta revisión (6).

Por un lado, mantienen en niveles normales la concentración de MyD88 durante la hipoxia; por lo tanto, evitan la activación de NF-κB. Cabe recordar que el SARS-CoV interactúa con los TLR (*toll-like receptors*), lo que aumenta la expresión de MyD88 y, consecuentemente, de NF-κB, y esto desencadena una cascada inflamatoria que promueve el daño pulmonar. Por otro lado, presentan un mecanismo directo, que consta en unirse con la proteasa del virus, lo que evita su interacción con los receptores de membrana, de forma similar a la de los IP (7, 8). De forma secundaria, evitan la hiperlipidemia causada por los antirretrovirales utilizados en la infección por COVID-19 (6).

Finalmente, quizás el beneficio de mayor relevancia, a través de vías genómicas, es que aumenta los niveles de la enzima convertidora de angiotensina ECA-2. Si bien esta es similar a la ECA, al hidrolizar angiotensina II, genera angiotensina 1 y 7, las cuales presentan propiedades vasodilatadoras a través de un receptor conocido con el nombre de MAS-R. Mediante estos mecanismos, disminuyen la fibrosis pulmonar como así también evitan la fusión y la reproducción del virus intracelular. Un punto para poner atención son los posibles efectos adversos hepáticos que pueden surgir, teniendo en cuenta que la infección por sí misma puede provocar daño

hepático. Se sugiere un monitoreo estricto de esta función (9, 10).

A través de la activación del receptor mineralocorticoide (MR), la aldosterona produce daño vascular. También presenta efectos sobre las células inmunes que expresan el MR y promueven la diferenciación de macrófagos hacia el fenotipo proinflamatorio M1. Con respecto de los linfocitos, lleva la diferenciación hacia células CD4, células tipo T, CD8 e IFN gamma, lo que desencadena una respuesta hiperinflamatoria. El antagonismo de los receptores a través de la espironolactona evitaría estos efectos deletéreos. Por otro lado, el efecto antiandrogénico de estas drogas inhibe la expresión de TMPRSS2, una proteasa transmembrana involucrada en el ingreso del virus a la célula (ver Tabla 1) (9).

En pacientes con infección por SARS-CoV2, los niveles plasmáticos de catecolaminas se encuentran elevados. Esta “tormenta” simpática es la responsable, en parte, de las complicaciones a las cuales se encuentran los pacientes con COVID-19, como el edema pulmonar, la embolia pulmonar, la trombosis venosa y el *shock* séptico. A su vez, el incremento de catecolaminas lleva a la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y, como resultado, el ingreso del virus al interior celular aumenta.

Además, hay que considerar que los pacientes con formas graves de enfermedad reciben tratamiento con agonistas beta2 (broncodilatadores: salbutamol, fenoterol, entre otros), como así también inotrópicos; entre estos, el más utilizado es la noradrenalina, lo que aumenta aún más los niveles de catecolaminas en la sangre y genera un círculo vicioso.

De lo desarrollado hasta aquí surge la hipótesis de la utilización de **bloqueantes de los receptores beta**. En primer lugar, a través de la regulación negativa sobre las células del aparato yuxtglomerular, reducen la actividad del SRAA y, de forma indirecta, los niveles de ACE2. De esta forma, disminuye la entrada del virus a las células. Por otro lado, la reducción de la activación de dichos receptores inhibe la tormenta de citoquinas proinflamatorias, como la IL-6, IL-1b, TNFa, entre otras. También reducen el edema pulmonar, mejoran la oxigenación y la progresión a la insuficiencia respiratoria grave –si bien no se conocen exactamente los motivos de esto, se cree que está vinculado con el bloqueo de la tormenta catecolamínica–, reducen el estado de hipercoagulabilidad observado en pacientes con COVID-19 y reducen la hipersecreción en los alvéolos (11, 12). Finalmente, se comprobó que los betabloqueantes inhiben dos proteínas similares a las del COVID-19, la PLpro y la 3-quimotripsina, lo que disminuye la virulencia.

Tabla 1

Resumen de la información disponible acerca del uso de fármacos cardiovasculares en la COVID 19.

Grupo farmacológico	Uso en COVID-19
Betabloqueantes	<p>Potencial efecto protector.</p> <p>Precaución en casos de distrés.</p> <p>Precaución bradicardias.</p> <p>Potencial interacción con hidroxiclороquina y con antivirales.</p>
Bloqueantes cálcicos	<p>Potencial efecto protector.</p> <p>Precaución bradicardias.</p>
Amiodarona	<p>Potencial efecto protector.</p> <p>Precaución interacciones QT.</p>
IECA - ARA2	<p>Se comprobó que son seguros durante un caso de COVID-19. No debería suspenderse.</p>
Estatinas	<p>Potencial efecto protector.</p>

De todo esto se desprende la siguiente pregunta: ¿los betabloqueantes reducen la mortalidad por SARS-CoV2? Esta aún se encuentra sin respuesta (13).

Las glicoproteínas de superficie del SARS-CoV2 utilizan el receptor de membrana ECA-2 y TMPRSS2 para ingresar a las células. La infección por este virus produce endotelitis y muerte celular, y la endocitosis del receptor ECA-2 lleva a una desregulación del SRAA y a la liberación de citoquinas proinflamatorias. La hipótesis de que los **IECA o ARA II** aumentan los efectos dañinos del COVID-19 surgió como consecuencia de que estas drogas aumentan los niveles circulantes de receptores de ECA 2. Se observó que los IECA no aumentaban la vulnerabilidad a los efectos endoteliales del SARS CoV2. Por otro lado, la suspensión de estos fármacos lleva a una peor evolución desde el punto de vista cardiológico y produce el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (14, 15, 16).

El BRACE-CORONA fue un estudio de intervención, aleatorizado, paralelo y abierto que incluyó 700 pacientes mayores de 18 años hospitalizados por COVID-19 que se encontraban en tratamiento con IECA o ARA II, con un máximo de 3 drogas antihipertensivas. Se excluyeron aquellos pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca en los 12 meses previos, en tratamiento con sacubitrilo/valsartan, embarazadas, historia reciente de insuficiencia renal aguda o shock, y aquellos con

inestabilidad hemodinámica, intubación orotraqueal y asistencia respiratoria mecánica dentro de las primeras 24 horas de haber realizado el diagnóstico de infección por SARS-CoV2. Una rama del trabajo suspendió los IECA o ARA II y la otra continuó con el tratamiento (17).

El resultado primario –número de días con vida y fuera del hospital durante 30 días– fue de 21,9 en el grupo que suspendió IECA / ARA, en comparación con 22,9 en el grupo que continuó IECA / ARA ($p = 0,09$). La muerte por cualquier causa a los 30 días: 2,7 % en el grupo que suspendió IECA / ARA, en comparación con 2,8 % en el grupo que continuó IECA / ARA ($p = 0,95$). Estos resultados se presentaron en el congreso americano de cardiología y aún no se encuentra publicado el texto final.

Conclusiones

Los fármacos cardiovasculares en general parecen ser seguros para su administración durante una infección por SARS-CoV-2. Se deben considerar las potenciales interacciones; muchas de ellas son en contexto del uso compasivo de fármacos que aún no presentan evidencia de efectividad para la infección viral o que, incluso, ya han demostrado resultados negativos o neutrales en ensayos clínicos aleatorizados.

Bibliografía

1. University of California-San Francisco. Interactions with Amiodarone and Antiretrovirals. 2019. Recuperado de: <http://arv.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02&post=8¶m=116>
2. Sanchis-Gomar F, et al. Amiodarone in the COVID-19 Era: Treatment for Symptomatic Patients Only, or Drug to Prevent Infection? *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020; 20(5): 413-418.
3. Zaidel EJ. Amiodarone: Updated Review of its Current Usefulness. *Arc.Clin. Exp. Cardiol*. 2019; 1(1):102.
4. Castaldo N, et al. Safety and efficacy of amiodarone in a patient with COVID-19. *Case Reports*. 2020; 2(9): 1307-1310.
5. Nicolas Copernicus University. Estudio Recovery-Sirio. 2020. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351763>
6. Martínez M, Lima M, et al. Estatinas en COVID-19: ¿existe algún fundamento? *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2020.
7. Xiao-Jing Z, Qin JJ, Cheng X, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020; 32(2):176-187.
8. Rossi R, Talarico M, Coppi F, Boriani G. Protective role of statins in COVID-19 patients: importance of pharmacokinetic characteristics rather than intensity of action. *Intern Emerg Med*. 2020; 15(8):1573-1576.
9. Cadejani FA, Goren A, Wambier CG. Spironolactone may provide protection from SARS-CoV-2: Targeting androgens, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). *Medical Hypotheses*. 2020; 143:110112.
10. Liaudet L, Csaba S. Blocking mineralocorticoid receptor with spironolactone may have a wide range of therapeutic actions in severe COVID-19 disease. *Critical Care*. 2020; 24(1):1-2.
11. Vasanthakumar N. Beta-Adrenergic Blockers as a Potential Treatment for COVID-19 Patients. *BioEssays*. 2020; 42(11): 2000094.
12. Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(6):874-87.
13. Vasanthakumar N. Can beta-adrenergic blockers be used in the treatment of COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020; 142:109809.
14. Alexandre J et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Annales d'Endocrinologie*. 2020.
15. Martínez-del Río J, et al. Análisis de la relación entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina y la evolución de pacientes hospitalizados por infección respiratoria COVID-19. *Medicina Clínica*. 2020.
16. Tetlow S, et al. ACE-Inhibitors, Angiotensin Receptor Blockers and Endothelial Injury in COVID-19. *Journal of internal medicine*.
17. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020; 226:49-59.

Efectos cardiovasculares de los tratamientos de COVID-19

Valentina Rodríguez Rohwain, Ezequiel José Zaidel

1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Se realizó una revisión acerca de los efectos adversos descriptos y potenciales de los fármacos utilizados para el tratamiento de SARS-CoV-2. Se clasificaron los tratamientos en antivirales, antiinflamatorios y en terapias inmunes (anticuerpos, plasma, vacunas). La mayoría de los antivirales y de las terapias inmunes presentan un buen perfil de seguridad cardiovascular. Los efectos adversos más frecuentemente descriptos son las arritmias y los eventos tromboticos con algunos de ellos. Es fundamental reconocer la seguridad cardiovascular de estos productos medicinales, principalmente, ante su uso de forma compasiva.

Palabras clave

COVID-19 – SARS-CoV-2 – Enfermedad cardiovascular – Arritmias – Trombosis.

Introducción

La infección por coronavirus (COVID-19) continúa siendo una emergencia mundial actualmente. Este genera un amplio espectro clínico de manifestaciones, algunas de carácter menor y de seguimiento ambulatorio, y otras con un síndrome de distrés respiratorio (SDRA). Además, afecta otros órganos y sistemas, y, entre ellos, el cardiovascular, lo que desencadena una serie de anormalidades como la injuria miocárdica, la pericarditis, la miocarditis, las arritmias, la insuficiencia cardíaca, el shock cardiogénico, los eventos tromboticos venosos y arteriales, la enfermedad de Takotsubo y los infartos de miocardio (1). A su vez, se debe considerar que los pacientes con patologías cardiovasculares preexistentes presentan mayor riesgo de morbimortalidad.

Otro punto para tener en cuenta es que, durante el curso de la pandemia, se han evaluado numerosos fármacos para esta enfermedad. Algunos presentan efectos adversos cardiovasculares. Por ello, el objetivo de este artículo fue revisar la evidencia disponible y clarificar la información acerca de los efectos cardiovasculares de los fármacos utilizados para la infección por SARS-CoV-2.

Cloroquina e hidroxicloroquina

La cloroquina y la hidroxicloroquina son fármacos que inhiben el ADN y el ARN polimerasa. Se utilizan en la malaria las enfermedades reumatológicas y las patologías del tejido conectivo, y fue el fármaco de elección al principio de la pandemia.

La exposición al fármaco en un tiempo mayor a tres meses podría desarrollar cardiomiopatía. En general, es más frecuente en mujeres y a una edad media de cincuenta años. Los síntomas que desarrollan constituyen un gran abanico (arritmias, bloqueos, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio, shock, entre otros). A nivel eléctrico, pueden provocar inversión de las ondas T, bloqueos de rama como así también bloqueos auriculoventriculares (BAV), prolongación del intervalo QT y, consecuentemente, aumento del riesgo de torsada de punta (arritmia mortal). Todo esto se explicaría por el desorden lisosomal y por la acumulación de productos metabólicos.

La patología cardiaca se debe a la unión con los fosfolípidos, a la inhibición de los fosfolípidos intralisomales y al cambio del pH de estas organelas a alcalino. Todo esto desarrolla una enfermedad por almacenamiento lisosomal, lo que genera la acumulación de metabolitos tóxicos dentro de los miocitos y de las células del sistema de conducción. Esto da como resultado un citoplasma vacuolado, una desorganización a nivel de las miofibrillas, hipertrofia y fibrosis.

El estudio para diagnosticar la cardiomiopatía inducida por cloroquinas es la resonancia magnética, ya que su aspecto es similar a la enfermedad de Fabry; sin embargo, por esto mismo, se requiere de la biopsia endomiocárdica para llegar a un diagnóstico. En esta se comprueba que la actividad de las enzimas lisosomales, alfa-galactosidasa A, beta galactosidasa y arilsulfatasa A se encuentran disminuidas y recobran su función luego de un período cercano a los seis meses de suspendido el fármaco (2). Por otro lado, presentan un perfil cardioprotector al reducir la hiperlipidemia y el riesgo de desarrollar diabetes, y al mejorar la sensibilidad a la insulina de forma periférica (3, 4).

A continuación, detallaremos los estudios publicados acerca de la hidroxiclороquina.

El primero se publicó en mayo del 2020 y se tituló "*Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19*" (5). Fue un estudio observacional que evaluó la asociación entre el uso de hidroxiclороquina y la necesidad de intubación orotraqueal o muerte en un centro de Nueva York. Se obtuvieron datos de 1446 pacientes internados de forma consecutiva por infección por SARS-CoV2 (total 70 pacientes) y se excluyeron aquellos que requirieron intubación, fallecieron o fueron dados de alta dentro de las 24 horas. La mediana de seguimiento fue de 22,5 días; 811 (58,9 %) recibieron hidroxiclороquina. El 25,1 % de los pacientes presentaron el punto final primario (180 fueron intubados, de los cuales 66 fallecieron, y 166 fallecieron sin asistencia ventilatoria mecánica. Como conclusión, en este estudio, la administración de hidroxiclороquina no se asoció con una reducción del criterio de valoración principal.

Dos meses más tarde, se publicó el primer estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado, titulado "*Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19*". Incluyó a pacientes mayores de 18 años, que estuvieron internados con sospecha (fueron 163 pacientes que

se excluyeron) o confirmación de infección por COVID-19, con inicio de los síntomas dentro de los 14 días. Se excluyeron aquellos pacientes que requirieran un aporte de oxígeno suplementario mayor de 4 l por cánula nasal o FiO₂ > 40 % con máscara de Venturi, cánula de alto flujo, ventilación invasiva o no invasiva, historia de arritmias ventriculares, o intervalo QT corregido mayor a 480 mseg. En total, fueron 667 pacientes y se los aleatorizó 1:1:1 a recibir hidroxiclороquina, hidroxiclороquina más azitromicina o tratamiento estándar. Los dos grupos intervención también recibieron tratamiento estándar. El punto primario fue el estado clínico a los 15 días utilizando la escala de 7 niveles y el secundario, el estado clínico a los 7 días, indicación de intubación dentro de los 15 días, duración de la hospitalización, muerte intrahospitalaria, complicaciones tromboembólicas, insuficiencia renal aguda, y hasta 15 días con vida y libre de soporte respiratorio.

Como resultado, en comparación con el grupo que recibió atención estándar, se obtuvo la incidencia del punto final primario en el grupo hidroxiclороquina (OR 1,21, CI 95 % 0,69 - 2,11 P = 1) y en el grupo azitromicina + hidroxiclороquina (OR 0,99, CI 95 % 0,57 - 1,73, P = 1). La prolongación del intervalo QT y la elevación de enzimas hepáticas fue más frecuente en ambos grupos intervención. En este estudio, el uso de hidroxiclороquina, ya fuera sola o en combinación con otro fármaco, tampoco mejoró el estado clínico en 15 días (6).

En agosto se publicó "*A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19*", otro estudio randomizado, doble ciego, controlado contra placebo. Se incluyeron pacientes que estuvieron expuestos a pacientes con COVID-19 por más de 10 minutos y a menos de 6 ft de distancia sin los elementos de protección adecuados (sin barbijo o máscara facial). Se excluyeron aquellos menores de 18 años, hospitalizados y con síntomas o confirmación de infección por SARS-CoV2. En total, fueron 821 pacientes asintomáticos, de los cuales 414 recibieron hidroxiclороquina y 407, placebo.

La infección por COVID-19 se dio en 113 pacientes (13 %) durante los 14 días de seguimiento. No hubo diferencias en ambos grupos: 11,8 % en el grupo intervención vs. 14,3 % en el placebo, con un valor de P = 0,35. Del total de los pacientes afectados, 16 tenían PCR positiva, 74 presentaban una enfermedad compatible con el SARS-CoV2, 13 con síntomas y vinculación epidemiológica, y 10 no presentaron COVID-19. La mediana en días al inicio de los síntomas fue de 4 días, y los más frecuentes fueron fiebre, dificultad respiratoria, odinofagia, mialgias y anosmia. Luego de una exposición de riesgo moderado o alto, la profilaxis con hidroxiclороquina no previno el desarrollo de infección por coronavirus (7).

El próximo estudio en publicarse fue el "*Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 (RECOVERY)*", randomizado, controlado y abierto, que comparó el tratamiento con hidroxiclороquina o terapia estándar en pacientes hospitalizados por COVID-19.

El punto final primario fue la mortalidad por todas las causas a 28 días. El secundario fue tiempo del alta y el combinado de ventilación mecánica (ARM) que incluyera requerimien-

to de ECMO o muerte en aquellos pacientes que no recibían ARM al momento de la randomización. En total de la muestra fueron 11 197 pacientes. Se asignaron 1561 al grupo intervención, 3155 al placebo y el restante fue randomizado al azar. La mediana de edad fue 65,4+/- 15,3 años, el 38 % fueron mujeres, 27 % con diabetes, 26 % con enfermedad cardíaca y el 22 % con EPOC.

Dentro de los 28 días, 421 fallecieron (27 %) en el grupo de hidroxiclороquina y 790 (25 %) en el grupo control (RR 1,09, CI 95 % 0,97 - 1,23, P = 0,15). Los resultados también sugieren que la probabilidad de ser dados de alta dentro de los 18 días para los pacientes que recibieron hidroxiclороquina fue menor que para el grupo placebo (59,6 % vs. 62,9 %, RR 0,90, CI 95 % 0,83 - 0,98). También presentaron una mayor frecuencia de requerir ventilación mecánica o muerte (30,7 % vs. 26,9 %, RR 1,14, CI 95 % 1,03 - 1,27) (8).

El último en publicarse fue “*A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19*”. Era un estudio abierto y randomizado, que incluyó pacientes asintomáticos que hubieran tenido contacto estrecho con pacientes confirmados de COVID-19 por PCR en Cataluña, España. Fueron 2314 pacientes, de los cuales 1116 recibieron hidroxiclороquina y el resto, placebo.

El punto final primario fue el desarrollo de una infección por SARS-CoV2 confirmado por PCR y definido por aparición de al menos uno de los siguientes síntomas: fiebre, tos, dificultad respiratoria, mialgias, cefalea, odinofagia, anosmia, disgeusia, diarrea. El punto secundario fueron los componentes del primario de forma separada y el tiempo en días hasta el inicio de la enfermedad.

Los resultados fueron similares en ambos grupos respecto al desarrollo de la forma sintomática (5,7 % vs. 6,2 %, RR 0,86, CI 95 % 0,52 - 1,42) y tampoco se redujo la incidencia de transmisión respecto al grupo placebo (18,7 % vs. 17,8 %, respectivamente). Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de intervención (56,1 % vs. 5,9 %). Los más comunes fueron los efectos gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal) y los desórdenes del sistema nervioso (cefalea, somnolencia) (9).

Resumiendo la información acerca de la hidroxiclороquina, este fármaco es seguro en el tratamiento a largo plazo de enfermedades reumatológicas, con reducción del riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, en contexto de hipoxemia y alteraciones hidroelectrolíticas, parece ser dañino, principalmente, en relación con las arritmias (10, 11).

Corticoides

Los corticoides son otro grupo farmacológico utilizado; mediante sus efectos genómicos y no genómicos, desempeñan un papel en lo cardiovascular.

En primer lugar, de forma directa, inhiben la recaptación extraneuronal de catecolaminas al interactuar de forma negativa con el *uptake 2*. A su vez, generan hipertensión arterial, aumento de la retención de agua y sodio en la nefrona, aumentan la producción hepática de angiotensinógeno, e incre-

mentan la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y todo el efecto deletéreo al que este conduce (12).

En julio se publicó, en *The New England Journal of Medicine*, el estudio “*Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report - The RECOVERY Collaborative Group*”. Fue un estudio controlado, abierto, que randomizó a los pacientes internados por SARS-CoV2 a recibir tratamiento con dexametasona por 10 días o un tratamiento convencional.

El punto final primario fue la mortalidad de cualquier causa dentro de los 28 días y, de forma secundaria, se analizó el tiempo del alta hospitalaria y, para los pacientes que no recibieron ventilación invasiva a su ingreso, necesidad de esta durante la evolución (incluido el ECMO) o muerte. Otros puntos fueron las causas específicas de mortalidad, requerir diálisis o hemofiltración, arritmias graves y tiempo de ventilación mecánica.

En total fueron 6425 pacientes. 2104 recibieron dexametasona y 4321, tratamiento estándar. El punto final primario ocurrió en 482 pacientes (22,9 %) del grupo intervención vs. 1110 (25,7 %) del grupo placebo (RR 0,83, CI 95 % 0,75-0,93, P ≤ 0,001). En la rama dexametasona, la mortalidad de los pacientes que recibieron ventilación mecánica fue menor respecto al grupo control (29,3 % vs. 41,4 %, RR 0,64 CI 95 % 0,51-0,81) y también fue menor para los que recibían oxígeno suplementario de forma no invasiva (23,3 % vs. 26,2 %, RR 0,82 CI 95 % 0,72-0,94, respectivamente), pero no en los que no recibían soporte respiratorio (17,8 % vs. 14 %, RR 1,19 CI 95 % 0,91-1,55).

Como conclusión, en los pacientes hospitalizados por COVID-19 que requieren soporte respiratorio, ya sea invasivo o no, el tratamiento con dexametasona mejora los *endpoint* a 28 días (13).

Azitromicina

La azitromicina es un antibiótico comúnmente indicado para múltiples infecciones bacterianas. Constituyen, junto con la claritromicina, los principales principios activos de los macrólidos. Su mecanismo de acción es la inhibición de la subunidad mayor del complejo ribosomal, lo que impide la elongación de las proteínas.

Los principales efectos cardiológicos están relacionados con el sistema de conducción generando arritmias; entre ellas, la prolongación del QT y, de forma secundaria, el incremento del riesgo de torsada de puntas. Sin embargo, más allá de que, por sí solos, pueden provocar dichos efectos, estos se ven potenciados en pacientes que presentan alteraciones electrolíticas (hipokalemia, hipomagnesemia, entre otras), con historia de bradiarritmias, torsada de puntas, QT prolongado, el uso concomitante con fármacos que también prolonguen dicho intervalo (antiarrítmicos del grupo IA, grupo III, cloroquina, ciprofloxacina, entre otros más) y pacientes añosos.

La prolongación del QT, definida por la FDA como un incremento mayor de 10 mseg sobre el valor normal (VN: 430 mseg para hombres y 450 mseg para mujeres), se debe a la inhibición de un gen, el hERG, el cual codifica un componente de la

corriente rectificadora retardada de potasio (IKR). Este es el encargado del flujo de iones de potasio hacia el extracelular, y es el principal responsable de la repolarización ventricular. Su síntesis defectuosa conlleva al incremento del ion en el intracelular, lo que altera los períodos refractarios y genera una repolarización tardía, la cual, en el electrocardiograma (ECG), se traduce en una prolongación del intervalo QT. Se recomienda realizar un ECG diario a los pacientes que se encuentran bajo tratamiento y suspender los fármacos cuando el valor es mayor de 500 mseg o cuando se incrementa más de 60 mseg sobre el nivel basal (14, 15, 16).

En 2012, se publicó, en *The New England Journal of Medicine*, el estudio “*Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death*”. Este evaluó el punto final compuesto por muerte cardiovascular, muerte súbita y muerte de todas las causas en pacientes que se encontraran bajo tratamiento con azitromicina, amoxicilina, levofloxacina, ciprofloxacina y que no tomaran antibióticos.

Se seleccionaron pacientes entre 30 y 74 años que no tuvieran historia de enfermedad cardiovascular potencialmente mortal, que no consumieran drogas de abuso y que no hubieran estado internados en los 30 días previos.

A 5 días, se observó que los pacientes en tratamiento con azitromicina presentaban un riesgo aumentado de muerte cardiovascular (HR 2,88, CI 95 % 1,79-4,63, $P < 0,001$) y muerte por cualquier causa (HR 1,85, CI 95 % 1,25-2,75, $P = 0,002$), los cuales fueron aún mayores en pacientes con enfermedades cardiovasculares no base.

En junio de 2020, se publicó en JAMA el estudio “*Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality*”, de cohorte retrospectiva, cuyo objetivo era estimar el riesgo relativo y absoluto de presentar eventos cardiovasculares o muerte súbita luego de la administración de azitromicina vs. amoxicilina. Se incluyeron pacientes entre 30 y 74 años, y se excluyeron pacientes sin criterio para antibioticoterapia que requirieran más de 1 un antibiótico, residentes de centros y pacientes en estado crítico.

Los pacientes que recibieron azitromicina presentaron neumonía con mayor frecuencia (14 % vs. 3,5 %, $P < 0,001$), enfermedad pulmonar obstructiva (20,6 % vs. 7,9 %, $P < 0,001$), asma (22,6 % vs. 10,4 %, $P < 0,001$) y utilización de beta2 agonistas (40,7 % vs. 19,9 %, $P < 0,001$). Además, se obtuvo que la azitromicina incrementaba de forma significativa el riesgo de muertes de causa cardiovascular (CV) (HR 1,82 %, CI 95 % 1,23 - 2,67), pero no de muerte súbita (HR 1,59, CI 95 % 0,90-2,81) dentro de los 5 días posexposición. No se incrementó el riesgo entre el sexto y décimo día. La azitromicina también se asoció con mayor riesgo de muerte no cardiovascular (HR 2,17 CI 95 % 1,44-3,26) y de todas las causas (no CV) (HR 2, CI 95 % 1,51-2,63) dentro de los 5 días.

De esta cohorte, podemos concluir que el uso de azitromicina incrementa el riesgo de muerte CV y no CV (17).

Lopinavir-Ritonavir

Son inhibidores de la proteasa (IP), pilares esenciales en el tratamiento del HIV y, actualmente, se los mencionó para el tratamiento de la enfermedad por SARS-CoV19; también presentan varios efectos a nivel cardiovascular.

Por un lado, generan activación de la formación de adipocitos a través del sistema renina angiotensina-aldosterona, como así también aumentan los niveles intracelulares de ubiquitina proteína y el estrés oxidativo, lo que genera un aumento de la resistencia a la insulina, lipodistrofia, hipertensión arterial y eventos cardiovasculares. También conducen a la aterosclerosis por desequilibrio entre los lípidos y la activación plaquetaria.

Además, los IP regulan de forma positiva la acumulación de colesterol en el interior de los macrófagos a través de la inducción de CD36, inhiben la apoptosis de dichas células, alterando la renovación de los macrófagos de la placa. Esta es responsable de la estabilidad de la placa.

Otro mecanismo involucrado está relacionado con la activación plaquetaria que desarrollan estos fármacos. Esta se debe a la liberación del factor de crecimiento plaquetario transformante-beta1 (TGF-B1), inducción del estrés oxidativo con producción de especies reactivas del oxígeno, supresión de la autofagia de la matriz extracelular, señalización proinflamatoria sostenida que conduce a la fibrosis y a la disfunción cardíaca.

Cabe destacar que la mayoría de estos efectos se observan con el tratamiento prolongado, en períodos mayores a 5 años, descriptos en parte de la bibliografía (18-21).

En la revista *The Lancet*, en octubre del corriente año, se publicó “*Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY)*”, un estudio randomizado, controlado y abierto. Se llevó a cabo en 176 hospitales del Reino Unido. Se elegían pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por un laboratorio de infección por SARS-Cov2. Se excluyeron pacientes con insuficiencia hepática grave que se encontraran en tratamiento con fármacos cuyo metabolismo estuviera a cargo de los citocromos, principalmente, el P450 3A4.

El punto que se buscó evaluar fue la mortalidad de todas las causas en 28 días. Los puntos secundarios fueron el tiempo de alta hospitalaria y el número de pacientes que requirieron ventilación invasiva en la evolución o muerte. Otros puntos agregados fueron los siguientes: causa específica de la mortalidad, el requerimiento de diálisis o hemodiálisis, las arritmias cardíacas mayores y la duración de la ventilación.

Entre marzo y junio del 2020, 1616 pacientes recibieron tratamiento con lopinavir-ritonavir y 3424, el tratamiento usual. El *endpoint* primario ocurrió en el 23 % del grupo intervención vs. el 22 % del grupo control (RR 1,03, CI 95 % 0,91-1,17, $P = 0,60$). No hubo diferencias respecto a la duración de la internación (mediana de 11 días) como así tampoco a la proporción de pacientes que egresaron con vida dentro de los 28 días (RR 0,98, CI 95 % 0,91-1,05, $P = 0,53$). Respecto a los pacientes que no requirieron ventilación invasiva

en su ingreso, tampoco se evidenció una diferencia estadísticamente significativa respecto del combinado de muerte o requerir asistencia respiratoria mecánica.

Como conclusión, el lopinavir-ritonavir no se asoció con la reducción de mortalidad a 28 días, la estadía hospitalaria y el riesgo de progresar a la ventilación invasiva (22).

Remdesivir

Es un análogo de nucleótidos que inhibe la síntesis del ARN viral. Su primer uso fue en pacientes con infección por ébola. Existe escasa información acerca de los posibles efectos cardiovasculares de esta droga; sin embargo, en un estudio, se observó que pueden provocar hipotensión arterial, pero se desconocen los mecanismos involucrados.

En octubre de 2020, se publicó en NEJM el estudio “*Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final Report*”, un estudio doble ciego, randomizado y de placebo controlado que se inició en febrero y finalizó en abril, y se desarrolló en 60 sitios. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir remdesivir (517 pacientes) o placebo (508 pacientes) por 10 días. Se incluyeron en total 1114 pacientes con formas graves de enfermedad –con necesidad de ventilación mecánica, oxígeno suplementario, SpO₂ < 94 % al 0,21 y taquipneicos (FR > 24 rpm)–. La edad promedio fue de 58,9 años y el 64,4 % fueron hombres.

El punto final primario fue el tiempo de recuperación durante los 28 días posteriores (definido en la categoría 1, 2 o 3 de la escala previamente mencionada). Los puntos secundarios fueron el estado clínico al día 15, el número de días de oxígeno suplementario, ventilación no invasiva, cánula de alto flujo, ventilación mecánica o ECMO hasta el día 29, número de días de hospitalización hasta el día 29, y mortalidad a los días 15 y 29.

El tiempo de recuperación en el grupo intervención fue de 10 días (CI 95 % 9 - 11) vs. 15 días (CI 95 % 13 - 18) (RR 1,29 CI 95 % 1,12 - 1,49, P < 0,001). Respecto a la mortalidad, se observó 6,7 % en el grupo remdesivir vs. 15,2 % al día 15 y 11,4 % vs. 15,2 % a los 29 días, respectivamente (HR 0,73, CI 95 % 0,52 - 1,03). Los efectos adversos serios ocurrieron en el 24,6 % que recibió el fármaco vs. el 31,6 % en el grupo placebo. El 8,8 % de los pacientes en el grupo remdesivir presentó insuficiencia respiratoria grave y el 15,5 %, en el grupo placebo. Los efectos adversos más comunes, pero no graves, ocurrieron en menos del 5 % y fueron la disminución de la TFG, el descenso de los valores de hemoglobina, la anemia, las hiperglucemias y la linfopenia (23).

La información existente acerca de otros antivirales, como Umifenovir (Faviripavir o Arbidol), y Molnupiravir, es nula por el momento para elaborar conclusiones acerca de la seguridad cardiovascular.

Colchicina

La colchicina es un fármaco que altera las funciones del citoesqueleto al inhibir la polimerización de la B-tubulina a microtúbulos, lo que evita la activación, desgranulación y mi-

gración de los neutrófilos.

En junio del corriente año, en JAMA se publicó “*Effect of Colchicine vs. Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial*”. Fue un estudio prospectivo, abierto y randomizado que incluyó 105 pacientes hospitalizados por COVID-19. Los criterios de inclusión eran los siguientes: pacientes adultos con diagnóstico confirmado por PCR, temperatura mayor de 37,5 °C y dos o más de los siguientes síntomas: tos, odinofagia, anosmia o ageusia, astenia o adinamia, presión parcial de oxígeno menor a 95 mmHg al 0,21. Se excluyeron mujeres embarazadas o lactando, hipersensibilidad conocida a la colchicina, insuficiencia hepática, TFG menor a 20 ml/min/1,73 m², intervalo QT corregido por Bazett mayor a 450 mseg, parámetros clínicos que indicaran la necesidad de ventilación mecánica inevitable dentro de las 24 horas siguientes.

El punto final del estudio se dividió en una fase bioquímica temprana y en una fase clínica posterior. En cuanto a la fase temprana, los componentes fueron niveles máximos de troponina ultrasensible y tiempo para triplicar el valor normal de la PCR, y el punto clínico fue el tiempo hasta el deterioro clínico definido como grado 2 de la escala de *WHO R&B Blueprint Ordinal Clinical Scale*.

La mediana de edad fue de 64 años y se asignaron 55 pacientes (52,4 %) al grupo colchicina. Los restantes (50 pacientes, 47,6 %), al grupo control. Dentro de los resultados, la mediana de niveles de troponina fue 0,008 (0,004 - 0,135) en el grupo intervención vs. 0,0112 (0,0043 - 0,0093), con un valor de P de 0,34, y, respecto a la PCR, 3,1 (0,8 - 9,8) vs. 4,5 (1,4 - 8.), P 0,73, respectivamente.

El punto clínico ocurrió en el 1,8 %* del grupo colchicina vs. el 14 % del grupo control (OR 0,11, CI 95 % 0,01 - 0,96, P = 0,02). El tiempo en días de supervivencia libre de eventos fue 20,7 vs. 18,6, P = 0,03. Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos, menos la incidencia de diarrea, que fue mayor en el grupo intervención (45,5 % vs. 18 % - P = 0,003).

Como conclusión, en este estudio se obtuvo que, en los pacientes con infección por SARS CoV2 que recibían tratamiento con colchicina, mejoraba de manera estadísticamente significativa el tiempo hasta el deterioro clínico sin diferencias significativas químicas (24).

Dentro de los estudios que se encuentran en curso, está el “*Colchicine Coronavirus SARS CoV2 Trial (COLCORONA)*”. Es un estudio de fase 3, randomizado, doble ciego y multicéntrico que evalúa la eficacia y la seguridad de la colchicina en pacientes adultos con enfermedad por COVID-19.

Se incluyen pacientes mayores de 40 años que tienen diagnóstico de COVID-19 dentro de las 24 horas de la randomización, mujeres sin posibilidad de embarazo (menopáusicas o que utilicen métodos anticonceptivos eficaces) y aquellos que presentan alguno de los criterios de alto riesgo, como ser mayor de 70 años, obesidad (IMC ≥ 30 Kg/m²), diabe-

tes, hipertensión arterial no controlada (TAS > 150 mmHg), enfermedad respiratoria conocida (asma o EPOC), insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, fiebre mayor de 38,4 °C, disnea, bicitopenia o pancitopenia, o presencia de neutrofilia y linfopenia.

Se excluyen pacientes en shock o inestabilidad hemodinámica, con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diarrea crónica o malabsortiva, con enfermedad neuromuscular, con insuficiencia renal crónica (TFG < 30 mL/min/1,73m²), con historia de cirrosis, hepatitis activa u otra patología hepatológica, mujeres embarazadas o amamantando, en tratamiento con colchicina por otra indicación, con alergia o hipersensibilidad a la colchicina, y pacientes oncológicos.

El punto primario para evaluar es el número de pacientes que requieren hospitalización o fallecen por COVID-19 en 30 días. De forma secundaria, se evalúan de forma separada los componentes del punto primario y también el número de pacientes que requieren ventilación mecánica. Su finalización se estima para el corriente mes (25).

Otro estudio es el “*Effects of Colchicine on Moderate/High-risk Hospitalized COVID-19 Patients (COLCOVID)*”. Es un estudio randomizado, paralelo y abierto que se inició en abril del 2020. Su objetivo es evaluar los efectos de la colchicina en pacientes hospitalizados por infección moderada hasta el alta por SARS-CoV2. Randomiza pacientes mayores de 18 años, que se encuentren hospitalizados, febriles, y con SARS definida, como disnea o imagen de neumonía en estudio por imagen y desaturación (SpO₂ ≤ 93). Se excluyen pacientes internados con PCR negativa para COVID-19, con indicación clara o contraindicación para el uso de colchicina, mujeres embarazadas o amamantando. Evalúa como punto final primario la mortalidad de cualquier causa a 30 días y, de forma secundaria, el combinado de número de pacientes que requieren intubación orotraqueal y conexión a la ventilación mecánica o muerte. Sus resultados se esperan para marzo del 2021 (26).

Para octubre del 2021, se espera que se finalice el “*Colchicine in COVID-19: a Pilot Study (COLVID-19)*”. Es un estudio randomizado, multicéntrico, abierto, de fase 2, que enrola pacientes con enfermedad por SARS-CoV2. Los pacientes que ingresan al trabajo deben cumplir con los siguientes requisitos: PCR positivo para coronavirus, neumonía con requerimiento de hospitalización, SatO₂ < 94 % al 0,21 y PaO₂ / FiO₂ entre 200-350. Se excluyen los pacientes con hipersensibilidad conocida a colchicina, diarrea grave, embarazadas o amamantando, insuficiencia renal con clearance < 30 ml/min, pacientes con daño hepático, neutropenia (< 1000/mmc), plaquetopenia (< 50,000/mmc), diverticulitis o perforación intestinal, pacientes internados en unidad de cuidados intensivos (UCI) que requieran ventilación mecánica ventilatoria o pacientes en tratamiento con Tocilizumab.

Los puntos primarios para evaluar son la frecuencia con la cual empeora el estado clínico, definido por insuficiencia respiratoria que requiera ventilación invasiva y pacientes que requieran UCI para monitoreo por falla de algún órgano o muer-

te. De forma secundaria, se analizan el recuento de glóbulos blancos, los cambios en el SOFA, el criterio bioquímico y el tiempo de la remisión definida por ausencia de fiebre, tos u otro síntoma, SPO₂ > 94 % o PaO₂ / FiO₂ > 350 mmHg sin oxígeno.

La seguridad de este fármaco a nivel cardiovascular tanto en pacientes con patología aguda o crónica se probó en dos estudios publicados en NEJM. En diciembre de 2019, se publicó “*Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction - COLCOT*”, un estudio randomizado, doble ciego, controlado contra placebo, que asignó a un grupo de pacientes a la rama colchicina y otros a la de placebo. Incluyó pacientes que habían presentado un infarto agudo de miocardio dentro de los 30 días previos, habían completado la revascularización y que se encontraban en tratamiento según las guías internacionales. Se excluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca, FEy < 35 %, accidente cerebro vascular (ACV) dentro de los 3 meses, infarto tipo II, cirugía de revascularización miocárdica dentro de los 3 años o en plan de esta, antecedente de cáncer no cutáneo en los 3 años previos, enfermedad inflamatoria intestinal o diarrea crónica, enfermedad neuromuscular, enfermedad hepática grave, abuso de alcohol, tratamiento actual o en plan con corticoides por tiempo prolongado o historia de sensibilidad a la colchicina.

El punto primario fue el combinado de muerte de causa cardiovascular, el paro cardíaco resucitado, infarto agudo, ACV u hospitalización por angina que requiriera revascularización, los puntos secundarios de los componentes del primario por separado y mortalidad total.

Ingresaron al estudio 4745 pacientes. 2366 recibieron colchicina y 2379, placebo. La mediana de seguimiento fue de 22,6 meses. El combinado primario ocurrió en el 5,5 % de los pacientes de la rama intervención vs. 7,1 % en la de placebo (HR 0,77, CI 95 % 0,61 - 0,96, P = 0,02). Para la mortalidad de causa cardiovascular, el HR fue 0,84 (CI 95 % 0,46 - 1,52); para paro cardíaco resucitado, 0,83 (CI 95 % 0,25 - 2,73); infarto de miocardio, 0,91 (CI 95 % 0,68 - 1,21); ACV, 0,26 (CI 95 % 0,10 - 0,70), y para hospitalización por angina, 0,50 (CI 95 % 0,31 - 0,81). El evento adverso más común reportado en ambos grupos fue la diarrea, sin diferencias estadísticamente significativas (9,7 % vs. 8,9 %, P = 0,35) y la más grave fue la neumonía con diferencia significativa en contra del fármaco (0,9 % vs. 0,4 %, P = 0,03). En pacientes con infarto agudo de miocardio, la administración de colchicina redujo el riesgo de eventos cardiovasculares.

En noviembre de 2020, se publicó “*Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease LoDoCo Trial*”, estudio randomizado, controlado y doble ciego, que asignó a pacientes con enfermedad coronaria crónica a recibir colchicina o placebo. En total fueron 5522 pacientes, 2762 entraron a la rama intervención y 2760 a la de placebo.

El punto final primario fue el combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio espontáneo (no relacionado al procedimiento), ACV o necesidad de revascularización por isquemia, el cual ocurrió en el 6,8 % de los pacientes del

grupo colchicina vs. 9,6 % del placebo (2,5 vs. 3,6 eventos cada 100 personas/años, HR 0,69, CI 95 % 0,57 - 0,83, P < 0,001).

El punto secundario fue el combinado de muerte de causa cardiovascular, infarto agudo o ACV, y lo presentaron 115 pacientes en el grupo intervención (4,2 %) vs. 157 (5,7 %) (incidencia de 1,5 vs. 2,1 eventos cada 100 personas/años, HR 0,72, CI 95 % 0,57 - 0,92, P = 0,007). La incidencia de muerte de causa no cardiovascular fue mayor en el grupo de colchicina (0,7 vs. 0,5 eventos cada 100 personas/año, HR 1,51, CI 95 % 0,99 - 2,31) (29).

Bamlanivimab

Se trata del primer fármaco específicamente desarrollado para la COVID-19 que la FDA aprobó. Es un anticuerpo monoclonal contra la proteína Spike del SARS-CoV-2. Se aprobó para casos leves a moderados tanto en adultos como en la población pediátrica (mayores de 12 años y que pesen al menos 40 kg), que presenten signos de riesgo para progresión de la enfermedad y requieran hospitalización. Esta población se definió como sujetos mayores de 65 años que presenten patologías crónicas. Si bien faltan evidencias hasta el momento, se lo considera un fármaco capaz de reducir la internación por SARS-CoV2, como así también el ingreso a la unidad de

cuidados intensivos (UCI). Aun no se ha probado en pacientes internados, motivo por el cual su indicación aún está pendiente. Los datos para el uso surgen de un ensayo clínico de fase 2, doble ciego y controlado contra placebo, que incluyó 465 pacientes con síntomas de COVID-19 leve a moderado no hospitalizados. Si bien, principalmente, se evaluó hasta cuándo portaban partículas virales activas y en ambos grupos fue 11 días, la rama que recibió bamlanivimab redujo las hospitalizaciones y el ingreso a UCI dentro de los 28 días. Los principales efectos adversos reportados hasta el momento son digestivos, cefalea y prurito (30).

Casirivimab con imdevimab

Es un cóctel de dos anticuerpos contra la proteína Spike del virus REGN-COV2, que reduce la carga viral como así también el tiempo de los síntomas.

Existen estudios en fase 1/2/3. En las muestras, todos deben tener una prueba de laboratorio que confirme el diagnóstico de COVID-19. La edad promedio es de 44 años. Al menos, hay 1300 pacientes reclutados para la fase 2/3, los cuales son seguidos por 29 días, evaluándose la diseminación viral de las vías áreas superiores cada 72 horas. Se están desarrollando otros trabajos en pacientes internados. Las dosis recomendadas serían 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de

Tabla 1

Efectos adversos cardiovasculares de los fármacos utilizados para COVID-19.

Fármaco	Efecto adverso cardiovascular
Lopinavir – ritonavir	Palpitaciones, vasodilatación periférica.
Remdesivir	No se encuentran descriptas.
Molnupiravir, umifenovir	Sin información por el momento.
Azitromicina	Palpitaciones, dolor precordial, prolongación del QT, torsada de puntas, taquicardia ventricular.
Corticoides	HTA, insuficiencia cardiaca.
Cloroquina - hidroxicloroquina	Bloqueo AV o de rama, arritmias, cambios ECG (aplanamiento o inversión de la onda T, prolongación del QT,) torsada de puntas, taquicardia ventricular. Efecto protector cardiovascular a largo plazo.
Colchicina	No se encuentran descriptas, efecto protector cardiovascular a largo plazo.
Bamlanivimab	No se encuentran descriptas.
Caririvimab – imdevimab	No se encuentran descriptas.
Baricitinib	Trombosis arterial o venosa, tromboembolismo de pulmón.
Plasma de convalescientes	Sobrecarga de volumen, descompensación de insuficiencia cardiaca, ¿trombosis?
Suero hiperinmune equino	Sin información por el momento.
Vacunas	Sin información por el momento.

imdevimab en forma conjunta. Estas surgieron de ensayos de fase 2, con los primeros 799 pacientes. La aprobación de la FDA aún está pendiente (31, 32).

Baricitinib

Es un inhibidor JAK de Regeneron. Presenta alta biodisponibilidad y, si bien la administración con alimentos reduce su absorción, esta no se traduce en efectos clínicamente relevantes. Presenta un alto volumen de distribución y el 50 % se une a proteínas plasmáticas, se metaboliza a través del CYP3A4 y su eliminación es renal.

Dentro de los efectos adversos reportados del fármaco en cuestión, se encuentran el mayor riesgo de infecciones, incluidas las de patógenos oportunistas; perforaciones gastrointestinales; trombosis arterial y venosa profunda; neutropenia; trombocitosis; alteración del hepatograma; aumento de lípidos y de la CPK, y elevación de la creatinina (33).

Se encuentra aprobado tanto por la EUA como por la FDA en combinación con remdesivir para pacientes con infección confirmada, hospitalizados y que requieran oxigenoterapia, ventilación mecánica invasiva o ECMO. Esto surge de un trabajo doble ciego, randomizado, aleatorizado y controlado contra placebo que se inició en mayo del 2020. La monoterapia con dicho fármaco aún no se encuentra aprobada (34).

Plasma de convalecientes

En otros brotes, epidemias o pandemias, se ha utilizado en forma exitosa o parcialmente exitosa el plasma de pacientes convalecientes, cuyo objetivo era aportar los anticuerpos generados en pacientes que se recuperaron de la enfermedad.

Recientemente, se publicó, en NEJM, "*A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia*", estudio randomizado, controlado, que asignó plasma o placebo a pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19. El criterio de valoración principal fue el estado clínico a 30 días, evaluado por una escala de 6 puntos. En total fueron 228 pacientes; la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas al enrolamiento fue de 8 días y la hipoxemia fue el síntoma más común. No hubo diferencias estadísticamente significati-

vas (OR 0,83, CI 95 % 0,52 - 1,35, P = P.46). La mortalidad de todas las causas ocurrió en 10,96 % de los pacientes del grupo intervención vs. 11,43 % de los que recibieron placebo (p = NS) (25).

Con los resultados de dicho estudio realizado en Argentina, queda claro que la terapia con plasma de convalecientes no es efectiva en los casos graves. Otro estudio de diseño similar se realizó en India (estudio PLACID), pero, en ese caso, en sujetos de riesgo moderado. En dicho estudio tampoco se hallaron resultados beneficiosos (36).

Luego de la infusión de plasma, pueden ocurrir dos eventos adversos relevantes: uno debido a la sobrecarga de volumen conocido, como TACO, y el otro es la insuficiencia respiratoria aguda, denominado TRALI. Ambos se presentan con disnea súbita, infiltrados pulmonares bilaterales e hipoxemia. El tratamiento consiste en suspender la transfusión y el soporte hemodinámico. Se debe recordar que estas formulaciones de plasma contienen factores de la coagulación activados y se utilizan en la práctica cotidiana para revertir el efecto de los anticoagulantes, por lo que su utilización podría provocar eventos trombóticos. En los estudios presentados hasta el momento no se observó un incremento significativo de la trombosis.

Vacunas

Más de diez vacunas con diferentes formulaciones se encuentran en desarrollo. No se observaron efectos adversos cardiovasculares en los estudios preclínicos y hasta la fase 2, y se encuentran próximos a presentarse los resultados de los ensayos clínicos en la fase 3.

Conclusiones

La COVID-19 ha llevado a la comunidad médica a impulsar el uso empírico y frenético de fármacos con diversos mecanismos de acción y efectos adversos durante el principio de la pandemia. A pesar de la real necesidad de hallar un tratamiento efectivo, el uso de fármacos en contexto de un ensayo clínico aleatorizado y controlado, con determinación prospectiva de la seguridad cardiovascular, cobra máxima importancia.

Referencias bibliográficas

- 1. Wu L et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol.* 2020; 114-114.
- 2. Liu D et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Level Ther.* 12. 2018; 1685.
- 3. Yogasundaram H et al. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol.* 2014; 30(12): 1706-1715.
- 4. Tönnesmann E, Reinhard Kandolf, and Thorsten Lewalter. Chloroquine cardiomyopathy—a review of the literature. *Immunopharmacology and immunotoxicology.* 2013; 35(3): 434-442.

- 5. Geleris J et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
- 6. Cavalcanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(21): 2041-2052.
- 7. Boulware DR et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
- 8. RECOVERY Collaborative Group. "Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19." *New England Journal of Medicine*. 2020.
- 9. Oriol M et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
- 10. Zaidel EJ, Wyss Quintana FS, Sosa Liprandi Á, Mendoza I, Márquez MF, Nuñez E, Barbosa M, Baranchuk A. Hydroxychloroquine. *Cardiology's viewpoint in times of coronavirus pandemic*. *Medicina (B Aires)*. 2020; 80(3): 271-274.
- 11. Zaidel EJ, Wyss Quintana FS, Sosa Liprandi Á, Mendoza I, Márquez MF, Nuñez E, Barbosa M, Baranchuk A. Cardiac adverse effects of hydroxychloroquine and the need for randomized clinical trials. *Medicina (Buenos Aires)*. 2020; 80(3): 91-92.
- 12. Goodwin JE. Glucocorticoids and the cardiovascular system. *Glucocorticoid Signaling*. Springer. 2015; 299-314.
- 13. RECOVERY Collaborative Group. "Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report." *New England Journal of Medicine*; 2020.
- 14. Maisch NM, Kochupurackal JG, Jonathan S. Azithromycin and the risk of cardiovascular complications. *Journal of pharmacy practice*. 2014; 27(5): 496-500.
- 15. Choi Y et al. Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *BioMed research international* 2018. 2018.
- 16. Ray WA et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(20): 1881-1890.
- 17. Zaroff JG, et al. Association of azithromycin use with cardiovascular mortality. *JAMA network open*, 3(6); 2020: e208199-e208199.
- 18. Oliveira de Vasconcelos Carvalhaes. Effects of antiretroviral treatment and nadir CD4 count in progression to cardiovascular events and related comorbidities in a HIV Brazilian cohort: a multi-stage approach. *AIDS care*. 2018; 30(5): 551-559.
- 19. Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. *Current opinion in infectious diseases*. 2018; 31(1): 8-13.
- 20. Ryom L et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D: A: D international prospective multicohort study. *The Lancet HIV*. 2018; 5(6): e291 e300.
- 21. Laurence J, Elhadad S, Ahamed J. HIV-associated cardiovascular disease: importance of platelet activation and cardiac fibrosis in the setting of specific antiretroviral therapies. *Open Heart*. 2018; 5(2).
- 22. Horby PW et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2020; 396(10259): 1345-1352.
- 23. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Final Report. *N Engl J Med*. 2018.
- 24. Devereaux SP et al. Effect of colchicine vs. standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA network open*. 2020; 3(6): e2013136-e2013136.
- 25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322682>.
- 26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328480>.
- 27. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04375202>.
- 28. Tardif, Jean-Claude, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *New England journal of medicine*. 2019; 381(26): 2497-2505.
- 29. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *The New England Journal of Medicine*; 2020.
- 30. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>.
- 31. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regenerons-regn-cov2-antibody-cocktail-reduced-viral-levels-and/>.
- 32. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regenerons-regen-cov2-first-antibody-cocktail-covid-19-receive/>.
- 33. Highlights of prescribing information. Recuperado de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207924s000lbl.pdf
- 34. Lilly. Baricitinib for COVID-19. Recuperado de <https://www.lilly.com/news/media/media-kits/baricitinib-covid19>.
- 35. Simonovich Ventura A, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020.
- 36. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020.