

USO DE FARMACOS DEL COVID-19 EN PACIENTES ASMATICOS

HIDALGO A., DANIEL

Farmacéutico de Hospital. Sección de Unidosis.
Hospital Aquilino Tejeira. Penonomé.
daldan2120.dha@gmail.com
Asesor externo- Think Tank UNACHI- CIRN-.

Resumen

El asma es una enfermedad crónica no transmisible que afecta una gran parte de nuestra población y que actualmente está expuesta a la pandemia del Covid-19. Es una situación de crisis internacional que nos invita a conocer cualquier recurso que se nos presente para enfrentarla. Las interacciones medicamentosas que puedan darse entre los fármacos usados para tratar el asma y los nuevos tratamientos emergentes para tratar el Coronavirus(SARS-CoV-2), merecen atención especial de los involucrados en este ámbito de medicamentos. Se desarrolla un análisis de ambos grupos de medicamentos y se plantean alertas para ser consideradas al momento de prescribir y dispensar estos medicamentos.

Palabras Claves: Covid-19, pacientes asmáticos, fármacos emergentes, interacciones, Segmento QT, concentración sérica, efectos adversos, alertas.

Abstract

Asthma is a chronic, non-communicable disease that affects a large part of our population and is currently exposed to the Covid-19 pandemic. It is an international crisis situation that invites us to know any resources that come before us to face it. Drug interactions between drugs used to treat asthma and new emerging treatments to treat Coronavirus(SARS-CoV-2) deserve special attention from those involved in this field of medicines. An analysis of both drug groups is developed and alerts are raised to be considered when prescribing and dispensing these medicines.

Keywords: Covid-19, asthmatic patients, emerging drugs, interactions, QT segment, serum concentration, Adverse effects, alert.

Introducción

“La ciencia se basa en evidencias, no en ocurrencias ni creencias. Un científico requiere información robusta para poder responder con precisión y alejarse del ámbito de la conjetura”

Dr. Xavier Sáenz Llorens

Considerando la significativa prevalencia e incidencia del Asma en nuestra población y la vulnerabilidad que presentan estos pacientes ante el Covid-19 cuando sean necesarios tratamientos simultáneos de los nuevos fármacos emergentes y los que ya toman por su patología de base, y que dentro de las leyes farmacéuticas se expresa taxativamente que “el farmacéutico proveerá información objetiva y veraz a los profesionales de la salud para promover el uso racional de medicamentos”.¹

El presente artículo busca alertar a todos los profesionales que nos desenvolvemos dentro del ámbito de los medicamentos a conocer y manejar las principales interacciones medicamentosas que pudiesen resultar de dicha interacción. Esto es así, porque los medicamentos para tratar el asma tienen dentro de sus reacciones adversas

inherentes, efectos secundarios y otros eventos farmacocinéticos y farmacodinámicos, mismos que presentan en algunos casos los nuevos fármacos que se sugieren para el tratamiento del SARS-CoV-2.

En la información que se presenta, es importante la atención que debe dársele a algunos parámetros clínicos y sus alteraciones tales como el segmento QT, concentración de fármacos y efectos adversos entre ambos grupos de medicamentos.

La relevancia de algunas interacciones es notoria en comparación con otras y la significancia clínica que se le dé a cada una dependerá de la experiencia y cautela del prescriptor.

“El asma es definida como un desorden inflamatorio crónico de las vías respiratorias en la cual muchas células y elementos celulares juegan un papel; en particular mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales”.² Es una de las principales enfermedades crónicas no transmisibles que afecta la calidad de vida de quienes la padecen e interfiere con sus actividades cotidianas y afecta aproximadamente a 300 millones de personas en el mundo según la OMS.

Según la Fuente Documental: MINSA. Dirección de Planificación. Departamento de Registro y Estadística de Salud al 2016, en Panamá esta enfermedad la padecen 841.3 hombres por cada 100 mil y 648.6 de cada 100 mil mujeres en un total de 30,290 panameños.

Cuando se hace un diagnóstico correcto del asma, se controla con los tratamientos correctos y existe adherencia a los mismos, y se evitan factores de riesgo, la letalidad es relativamente baja con relación a otras enfermedades crónicas.

Como enfermedad crónica no transmisible, quienes padecen de asma, en algún momento necesitarán tratamientos por otras comorbilidades, aumentando los factores de riesgo de interacciones medicamentosas.

Este hecho toma relevancia en la actualidad que enfrentamos la pandemia del Covid-19 y los tratamientos que se están sugiriendo para mitigar los efectos del coronavirus, pues, de hecho, gran parte de nuestra población padece de asma y recibe tratamientos con medicamentos que pudiesen interactuar con los nuevos tratamientos emergentes. Ante esta pandemia, la situación se convierte en una emergencia de salud pública de preocupación internacional.

En la actualidad, todavía no existe un tratamiento farmacológico específico, efectivo, probado y conocido.

No se han reportado estudios in vitro de Covid-19. “Los resultados de los tratamientos de pacientes con SARS-CoV-2 han mejorado. El Lopinavir/ritonavir LPV/r puede ser una opción de tratamiento potencial para COVID-19. Se necesitan estudios adicionales para obtener más información sobre el origen, el tropismo y la patogénesis de COVID-19”³.

Esta es la razón por la cual existe una necesidad urgente de datos clínicos de alta calidad de diferentes áreas geográficas.

La República de Panamá fue escogida para formar parte de un estudio que incluirá una docena de países y miles de pacientes, diseñado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en busca del tratamiento más eficaz contra el nuevo coronavirus. “El propósito del proyecto es probar la eficacia de cuatro fármacos en el tratamiento de pacientes afectados por el virus. El estudio, llamado *Solidaridad*, está diseñado para generar datos sólidos y demostrar en el menor tiempo posible qué tratamientos son los más eficaces y que se puedan aplicar o acceder a 4 protocolos de tratamiento con medicamento de primera línea para pacientes con Covid-19”.⁴

Los cuatro fármacos involucrados en este estudio, a la fecha, no están autorizadas o aprobados por la FDA (Food Drug Administration, USA), EMEA (European Medicines Agency), OMS (Organización Mundial de la Salud) y AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y serán suministrados al paciente solamente previo consentimiento informado del paciente ante los responsables del estudio.^{5 6}

Además, ninguno de los cuatro fármacos es nuevo en el arsenal terapéutico existente actualmente para otras enfermedades.

FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE MER-CoV-2	
<i>Cloroquina/Hidroxicloroquina</i>	Utilizada inicialmente para tratar la malaria y posteriormente el Lupus y Artritis Reumatoide
<i>Ritonavir/Lopinavir</i>	Es un antiviral utilizado desde el año 2000 para el tratamiento del VIH
<i>Remdesevir</i>	Antiviral que fue desarrollado para el virus del <u>Ébola</u> y las infecciones causadas por otros virus y posiblemente el coronavirus que causa el MERS.
<i>Ritonavir/Lopinavir e Interferon Beta</i>	El interferón ayuda a controlar la inflamación y ha demostrado ser efectiva en animales infectados con el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio(MERS)

Tabla 1. Fármacos para el tratamiento de MERC-CoV-2. Fuente: *Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Resumen de interacciones: fármacos covid19 + fármacos asma. J. Chem. Inf. Model. 53, 1689–1699 (2013)*

Estos tratamientos están íntimamente relacionado a la población asmática expuesta al Covid-19. La British Guideline on the Management of Asthma (BTS/SING) afirma que cuando los pacientes asmáticos y cuidadores; no pueden controlar los desencadenantes ambientales, dietéticos y de otro tipo, requieren el inicio de la farmacoterapia recomendada. ⁷

FARMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA (1,4,5):	
1.Corticoides Inhalados(ICS)	<i>Beclometazona, Budesonida, Ciclesonida, Fluticasona y Mometazona</i>
2.Agonistas Beta-2 de corta acción(SABA):	<i>Salbutamol y Terbutalina</i>
3.Agonistas Beta-2 de larga acción(LABA):	<i>Salmeterol, Formoterol, Indacaterol, Olodaterol, Vilanterol</i>
4.Antagonistas Leukotrienos(LTRA):	<i>de Montelukast</i>
5.Metilxantinas:	<i>Teofilina, Aminofilina</i>
6.Corticoides Oral:	<i>Prednisolona</i>
7.Antagonistas Muscarínicos	<i>Ipatropio, Tiotropio, Aclidinio,glicopirronio, Umeclidineo</i>
8.Terapia Anti IgE y Biológicos Asma Grave	<i>Terapia Anti IgE y Biológicos Asma Grave:Omalizumab Benralizumab, Mepolizumab, y Reslizumab</i>

Tabla 2: Fármacos utilizados para el tratamiento del asma (1,4,5). Fuente: *Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Resumen de interacciones: fármacos covid19 + fármacos asma. J. Chem. Inf. Model. 53, 1689–1699 (2013).*

Tal farmacoterapia tiene efectos secundarios e interacciones con los fármacos que se utilizaran en estudio solidaridad y otros tratamientos que pueden comprometer más la salud del paciente.

Es necesario correlacionar la importancia farmacológica que adquieren estos dos grupos de fármacos al utilizarlos concomitantemente. Es de conocimiento general que ningún medicamento es inocuo en su totalidad y en el caso que nos ocupa, debemos estar vigilantes de las reacciones adversas, interacciones, precauciones y alertas inherentes a la propia estructura molecular de ambos grupos de fármacos que en varios casos son iguales y se pueden exacerbar.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria presentó recientemente, a través de un grupo de trabajo de neumología, un Resumen de Interacciones de Fármacos Covid-19 más Fármacos de Asma ⁸con respaldo bibliográfico de Liverpool Drugs Interactions Group ⁹. Incluye otros fármacos no participantes del estudio solidaridad.

Analicemos de este resumen en primera instancia el grupo de Corticoides Inhalados (ICS) según la clasificación de la BTS/SING. En este grupo, debemos recordar que los fármacos son metabolizados en nuestro organismo por una variedad de procesos químicos secuenciales o competitivos, y que las enzimas del citocromo P-450 son importantes en el metabolismo de oxidación de los fármacos.

1. oxidación, la reducción y la hidrólisis (reacciones de la fase I)
2. glucuronidación, sulfadiación, acetilación y metilación (reacciones de la fase II).

También es importante analizar cómo se afectan las concentraciones séricas de cada fármaco por cambio que ocurre en el área bajo la curva (AUC) en algunas interacciones.

CORTICOIDES INHALADOS				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
beclometasona	↑ [beclo] ¹ + ↑ [LPV/RTV]	↑ Efectos adversos ²	↔	↑ Efectos adversos ²
budesonida	↑ [budesonida] + ↑ QT + ↓ [LPV/RTV]	↑ Efectos adversos ²	↔	↑ Efectos adversos ²
ciclesonida	↑ [ciclesonida]	↑ Efectos adversos ²	↔	↑ Efectos adversos ²
fluticasona	↑ [fluticasona]	↑ Efectos adversos ²	↔	↑ Efectos adversos ²
mometasona	↑ [momet.] + ↓ [LPV/RTV]	↑ Efectos adversos ²	↔	↑ Efectos adversos ²

1. Beclometasona tiene un menor metabolismo hepático CYP3A4, por lo que sería el corticoide menos afectado. La exposición de otros corticoides inhalados con inhibidores potentes del CYP3A4 aumenta de forma significativa la exposición al corticoide (AUC puede aumentar de forma variable hasta 2-3 veces).

2. Escasez de datos. Potencial aumento del riesgo o gravedad de efectos adversos.

NOTA: Interacciones consideradas no relevantes a nivel clínico: a) Beclometasona, fluticasona y mometasona pueden aumentar el metabolismo de azitromicina b) Las concentraciones séricas de budesónida pueden aumentar en combinación con azitromicina. c) ciclesonida puede aumentar el metabolismo de tocilizumab d) tocilizumab puede aumentar el metabolismo de fluticasona

Tabla 3: Corticoides inhalados. Fuente: Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Resumen de interacciones: fármacos covid19 + fármacos asma. *J. Chem. Inf. Model.* **53**, 1689–1699 (2013)

Evaluemos ahora los Agonistas *Beta-2* de corta acción (SABA) y los Agonistas *Beta-2* de larga acción (LABA) en relación al mismo resumen de interacciones: Además de la concentraciones séricas, en este grupo de fármacos el segmento QT en el electrocardiograma (ECG) se ve afectado produciéndose el Síndrome de QT largo. Considerando que, hay una larga lista de medicamentos que causan este síndrome de QT largo en el ECG, que este síndrome puede causar desde desmayos hasta la muerte súbita ¹⁰, y que la mayoría de estos SABA y LABA presentan entre sus reacciones adversas serias hipocalcemia, arritmias y hasta paro cardiaco, se hace imprescindible el conocimiento y manejo para tomar las precauciones con estas interacciones.

BRONCODILATADORES INHALADOS (Beta-agonistas)				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
formoterol	↑QT ^{1,2,3} + ↑[formoterol]	↑QT ^{1,2,3}	↑QT ^{1,2,3}	↔
indacaterol	↑QT ^{1,2,3} + ↑ [indacaterol]	↑QT ^{1,2,3}	↑QT ^{1,2,3}	↔
olodaterol	↑QT ^{1,2,3} + ↑ [olodaterol]	↑QT ^{1,2,3}	↑QT ^{1,2,3}	↔
salbutamol	↑QT ^{1,2}	↑QT ^{1,2}	↑QT ^{1,2}	↔
salmeterol	↑QT ^{1,2,3} + ↑ [salmeterol]	↑QT ^{1,2,3}	↑QT ^{1,2,3}	↔
terbutalina	↑QT ^{1,2,3}	↑QT ^{1,2,3}	↑QT ^{1,2,3}	↔
vilanterol	↑QT ^{1,2,3} + ↑ [vilanterol]	↑QT ^{1,2,3}	↑QT ^{1,2,3}	↔

1. Según las bases de datos consultadas estas interacciones aparecen clasificadas en gravedad de leve a severa. En algunas bases de datos se especifica de mayor gravedad formoterol y salmeterol con LPV/RTV pero no se puede asegurar que no sean de una intensidad similar con el resto de beta-agonistas.

2. Se recomienda precaución. Mayor riesgo contra mayor sea la dosis del broncodilatador.

3. Valorar uso preferente de salbutamol pMI en síntomas agudos (probable menor gravedad de efecto adverso y menor t1/2)

NOTA: Interacciones consideradas no relevantes: Hidroxicloroquina puede disminuir el metabolismo de formoterol

Tabla 4: Broncodilatadores inhalados (Beta-agonistas). Fuente: *Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Resumen de interacciones: fármacos covid19 + fármacos asma. J. Chem. Inf. Model. 53, 1689–1699 (2013)*

Los Antagonistas de Leukotrienos(LTRA) y Metilxantinas lo analizaremos en la siguiente sección del resumen de interacciones.

OTROS FÁRMACOS VÍA ORAL				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
montelukast	↑[montelukast]	↔	↑[montelukast]	↓[montelukast]
teofilina	↑vs↓[teofilina]	↑[teofilina]	↑[teofilina]	↓[teofilina]

Tabla 5: Otros fármacos vía oral. Fuente: *Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Resumen de interacciones: fármacos covid19 + fármacos asma. J. Chem. Inf. Model. 53, 1689–1699 (2013)*

Los Corticoides que se presentan en el resumen a continuación ameritan que se les preste atención por sus efectos adversos conocidos al afectarse la concentración sérica, área bajo la curva y biodisponibilidad-.

CORTICOIDES SISTÉMICOS				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
dexametasona	↑ [dexametasona] ¹ +↓[LPV/RTV]	↑ Efectos adversos ²	↔	↑ Efectos adversos ²
hidrocortisona	↑ [hidrocortisona]	↑ Efectos adversos ²	↔	↑ Efectos adversos ²
metilprednisolona	↑ [metilprednisolona] ¹ +↓[LPV/RTV]	↑ Efectos adversos ²	↔	↑ Efectos adversos ²
prednisona	↑ [prednisona] ¹ +↓[LPV/RTV]	↑ Efectos adversos ²	↔	↑ Efectos adversos ²

1. Precaución. Monitorizar posibles efectos adversos. Riesgo insuficiencia adrenal al retirar

2. Escasez de datos. Potencial aumento del riesgo o gravedad de efectos adversos.

NOTA: Interacciones consideradas no relevantes a nivel clínico: a) azitromicina y tocilizumab pueden alterar el metabolismo hepático de dexametasona y metilprednisolona via CYP.

Tabla 6: Corticoides sistémicos. Fuente: *Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Resumen de interacciones: fármacos covid19 + fármacos asma. J. Chem. Inf. Model. 53, 1689–1699 (2013)*

El resumen de los Antagonistas Muscarínicos (broncodilatadores) muestra interacciones sin significancia clínica.

BRONCODILATADORES INHALADOS (antimuscarínicos)				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
aclidinio	↑ [aclidinio]	↔	↔	↔
glicopirronio	↔	↔	↔	↔
ipratropio	↔	↔	↔	↔
tiotropio	↑ [tiotropio]	↔	↔	↔
umeclidinio	↑ [umeclidinio]	↔	↔	↔

NOTA: Interacciones consideradas no relevantes: hidroxicloroquina puede disminuir el metabolismo de tiotropio y umeclidinio

Tabla 7: Broncodilatadores inhalados (antimuscarínicos). Fuente: *Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Resumen de interacciones: fármacos covid19 + fármacos asma. J. Chem. Inf. Model. 53, 1689–1699 (2013).*

La terapia Anti IgE y Biológicos Asma Grave muestran algunas interacciones en cuanto al aumento de los efectos adversos

BIOLÓGICOS ASMA GRAVE				
Medicamento	LPV/RTV	hidroxicloroquina	azitromicina	tocilizumab
benralizumab	↔	↑ Efectos adversos ^{1,2}	↔	↑ Efectos adversos ³
mepolizumab	↔	↑ Efectos adversos ^{1,2}	↔	↑ Efectos adversos ³
omalizumab	↔	↑ Efectos adversos ^{1,2}	↔	↑ Efectos adversos ³
reslizumab	↔	↑ Efectos adversos ^{1,2}	↔	↑ Efectos adversos ³

1. Una de las fuentes consultadas contempla un posible mayor riesgo de efectos adversos con hidroxicloroquina al usar omalizumab. Ante la falta de datos extrapolamos la precaución al resto de biológicos.
2. Un estudio in vitro demostró que hidroxicloroquina puede bloquear diversas funciones de los eosinófilos y favorecer su apoptosis.
3. Escasez de datos. Potencial aumento del riesgo o gravedad de efectos adversos. La base de datos Drug Bank refiere que tocilizumab puede tener mayor riesgo o severidad de efectos adversos al administrarse con cualquiera de los cuatro biológicos.

Tabla 8: Biológicos asma grave. Fuente: *Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Resumen de interacciones: fármacos covid19 + fármacos asma. J. Chem. Inf. Model. 53, 1689–1699 (2013).*

NOTA DE LOS AUTORES DEL RESUMEN DE INTERACCIONES: Fármacos COVID 19 más fármacos asma
<ul style="list-style-type: none"> - Los fármacos para el tratamiento del COVID19 se utilizan en condiciones de uso no autorizadas. - Remdesivir no se ha listado al no disponerse de suficiente información. En algunas bases de datos se menciona como sin interacciones por esta razón. - Dada la información cambiante en relación al tratamiento del COVID19 se recomienda valorar el riesgo-beneficio del uso de cada fármaco y su combinación en el contexto de la evidencia disponible en cada momento y el beneficio clínico esperado. - Se prefiere el uso de los fármacos inhalados en pDMI respecto los nebulizados. - En pacientes agudos se prioriza salbutamol respecto terbutalina por su presentación (pDMI vs polvo seco), no por sus interacciones. - Hemos incluido algunos antimuscarínicos inhalados utilizados en EPOC porque pueden haber pacientes con solapamiento ASMA-EPOC que los utilicen en algún caso. - Fecha de actualización: 26/03/2020.

Cuadro 1: Nota de los autores del resumen de interacciones: Fármacos COVID-19 más fármacos asma. Fuente: *Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Resumen de interacciones: fármacos covid19 + fármacos asma. J. Chem. Inf. Model. 53, 1689–1699 (2013).*

DISCUSIÓN:

En el presente trabajo se ha evidenciado la importancia de mantener una actitud de alerta al comenzar a utilizar las nuevas terapias farmacoterapéuticas que van surgiendo. Conociendo los efectos secundarios de ambos grupos de los medicamentos analizados nos damos cuenta que ninguno de los medicamentos propuestos para el tratamiento del MERS-CoV-2 en ningún momento pueden verse como terapia profiláctica y más aún si se utilizan en pacientes asmáticos, y que el uso debe ir acompañado de cualquier otro conocimiento que permita optimizar su uso. Y aunque no se expone en este artículo, las interacciones pueden darse con cualquier fármaco de otro grupo farmacológico.

Las consideraciones expuestas en este artículo sólo constituyen una guía para profesionales del área de salud y sólo la experiencia y el ejercicio profesional responsable pueden determinar el éxito de utilidad ante esta pandemia.

Bibliografía.

1. Asamblea Legislativa. Ley 1 de 10 de enero de 2001. 44 (2001).
2. Howard G A, Wright J, B. L. and O. J. *Clinical Pharmacy Second Edition Pocket Comparison*. (Pharmaceutical Press Joint Publisher of the British National Formulary., 2016).
3. Yao, X. *et al.* In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Main point : Hydroxychloroquine was found to be more potent than chloroquine at inhibiting SARS-CoV-2 in vit. *Clin. Infect. Dis.* **2**, 1–25 (2020).
4. Samaniego C., A. OMS escoge a Panamá para estudio de fármacos. *D. La prensa 2 de abril*, (2020).
5. Asamblea Legislativa. Resolución 329 de 19 de marzo de 2020. Consentimiento informado. *Gac. Of. Digit. N°28820 6* (2019). doi:10.1016/j.optha.2009.04.026
6. La Prensa. Minsa aprueba formato de consentimiento de terapia para contagiados con Covid-19. **19 de marz**, (2020).
7. British Thoracic Society. *SIGN158. British guideline on the management of asthma*. (2019).
8. Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Resumen de interacciones: fármacos covid19 + fármacos asma. *J. Chem. Inf. Model.* **53**, 1689–1699 (2013).
9. Liverpool, U. of. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. 1–27 (2020).
10. Ackerman, Michael ; Schwartz, P. Síndrome de QT largo congénito. 290–293 (2019).