



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN LOS POSIBLES TRATAMIENTOS PARA COVID-19

- 30 de marzo 2020 -

Los tratamientos empíricos utilizados para COVID-19 son antivirales (ribavirina, lopinavir, ritonavir), antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina) e inmunomoduladores (interferón alfa y beta). Uno de los problemas que trae aparejado el uso de estos medicamentos, además de ser utilizados por fuera de las indicaciones aprobadas (uso *off label*), es su **potencial riesgo de interacciones medicamentosas**.

Se entiende por interacción medicamentosa a la acción de un fármaco sobre otro, de manera que éste experimenta un cambio en sus efectos farmacológicos ⁽¹⁾. Dichas interacciones pueden ser farmacodinámicas: se modifica la respuesta del órgano efector, ocasionando fenómenos de antagonismo, sinergia o potenciación; y farmacocinéticas: uno de los fármacos modifica procesos de absorción, metabolismo, distribución o eliminación del otro. **|**

Este documento pretende resumir las principales interacciones medicamentosas de algunos de los fármacos utilizados para COVID-19 con el objetivo de racionalizar su uso.

Hidroxiclороquina/cloroquina

Cloroquina es un antimalárico que también presenta actividad antiviral. No se encuentra disponible en nuestro país a diferencia de **hidroxiclороquina**, un fármaco de la misma familia, que si se encuentra registrado en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) del MSP ^(1,2). Ejerce su efecto antimalárico aumentando el pH endosomal y bloqueando el receptor ECA2, fundamental para la fusión del virus con la célula, inhibiendo así su entrada. Se ha comprobado que este compuesto bloquea al nuevo coronavirus *in vitro* ⁽¹⁾.

Su absorción por vía oral es rápida y casi completa, se distribuye ampliamente por los tejidos, con acumulación en tejidos que contienen melanina y no adiposos. Presenta metabolismo hepático y una semivida de eliminación es prolongada (32-50 días). La mayor parte de la dosis (hasta un 60%) se elimina por la orina en forma de metabolitos, y un 23-25% de forma inalterada ⁽³⁾.

En la tabla 1 se muestran las interacciones farmacológicas de hidroxiclороquina.

Tabla 1. Interacciones de hidroxiclороquina.

	Fármacos	Observación
Contraindicados*	Pimecrolimus/tacrolimus tópico	Potenciación de efectos adversos de hidroxiclороquina
	Rifampicina	Disminución de concentración sérica de hidroxiclороquina
	Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina	Disminución de concentración sérica de hidroxiclороquina
Precaución*	Antiácidos	Disminución de absorción de hidroxiclороquina
	Insulina y otros antidiabéticos	Reducción de su dosis por potenciación de efecto hipoglucemiante.
	Antihelmínticos	Disminución de su concentración sérica
	Antipsicóticos (fenotiazinas)	Incremento de su concentración sérica
	Digoxina	Incremento de su concentración sérica
	B-bloqueantes	Disminución de su metabolismo, excepto atenolol
	Cimetidina	Inhibe metabolización de hidroxiclороquina
	Neostigmina y piridostigmina	Hidroxiclороquina antagoniza su efecto
	Trastuzumab	Incremento de riesgo de neutropenia
	Aminoglucosidos	Aumentan riesgo de bloqueo neuromuscular
	Vacunas vivas o atenuadas**	Eficacia y seguridad vacunal menos conocida

*Aumentar monitorización de los posibles efectos adversos y posible disminución de efectividad⁽³⁾.

**No se incluye como contraindicación las vacunas vivas o atenuadas de acuerdo al documento elaborado por el Ministerio de Salud Pública "Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales" que incluye aquellos fármacos con mayor riesgo de inmunosupresión de alto grado para contraindicar la vacunación. Enlace: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>

Uno de los efectos de mayor gravedad, descrito principalmente para cloroquina, es la prolongación del intervalo QT con el consiguiente riesgo de arritmias potencialmente graves. Hidroxiclороquina es un medicamento con 40% menor toxicidad que cloroquina, pero el riesgo cardiovascular persiste en pacientes con cardiopatías de base o con la asociación de fármacos que también prolongan el QT^(1,3) La asociación de hidroxiclороquina con azitromicina fue valorada en un estudio francés, en 20 pacientes con hidroxiclороquina y azitromicina, ésta última a decisión del médico tratante⁽⁴⁾. Esta asociación aumenta el riesgo de prolongación del QT y de arritmias (más allá de sus posibles beneficios), lo que se reportó en algunos de estos pacientes. Debe evitarse el uso de macrólidos, y en caso de combinarlos recordar la importancia del monitoreo electrocardiográfico, así como despistar cualquier otra situación clínica que aumente su riesgo como: disonías, insuficiencia hepática, prolongación congénita del intervalo QT, bradiarritmias; y uso de otros fármacos que también prolonguen intervalo QT (cuadro 1).

Cuadro 1. Fármacos que prolongan el intervalo QT.

Macrólidos. Quinolonas. Antifúngicos azoles. Antiarrítmicos. Antipsicóticos. Propofol. Sevoflurano. Metadona. Terlipresina. Antieméticos (domperidona y ondansetron). ISRS. Donepezilo. Cilostazol. Salmeterol. Oxaliplatino. Lopinavir/ritonavir.
--

Lopinavir/ritonavir

Lopinavir y ritonavir son dos inhibidores de las proteasas empleados como terapia antirretroviral que inhiben la maduración final del VIH. Lopinavir es estructuralmente similar al ritonavir pero es de 3 a 10 veces más potente contra el VIH-1. Como se ha comprobado que la proteasa del SARS-Cov-2 es similar a la del VIH, ya se ha ensayado esta combinación en enfermos por el coronavirus ⁽¹⁾.

No se conoce su biodisponibilidad (Bd) exacta en humanos, pero la asociación ritonavir/lopinavir tiene como objetivo inhibir la CYP3A4 por el primero y aumentar la disponibilidad de lopinavir. Posee una unión a proteínas plasmáticas elevada (98-99%), uniéndose lopinavir a la alfa1 glicoproteína ácida, y a la albúmina con mayor afinidad. Ambos inhiben la CYP3A del P450 *in vitro* y se ha observado *in vivo* que inducen su propio metabolismo. Aumentan la biotransformación de aquellos fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (incluyendo el CYP2C9 y el CYP2C19) y por glucuronidación. Sus metabolitos se eliminan en la orina y heces ⁽⁵⁾. En la tabla 2 se muestran las principales interacciones farmacológicas de lopinavir/ritonavir.

Tabla 2. Interacciones de lopinavir/ritonavir.

	Fármaco	[Fármaco]	Observación
Contraindicados	Amiodarona, flecainida	↑	♥
	Ácido fusídico	↑	En indicaciones dermatológicas
	Apixaban, rivaroxaban	↑	
	Clopidogrel	↓	
	Budesonide, fluticasona	↑	
	Colchicina	↑	
	Venetoclax	↑	
	Domperidona	↑	♥
	Quetiapina	↑	♥
	Dihidroergotamina/ergotamina	↑	
	Cisaprida	↑	♥
	Midazolam (oral)	↑	
	Ibrutinib	↑	Si necesario, reducción de dosis de ibrutinib
	Voriconazol	↓↑ ↑	
	Rifampicina	↓	
	Hierba de San Juan	↓	
Precaución*	Abacavir/zidovudina	↓	
	Tenofovir	↑	Precaución en concentraciones elevadas de tenofovir
	Efavirenz	↓	

Fentanilo, oxicodona	↑	
Morfina, metadona	↓	Metadona: ♥
Bupivacaina	↑	
Propofol	↓	♥
Quinidina, propafenona	↑	♥
Digoxina	↑	♥
Antagonistas de los canales de calcio	↑	♥
Valsartán, sacubitril, indapamida	↑	
B-bloqueantes	↑	♥
Clindamicina	↑	
Levofloxacin/moxifloxacin	↔ / ↓	♥
Azitromicina/ claritromicina/eritromicina	↔ / ↑ / ↑	♥
Metronidazol	↔	
Benzodiazepinas (excepto midazolam oral)	↑	
Lamotrigina	↓	↓ 50%
Carbamazepina	↑ ↓	
Fenobarbital, fenitoína, oxcarbazepina	↓	
Valproato	↑↑	↑ 38%
ISRS	↑	♥
Antipsicóticos	↑	♥
Ketoconazol/itraconazol	↑	No recomendado dosis altas (> 200 mg/día)
Salmeterol/ formeterol	↑ / ↔	♥
Teofilina	↓	
Warfarina/ dabigatrán	↓ / ↔ o ↓	
Atorvastatina	↑	
Sulfonilureas, gliflozinas, saxagliptina	↓	Excepción: glibenclamida y saxagliptina ↑
Hidroxicloraquina	↑	♥
Ondansetrón	↑	♥
Corticoides (excepto budesonide y fluticasona)	↑	Sd. Cushing y supresión adrenal.

**Aumentar monitorización de los posibles efectos y posible disminución de efectividad ^(5,6)*

Referencias:

[Fármaco] efecto en la concentración en fármacos coadministrados

↔ sin alteraciones en concentración del fármaco

↑ aumento concentración del fármaco

- ↓ disminución concentración del fármaco
- ↑ aumento concentración lopinavir/ritonavir
- ↓ disminución concentración lopinavir/ritonavir
- ♥ Aumenta riesgo de prolongación del QT y/o PR

Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G1(IgG1) recombinante humanizado, que antagoniza el receptor de IL-6. Hasta el momento no existe evidencia de eficacia y seguridad de este fármaco para el tratamiento de COVID-19. Es importante resaltar que los agentes inmunosupresores se encuentran contraindicados en infecciones activas y severas ^(1,7).

Presenta una cinética de eliminación de orden cero, es decir saturable, por lo que a dosis altas los mecanismos de eliminación se saturan. Es por esto que su vida media depende de la concentración, y varía dependiendo del nivel de concentración sérica ⁽⁷⁾.

La expresión de las enzimas CYP450 hepáticas se suprime por las citocinas, como la IL-6, por lo que la expresión de CYP450 puede revertirse con tocilizumab. Por dicha razón, debe vigilarse los pacientes con fármacos que se metabolizan mediante CYP450, 3A4, 1A2, 2C9. Puede ser necesario frente a asociaciones con este medicamento ajustes de dosis.

Tabla 3. Interacciones de tocilizumab.

	Fármaco	Observación
Contraindicado	Vacunas vivas o atenuadas	
Precaución*	Fármacos con metabolización por CYP450, 3A4, 1A2, 2C9 Metilprednisolona, dexametasona Atorvastatina Antagonistas canales de calcio Teofilina Warfarina Fenitoína Ciclosporina Benzodiazepinas	Riesgo de padecer síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales
	Clozapina y linezolid	Monitorizar potencial toxicidad hematológica

**Aumentar monitorización de los posibles efectos y posible disminución de efectividad.*

En 2019, se notificaron casos de daño hepático grave asociados al uso de este medicamento. Se recomienda monitorizar los niveles de ASAT y ALAT al inicio del tratamiento y durante el mismo, y evitarlo en pacientes con niveles de ALAT o ASAT > 5 veces el valor normal ⁽⁸⁾.

Interferón

Los interferones son proteínas biológicas cuya acción antivírica no es directa, sino que inducen la síntesis de proteínas antivirales en la célula hospedadora, inhibiendo así la replicación vírica. Se obtienen mediante técnicas de cultivo celular e ingeniería genética. Han sido probados en estudios in vitro e in vivo en algunos coronavirus en epidemias previas y actualmente hay protocolos de estudios en proceso. En algunos protocolos de tratamiento de la infección por COVID-19 se enumera el uso de interferón beta 1b con administración subcutánea, así como el interferón alfa 2b

inhalado ^(9,10)

Interferón beta 1b presenta una Bd en administración subcutánea del 50%, alcanzando una concentración máxima en 1-8 horas. Su vida media de eliminación es de 5 horas ⁽¹¹⁾

Tabla 3. Interacciones interferón beta 1b.

	Fármaco	Observación
Contraindicados	Inmunomoduladores (a excepción de corticoides)	
Precaución*	Vidarabina	Interferón provoca acumulación de este fármaco, potenciando su toxicidad.
	Antiepilépticos metalizados por CYP450	Pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas con riesgo de toxicidad.
	Metilxantinas	Monitorizar concentraciones plasmáticas y ajustar dosis si es necesario.

*Aumentar monitorización de los posibles efectos ⁽¹¹⁾

Las características farmacocinéticas de interferón alfa han sido estudiadas para su administración por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. La Cmax en las 2 primeras vías se alcanza entre 6 y 12 horas, con una Bd de casi 100%. La vida media de eliminación fue entre 2 y 7 horas. En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección ⁽¹²⁾.

Tabla 4. Interacciones interferón alfa 2b.

	Fármaco	Observación
Contraindicados	Telbivudina	Riesgo de neuropatía periférica.
Precaución*	Hipnóticos o sedantes	
	Mielosupresores	
	Quimioterápicos (ciclofosfamida, doxorubicina)	Incrementa riesgo de toxicidad.

*Aumentar monitorización de los posibles efectos ⁽¹²⁾.

Se destaca **la importancia que tiene, ante la situación de uso de fármacos con tan baja evidencia, la premisa de “no dañar” “*primum non nocere*”**. Para ello es fundamental conocer con precisión varios aspectos como dosis, efectos adversos, precauciones, contraindicaciones así como conocer las posibles interacciones medicamentosas. Conocer este último aspecto permite una adecuada selección del medicamento y ajustar la monitorización clínica y paraclínica en relación a posibles asociaciones de riesgo.

Bibliografía:

- (1) Flórez J. Farmacología Humana. 6ta. Edición. Editorial Masson. 2014
- (2) Formulario terapéutico de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. 2012. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/formulario-terapeutico-de-medicamentos-2012>
- (3) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Hidroxicloroquina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83938/FT_83938.html
- (4) Christian A. Devaux , Jean-Marc Rolain , Philippe Colson , Didier Raoult New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
- (5) Fuente: Ficha Técnica Kaletra®. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT_80104.html / <http://www.covid19-druginteractions.org/>
- (6) COVID-19 Drug Interactions. Disponible en: <http://www.covid19-druginteractions.org/>
- (7) Ficha Técnica RoActemra. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492007/FT_108492007.html#
- (8) De Santis. A., Castro M., Galarraga F., Dominguez V. Alertas y señales de seguridad de medicamentos utilizados en Reumatología durante el primer semestre del 2019. Unidad de Farmacovigilancia. Dpto. Farmacología y Terapéutica. UdelaR. Uruguay. 2019. Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Alerta_FV_2019.pdf.
- (9) Sheahan T, Sims A, Leist S, Schafer A, Won J. *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV*. *Nature Communications* volume 11, Article number: 222 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
- (10) Falzarano, D., de Wit, E., Martellaro, C. et al. *Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin*. *Sci Rep* 3, 1686 (2013). <https://doi.org/10.1038/srep01686>.
- (11) Ficha Técnica Extavía®. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108454008/FT_108454008.html#4-5-interacci-n-con-otros-medicamentos-y-otras-formas-de-interacci-n
- (12) Ficha técnica Interferon alfa 2 b AEMPS https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/introna-epar-product-information_es.pdf
- (13) Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UdelaR. ¿Existe tratamiento específico de la infección Covid -19?: evidencia aún escasa. Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/COVID19_antivirales_23_marzo_2020_2.pdf