

Fluvoxamina

La Fluvoxamina fue aprobado en 1994 en Estados Unidos para tratar a pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC).¹ Pertenece al grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).²

En un estudio publicado en 2019 por Rosen *et. al.*, se identifica al receptor Sigma-1 del retículo endoplásmico (S1R) como un inhibidor esencial en la producción de citoquinas en un modelo preclínico de shock séptico. La Fluvoxamina tiene alta afinidad por los receptores S1R, por lo que protege a los ratones del shock séptico y amortigua la respuesta inflamatoria en leucocitos sanguíneos humanos. Los datos obtenidos del estudio de Rosen *et. al.* muestran la contribución del receptor S1R en la restricción de la respuesta inflamatoria, y posicionan este receptor como un posible objetivo terapéutico para tratar la patología inflamatoria derivada de bacterias.³

Existe evidencia que sugiere que pacientes con COVID-19 severo pueden experimentar la cascada enzimática llamada "tormenta de citoquinas". El tratamiento actual de COVID-19 es de apoyo, y la insuficiencia respiratoria causada por el Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SARS) es la principal causa de mortalidad. La linfocitosis hemofagocítica secundaria es un síndrome hiperinflamatorio, caracterizado por una hipercitoquinemia fulminante con fallo multiorgánico. En adultos, la linfocitosis hemofagocítica secundaria se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales, y ocurre en 3,7–4,3% de los casos de sepsis. Un perfil de citocinas que se asemeja a la linfocitosis hemofagocítica secundaria está asociado con enfermedad de COVID-19 grave, caracterizada por un aumento de la interleucina (IL) -2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducible por interferón- γ , proteína quimioatrayente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 - α y factor de necrosis tumoral- α . Los predictores de mortalidad de un reciente estudio retrospectivo y multicéntrico de 150 casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, China, incluyeron ferritina e IL-6 elevada, lo que sugiere que la mortalidad podría deberse a hiperinflamación viral.⁴

Los investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington consideran que la Fluvoxamina podría ayudar a disminuir la inflamación incontrolada que se estima que ocurre en uno de cada siete pacientes con COVID-19 hospitalizados.⁵

Dicha Universidad está realizando un estudio clínico doble ciego y controlado con placebo, con un total de 152 pacientes sintomáticos y con infección de COVID-19, en Missouri e Illinois.⁵

Dosis y administración propuestas para COVID-19³

En el estudio clínico antes mencionado, se comenzará con 100mg de fluvoxamina cápsulas, tres veces por día. La dosis podrá ser reducida por razones de tolerabilidad. Los pacientes serán seguidos por 15 días aproximadamente.

Precauciones y advertencias¹

- Ideación y comportamiento suicida: la información del producto de la FDA especifica que se debe monitorizar el empeoramiento clínico y el riesgo de suicidio.
- Trastorno bipolar: se debe evaluar si el paciente posee trastorno bipolar.
- Interacciones farmacológicas potencialmente importantes: benzodiazepinas, clozapina, metadona, mexiletine, antipsicóticos, ramelteon, teofilina, warfarina, AINEs, aspirina, medicamentos serotoninérgicos.
- La discontinuación brusca no está recomendada.
- Se visto la activación de la manía / hipomanía.
- Convulsiones: se recomienda evitar administrar fluvoxamina en pacientes con epilepsia inestable, vigilar pacientes con epilepsia controlada; suspender el tratamiento si ocurren convulsiones o aumenta la frecuencia.
- Hiponatremia: puede ocurrir con los SSRI y los SNRI, incluido Luvox. Las personas mayores pueden estar en mayor riesgo. Se recomienda considerar suspender en pacientes con hiponatremia sintomática.
- Enfermedad concomitante: se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedades o afecciones que afectar las respuestas hemodinámicas o el metabolismo. Los pacientes función hepática disminuida pueden requerir una dosis inicial más baja.

Eventos adversos¹

Las reacciones más comunes en ensayos controlados con trastorno obsesivo compulsivo y depresión en adultos fueron náuseas, somnolencia, insomnio, astenia, nerviosismo, dispepsia, anormal eyaculación, sudoración, anorexia, temblor y vómitos. Se identificaron también los siguientes eventos adversos: anorgasmia, disminución libido, boca seca, rinitis, perversión del gusto y de la frecuencia urinaria, agitación, depresión, dismenorrea, flatulencia, hipercinesia y erupción cutánea en pacientes pediátricos con TOC.

Estudios clínicos con COVID-19

- A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Fluvoxamine for Symptomatic Individuals With COVID-19 Infection (STOP COVID)³

N (<i>estimated enrollment</i>)	Brazos de estudio	Duración del tratamiento	Estado
152	<p>-Experimental: se comenzará con 100mg de fluvoxamina cápsulas, tres veces por día. La dosis podrá ser reducida por razones de tolerabilidad. Los pacientes serán seguidos por 15 días aproximadamente.</p> <p>-Comparador Placebo: Placebo: se comenzará con una cápsula de placebo, tres veces al día. La dosis podrá ser reducida por razones de tolerabilidad. Los pacientes serán seguidos por 15 días aproximadamente.</p>	15 días	Reclutando

- (1) Inserto Luvox. Food and Drug Administration. 2008. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/0222351bl.pdf
- (2) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Summary information on referral opinion following arbitration pursuant to article 30 of Council Directive 2001/83/EC for Floxyfral and associated names. International NonProprietary Name (INN): fluvoxamine. Background information. EMEA/CPMP/600/02/en/Final. 25 de Julio 2012. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/summary-information-referral-opinion-following-arbitration-pursuant-article-30-council-directive/83/ec-floxyfral-associated-names-international-non-proprietary-name-inn-fluvoxamine-background_en.pdf
- (3) Dorian A Rosen, Scott M. Seki, Anthony Fernández-Castañeda, Rebecca M. Beiter, Jacob D. Eccles, Judith A. Woodfolk, Alban Gaultier. Modulation of the Sigma-1 Receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 6 de febrero del 2019. 11(478). doi:10.1126/scitranslmed.aau5266.

- (4) Puja Mehta, Daniel F McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel S Tattersall, Jessica J Manson *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 16 de marzo del 2020. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- (5) A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Fluvoxamine for Symptomatic Individuals With COVID-19 Infection (STOP COVID). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342663>