

Manejo de la enfermedad COVID-19, causada por el SARS-CoV-2

Brenda E. Crabtree-Ramírez (@BrendaCrabtreeR)

Médica Infectóloga. Clínica de VIH/SIDA, Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán

Introducción

Los pacientes que tienen una enfermedad leve generalmente se recuperan en casa, con cuidados de apoyo y aislamiento de acuerdo con las recomendaciones generales.^{1,2} Puede ser útil para las personas que están en alto riesgo de complicaciones tener un oxímetro de pulso para controlar ellos mismos la saturación de oxígeno y estar en constante comunicación con el personal de salud, para decidir si debe acudir a la atención intrahospitalaria.^{1,2}

Los pacientes que tienen una enfermedad moderada o grave generalmente son tratados en el hospital. Si hay evidencia clínica de neumonía bacteriana, la terapia antibacteriana empírica es una opción razonable.

El tratamiento empírico con *oseltamivir* para la influenza puede considerarse durante el período en que se considera el periodo estacional de dicha enfermedad, hasta que se cuenten con los resultados de pruebas específicas. De acuerdo con el reporte epidemiológico más reciente³, desde abril de este año prácticamente ya no hay registro de nuevos casos de influenza temporada 2019-2020.

Hasta este momento, no hay tratamientos aprobados para COVID-19 que hayan mostrado una eficacia contundente; por lo tanto, las personas con COVID-19 idealmente deben incluirse en ensayos clínicos. De no ser posible, el manejo debe ser de apoyo, principalmente. Varios agentes han sido publicados como potenciales tratamientos para COVID-19, pero en este punto, los datos son insuficientes para informar una recomendación a la vez en contra del uso de estos agentes fuera de los ensayos clínicos. Afortunadamente, hay más de 200 ensayos clínicos aleatorizados, cuyos resultados serán críticos para determinar el futuro de la terapéutica de COVID-19.⁴

Hidroxicloroquina y Cloroquina con o sin azitromicina

La *cloroquina* y la *hidroxicloroquina* tienen actividad in vitro contra el SARS-CoV-2, tal vez bloqueando el transporte endosomal.⁵ La *hidroxicloroquina* también tiene efectos antiinflamatorios, lo cual explica que se utilice en enfermedades autoinmunes. La *cloroquina* se recomienda en China para el tratamiento de COVID-19, pero faltan datos de alta calidad para mostrar si ella, o la *hidroxicloroquina*, son seguras y eficaces para esta indicación. Un pequeño estudio de etiqueta abierta no aleatorizado de Francia mostró una tasa más alta de aclaramiento del SARS-CoV-2 para el sexto día en 14 pacientes que fueron tratados con *hidroxicloroquina*, en comparación con pacientes que se negaron a participar en el estudio o estaban en una clínica diferente. Los efectos parecían ser mayores en los seis pacientes que estaban recibiendo *hidroxicloroquina* junto con *azitromicina*; sin embargo, seis pacientes del grupo de *hidroxicloroquina* fueron excluidos del análisis, un factor que potencialmente sesga los resultados.⁶ Por otro lado, una serie de casos mostró altas tasas de aclaramiento viral y mejora clínica en pacientes tratados con *hidroxicloroquina* más *azitromicina*.⁷ No obstante, ambos estudios tenían limitaciones metodológicas sustanciales, incluida la falta de grupos de comparación adecuados y el tamaño de muestra para ver diferencias.

Por otro lado, un pequeño estudio aleatorizado no mostró ninguna diferencia significativa en el aclaramiento del SARS-CoV-2 o en el curso de la enfermedad entre el grupo de *hidroxicloroquina* y el grupo de control.⁸ Adicionalmente, existen algunos estudios pre-revisión y publicación, uno de ellos, para el cual aún no se dispone de detalles importantes⁹, mostró una mejoría modesta en el grupo que recibió *hidroxicloroquina*, en comparación con un grupo pla-

cebo, mientras que otros estudios no mostraron un mayor aclaramiento viral o beneficio clínico con el uso de hidroxiclороquina.^{10,11} Las limitaciones de éstos 3 últimos estudios, es que carecen de revisión completa y que no señalan conclusiones definitivas. Es importante por otro lado mencionar que existen problemas de seguridad con *hidroxiclороquina*, y sobre todo cuando se usa en conjunto con *azitromicina*; específicamente el potencial que tienen de prolongación de QTc. En este sentido, en un estudio en el que los pacientes recibieron dosis altas de *cloroquina* se detuvo debido a una tendencia hacia una mortalidad excesivamente alta.¹²

El papel de la *hidroxiclороquina* con o sin *azitromicina* para el tratamiento de Covid-19 depende de los resultados de ensayos clínicos bien realizados. La agencia norteamericana *Food & Drug Administration* (FDA) ha emitido una Autorización de Uso de Emergencia (EUA) para el uso de *cloroquina* e *hidroxiclороquina* de la reserva nacional estratégica para el tratamiento de adultos hospitalizados con COVID-19, pero es relevante aclarar que esta acción no constituye la aprobación de la FDA de estos agentes para esta enfermedad.

Por lo anterior, el posicionamiento tanto de la Sociedad Americana de Infectología (IDSA) y de los departamentos de salud de los Estados Unidos, no apoyan el uso de *hidroxiclороquina* o *cloroquina*, a menos de que sea través de un ensayo clínico.^{13,14}

Lopinavir–Ritonavir

Lopinavir-ritonavir, un inhibidor de la proteasa VIH-1, se ha propuesto como tratamiento para el COVID-19 debido a que ambos virus podrían tener semejanza en sus proteasas. A pesar de ello, se ignora si los niveles de fármacos adecuados para inhibir la proteasa del SARS-CoV-2 se pueden lograr de forma adecuada en personas con COVID-19 que reciben este medicamento. En un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta en el que participaron 199 pacientes hospitalizados, la adición de *lopinavir-ritonavir* a la atención estándar no probó una mejoría clínica más rápida ni tampoco la disminución en los niveles de ARN SARS-CoV-2.¹⁵ En este momento, la mayoría de los expertos aconsejan no usar *lopinavir-ritonavir* o cualquier otro inhibidor de la proteasa VIH-1 para

el tratamiento de COVID-19 fuera de los ensayos clínicos.^{13,14} Por otro lado, es importante hacer notar que no se recomienda en personas que viven con VIH y se infectan de SARS-CoV-2 cambiar su régimen antirretroviral a uno que incluya un inhibidor de la proteasa (*lopinavir/ritonavir*, *atazanavir/ritonavir* o *darunavir/ritonavir*), dada la falta de datos que respalden el uso de estos medicamentos para el tratamiento o la prevención de COVID-19; un eventual cambio de esquema podría reducir el apego al tratamiento, si hubiera toxicidad en el nuevo régimen.¹⁶

Remdesivir

Remdesivir, es un inhibidor de la RNA polimerasa y ha mostrado actividad contra otros coronavirus en modelos animales; actualmente también contra SARS-CoV-2 en modelos in vitro¹⁶ y contra otros coronavirus en varios modelos animales.¹⁷⁻¹⁹ En una serie de casos en los que participaron pacientes con COVID-19 grave, en el que recibieron *remdesivir* a través de un programa de uso compasivo, la mayoría de los pacientes tuvieron una disminución en la necesidad de apoyo de oxígeno, pero no hubo ningún grupo placebo.²⁰ En el reciente ensayo clínico financiado por Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), en pacientes hospitalizados con COVID-19 y afección pulmonar que recibieron *remdesivir*, se recuperaron más rápido que los pacientes que recibieron placebo, según el análisis interino de un ensayo aleatorizado y controlado en el que participaron 1,063 pacientes y que comenzó el 21 de febrero de 2020. El ensayo es conocido como el *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT), cuya revisión interina del comité regulador externo el pasado 27 de abril, observó que *remdesivir* era mejor que el placebo desde la perspectiva del desenlace primario, es decir, el tiempo a la recuperación (desenlace utilizado con frecuencia en los ensayos clínicos de influenza). La recuperación en este estudio se definió como alta hospitalaria o recuperación a la actividad normal de los participantes.

En los resultados preliminares, se encontró que los pacientes que recibieron *remdesivir* tuvieron un 31% más rápido una recuperación que los que recibieron placebo ($p < 0.001$; 11 vs 15 días). Sin embargo, la diferencia en la mortalidad no mostró diferencia es-

tadística (8% frente al 11.6% para el grupo placebo; $p = -0,059$).²¹ Por lo anterior, se requiere más tiempo y quizá más estudios para entender la eficacia real de este agente en la enfermedad por SARS-CoV-2.

Favipiravir

Favipiravir, anteriormente conocido como T-705, es una pro-droga de un nucleótido de purina (*favipiravir ribofuranosyl-5 α -trifosfato*). El agente activo inhibe el ARN polimerasa, deteniendo la replicación viral. La mayoría de los datos preclínicos de *favipiravir* se derivan de su actividad contra influenza y ébola; sin embargo, el agente también ha demostrado una actividad contra otros virus del ARN.²² Se han propuesto dosis basadas en el tipo de indicación infecciosa.

Se ha considerado el uso de una mayor dosificación de *favipiravir* para los estudios del manejo de SARS-CoV-2,²³ comparado con los utilizados para influenza. En estudios para influenza y ébola, el agente ha mostrado un perfil de efecto adverso amigable y en general es bien tolerado. *Favipiravir* está actualmente disponible en Japón para el tratamiento de la influenza, pero no está disponible en los Estados Unidos para el uso clínico contra el COVID-19, sin embargo, existen al menos 10 ensayos clínicos evaluando su uso en este contexto.

Inmunomodulación

Debido al estado hiperinflamatorio que causa en gran medida el desarrollo a las formas graves de COVID-19, se están investigando varias terapias inmunomoduladoras, como glucocorticoides y terapia anticitocina.⁴

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra las citoquinas inflamatorias clave u otros aspectos de la respuesta inmune innata representan otra clase potencial de terapias adyuvantes para COVID-19. La razón para su uso es que la fisiopatología subyacente del daño significativo de los órganos en los pulmones y otros órganos es causada por una respuesta inmune amplificada y la liberación de citoquinas, o "tormenta de citoquinas".²⁵ La interleucina 6 (IL-6) parece ser marcador o consecuencia de la desregulación inflamatoria descrito desde los primeros casos en China. Por tanto, los anticuerpos monoclonales

contra IL-6 podrían teóricamente mejorar los resultados clínicos, sobre todo en pacientes muy graves. *Tocilizumab*, un antagonista del receptor IL-6 de anticuerpos monoclonales, está aprobado por la FDA para tratar la artritis reumatoide (AR). Derivado de esta experiencia, el *tocilizumab* se ha utilizado en pequeñas series de casos graves de COVID-19 con informes tempranos de éxito. Un informe de 21 pacientes con COVID-19 mostró que la recepción de *tocilizumab*, se asoció con la mejora clínica en el 91% de los pacientes medida por la mejora de la función respiratoria, la defervescencia rápida y la alta domiciliaria en la mayoría de los pacientes.²⁶ Sin embargo, la falta de un grupo control limita el poder de su eficacia y pone en advertencia los efectos secundarios a largo plazo de la inmunodepresión que es bien conocida en el uso para enfermedades reumatológicas. Actualmente, están en marcha varios ensayos clínicos controlados, ya sea solo o en combinación con otros agentes, para pacientes con COVID-19 y neumonía grave, cuyos resultados se conocerán en los próximos meses.

Sarilumab, otro antagonista del receptor IL-6 aprobado para la AR, se está estudiando en un ensayo multicéntrico, doble ciego, de fase 2/3 para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.

Otros anticuerpos monoclonales o agentes inmunomoduladores en ensayos clínicos en China o disponibles para el acceso compasivo en los Estados Unidos incluyen *bevacizumab* (medicamento anti-vascular para el crecimiento endotelial; *fingolimod* (inmunomodulador aprobado para la esclerosis múltiple), y *eculizumab* (complemento terminal inhibidor de anticuerpos) (24).

Corticosteroides

El fundamento para el uso de *corticoesteroides* es disminuir la respuesta inflamatoria exagerada del huésped en los pulmones, que puede llevar a una lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). No obstante, este beneficio puede verse limitado por efectos no deseados como el retraso en el aclaramiento viral -visto también en la infección por influenza- y un mayor riesgo de infecciones bacterianas y/o fúngicas secundarias. Aunque la evidencia directa del uso de esteroides en COVID-19 es francamente limitada, las revisiones de

los resultados en otras neumonías virales que en pacientes con SRAS y MERS no se demostró que su uso tuviera una mayor sobrevida, pero en cambio, sí demostraron un aclaramiento viral más lento del tracto respiratorio y la sangre, con altas tasas de complicaciones (hiperglucemia, psicosis, y necrosis avascular).^{27,28} Además, un metanálisis de 10 estudios observacionales de 2019 con 6,548 pacientes con neumonía por influenza, encontró que el uso de esteroides se asoció a un mayor riesgo de mortalidad (RR, 1.75 [95% IC, 1.3-2.4]; $p < .001$) y un riesgo dos veces mayor de infecciones secundarias (RR, 1.98 [IC del 95%, 1.0-3.8]; $p = .04$).²⁹ Un estudio retrospectivo reciente de 201 pacientes con COVID-19 en China encontró que, para aquellos que desarrollaron ARDS, el tratamiento con *metilprednisolona* se asoció con una disminución del riesgo de muerte (23/50 [46%] con esteroides vs 21/34 [62%] sin esteroides; HR, 0.38 [95% CI, 0.20-0.72]).³⁰ Sin embargo, los autores señalan la limitante de los confusores que pueden influir en los resultados en estudios de carácter retrospectivo/observacional. Por lo tanto, si se consideran los posibles daños y la falta de beneficios probados hasta este momento, en general los expertos no recomiendan su uso en forma rutinaria (13, 14).

Referencias

1. <https://coronavirus.gob.mx/covid-19/>.
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-home-care.html>. opens in new tab.
3. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/549973/INFLUENZA_SE18_2020.pdf
4. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. N Engl J Med. 2020 Apr 24. doi: [10.1056/NEJMc2009249](https://doi.org/10.1056/NEJMc2009249).
5. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov 2020;6:16-16.
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020 March 20 (Epub ahead of print).
7. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. Travel Med Infect Dis 2020 April 11 (Epub ahead of print)
8. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ (Med Sci) 2020 March 6 (Epub ahead of print).
9. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. April 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>. opens in new tab).
10. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv. April 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1>).
11. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv. April 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v1>).
12. Borba MGS, Almeida Val F, Sampaio VS, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase Ib clinical trial (CloroCovid-19 Study). medRxiv. April 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2>. opens in new tab).
13. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
14. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
15. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. DOI: [10.1056/NEJMoa2001282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282).
16. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv-interim-guidance-0>.
17. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med 2017;9(396):eaal3653-eaal3653.
18. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020;11:222-222.
19. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. Proc Natl Acad Sci U S A 2020;117:6771-6776.
20. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med. DOI: [10.1056/EJMo2007016](https://doi.org/10.1056/EJMo2007016).
21. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>.
22. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017;93(7):449-463. doi:[10.2183/pjab.93.027](https://doi.org/10.2183/pjab.93.027).
23. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. [published online February 22, 2020]. Pharmacol Ther. 2020;107512. doi:[10.1016/j.pharmthera.2020.107512](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512).
24. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. N Engl J Med. 2020 Apr 24. doi: [10.1056/NEJMc2009249](https://doi.org/10.1056/NEJMc2009249).
25. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-1034. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
26. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. chinaXiv. Preprint posted March 5, 2020. doi:[10.12074/202003.00026](https://doi.org/10.12074/202003.00026).
27. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med. 2006;3(9):e343. doi:[10.1371/journal.pmed.0030343](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343).
28. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(6):757-767. doi:[10.1164/rccm.201706-1172OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC).
29. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019;23(1):99. doi:[10.1186/s13054-019-2395-8](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8).
30. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. Published online. March 13, 2020.