



Neumonía grave por COVID-19 curada con prono consciente y tocilizumab. Comunicación de un caso y revisión de la evidencia terapéutica farmacológica

Severe pneumonia due to COVID-19 cured with conscious proning and tocilizumab. A report of a case and review of the pharmacological therapeutic evidence.

Luis Del Carpio-Orantes,¹ Olga González-Segovia,¹ Fernando Mojica-Ríos,¹ Marco Pío Suárez-Mandujano,¹ Manuel Martínez-Rojas,² Jorge Samuel Cortés-Román,² Oscar Rodrigo Jiménez-Flores,² Samuel Pascual-Epigenio,² Raymundo Ramírez-Rojas,² Mario Antonio Ataxca-González²

Resumen

ANTECEDENTES: A finales de diciembre de 2019 se describió el primer brote de neumonías atípicas en Wuhan, China, con la posterior detección del agente del género coronavirus, hoy día denominado SARS-CoV-2 y su cuadro COVID-19.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 41 años de edad afectado por COVID-19 en forma de neumonía grave (CORADS 6), que no tuvo respuesta a fármacos convencionales y solo agregaron comorbilidad (prolongación del segmento QT), por lo que ameritó estrategia ventilatoria no invasiva en modalidad prono consciente aunado a administración de tocilizumab, con adecuada evolución clínica, gasométrica y tomográfica; actualmente el paciente cursa sin secuelas pulmonares.

CONCLUSIONES: Aún faltan muchos estudios clínicos controlados para poder demostrar la utilidad concreta de un fármaco específico y la evidencia actual hace abandonar esquemas propuestos inicialmente; sin embargo, algunos fármacos aún pudieran tener cierta utilidad en casos leves a moderados.

PALABRAS CLAVE: Neumonía; COVID-19; tocilizumab.

Abstract

BACKGROUND: At the end of December 2019 it was described the first outbreak of atypical pneumonias in Wuhan, China, with the following detection of the agent of the genus coronavirus, today denominated SARS-CoV-2 and its disease COVID-19.

CLINICAL CASE: A 41-year-old male patient affected by COVID-19 in the form of severe pneumonia (CORADS-6), who had no response to conventional drugs that only added comorbidity (QT prolongation), deserving non-invasive ventilatory strategy in the prone and conscious mode, combined with the administration of tocilizumab, presenting adequate clinical, blood gas, and tomographic evolution, currently without pulmonary sequelae.

CONCLUSIONS: Many controlled clinical studies are still lacking in order to demonstrate the concrete utility of a specific drug and the current evidence leads to abandoning initially proposed schemes; however, some drugs may still have some utility in mild to moderate cases.

KEYWORDS: Pneumonia; COVID-19; Tocilizumab.

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Unidad de Cuidados Intensivos.

Hospital General de Zona 71, Delegación Veracruz Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

Recibido: 26 de mayo 2020

Aceptado: 27 de mayo 2020

Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes
Neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Del Carpio-Orantes L, González-Segovia O, Mojica-Ríos F, Suárez-Mandujano MP y col. Neumonía grave por COVID-19 curada con prono consciente y tocilizumab. Comunicación de un caso y revisión de la evidencia terapéutica farmacológica. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 585-595.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4327>

ANTECEDENTES

A finales de diciembre de 2019 se describió el primer brote de neumonías atípicas en Wuhan, China, con la posterior detección del agente del género coronavirus, hoy día denominado SARS-CoV-2 y su cuadro COVID-19, caracterizado principalmente por cuadros respiratorios que pueden catalogarse como leves en 80% de los casos, moderados (ameritan estancia hospitalaria) en 15% y neumonías graves en 5% de los casos (ameritan manejo en terapia intensiva, intubación, fármacos parenterales, soporte vital, entre otros).

La enfermedad es ocasionada por un virus ARN monocatenario positivo, del orden Nidovirales, de la familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae, de la que se desprenden cuatro géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus, de éstos existen siete cepas registradas de coronavirus que pueden ocasionar infección en humanos (CoV-229E, CoV-OC43, CoV-NL63, CoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2); de estas cepas tres tienen importante potencial pandémico, condicionando afectación importante a la humanidad en periodos distintos, SARS (síndrome respiratorio agudo severo) condicionado por SARS-CoV-1 en 2003 con más de 8090 casos, 774 muertes e índice de letalidad del 10%; MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio), condicionado por el coronavirus del mismo nombre, que en 2012 tuvo su mayor auge con 2494 casos, 858 defunciones y letalidad de 35% y actualmente COVID-19, causado por SARS-CoV-2, con más de 5,371,000 casos y más de 344,000 defunciones y letalidad global de 6.7%.¹

Según diversos metanálisis de la experiencia china, se sitúan como los principales factores de riesgo las enfermedades crónico-degenerativas (principalmente diabetes mellitus, hipertensión), así como obesidad y enfermeda-

des cardiovasculares, paradójicamente algunos reportes mencionan a la población neumópata como de baja afectación. En latitudes americanas y europeas éstos han variado, en un estudio boliviano sitúan como los principales factores de riesgo a los mayores de 60 años e hipertensos, curiosamente los diabéticos no fueron muy afectados.

Sin embargo, a medida que avanza la pandemia, se han visto casos graves incluso en personas sanas, jóvenes, atléticas, por lo que se han considerado otros factores, como el estado inmunológico o genéticos.

Los síntomas principales pertenecen a la esfera respiratoria; los principales son: tos, disnea, anosmia-disgeusia, malestar faríngeo, disnea de grado diverso, entre otros. Otro de los síntomas principales es la fiebre y ataque al estado general. En menor medida se han reportado diarrea, dolor abdominal, incluso abdomen agudo, dermatosis diversas e insuficiencias orgánicas en los casos graves, incluso con sepsis agregada, coagulación intravascular diseminada y otros fenómenos trombóticos que implican alta mortalidad.^{2,3}

Respecto del diagnóstico, la sospecha clínica es importante, aunque en el escenario pandémico prácticamente todos los enfermos pueden ser sospechosos de COVID-19 hasta demostrar lo contrario; se han reportado cuadros típicos respiratorios y atípicos que pueden iniciar con dolor abdominal, malestar urinario o de otras índoles distintas a la esfera pulmonar, por lo que la agudeza clínica debe ser precisa; se confirma por estudios de laboratorio básicos, como la citometría hemática donde destaca principalmente linfopenia, leucopenia o leucocitosis, así como elevación de reactantes de fase aguda, como VSG, PCR, DHL y otros más específicos, como dímero D y ferritinemia; además, estudios confirmatorios por técnicas de qPCR-RT y la



tomografía simple de tórax, que arroja datos de neumonía viral en etapas tempranas y casos leves con el patrón de vidrio despulido y en casos graves zonas de consolidación que pueden tener diversas localizaciones en el parénquima pulmonar incluso peribronquiales, siendo los principales estudios de certeza, incluso complementándose para lograr un mejor y pronto diagnóstico.

Todos los casos se han tratado con esquemas farmacológicos no bien estandarizados, debido a que no aún no existe un tratamiento avalado plenamente para su administración, basando en experiencias previas de coronavirus pandémicos, como SARS y MERS; sin embargo, el actual coronavirus parece discernir de sus antecesores en diversas situaciones, como sus mecanismos de transmisión, entrada a la célula hospedera, afectación multiorgánica, catalogándose actualmente como neumotrópico, neurotrópico, enteropático, epiteliotrópico, probable teratógeno, entre otros.

Preocupante es, además, que, ante la falta de un tratamiento de elección, muchos fármacos son probados *in vitro* y luego llevados a la esfera clínica o por experiencias pandémicas previas se han prescrito fármacos que en ese momento sirvieron para contener dichas pandemias; sin embargo, varios de ellos han demostrado, además de escasa o nula eficacia *in vivo*, causar efectos adversos que pueden agregar comorbilidad a los casos graves limitando y desechando las pocas opciones terapéuticas.

Se comunica el caso de un paciente con neumonía grave por COVID-19 confirmado, quien fue tratado con diversos esquemas orales sin respuesta y con efectos adversos, que finalmente respondió a tratamiento combinado, por un lado, con estrategia ventilatoria con pronó-consciente y la administración de tocilizumab, con lo que tuvo evolución adecuada.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 41 años de edad, con obesidad grado 3, sin enfermedades crónico-degenerativas aparentemente, trabajador de la salud y médico en contacto con enfermos de neumonías atípicas a finales de marzo e inicios de abril de 2020 y posteriormente enfermos con neumonía por COVID-19 confirmados; inició su cuadro el 9 de abril con tos seca y malestar faríngeo, se agregaron fiebre de 38°C y ataque al estado general el día 10, fue incapacitado por sospecha de COVID-19, se tomó muestra para confirmación y se envió a aislamiento domiciliario iniciando esquema con oseltamivir (75 mg cada 12 horas/5 días) y azitromicina (500 mg/día/5 días); tuvo evolutivamente anosmia, disgeusia, persistencia de tos y fiebre, al día 15 se agregó disnea a esfuerzos medianos con desaturación de 85%, lo que obligó a que recibiera atención hospitalaria, ya con evidencia de neumonía viral por imagen en vidrio despulido en la radiografía de tórax y una primera tomografía de tórax que reportó la imagen de vidrio despulido comentada, aunado a zona de consolidación incipiente en la región basal izquierda (Corads 5); el paciente ingresó a la unidad de cuidados intensivos, donde se ajustó tratamiento con cloroquina (150 mg/12 horas) y lopinavir-ritonavir (200/50 mg cada 12 horas), así como oxigenoterapia por gasometría que demostró hipoxemia y lesión pulmonar aguda (PAFI 162, pO₂ 65 mmHg); por la mala evolución, fue necesario llegar a la posición en pronó consciente aunado a oxígeno con mascarilla y nebulizador (4 horas en pronó, 2 de descanso, en nocturno al menos 6 horas en pronación); se tomó control tomográfico cinco días después reportando empeoramiento de las lesiones en vidrio despulido, así como zonas de consolidación pulmonar distribuidas en diversos lóbulos y en forma bilateral con mayor afectación de la base pulmonar izquierda (Corads 6, qPCR-RT positiva a SARS-CoV-2). Desde

su ingreso mostró reactantes de fase aguda elevados (PCR, DHL) que se complementaron con ferritina, dímero D elevados y, debido al empeoramiento tomográfico y no respuesta farmacológica oral, se decidió la administración de tocilizumab (monodosis de 800 mg) y metilprednisolona (125 mg/día), con evolución adecuada en cuanto a la oxigenación y la imagen pulmonar; una tercera tomografía reportó mejoría de las áreas de consolidación, persistiendo y predominando aún zonas de vidrio despulido y atelectasias basales. Se reportaron hiperglucemia desde antes del arribo al hospital y se corroboró elevación de hemoglobina glucosilada que confirmó el cuadro de diabetes mellitus 2, además, se observó prolongación del QT y bradicardia asintomática al día 9 de la ingesta de cloroquina y lopinavir-ritonavir, por lo que se suspendieron. La evolución fue hacia la mejoría clínica y radiológica, por lo que se egresó de la unidad para continuar vigilancia y aislamiento domiciliario, por los riesgos inherentes trombóticos se dejó esquema con rivaroxabán y ácido acetil salicílico, manejo con insulina glargina y automonitoreo. Seis semanas después del inicio de los síntomas se realizó espirometría simple y telerradiografía de tórax que se reportaron como normales, con adecuado control glucémico (**Cuadros 1 y 2 y Figura 1**).

DISCUSIÓN

Desde el inicio del brote de COVID-19 y tras identificarse al SARS-CoV-2 como el causal y hasta entonces desconocido, hoy se sabe que está más emparentado filogenéticamente con SARS-CoV-1 el productor de SARS, por lo que los primeros esquemas terapéuticos se basaron en esa relación; sin embargo, tras la evidencia acumulada muchos fármacos se han descartado por su nulo o escaso efecto terapéutico o por condicionar efectos adversos, los esquemas desde un inicio hasta los actuales son:

Macrólidos y otros antibióticos

Por su efecto antiviral secundario identificado en algunos estudios y por haberse administrado en algunos casos durante la pandemia de SARS-CoV y MERS-CoV, estos antibióticos inicialmente se propusieron para el tratamiento de COVID-19, los principales propuestos son: azitromicina, claritromicina y claritromicina; sin embargo, la evidencia actual ha refutado su utilidad, incluso se mencionan complicaciones cardiovasculares (prolongación del QT, arritmias diversas, etc.) y en combinación con otros fármacos pueden elevar la mortalidad de los pacientes afectados por COVID-19. Otros antibióticos que se están prescribiendo actualmente son los glucopéptidos, principalmente teicoplanina que, en la pandemia de MERS demostró cierta eficacia, se están realizando estudios en COVID-19, pero hasta el momento no hay evidencia que respalde su administración.⁴⁻⁶

Inhibidores de neuraminidasas y otros antivirales anti-influenza

Inicialmente se les concedió cierto potencial anti COVID-19, principalmente a oseltamivir, zanamivir y peramivir; sin embargo, no demostraron eficacia clínica como agentes de tratamiento contra la coronavirusis y actualmente se desaconseja su administración. Ribavirina ha demostrado un efecto modesto en casos leves disminuyendo las concentraciones de hemoglobina. Favipiravir, otro agente antiviral prescrito en casos de influenza, ha demostrado aliviar los síntomas clínicos y aumentar la recuperación, así como disminuir la progresión a cuadros respiratorios severos. Por último, umifenovir (Arbidol) es otro fármaco anti-influenza que ha demostrado efectividad en tratar casos de pacientes afectados por COVID-19 solo o en combinación con antirretrovirales; sin embargo, aún se necesita más evidencia clínica para afirmar su mayor utilidad.^{5,7,8}



Cuadro 1. Síntomas, tratamientos y acciones terapéuticas realizadas.

		Abril																								Mayo		Junio	
		9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	1-15	15-30	01-30			
Síntomas		Día 1																											
Tos																													
Fiebre																													
Anosmia																													
Disgeusia																													
Odinofagia																													
Diarrea																													
Mioartralgias																													
Disnea																													
Desaturación < 90																													
Tratamiento																													
Oseltamivir																													
Azitromicina																													
Cloroquina																													
Lopi/Ritonavir																													
Tocilizumab																													
Metilprednisolona																													
Ceftriaxona																													
Meropenem																													
Enoxaparina																													
Oxígeno PPN																													
Mascarilla Puritan																													
Prono consciente																													
Rivaroxabán/AAS																													
Acciones																													
Aislamiento																													
Hospital/UCI																													
Alta																													
Eventos adversos																													
Hiperglucemia																													
QT largo																													

Cuadro 2. Resultados de laboratorio y gabinete

	10-04-20	13-04	15-04	16-04	17-04	18-04	19-04	20-04	21-04	23-04	26-04	27-04	18-05
Hb/Hto (g/%)	14.3/44.4	15.9/48.7		15.3/45.9	14.6/43.2	13.5/40.4	13.5/40.3	14.3/41.9	14.5/43.1	13.9/41.6			14/41
Leucocitos	6,800	7,300		7,300	7,700	10,400	11,600	7,600	6,800	16,100			7,500
Linfocitos	2,040	1,610		1,310	1,200	1,210	1,180	1,150	1,320	1,140			2,500
Plaquetas	180,000	156,000		158,000	171,000	173,000	191,000	256,000	306,000	376,000			330,000
Glucosa (mg)		215		194	161	162	131	156	185	332			100
Hb1Ac (%)									10.17%				
Urea/Cr (mg)		19/0.8		21/0.7	13/0.6	13/0.6	13/0.6	19/0.5	20/0.6	32/0.6			30
Na/K (mmol)				140/3.8	143/4.2	138/4.1	143/4.2	139/4.1	139/4	138/5.2			
BT/BD (mg)				0.3/0.2	0.4/0.2	0.4/0.2	0.4/0.2		0.5/0.2	0.2/0.1			
ALT/AST (U)				71/62	69/65	56/49	41/35		65/50	57/25			
DHL (U)		425		612	817	849	792	812	670	509		481	220
VSG (mm/h)					35			43		46			
CPK (U)				153				66	58	169			
CK-MB (U)									22	13			
PCR		24 mg			Positiva			Negativa		Negativa		Negativa	Negativa
Dímero D (ng)						922		481.2				309.1	
Ferritina (ng)						1220		833				417	
Procalcitonina (ng)								0.11				0.05	
Fibrinógeno (mg)									900				
Hemocultivo urocultivo									Negativo				
Influenza A, B, H1N1		Negativo											
RT-qPCR SARS-CoV-2			Positivo										Negativo
Telerradiografía de tórax			Sugere										Normal
TAC tórax				CORADS-5					CORADS-6		CORADS-3		
Espirometría													Normal

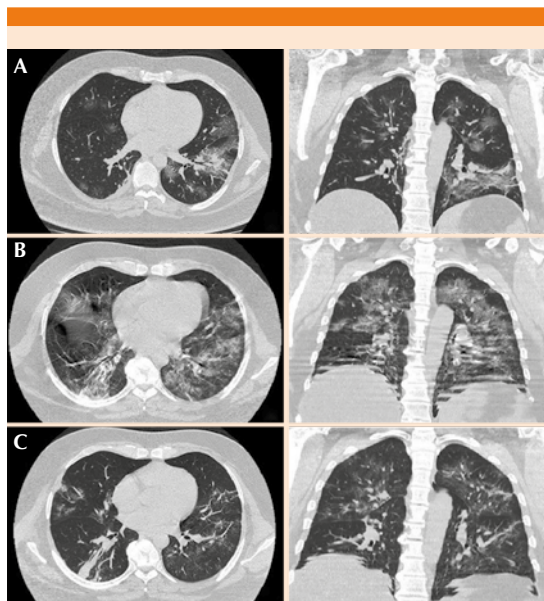


Figura 1. Evolución tomográfica: **A.** 16 de abril, lesiones en parches de vidrio despulido bilaterales y en diversos lóbulos pulmonares, consolidación basal izquierda. **B.** 21 de abril, incremento de las lesiones en vidrio despulido, así como zonas de consolidación en forma generalizada con predominio en el pulmón izquierdo, se aprecia, además, engrosamiento y dilatación bronquial. **C.** 26 de abril, se aprecia disminución importante de las zonas de consolidación pulmonar, prevalece aún la imagen en vidrio despulido disperso en forma bilateral y discreto engrosamiento bronquial basal.

Remdesivir

Es un profármaco que pertenece al grupo de los análogos de nucleótidos, se ha prescrito en brotes de Ébola, así como de otros virus, como el virus de Marburgo, virus sincitial respiratorio y virus de Lassa; de igual forma, demostró utilidad durante los brotes de SARS y MERS, es uno de los principales antivirales actuales en el armamento anti-COVID-19. Ha demostrado aliviar los síntomas y acortar el curso clínico, disminuir la progresión de la enfermedad a formas severas y mejorar el pronóstico incluso en los pacientes en condición críticamente enferma; sin embargo, aún se necesitan más estudios para su indicación plena y hay diversos estudios en marcha.⁹⁻¹²

Antimaláricos

De igual forma que los antivirales, los anti-maláricos fueron de los primeros fármacos en administrarse como primera línea contra la infección por SARS-CoV-2 por evidencias *in vitro* de efectos antivirales y antiinflamatorios; sin embargo, actualmente se han objetivado complicaciones cardiovasculares y oftálmicas, por lo que su administración se ha desaconsejado en la profilaxis pre y posexposición al virus (trabajadores de la salud) y en el tratamiento de COVID-19 y la única recomendación es en el contexto de un ensayo clínico controlado con evaluación previa a la administración de la función cardíaca y el intervalo QT, porque en combinación con otros fármacos que afectan ese intervalo han condicionado prolongación del mismo, bradicardia, arritmias e incluso torsades de pointes. Un estudio reciente que incluyó más de 96,000 pacientes demostró no solo no haber utilidad de estos fármacos solos o en combinación con macrólidos, sino que además incrementaban el riesgo de mortalidad hospitalaria durante su administración. Otro estudio concluyó que hidroxiclорокина no disminuyó el riesgo de intubación o muerte en pacientes graves.^{4,5,13-15}

Antirretrovirales

Los principales fármacos antirretrovirales que se prescribieron al inicio de la pandemia fueron emtricitabina-tenofovir, darunavir, cobicistat y lopinavir-ritonavir, este último fue el principal agente estudiado y administrado solo o en combinación con otros fármacos; sin embargo, la evidencia actual demuestra que no existe beneficio con su aplicación en casos leves o graves (no aceleró significativamente la mejoría clínica, no redujo la mortalidad ni disminuyó la detección del ARN viral faríngeo), aunado a que su administración, principalmente en combinación con otros fármacos, puede acarrear efectos indeseables (cardiovasculares,

dislipidémicos, gastrointestinales y pancreáticos). Algunos autores pugnan por no dejarlo fuera definitivamente, aunque se necesitan más estudios controlados con distribución al azar para definir la utilidad de este fármaco en el tratamiento del COVID-19.¹⁶⁻¹⁹

Antiparasitarios

De este grupo destaca la ivermectina, fármaco que *in vitro* demostró inhibir fuertemente la replicación del SARS-CoV-2 con una monodosis que condicionó disminución drástica de la carga viral en 48 horas, por lo que fue aprobado por la FDA para su investigación; sin embargo, no existen estudios controlados con distribución al azar que aporten más evidencia al respecto, aunque actualmente está en auge tras la desmitificación que han sufrido los fármacos comentados. Se esperan resultados de estudios controlados con distribución al azar posteriores. Por otra parte, nitazoxanida, otro fármaco antiparasitario con potencial antiviral, probó su utilidad durante la pandemia MERS-CoV, por lo que se ha implementado en COVID-19 con resultados alentadores principalmente en combinación con azitromicina, aún se necesitan más estudios para demostrar plena funcionalidad de ese fármaco.^{20,21}

Interferón

Tras los buenos resultados que demostró en las pandemias de SARS-CoV y MERS-CoV, comenzó a administrarse en COVID-19 con aparentes buenos resultados disminuyendo la presencia viral en las vías respiratorias, así como disminuyendo las concentraciones de citocinas proinflamatorias. Se ha estudiado en monoterapia o combinado con otros fármacos, principalmente arbidol y lopinavir-ritonavir, con iguales resultados.^{22,23}

Esteroides

Respecto de la administración de esteroides sistémicos, hay resultados dispares, unos apoyan su prescripción principalmente en pacientes críticamente enfermos con síndrome de dificultad respiratoria aguda o disfunción orgánica por sepsis secundaria. Sin embargo, algunos autores mencionan que en daño pulmonar severo por SARS-CoV-2 no hay evidencia de su utilidad. Una revisión sistémica y metanálisis concluyó que la administración de esteroides sistémicos en casos graves de COVID-19 se asoció con incremento en la mortalidad, por lo que no aconsejan su administración rutinaria. Respecto de esteroides inhalados, la ciclesonida ha demostrado efectos benéficos en algunos pacientes por su efecto antiinflamatorio local, así como por bloquear la replicación del SARS-CoV-2 en tejido pulmonar; sin embargo, se necesitan más datos y estudios controlados al respecto.²⁴⁻²⁷

Anticuerpos monoclonales

Los principales agentes de este grupo que se han prescrito para el tratamiento de COVID-19 son el bevacizumab y tocilizumab, existe más experiencia con este último y algunos estudios respaldan su administración en casos de neumonía grave y con tormenta de citocinas. Un estudio reciente demostró que, además de mejorar el pronóstico y el curso clínico de la enfermedad en pacientes con neumonía grave, redujo la linfopenia, la disnea y la fiebre, así como las concentraciones de IL-6 y PCR; también hubo mejoría tomográfica en la mayoría de los pacientes.²⁸⁻³¹

Misceláneos

Existen otros fármacos que pudieran tener ciertos efectos prometedores, pero que por su



naturaleza no ha sido posible estudiarlos más a profundidad, como los inhibidores de JAK (fármacos que bloquean la señalización de citocinas, como tofacitinib y ruxolitinib). Anakinra, por su efecto antagonista en el receptor de IL-1, podría tener utilidad en casos de tormenta de citocinas. La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) también puede desempeñar un papel en la modulación de un sistema inmunológico que se encuentra en un estado hiperinflamatorio. De igual forma, otros antivirales como los prescritos en casos de hepatitis virales, como sofosbuvir o ribavirina, podrían tener ciertas indicaciones terapéuticas.^{32,33}

Terapia de anticoagulación

Además de la activación de la inflamación, durante la infección por COVID-19 se activa la cascada de la coagulación que predispone a enfermedad trombótica, tanto en las circulaciones venosas como arteriales, debido a la inflamación excesiva, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis. Debido a lo anterior, se recomienda en pacientes hospitalizados usar anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o anticoagulantes orales, principalmente en sujetos con elevación del dímero D mayor a 1500 ng/mL, la selección del fármaco dependerá del contexto clínico del paciente (administración previo de antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, eventos trombóticos previos, cardiopatías, etc.), severidad del cuadro, insuficiencia renal o hepática, plaquetopenia y hemorragia gastrointestinal, uso de terapias de soporte como ECMO o hemodiafiltración continua, resistencia a la heparina asociada con COVID-19. Al egreso del paciente se recomienda mantener la anticoagulación al menos 45 a 60 días por los riesgos trombóticos pos-COVID-19, prefiriéndose los anticoagulantes orales como rivaroxabán, porque no necesitan monitoreo, pueden consumirse en monodosis diarias y facilitan el plan de egreso y manejo ambulatorio.³⁴⁻³⁶

Estas terapias farmacológicas deben añadirse a las terapias diversas de oxigenación consciente (ventilación en pronó) o uso de ventilación mecánica asistida, que son las más importantes y se complementan con las anteriores; además, los pacientes críticos pueden requerir otras terapias especiales, como hemodiafiltración venosa continua, membranas de oxigenación extracorpórea, aplicación de plasma fresco convaleciente de enfermos recuperados, entre otras; sin embargo, al igual que las opciones farmacológicas, no hay certeza de su utilidad con indicaciones plenas, por lo que resta esperar resultados de estudios multicéntricos o metanálisis de rigurosa metodología científica.

CONCLUSIÓN

A raíz de la evidencia actual podemos afirmar que aún faltan muchos estudios clínicos controlados para poder demostrar la utilidad concreta de un fármaco específico y la evidencia actual hace abandonar esquemas propuestos inicialmente; sin embargo, algunos fármacos aún pudieran tener cierta utilidad en casos leves a moderados debiéndose tener precauciones por los efectos adversos que pudieran ocurrir más en combinación de fármacos, reservándose en los casos de neumonías graves, además del manejo ventilatorio invasivo o no invasivo, que es de suma relevancia aunado a la anticoagulación, fármacos que se hayan mostrado más promisorios, que desafortunadamente son difíciles de obtener por su alto costo y algunos por no estar disponibles en todas las regiones geográficas; los más representativos son tocilizumab y remdesivir. Se esperan resultados de estudios multicéntricos y controlados, como el caso del estudio Solidarity,³⁷ que es un ensayo clínico internacional en el que participan más de 90 países, puesto en marcha por la Organización Mundial de la Salud y sus asociados para encontrar un tratamiento eficaz contra COVID-19. Se pretende reducir los tiempos burocráticos

que llevan habitualmente los estudios clínicos controlados con objeto de tener información confiable en menor tiempo que ayude a combatir la actual pandemia, en los que se demostrará fehacientemente si fármacos como remdesivir, lopinavir, interferón e hidroxycloquina (la cloroquina fue eliminada por su nula acción y alta toxicidad) tienen utilidad o se desecharán, aunque algunos estudios comienzan a dar evidencia al respecto. Debemos estar pendientes de la información que se genera día a día con objeto de tener mayores opciones terapéuticas y mejor pronóstico para los pacientes.

REFERENCIAS

1. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019; 73: 529-557. doi: 10.1146/annurev-micro-020518-115759
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA* 2020; 10.1001/jama.2020.2648. doi: 10.1001/jama.2020.2648
3. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34: 101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
4. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 May 1]. *JAMA Cardiol* 2020; e201834. doi: 10.1001/jama-cardio.2020.1834
5. Gérard A, Romani S, Fresse A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Thérapie* 2020;S0040-5957(20)30091-3. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.002
6. Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(4): 105944. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105944
7. Yousefi B, Valizadeh S, Ghaffari H, Vahedi A, Karbalaeei M, Eslami M. A global treatment for coronaviruses including COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 11]. *J Cell Physiol* 2020; 10.1002/jcp.29785. doi: 10.1002/jcp.29785
8. Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105998. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105998
9. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence [published online ahead of print, 2020 Apr 2]. *Travel Med Infect Dis* 2020; 101647. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101647
10. Augustin M, Hallek M, Nitschmann S. Remdesivir bei Patienten mit schwerer COVID-19 [Remdesivir for patients with severe COVID-19] [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Internist (Berl)* 2020; 1-2. doi:10.1007/s00108-020-00800-5
11. Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2 [Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2] [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. *Rev Esp Quimioter* 2020;reina01apr2020. doi:10.37201/req/098.2020
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med* 2020; 10.1056/NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
13. Qaseem A, Yost J, Etcheandia-Ikoblantzeta I, et al. Should clinicians use chloroquine or hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin for the prophylaxis or treatment of COVID-19? [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Ann Intern Med* 2020; 10.7326/M20-1998. doi:10.7326/M20-1998
14. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
15. Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
16. Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *J Infect* 2020; S0163-4453(20)30188-2. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.060
17. Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *J Infect* 2020; S0163-4453(20)30113-4. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.002
18. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
19. Stower, H. Lopinavir-ritonavir in severe COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 465. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0849-9>



20. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Antiviral Res* 2020; 178: 104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787
21. Kelleni MT. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Pharmacol Res* 2020; 157: 104874. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104874
22. Zhou Q, Wei X-S, Xiang X, et al. Interferon- α 2b treatment for COVID-19. *medRxiv* 2020 Apr. 10. doi: 10.1101/2020.04.06.20042580
23. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, Ng Y-Y, Lo J, Chan J, Tam AR, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an openlabel, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
24. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395(10223): 473-475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
25. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *J Infect* 2020; S0163-4453(20)30191-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062
26. Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J Infect Chemother* 2020; 26(6): 625-632. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007
27. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv*; 2020. DOI: 10.1101/2020.03.11.987016
28. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117(20): 10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117
29. Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. *J Transl Med* 2020; 18(1): 165. Published 2020 Apr 14. doi:10.1186/s12967-020-02333-9
30. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 5]. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25964. doi: 10.1002/jmv.25964
31. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Off-label use of tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25897. doi: 10.1002/jmv.25897
32. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020; 214: 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393
33. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* 2020; 248: 117477. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117477
34. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW, Narula J, Fayad ZA, Bagiella E, Zhao S, Nadkarni GN, Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am College Cardiol* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
35. White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit [published online ahead of print, 2020 May 22]. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 10.1007/s11239-020-02145-0. doi: 10.1007/s11239-020-02145-0
36. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et-al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
37. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>