

Tratamiento Covid-19

Nicole Hunt P., Carla Bastías O.

Sección de Inmunología, Alergias y VIH, Departamento de Medicina, HCUCH

SUMMARY *The main treatment for patients with severe Covid-19 is to maintain adequate ventilatory support and monitor the possible progression of the disease. Therapeutic strategies such as High Flow Nasal Cannula, awake prone position, antithrombotic prophylaxis and the use of dexamethasone. There have improved the probability of not presenting complications and not requiring invasive mechanical ventilation. The use of convalescent plasma is still under investigation and is currently only recommended in clinical trials. Finding antivirals that allow treating the infection and clinically improving patients has led to mounting studies with different methodologies, and currently there are specific and limited indications for their routine use, as in the case of Remdesivir, which has been approved by the FDA as emergency treatment in severe cases. Immunomodulatory treatments are still under study. An example of this is Tocilizumab and Anakinra, which have shown promising results for the management of seriously ill patients. It should be noted that there are many therapies that are being tested and that every day the information about the results obtained is changing.*

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV2 es un virus de la familia *Coronaviridae* que se caracteriza por causar principalmente enfermedad respiratoria desde grado leve hasta un síndrome de *distress* respiratorio severo (SDRA) que puede causar la muerte. La enfermedad causada por este virus fue denominada Covid-19 por sus siglas en inglés (*coronavirus disease*) y “19” por el año de aparición.

En esta revisión nos enfocaremos en el tratamiento de Covid-19 severo que está enfocado principal-

mente en el soporte ventilatorio. También se deben prevenir complicaciones propias de un estado proinflamatorio persistente y disregulado^(1,2).

CRITERIOS DE MANEJO AMULATORIO Y DE HOSPITALIZACIÓN⁽¹⁾

La clínica, los factores de riesgo y los apoyos diagnósticos (laboratorio e imágenes) permiten tomar decisiones sobre manejo de pacientes infectados.

Si el paciente se mantiene clínicamente estable, sin requerimientos de oxígeno y sin criterios de

hospitalización CURB65, se puede manejar sintomáticamente en domicilio bajo estricto control.

En casos de descompensación de patologías de base y/o requerimientos de oxígeno, la indicación es hospitalizar.

El destino de la hospitalización se definirá según severidad clínica, utilizando los criterios de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (criterios de IDSA/ ATS).

Se han identificado factores de riesgo que se asocian a mayor progresión hacia cuadros graves, como edad mayor de 65, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, obesidad IMC >30, enfermedad renal crónica e inmunosupresión, los que deben ser considerados al momento de la evaluación.

Consideraciones en el inicio de terapia

- Estudiar otras etiologías de infección respiratoria (sobre todo en UCI)
- Panel viral respiratorio completo
- Hemocultivos periféricos, si se sospecha sobreinfección bacteriana.
- Baciloscopías y cultivo para micobacterias según clínica
- Serología VIH e infecciones oportunistas, si corresponde.

TRATAMIENTO

1. Oxigenoterapia

En pacientes con requerimiento de O₂ y uso de musculatura accesoria, se recomienda intentar estrategia de pronó vigíl y cánula nasal de alto flujo (CNAF). Esto permite manejar adecuadamente a un porcentaje de pacientes con hipoxemia, evitando llegar a la ventilación mecánica invasiva (VMI), o bien, dar un manejo apropiado cuando se define como desproporcionada la VMI.

2. Anticoagulación

Existe una alta incidencia de eventos tromboembólicos, tanto venosos como arteriales, debido a la excesiva inflamación, hipoxia, inmovilización y fenómenos de coagulación intravascular diseminada concomitantes a la infección. Se reporta una incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos que va desde el 25% al 100% de los casos severos^(3,4).

En todo paciente hospitalizado se debe iniciar profilaxis cuando no hay contraindicaciones. En caso de contraindicación se deben indicar medias de compresión neumática⁽³⁾.

La profilaxis se debe realizar con heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina 40 mg/día sc, dalteparina 5.000 U/día sc) en pacientes con aclaramiento de creatinina estimado ≥ 30 ml/min o heparina convencional en pacientes con *clearance* de creatinina estimado < 30 mL/min. La heparina no fraccionada (HNF) se puede usar en pacientes con peso mayor de 150 Kg o IMC mayor a 40 (HNF 5.000 U c/8 horas sc).

Las dosis de tratamiento se deben indicar apenas se sospeche que existe una complicación tromboembólica^(1,3).

3. Corticoides^(1,5)

Inicialmente el uso de corticoides debía estar restringido a pacientes con SDRA severo, *shock* séptico y en descompensación de patologías de base, como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En julio del 2020 el equipo del estudio RECOVERY (Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy), ensayo multicéntrico aleatorizado y placebo controlado de la Universidad de Oxford, publicó

resultados preliminares: el uso de dexametasona 6 mg al día vía oral o endovenosa en pacientes hospitalizados por Covid-19 que requerían oxigenoterapia o ventilación mecánica invasiva, disminuye la mortalidad a 28 días.

Su uso en pacientes sin enfermedad severa por Covid-19 y sin necesidad de requerimiento no está indicado, porque incluso podría tener efectos desfavorables.

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Inhibición de la entrada viral a las células: inhibición fusión/endocitosis

Mesilato de camostat

Inhibidor de la serina proteasa TMPRSS2 que ha demostrado acción contra SARS-CoV-2 en células de pulmón humano Calu-3. Sin evidencia de ensayos clínicos⁽⁶⁾.

Umifenovir (arbidol)

Antiviral que bloquea la entrada del virus a las células objetivo en estudios *in vitro*, además de inhibir la síntesis de RNA viral y estimular la vía de inducción de IFN y fagocitos. No hay ensayos clínicos aleatorizados que permitan verificar su eficacia clínica⁽⁷⁾. Últimos metaanálisis han mostrado que su administración no tiene relación con mejor *outcome* de los pacientes y lo único pesquisable es que aumenta la probabilidad de negativización de la PCR al día 14⁽⁸⁾.

Enzima convertidora de angiotensina, ACE2, humana recombinante

APN01 constituye una formulación de enzima convertidora de angiotensina humana recombinante soluble que neutraliza a la proteína Spike y además tendría beneficios en disminuir las alteraciones cardíacas y renales por la falta de regulación del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Estudios de fase 1 han demostrado un aceptable perfil de seguridad del fármaco y actualmente se ha iniciado un estudio placebo controlado, doble ciego, con dosis escalonadas de APN01. Un reporte de caso, publicado por *The Lancet Respiratory* el 29 de octubre de 2020, muestra que APN01 tendría efectos en disminuir significativamente la concentración plasmática de IL-6, IL-8, angiotensina II, ferritina y productos finales de glicosilación solubles, los cuales tendrían rol patogénico en la enfermedad^(9,10).

Plasma convaleciente

La transferencia pasiva de anticuerpos con potencial capacidad neutralizante podría prevenir viremias desmedidas.

El uso de plasma convaleciente debería indicarse entre los días 7-10 (máximo 14 días) desde el inicio de la enfermedad, momento en el cual tendrían un rol en bajar la carga viral circulante en el plasma.

No existe evidencia robusta que respalde su indicación, ya que no permite asegurar que su uso reduzca la progresión o severidad de la infección.

En caso de ser indicado, se debe hacer bajo estudios clínicos con criterios establecidos e idealmente en etapas precoces de la enfermedad^(11,12).

Anticuerpos monoclonales específicos dominio de unión de receptor de la proteína Spike

Bamlanivimab, autorizado por la FDA desde noviembre 2020, es un anticuerpo monoclonal neutralizante IgG1 que se une al dominio de unión de receptor de la proteína Spike. Solo aprobada para uso de emergencia en pacientes mayores de 12 años que cursan con cuadros leves a moderados y que tendrían factores de riesgo de progresión de la enfermedad. Sin evidencia hasta ahora para ser utilizado en pacientes hospitalizados. Estudios de fase 2 (BLAZE-1) están siendo llevados a cabo⁽¹³⁾.

Cloroquina/ hidroxiquina

Se ha demostrado *in vitro* su acción contra SARS-CoV-2, debido a que aumentaría el pH endosomal, lo que impediría la fusión viral con la membrana del endosoma, y por tanto, la liberación del virus al citoplasma. Tendría un rol protector al interferir en el receptor ACE2, además de su efecto inmunomodulador⁽¹⁴⁾.

El estudio RECOVERY tampoco demostró beneficios en su uso, sin tener impacto en la mortalidad al ser comparada con manejo habitual de soporte.

Tanto instituciones internacionales como chilenas no recomiendan el uso de hidroxiquina de regla en los pacientes que cursan con Covid-19, salvo ensayos clínicos con criterios estandarizados^(1,5).

INHIBICIÓN DE LA PROTEASA VIRAL

Lopinavir/ritonavir

Son inhibidores de la proteasa viral que además tienen actividad sobre la citocromo p450. Se utilizaron en ensayos clínicos para combatir SARS-CoV-1 y MERS con buenos resultados.

The New England Journal of Medicine publicó en mayo del 2020 los resultados de un estudio aleatorizado, controlado y abierto que buscaba evaluar la efectividad de lopinavir/ritonavir en pacientes hospitalizados cursando enfermedad Covid-19. Concluyó que no hubo asociación entre el uso de estas drogas y mejoría clínica o disminución en la mortalidad en pacientes severamente enfermos. Esto fue confirmado posteriormente por el estudio RECOVERY^(15,16).

Ivermectina

Agente antiparasitario con efecto antiviral que tiene la capacidad de alterar el transporte de proteínas virales, proceso que es esencial para la repli-

cación viral. Se ha demostrado que la ivermectina es capaz de disminuir la carga de SARS-CoV-2 a las 48 hrs de iniciado el tratamiento. El problema es identificar la dosis segura a utilizar para evitar efectos adversos y mantener la eficacia.

Es necesario contar con más estudios de efectividad y seguridad, sobre todo clínicos aleatorizados para recomendarla como una alternativa válida contra Covid-19^(1,10).

INHIBICIÓN DE LA REPLICACIÓN DEL ARN

Remdesivir

Remdesivir es un antiviral análogo de nucleósido adenosina con espectro amplio de acción antiviral, siendo su principal mecanismo de acción la capacidad de inhibir la RNA polimerasa dependiente de RNA⁽¹⁰⁾.

El estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, placebo controlado que busca evaluar la respuesta al tratamiento con remdesivir en pacientes hospitalizados con Covid-19 moderado a severo y que reclutó mayor cantidad de pacientes, se publicó en The New England Journal of Medicine en mayo del 2020, concluyendo que los pacientes que recibieron remdesivir endovenoso tenían un tiempo medio de recuperación de 10 días, en comparación con 15 días en los pacientes que recibieron placebo. Tendría efecto en la mejoría clínica, evaluada por escalas ordinales aplicadas a los pacientes. Sin resultados conocidos en cuanto a la disminución de la mortalidad. Está aprobado para su uso como medicamento de emergencia por la FDA y el Ministerio de Sanidad de España^(1,3,17). Hasta un 5% de los pacientes hospitalizados podría presentar reacciones adversas (anemia, disminución de la filtración glomerular, leucopenia, falla respiratoria, pirexia, hiperglicemia y aumento niveles creatinina plasmática)⁽¹⁷⁾.

Favipiravir

Es análogo de nucleótido guanosina, por ende, también inhibe la acción de la ARN polimerasa dependiente de ARN. Estudios preclínicos no han comprobado la efectividad para el tratamiento con favipiravir, comparándolo con remdesivir⁽¹⁰⁾.

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

Interferón tipo I recombinante

Sabiendo lo importante que es esta citoquina para frenar la replicación viral, es que se ha planteado como herramienta terapéutica contra SARS-CoV-2, ya que se han comprobado buenos resultados con otros agentes virales como virus hepatitis C, virus hepatitis B, y VIH (en combinación con TARV).

En China se incluyó el uso de INF α inhalado en Covid-19 (5 millones de unidades c/12 hrs) en pacientes hospitalizados, prefiriéndose esta vía intranasal por su capacidad de generar concentraciones más altas en las vías respiratorias, pero aún falta evidencia científica aleatorizada y de seguimiento temporal para indicarlo de rutina⁽¹⁸⁾.

Interleucina 1 recombinante

Anakinra es un interleucina 1 recombinante humana que antagoniza competitivamente los efectos de IL-1 α y β . Estudios buscan medir su eficacia en el tratamiento específico contra la tormenta de citoquinas de etapas precoces de la enfermedad, así como también contra el síndrome de activación macrofágica que se puede producir y que desencadenaría una rápida progresión a falla multiorgánica. Se está evaluando su efecto tanto al administrarse sola, como asociada a tocilizumab^(3,18).

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Tocilizumab

Anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de interleucina 6 (que junto con la ferritina son predictores independientes de mortalidad), cuya alza (tormenta de citoquinas) precedería al deterioro respiratorio grave.

La indicación de tocilizumab debería ser en etapas tempranas y frente a niveles altos de esta interleucina. Está contraindicado en el contexto de sobreinfección grave activa, lo cual es muy frecuente en estadios más tardíos de los pacientes que cursan con Covid-19 severo.

Algunos de los beneficios observados son la disminución de la fiebre y del requerimiento de oxígeno. También reducción en los días de hospitalización y estadía en UCI. Estos hallazgos se sustentan en estudios retrospectivos observacionales, por tanto, para tener evidencia científica que indique su uso rutinario hay que esperar conclusiones de estudios randomizados en evolución (estudio RECOVERY)^(1,10,18).

Sarilumab y siltuximab también buscan disminuir la acción de la IL-6; sarilumab, como antagonista del receptor de IL-6 y siltuximab, como inhibidor de la IL-6. Ambos solo están disponibles en ensayos clínicos y su evidencia radica en estudios observacionales y reporte de casos⁽³⁾.

Bevacizumab (Avastin®)

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento vascular endotelial VEGF, uno de los factores que estaría más involucrado en aumentar la permeabilidad vascular que causaría la gran extravasación de fluidos y edema en el pulmón.

No existe aún evidencia importante para su indicación en Covid-19 severo⁽¹⁸⁾.

Meplazumab

Anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG2 que antagoniza a CD147, puerta de entrada alternativa del SARS-CoV-2. Estudios observacionales en China, donde se utilizó meplazumab en 17 pacientes hospitalizados, evidenciaron una mejoría clínica significativa en pacientes severamente enfermos y disminución en el tiempo de negativización viral. Estudios de fase II con mayor número de pacientes reclutados no han presentado resultados hasta la fecha⁽¹⁸⁾.

Anticuerpo monoclonales anti C5a

Inhibidor de C5a, el cual tiene un rol en reclutar neutrófilos y linfocitos T, además de aumentar la permeabilidad vascular.

BDB-1^{*}, IFX-1^{*}, InflaRx^{*} podrían atenuar el daño pulmonar, pero aún no existe evidencia científica que lo respalde⁽¹⁰⁾.

Inmunoglobulina endovenosa

Existen reportes de casos que muestran que la inmunoglobulina hiperinmune podría mejorar la evolución clínica y radiográfica de los pacientes con Covid-19 graves. Pero no existe evidencia que permita indicar su uso de rutina. La sociedad Chilena de Infectología la recomienda en pacientes con antecedentes de hipogammaglobulinemia que están infectados con SARS-CoV-2 y en el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico, mayormente evidenciado en edades pediátricas (PIMPS)^(1,3,10).

OTRAS TERAPIAS

Células *stem cells* mesenquimales

Disminuyen la inflamación, la permeabilidad endotelial y mejoran el transporte alveolar de fluidos en el pulmón. También prevendría la fibrosis y promovería la reparación tisular. Están demostrados sus beneficios en pacientes con SDRA, siendo esta la razón para plantearlas como opción terapéutica⁽¹⁸⁾.

Células *natural killers*

CYNK-001 es la única terapia basada en células *natural killers* alogénicas, criopreservadas y derivadas de *stem cells* placentarias. Aprobada por la FDA desde abril 2020 para ser usada en Covid-19 y ensayos clínicos⁽¹⁸⁾.

Talidomida

Capaz de disminuir la síntesis de TNF α , por lo que su poder antiinflamatorio ha hecho que se considere como potencial terapia anti Covid-19⁽¹⁰⁾.

Fingolimod

Droga utilizada para tratar esclerosis múltiple refractaria a otros tratamientos. Este agente inmunomodulador se une al receptor S1P1 de los linfocitos T de linfonodos, generando su secuestro en los ganglios. Disminuiría el influjo de estas células al pulmón. Solo se ha planteado como opción terapéutica a ser estudiada⁽¹⁰⁾.

Inhibidores de JAK kinasa

Inhiben la señalización de las vías JAK-STAT hiperactivadas en pacientes, cursando cuadros clínicos severos de Covid-19. Un pequeño estudio aleatorizado, controlado multicéntrico que reclutó 22 pacientes a los cuales se les indicó Ruxolitinib (inhibidor de JAK1 y 2) y se comparó con 21 pacientes controles. Evidenció mejoría en las imágenes de tórax en un 90% de los pacientes que utilizaron este fármaco. En el grupo control ocurrieron 3 muertes, en comparación con 0 muertes en el grupo utilizando inhibidores de la JAK kinasa. Más estudios son necesarios para poder considerarlo como una droga beneficiosa por sobre tratamientos convencionales⁽¹⁹⁾.

CytoSorb® therapy

Removedor extracorpóreo de citoquinas utilizado en pacientes con respuesta inflamatoria sistémica incontrolable. Sus indicaciones son *shock* séptico, influenza grave, SDRA, linfocitosis hemofa-

gocítica secundaria, falla hepática y pancreatitis. En abril del 2020 la FDA aprobó su uso de emergencia en pacientes adultos cursando Covid-19 severo⁽¹⁸⁾.

FÁRMACOS DESCARTADOS PARA SU USO EN INFECCIÓN SARS-COV-2

Ribavirina (acompañado o no de interferón), oseltamivir y baloxavir se han propuesto como potenciales antivirales, pero no han mostrado beneficio, y por el contrario, generarían mayor riesgo.

Ribavirina tiene pobre acción antiviral *in vitro* contra SARS-CoV-2; no existe data disponible que apoye su uso en animales o humanos frente a coronavirus y es altamente tóxico.

Oseltamivir y baloxavir no tienen evidencia de actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2. De los pocos estudios que existen de oseltamivir frente a coronavirus (SARS-CoV-1), se demuestra que no tienen capacidad de inhibir el crecimiento viral, por ende, utilizarlos solo en coinfección con virus influenza⁽²⁰⁾.

REFERENCIAS

1. Daniela Pavez Azurmendi, Claudio González Muñoz, Fernando Bernal Ortiz, Regina Pérez Pérez, Mirta Acuña Ávila, Ruth Rosales Chacón *et al.* Recomendaciones para el diagnóstico y manejo farmacológico en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 (Covid-19). *Rev Chilena Infectol* 2020; 37:625-45
2. Boregowda U, Gandhi D, Jain N, Khanna K, Gupta N. Comprehensive literature review and evidence evaluation of experimental treatment in Covid-19 contagion. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2020;14:1-7.
3. E. Díaz, R. Amézaga Menéndez, P. Vidal Cortés, M.G. Escapa, B. Suberviola, A. Serrano Lázaro *et al.* Tratamiento farmacológico de la Covid-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). *Med Intensiva* 2020;S0210-5691(20)30247-3.
4. FA Kloka, MJHA Kruijb, NJM van der Meerc, MS Arbousd, DAMPJ Gommerse, KM Kantf *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with Covid-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7.
5. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;1-11.
6. Riggioni C, Comberati P, Giovannini M, Agache I, Akdis M, Alves-Correia M *et al.* A compendium answering 150 questions on Covid-19 and SARS-CoV-2. *Allergy* 2020;75:2503-41.
7. Wang X, Cao R, Zhang H, Liu J, Xu M, Hu H *et al.* The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov* 2020;6:4-8.
8. Huang D, Yu H, Wang T, Yang H, Yao R, Liang Z. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020;93:481-90.
9. Zoufaly A, Poglitsch M, Aberle JH, Hoepler W, Seitz T, Traugott M *et al.* Human recombinant soluble ACE2 in severe Covid-19. *Lancet Respir Med* [Internet] 2020;8:1154-8.
10. Yung-Fang Tu, Chian-Shiu Chien, Aliaksandr A. Yarmishyn, Yi-Ying Lin, Yung-Hung Luo, Yi-Tsung Lin *et al.* A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci* [Internet] 2020;38:241.
11. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J *et al.* Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening Covid-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1-11.
12. Piechotta V, Kl C, Sj V, Doree C, Monsef I, Em W *et al.* Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with Covid-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD013600.
13. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J *et al.* SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:229-37.
14. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F *et al.* Covid-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288:192-206.
15. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G *et al.* A Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787-99.

16. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J *et al.* Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with Covid-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396:1345–52.
17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383:1813-26.
18. Samaddar A, Grover M, Nag VL. Pathophysiology and potential therapeutic candidates for Covid-19: A poorly understood arena. *Front Pharmacol* 11: 585888.
19. Calabrese LH, Lenfant T, Calabrese C. Cytokine storm release syndrome and the prospects for immunotherapy with Covid-19, part 4: The role of JAK inhibition. *Cleve Clin J Med* 2021 Feb 12
20. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus disease 2019 treatment: A review of early and emerging options. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:1–11.

CORRESPONDENCIA



Dra. Carla Bastías Oñate
Sección de Inmunología, Alergias y VIH
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
E-mail: cbastias@hcuch.cl
Fono: 562 2978 8567