

Terapias específicas propuestas para el manejo de COVID-19

Specific therapies proposed for the management of COVID-19

Oscar Olvera-Reyes, J. Jesús Horacio Ábrego-Lara, Gregorio Iván Rodríguez-Hernández, Oscar Daniel Bazán-Muñoz, César Aurelio Trujillo-Rodríguez, Livier Gómez-Limón*, Chrystian Irán Castellón-Lomelí, Valeria Judith Íñiguez-Venegas, Edith Livier Martínez-González, Juan Francisco Martínez-Tavarez, Manuel Ramírez-Ramos, Pablo Salvador Santoscoy-Aguirre y Juan Emilio Vásquez-Ramos

Resumen

La aparición de un nuevo coronavirus, causante del colapso de los sistemas de salud de todo el mundo, ha provocado el surgimiento de cuantiosas investigaciones en busca del tratamiento ideal y un adecuado manejo a esta nueva entidad, ya que su control se ha vuelto imposible y su cura una necesidad internacional. Hasta la fecha existen cientos de artículos y ensayos clínicos por revisar. Por ello, en un intento por facilitar al lector el entendimiento de la nueva evidencia y en forma de resumen, se exponen en el presente artículo las distintas terapias estudiadas hasta el momento: sus efectos antivirales y adversos. Sin olvidar que aún quedan varias incógnitas por resolver y este proceso de nuevo conocimiento apenas comienza.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus; Terapia Farmacológica; Dexametasona; Pandemias; SARS-CoV-2

Abstract

The appearance of a new coronavirus, which has caused the collapse of health systems around the world, has led to the emergence of numerous investigations looking for the ideal treatment and proper management of this new entity, since its control has become impossible and its cure an international necessity. To date, there are hundreds of articles and clinical trials to review. For this reason, in an attempt to facilitate the reader's knowledge of the new evidence and in summary form, the different therapies studied so far are presented in this article: their antiviral and adverse effects. Without forgetting that there are still doubts to be resolved and this process of new knowledge is just beginning.

Keywords: Coronavirus Infections; Drug Therapy; Dexamethasone; Pandemics; SARS-CoV-2

Terapia antitrombótica

La pandemia de COVID-19 ha introducido una variedad de nuevos fenotipos y afecciones orgánicas y sistémicas, algunos previamente observados en infecciones virales y otras parecieran ser únicas del SARS-CoV-2. La coagulopatía asociada a COVID-19 se ha observado frecuentemente en paciente positivos a SARS-CoV-2, causando altas tasas de complicaciones trombóticas que aumentan la morbilidad y la

mortalidad.^{1,2} En la enfermedad por COVID-19 se ha visto que existe una inflamación profunda y excesiva descrita como “tormenta de citocinas”, caracterizada por niveles altos de interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral, entre otras citocinas. Los pacientes con enfermedad por COVID-19 tienen muchos factores de riesgo similares a la trombosis venosa profunda, esto junto con la inflamación excesiva, que por ende es conocida por promover un estado protrombótico, junto con la hipoxia y los efectos

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Medicina Interna. León, Guanajuato, México

Correspondencia:

*Livier Gómez Limón
E-mail: livier.gomez.limon@gmail.com
2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 10-06-2020

Fecha de aceptación: 29-07-2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000134

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S229-237

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

directos mediados por el virus, son la clave en la génesis de la coagulopatía y probablemente contribuyen a las altas tasas de complicaciones trombóticas en COVID-19.³

Un mecanismo de trombosis microvascular que puede ser específico para el SARS-CoV-2 es su afinidad por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La expresión aumentada de ACE2 en células endoteliales después de la infección con SARS-CoV-2 puede perpetuar un círculo vicioso de endotelitis que promueve la trombo-inflamación.⁴

Niveles marcadamente elevados del dímero D con niveles normales de fibrinógeno son los hallazgos de laboratorio característicos y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de trombosis. En un estudio observacional en Wuhan en el que se incluyeron 138 pacientes, 36 ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y mostraron una elevación mayor del dímero D,⁵ y se asociaron a una mayor mortalidad con una razón de momios (RM) 18-20 con niveles de dímero D > 1 ug/ml, ferritina > 300 ug/l y una RM de 9.1.⁶ En un ensayo realizado Tang con un total de 449 pacientes con COVID grave (FR >30, PaO₂/FiO₂ < 300, Sat < 93%) se aplicó heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) por 7 días y no mostró diferencia entre HBPM y HNF, pero el 22% cumplían con criterios para SIC de los cuales se apreció una disminución de mortalidad (40.0% frente a 64.2%; *p* = 0.029), así como una reducción del 20% de la mortalidad en pacientes con niveles de dímero D > 3 ug/ml.⁷ Un metaanálisis señaló que el tratamiento complementario con HBPM dentro de los primeros 7 días de inicio del SDRA reduce el riesgo de mortalidad a los 7 días en un 48% y el riesgo de mortalidad a los 28 días en un 37%, además de mejorar significativamente la PaO₂/relación FiO₂.⁸ Actualmente se encuentra en estudio el uso de heparina nebulizada en pacientes con niveles altos de dímero D, el cual ha demostrado resultados prometedores, aún en fase 2/3.⁹

Cloroquina e hidroxiclороquina

El sulfato y las sales de fosfato de cloroquina se han comercializado como fármacos antipalúdicos. La hidroxiclороquina (HCQ) también se ha utilizado ampliamente en enfermedades autoinmunes. Desde finales de la década de los sesenta se conocen las propiedades antivíricas *in vitro* de ambos medicamentos. Son estos efectos antivirales de amplio espectro de la cloroquina los que justifican su utilización en la

terapia de COVID-19. Hasta la fecha, la evaluación de ensayos previos indica que ninguna infección viral aguda ha sido tratada con éxito por la cloroquina en humanos.^{10,11,12,13,14}

La cloroquina es una quinina acidotrópica de amina que bloquea la infección cuando hace que aumente el pH endosómico que se requiere para la fusión virus/célula, además de cuando interfiere con la glucosilación de los receptores celulares del SARS-CoV-2. Tiene una actividad inmunomoduladora que aumenta de manera sinérgica el efecto antiviral *in vivo*. Se distribuye de manera abundante en todo el cuerpo después de la administración oral. El fármaco 4-aminoquinolina hidroxiclороquina más soluble tiene una farmacocinética similar y menor toxicidad ocular. Aunque hay más datos clínicos sobre actividad anticonvulsiva de la cloroquina que de la hidroxiclороquina, ambos agentes son teóricamente similares en su actividad antiviral.^{14,15,16}

Entre los efectos adversos de ambos fármacos destacan: toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT, *torsade de pointes* y arritmia ventricular, que pueden ser particularmente problemáticos en los ancianos), retinopatía, náuseas, vómitos, supresión de la médula ósea, psicosis, convulsiones, labilidad emocional, vértigo, mareos y miopatía. Además, el COVID-19 también parece causar efectos cardíacos, incluida la miocarditis, por lo que el uso de estos fármacos en adultos mayores se debe instaurar con cautela y requiere de una monitorización cardíaca estrecha y un electrocardiograma de inicio y de control.^{17,18}

Los resultados de un ensayo reciente muestran que la HCQ puede inhibir eficazmente la infección por SARS-CoV-2 *in vitro*. Se están realizando varios ensayos clínicos en otros países para evaluar la eficacia y seguridad de estos fármacos en COVID-19, uno de los cuales reveló que la cloroquina es superior al grupo de control en mejoría clínica, promoviendo la conversión negativa del virus y acortando el curso de la enfermedad.^{19,20} Un estudio preliminar en Francia demostró que la HCQ en combinación con azitromicina puede reducir la carga viral en pacientes con infección por SARS-CoV-2; sin embargo, esta combinación en particular también se ha relacionado con cardiotoxicidad.²¹

La información descrita en los ensayos más recientes acerca del uso de la cloroquina y la hidroxiclороquina para el manejo de COVID-19 debería considerarse generadora de hipótesis en el mejor de los casos, ya que se trata de estudios clínicos pequeños, mal controlados y no aleatorizados. Se debe evitar el mal uso de estos medicamentos para la profilaxis de COVID-19, ya

que no existen datos que respalden esto.²² Recientemente en un estudio observacional en 14 888 pacientes con COVID-19 tratados con HCQ o cloroquina sola o en combinación con un macrólido, se encontró un mayor riesgo de mortalidad y un mayor riesgo de presentar una arritmia cardíaca *de novo*. Aún se están llevando a cabo investigaciones clínicas más amplias del uso de antipalúdicos en combinación con algunos antirretrovirales.^{23,24} Por lo tanto, con los fundamentos previamente mencionados, no se recomienda el uso de antipalúdicos solos o en combinación con macrólidos, de manera rutinaria en pacientes con COVID-19. Únicamente se justifican en el contexto un ensayo clínico adecuadamente estructurado y aprobado.

Antirretrovirales

Estos fármacos tienen como objetivos potenciales proteínas no estructurales, proteínas estructurales y proteínas accesorias. Entre estas opciones se encuentra el uso del lopinavir, que es un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), generalmente utilizado en combinación con ritonavir para aumentar la vida media de lopinavir al inhibir el citocromo P450.²⁵

Esta opción terapéutica surgió de estudios realizados en pacientes con infección por SARS-CoV en el 2002 y MERS-CoV en el 2001, en los que se demostró la actividad antiviral *in vitro* del lopinavir en combinación con ribavirina a concentraciones de 4 µg/ml y 50 µg/ml contra el coronavirus a las 48 horas. También se apreció una disminución en el porcentaje de los pacientes que presentaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de acuerdo con los datos históricos (2.4 frente a 30.9%) así como en la mortalidad (0 frente a 11%). Otros estudios enfocados al tratamiento de MERS-CoV demostraron que el uso de lopinavir/ritonavir e interferón-β utilizando el modelo animal mono tití era mejor que el grupo control.^{26,27}

Estos antecedentes dieron pie a la expectativa del uso del lopinavir/ritonavir; sin embargo, hubo un estudio aleatorizado y controlado con un total de 199 pacientes, realizado en China, en el que no se apreció diferencia en la mejoría en los síntomas ni en la detección de ARN viral en los pacientes tratados con el control.²⁸

El remdesivir es un análogo nucleótido de adenosina con efecto inhibidor de la RNA polimerasa dependiente de ARN con una dosis de 100 mg cada 24 horas de manera intravenosa por 10 días. Este fármaco mostró actividad *in vitro* contra varias cepas de coronavirus.²⁹

Un ensayo doble ciego y aleatorizado, llevado a cabo por Beige,²³ con un total 1059 pacientes divididos en dos grupos que recibieron remdesivir frente a un placebo mostró una disminución en el tiempo de recuperación, sin diferencia en la mortalidad. En otro estudio²³ se incluyeron pacientes COVID-19 graves, catalogados con la necesidad de oxígeno suplementario, ventilación no invasiva y ventilación mecánica invasiva, con un total de 158 pacientes que no mostraron diferencia con el grupo placebo en los días de estancia intrahospitalaria, días de recuperación y días de ventilación mecánica. Con base en los estudios se sugiere continuar con el uso de remdesivir y ritonavir/litonavir solo en ensayos clínicos.³⁰

Otro de los fármacos antirretrovirales empleados propuestos es el darunavir/cobicistat, el primero un inhibidor de la proteasa del VIH y el cobicistat, un refuerzo para mejorar la farmacocinética y la farmacodinamia del darunavir mediante la inhibición del citocromo P450. Actualmente se lleva a cabo un protocolo de estudio del cual aún no existen resultados preliminares.^{31,32}

Corticosteroides

Fisiopatológicamente, la lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda son propiciados parcialmente gracias a las respuestas inmunitarias del hospedador. Los corticosteroides anulan la inflamación pulmonar e inhiben tanto las respuestas inmunes como la eliminación de patógenos. En la infección derivada del SARS-CoV-2, la inflamación sistémica se asocia con resultados adversos. En el SARS, la inflamación se mantiene inclusive después del aclaramiento viral. La histología pulmonar en infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV revela inflamación y daño alveolar difuso, con un informe que sugiere hemofagocitosis. Por lo anterior; el tratamiento con corticosteroides podría desempeñar, en teoría, un rol para suprimir la inflamación pulmonar y con esto la cascada de citocinas.³³

En la fase inicial de la neumonía, los pacientes de edad avanzada pueden presentar sibilancias y dificultad respiratoria, y no es raro considerar los corticosteroides en esta etapa, debido a sus efectos antiinflamatorios. En el brote de SARS-CoV en los años 2002-2003 se usaron ampliamente; sin embargo, en una revisión sistemática posterior, que incluyó 29 estudios de baja calidad del uso de corticosteroides, 25 estudios no fueron concluyentes y cuatro informaron posibles daños por el uso de estos fármacos. Una revisión de evidencia adicional no apoyó el tratamiento

con corticosteroides, ya que no reportó evidencia de beneficio neto con corticosteroides en infección respiratoria debido a VSR, influenza, SARS-CoV o MERS-CoV, y probablemente perjudique la eliminación de SARS-CoV. A diferencia de la neumonía, los corticosteroides muestran un beneficio mucho más claro en pacientes con sepsis y en daños potenciales del despliegue rápido de antibióticos para la neumonía. La principal desventaja de esta es el aumento de la resistencia bacteriana.³⁴

En un estudio observacional retrospectivo, que se publicó en *Lancet*, se informó sobre 309 adultos con MERS y a casi la mitad de los pacientes (151) se les administraron corticosteroides (mediana de la dosis de hidrocortisona de 300 mg/día), además de que presentaron una probabilidad alta de requerir ventilación mecánica, vasopresores y terapia de reemplazo renal. Después de hacer un ajuste estadístico, los autores manifestaron que administrar corticosteroides no está asociado con una diferencia en la mortalidad a los 90 días, pero sí con la eliminación retardada del ARN viral de las secreciones del tracto respiratorio. Por lo anterior, no hay datos clínicos que señalen que el beneficio provenga de los corticosteroides en el tratamiento de la infección por VSR, influenza, SARS-CoV o MERS-CoV. Los datos sugieren que hay un aumento en la mortalidad y en las tasas de infección secundaria.³⁵

La guía del 13 de marzo de 2020 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en torno al manejo de la infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha la presencia de COVID-19 en relación con el tratamiento adyuvante con corticosteroides, señala que no se deben administrar frecuentemente corticosteroides para el tratamiento de la neumonía viral, fuera del contexto de un ensayo clínico o en las siguientes condiciones, sin olvidar el riesgo beneficio:³³

- Pacientes en fase grave o crítica.
- Pacientes con fiebre alta persistente (por encima de los 39 °C).
- Pacientes con tomografía computarizada (TC) con presencia de opacificaciones en vidrio esmerilado, o en afectación superior del 30% de la superficie del pulmón.
- Pacientes con evolución rápida con afectación de más del 50% de la superficie pulmonar en un plazo de 48 horas corroborado por TC.
- Pacientes con niveles de IL-6 \geq 5 veces el límite superior normal.

La Campaña Sobreviviendo a la Sepsis recomienda usar corticosteroides sistémicos en pacientes adultos con ventilación mecánica y SDRA. No existen ensayos

clínicos controlados; sin embargo, en un reporte de 26 pacientes con COVID-19 grave el uso de metilprednisolona a una dosis de 1-2 mg/kg/día por 5 a 7 días se asoció con una menor duración del uso de oxígeno suplementario.^{33,36}

En relación con el choque séptico, el documento de la OMS añade que los clínicos que tienen en cuenta usar corticosteroides en pacientes con COVID-19 y sepsis deben balancear la potencial y limitada reducción de la mortalidad con la posible desventaja de la eliminación prolongada de coronavirus en el tracto respiratorio, como se ha notado en pacientes con MERS. Además, si se utilizan corticosteroides, se deben controlar y tratar la hiperglucemia, la hipernatremia y la hipocalcemia secundarias. También se debe monitorizar cómo recurren la inflamación y los signos de insuficiencia suprarrenal después de la suspensión de los corticosteroides, que probablemente se tengan que reducir gradualmente.^{23,33,36,37}

Actualmente se publicó un avance preliminar de un estudio revolucionario, llamado *RECOVERY*, realizado por la universidad de Oxford, que es un estudio aleatorizado, el cual tuvo la intención de valorar un potencial tratamiento en contra de esta importante pandemia. Este estudio constó de un total de 2104 pacientes, los cuales fueron aleatorizados para recibir dexametasona 6 mg una vez al día (ya sea por vía oral o por vía intravenosa) durante 10 días y se compararon con 4321 pacientes asignados al azar a la atención habitual.³⁴

Entre los pacientes a los que se les dio solamente la atención habitual, la mortalidad a los 28 días fue más alta en los que requirieron ventilación (41%), intermedia en los que solo necesitaban oxígeno (25%) y la más baja se dio entre los pacientes que no requirieron ninguna intervención respiratoria (13%).³⁴

La dexametasona redujo las muertes en una tercera parte de los pacientes ventilados (razón de momios 0.65, intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 0.48-0.88), $p = 0.0003$) y en una quinta parte de pacientes que solamente eran asistidos con oxígeno (0.80, IC 95% 0.67-0.96, $p = 0.0021$). No tuvieron beneficio los pacientes que no requirieron asistencia respiratoria (1.22, IC 95% 0.86-1.75, $p = 0.14$). De acuerdo con estos resultados, se evitaría una muerte al tratar a aproximadamente ocho pacientes ventilados o 25 pacientes que solamente requieren oxígeno. Con este estudio se da la pauta para la utilización de dexametasona en esta clase de pacientes, obviamente bajo las características de gravedad, ya que en la clase de pacientes con clínica leve no se mostró ningún beneficio, lo que da a considerar su utilidad por su fácil adquisición y bajo costo.³⁴

Terapia inmunológica

Comprender los mecanismos subyacentes que llevan de una enfermedad leve a una grave como resultado de la disfunción inmune y la desregulación de las citocinas es un requisito clave para identificar un tratamiento efectivo para pacientes críticos. La respuesta inmune aumentada en pacientes con infección por SARS-CoV-2, en la cual destaca la elevación de reactantes de fase aguda y una respuesta exagerada de citocinas que genera un estado hiperinflamatorio, se conoce como síndrome de tormenta de citocinas. Irónicamente, incluso después de una década de investigación sobre el coronavirus, todavía no hay vacunas autorizadas o agentes terapéuticos para tratar la infección por coronavirus, lo que pone en la mesa la necesidad urgente de desarrollar vacunas o un tratamiento específico y profiláctico. Se han llevado a cabo investigaciones para el tratamiento que mejore el pronóstico de los pacientes que desarrollan enfermedad grave, por lo que se ha evaluado el uso de fármacos con implicación inmunológica, los cuales tienen fundamento fisiopatológico.^{38,39}

- Inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Todavía se encuentra en estudio. Su eficacia es desconocida, por lo que las recomendaciones de su uso tienen un bajo nivel de evidencia. Se ha utilizado como adyuvante para tratar una variedad de patógenos como un producto agrupado o en su forma hiperinmune. Previamente se usó en pacientes hospitalizados con influenza estacional, en cuyos resultados no demostró una mejoría. Si bien puede tener acciones inmunomoduladoras, también puede asociarse con efectos adversos graves, como reacciones anafilácticas, meningitis aséptica, insuficiencia renal, tromboembolismo, reacciones hemolíticas, entre otras reacciones tardías, las cuales se han visto en relación con la dosis. Su uso en pacientes humanos infectados con SARS-CoV-2 no ha demostrado eficacia y no se cuenta con títulos adecuados de anticuerpos neutralizantes. Se están desarrollando preparaciones de anticuerpos policlonales o monoclonales antiSARS-CoV-2; sin embargo, los datos de ensayos aún se encuentran en la fase I. Los estudios previos realizaron una menor mortalidad con escasos efectos secundarios, pero los estudios tuvieron baja calidad y riesgo de sesgo.^{39,40,41}
- Plasma de personas convalecientes. Se ha utilizado previamente en otras infecciones virales de la vía aérea superior. Actualmente es obtenido de los pacientes que se han recuperado de COVID-19. El propósito es proporcionar inmunidad pasiva con los anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2.³⁷ Un metaanálisis

reciente de 27 estudios se asoció con una reducción en la mortalidad; sin embargo, su eficacia y su seguridad todavía son limitadas. No se vieron efectos adversos graves en estos estudios; sin embargo, dada la falta de evidencia convincente de los ensayos clínicos y la incertidumbre que rodea la preparación óptima del plasma convaleciente y su seguridad, sugerimos que no debe usarse de forma rutinaria en el tratamiento de pacientes con COVID-19 hasta que haya más evidencia disponible.^{39,40,42}

- Tocilizumab. Es una inmunoglobulina humanizada que bloquea la unión de IL-6 con su receptor. Los estudios realizados enfocan el uso de tocilizumab como posible tratamiento para enfermedad grave por COVID-19, con la premisa de que la patogenia de esta enfermedad se ha relacionado con una liberación exagerada de citocinas proinflamatorias, entre ellas la IL-6 que tiene alta implicación en la reacción inflamatoria, por lo que se tiene la teoría de que al inhibirla se puede atenuar el síndrome de liberación de citocinas, con lo que se disminuye la producción de reactantes de fase aguda. El uso de tocilizumab en artritis reumatoide es de 8 mg/kg/semana. Una revisión sistemática de seis ensayos clínicos (tres con dosis de 8 mg/kg y tres con dosis de 4 mg/kg) mostró un mayor riesgo de eventos adversos e infecciones en pacientes con dosis arriba de 400 mg. Actualmente 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 aplicación de 400 mg de tocilizumab se asoció con una mejoría clínica en el 91% de los pacientes. La mayoría de los pacientes solo recibieron una dosis y no presentaron efectos secundarios; sin embargo, la falta de un grupo de comparación limita interpretación del efecto, por lo que no se recomienda utilizar hasta tener estudios más rigurosos.^{43,44,45,46}
- Otros agentes inmunomoduladores. El sarilumab es un antagonista del receptor de IL-6 aprobado para artritis reumatoide, el cual aún está en estudio en un ensayo multicéntrico, doble ciego, fase II para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. Otros anticuerpos monoclonales o agentes inmunomoduladores en ensayos clínicos en China o disponibles en los Estados Unidos de América incluyen bevacizumab (antifactor de crecimiento endotelial vascular), fingolimod (inmunomodulador aprobado para esclerosis múltiple) y eculizumab (anticuerpo inhibidor del complemento terminal).^{31,32,38}
- Plasmaféresis. No se encontró evidencia que avale o apruebe el uso de plasmaféresis para el manejo de pacientes con enfermedad grave por COVID-19.

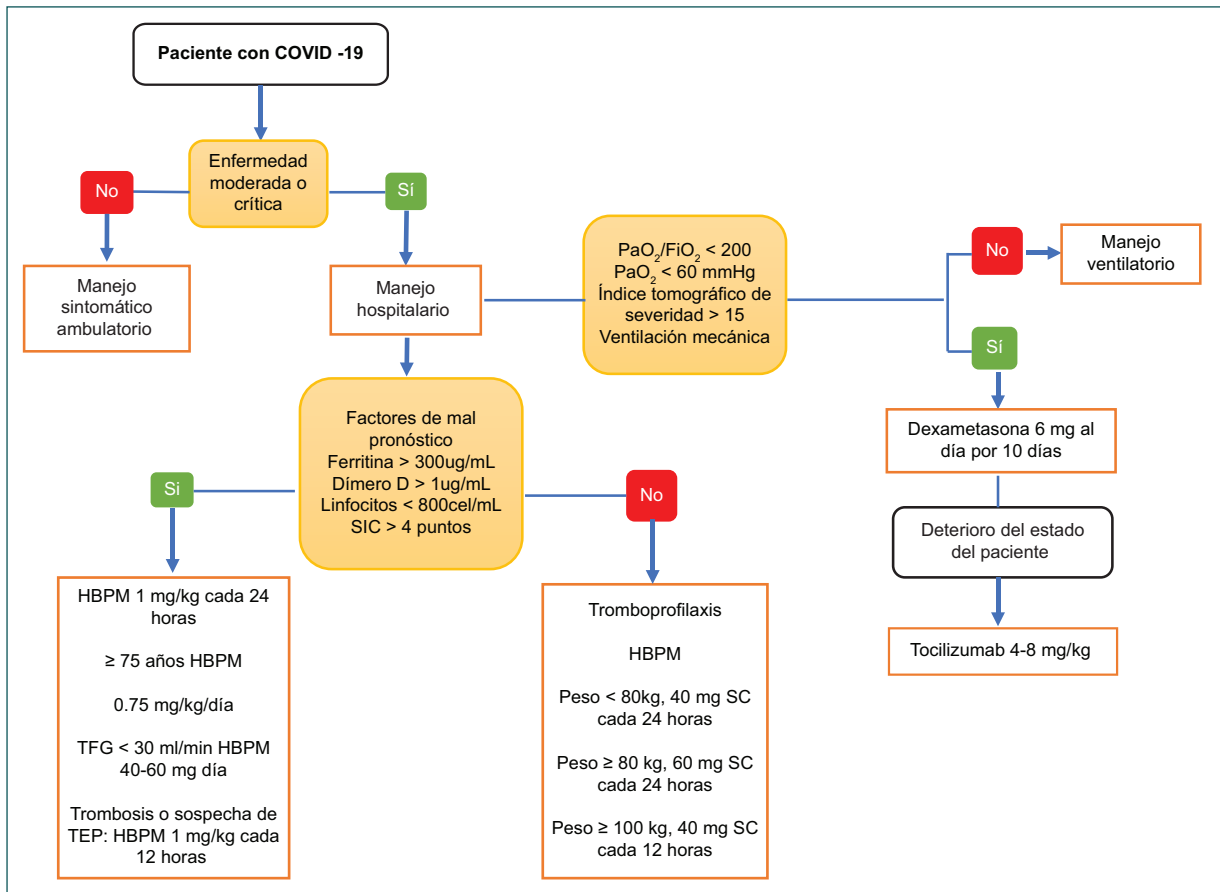


Figura 1. Algoritmo sugerido para el tratamiento de paciente con COVID-19. HBPM: heparina de bajo peso molecular; SIC: Score Sepsis-Induced Coagulopathy; PAO_2/FIO_2 : índice de ventilación perfusión; PaO_2 : presión arterial de oxígeno.

Ivermectina

La ivermectina es un antiparasitario con un amplio espectro de eficacia. Fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos y en los últimos años ha demostrado actividad antiviral contra una variedad considerable de virus *in vitro*. En un primer momento se identificó como un inhibidor de la interacción entre la proteína integrasa del VIH-1 y el heterodímero de importina alfa-beta 1 (IMP-alfa-beta 1), responsable de la importancia de nuclear de la integrasa. Y por lo tanto se ha conocido que inhibe la importación nuclear de HIV-1.^{47,48}

Otra acción de la ivermectina es la inhibición de la importación nuclear de proteínas del hospedador y virales, incluido el antígeno tumoral grande SV40 del virus del simio (T-ag) y la proteína no estructural del virus del dengue (DENV). Es importante destacar que se ha

demostrado que limita la infección por virus de ARN como el DENV1, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV) y la gripe. Se cree que esta actividad de amplio espectro se debe a la dependencia de muchos virus de ARN diferentes en IMP-alfa-beta 1 durante la infección.^{49,50,51,52,53}

El agente causal de la actual pandemia de COVID-19, el SARS-CoV-2, es un virus de una sola cadena de sentido positivo de ARN que está estrechamente relacionado con el SARS-CoV. Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un papel potencial del IMP-alfa-beta 1 durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína de nucleocápside de SARS-CoV, que tal vez impacte en la división celular del hospedador. Además, la proteína accesoria del SARS-CoV, ORF6, antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 y secuestra al IMP-alfa-beta 1 en la membrana del retículo endoplásmico/aparato de Golgi.

Tomados en conjunto, estos informes sugieren que la actividad inhibitoria del transporte nuclear de la ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2.^{52,53,54,55}

Conclusiones

- Para pacientes ambulatorios no existe ningún tratamiento profiláctico o preventivo; solo se recomienda el uso de paracetamol y el control de síntomas correspondientes, además de informar y orientar al paciente sobre los datos de alarma.
- No se recomienda el uso rutinario de antipalúdicos por la información escasa y controvertida, así como por los efectos adversos potenciales y el uso racional de insumos. Se requieren más estudios prospectivos para recomendar su uso rutinario.
- No se recomienda el uso de antirretrovirales de forma rutinaria. Se requieren más ensayos clínicos para otorgar una recomendación.
- Se recomienda recibir tromboprofilaxis con HBPM en todo paciente hospitalizado (0.5 mg/kg/día) y en pacientes con alto riesgo (puntuación SIC \geq 4, ferritina $>$ 300 μ g/mL, dímero D $>$ 1 μ g/mL, linfopenia $<$ 800 cel/dL) se recomienda el uso de anticoagulación a dosis de 1 mg/kg/día. En caso de evidenciar o sospechar la presencia de tromboembolia pulmonar, usar anticoagulación plena (1 mg/kg, cada 12 horas)
- El uso de HBPM frente a HNF no ha demostrado ninguna diferencia significativa, por lo que se sugiere el uso de HBPM. En caso de presentar contraindicación para el uso de HBPM, se sugiere el uso de trombroprofilaxis mecánica.
- En caso de enfermedad renal con depuración creatinina entre 15 y 30 mL/min, disminuir dosis de HBPM a la mitad y en caso de ser menor de 15 mL/min, considerar heparina no fraccionada.
- Se recomienda la tromboprofilaxis posterior al egreso en pacientes con enfermedad severa; el esquema aprobado hasta el momento es el rivaroxabán 10 mg cada 24 horas por 30 días.
- Dados los estudios actuales, se recomienda el uso de dexametasona en pacientes que requieren manejo hospitalario a dosis de 6 mg cada 24 horas por 10 días. Además de situaciones especiales como choque séptico refractario y adultos con ventilación mecánica con COVID-19 y SDR a dosis de metilprednisolona de 0.75-1.5 mg/kg intravenosos una vez al día; sin embargo, debe considerarse una dosis de 40 mg cada 12 horas en pacientes con temperatura corporal en descenso o que presenten niveles de citocinas más altos y

considerar dosis de 40 a 80 mg cada 12 horas en casos críticos. Con reducción de la dosis a la mitad cada 3-5 días.

- No se recomienda el uso de terapia inmunológica de forma rutinaria. Se sugiere uso solo en ensayos clínicos. Se recomienda el uso de tocilizumab en el contexto de paciente crítico con síndrome de tormenta de citocinas en COVID-19 a dosis de 4-8 mg/kg sin sobrepasar una dosis total de 400-600 mg como dosis única.
- Se requieren ensayos clínicos para corroborar la efectividad del fármaco en la infección por COVID-19, por lo que se no puede recomendar su uso en situaciones que no sean ensayo clínico.

Por último, sugerimos el siguiente algoritmo para el tratamiento de paciente con COVID-19: considerando de primera instancia el estado actual del paciente, se valorará en caso de ser una enfermedad leve el manejo asintomático o ambulatorio; en caso de presentar enfermedad moderada o crítica, este dato por uno o más de los siguientes datos: frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto, saturación menor de 90%, CURB-65 \geq 2 y SOFA \geq 2, deberá darse manejo hospitalario con apoyo de terapia anti-trombótica, esteroide, anti-IL6, todo esto acompañado del manejo de soporte de forma individualizada (Fig. 1)

Agradecimientos

Los autores agradecen a los médicos Yair Briones Rivas, Dea Sosa Gaona, Rafael Luna Montalbán y Juan Carlos Morales Vázquez por su colaboración con la investigación realizada.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020006000
- Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 50, 54-67 (2020). doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
- Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120-8.
- Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph DE, Bartholomew J, Sacha G, et al. Coagulopathy in COVID-19. *Cleve Clin J Med*. Aug 2020, 87 (8) 461-8. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc024
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1094-9. doi: doi.org/10.1111/jth.14817
- Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(2):414-22.
- Dixon B, Smith R, Artigas A, Lafey J, McNicholas B, Schmidt E, et al. Can nebulised heparin reduce time to extubation in SARS CoV 2 the CHARTER study protocol. *medRxiv*. 2020.2004.20282552 doi: 10.1101/2020.04.28.20082552
- Al-Bari M. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1608-21.
- Lee S-J, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology*. 2011;7(12), 718-29.
- Serafin MB, Bottega A, Foletto VS, da Rosa TF, Hörner A, Hörner R. Drug repositioning an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;105969. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105969
- Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 2020;177:104762. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269-71.
- Devaux C, Rolain J, Colson P. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
- Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;105945. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105945
- Keshkar-Jahromi M, Bavari S. A Call for Randomized Controlled Trials to Test the Efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine as Therapeutics against Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(5):932-3. doi: 10.4269/ajtmh.20-0230
- Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45:230-2.
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-3. doi: 10.5582/bst.2020.01047
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, 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;56(1):105949.
- Yazdany J, Kim AH. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. *Annals of Internal Medicine* 2020;172:754-5.
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect*. 2020;71(15):732-9. doi: 10.1093/cid/ciaa237
- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa478.
- Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus] [artículo en chino]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 5;43(0):E002.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222.
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
- 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(19):1787-99.
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9(396):eaal3653.
- 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. doi: 10.1056/NEJMoa2007764

31. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-78. doi.org/10.1016/S0140-6766(20)31022-9
32. Sandro GVR, Wilson CS. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e40. doi: 10.26633/RPSP.2020.40
33. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
34. Horby P, Shen LW, Emberson J, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.
35. Heneghan C, Aronson J, Hobbs R, Mahtani K. Rapidly managing pneumonia in older people during a pandemic. Oxford Covid Evidence Centre; 2020. pp:1-7. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/rapidly-managing-pneumonia-in-older-people-during-a-pandemic>
36. Russell C, Millar J, Baillie J. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5.
37. Alhazzani W, Møller M, Arabi Y. Surviving Sepsis Campaign. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(5):854-87. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5
38. Giorgi V, Sirotti S, Marotto D. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020;38(2):337-42.
39. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) a review. *JAMA*. 2020;23(18):1824-36. doi:10.1001/jama.2020.6019
40. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):506-517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
41. Stiehm E. Adverse Effects of Human Immunoglobulin Therapy. *Transfusion Medicine Reviews*. 2013; 27(3):171-8. doi 10.1016/j.tmr.2013.05.004
42. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F, Lim WS, et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*. 2015; 211(1):80-90. doi: 10.1093/infdis/jiu396
43. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998-1006.
44. Campbell L, Chen C, Bhagat S, Parker RA, Ostor AJK. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552-62. doi: 10.1093/rheumatology/keq343
45. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117
46. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ: REGN) and Sanofi. Regeneron and Sanofi Begin Global Kevzara® (sarilumab) Clinical Trial Program in Patients with Severe COVID-19. 2020. Disponible en: <https://newsroom.regeneron.com/node/23386/pdf>
47. Götz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep*. 2016;6:23138. doi: 10.1038/srep23138
48. Lundberg L, Pinkham C, Baer A. Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. *Antiviral Research*. 2013;100(3):662-72. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.10.004
49. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin $\alpha/\beta 1$ heterodimer. *Antiviral Res*. 2020 May;177:104760. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104760
50. Caly L, Wagstaff KM, Jans DA. Nuclear trafficking of proteins from RNA viruses: potential target for antivirals? *Antiviral Res*. 2012;95(3):202-6. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.06.008.
51. Jans D, Martin A, Wagstaff K. Inhibitors of nuclear transport. *Current Opinion in Cell Biology*. 2019;58:50-60. doi: 10.1016/j.ccb.2019.01.001.
52. Rowland RR, Chauhan V, Fang Y, Pekosz A, Kerrigan M, Burton MD. Intracellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein: absence of nucleolar accumulation during infection and after expression as a recombinant protein in vero cells. *J Virol*. 2005;79(17):11507-12. doi:10.1128/JVI.79.17.11507-11512.2005
53. Timani KA, Liao Q, Ye L, Zeng Y, Liu J, Zheng Y, et al. Nuclear/nucleolar localization properties of C-terminal nucleocapsid protein of SARS coronavirus. *Virus Res*. 2005;114(1-2):23-34. doi: 10.1016/j.virus-res.2005.05.007
54. Wulan WN, Heydet D, Walker EJ, Gahan ME, Ghildyal R. Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. *Front Microbiol*. 2015;6:553. doi:10.3389/fmicb.2015.00553
55. Frieman M, Yount B, Heise M, Kopecky-Bromberg SA, Palese P, Baric RS. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus ORF6 Antagonizes STAT1 Function by Sequestering Nuclear Import Factors on the Rough Endoplasmic Reticulum/Golgi Membrane. *Journal of Virology*. 2007;81(18):9812-24. doi: 10.1128/JVI.01012-07

Cómo citar este artículo:

Olvera-Reyes O, Ábrego-Lara JH, Rodríguez-Hernández GI, Bazán-Muñoz OD, Trujillo-Rodríguez CA, Gómez-Limón L et al. Terapias específicas propuestas para el manejo de COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58 Supl 2:S229-237.