

65

Fecha de presentación: septiembre, 2021

Fecha de aceptación: octubre, 2021

Fecha de publicación: noviembre, 2021

REVISIÓN RÁPIDA

DEL TRATAMIENTO ACTUAL DE COVID-19 EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

QUICK REVIEW OF CURRENT COVID-19 TREATMENT IN HOSPITALIZED PATIENTS

Diego Raúl Bonifaz Díaz¹

E-mail: ua.diegobonifaz@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4215-0969>

Rosita Elizabeth del Carmen Olivo Torres¹

E-mail: ua.rositaolivo@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6261-3767>

Delia Marlene López Domínguez¹

E-mail: ua.delialopez@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-9551>

Lotty Rosita Ramírez López¹

E-mail: ua.lottyramirez@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4885-2520>

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Bonifaz Díaz, D. R., Olivo Torres, R. E., López Domínguez, D. M., & Ramírez López, L. R. (2021). Revisión rápida del tratamiento actual de Covid-19 en el paciente hospitalizado. *Revista Universidad y Sociedad*, 13(6), 590-597.

RESUMEN

La pandemia del COVID-19 ha volcado todo esfuerzo de la salud mundial para identificar tratamientos que cambien la evolución y desenlace de la enfermedad. Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante base de datos PubMed y Base de datos-Librería de Cochrane utilizando palabras clave obteniéndose como resultado 3278 artículos, una vez filtrados acorde al tipo de estudio considerados para el presente artículo se identificaron 328 artículos, los cuales fueron cotejados y valorados, finalmente se decidieron incluir 39 artículos en la investigación. El tratamiento de coronavirus 19 ha abarcado estrategias de tratamiento farmacológicas y no farmacológicas con el fin de mitigar la infección, sus complicaciones y mejorar la supervivencia. Dentro de los tratamientos farmacológicos hasta el momento no se cuenta aún con un tratamiento específico con la efectividad y seguridad suficiente, la mayoría de ellos se basan en ensayos clínicos no controlados, experiencias en otros tipos de coronavirus y estudios in vitro. Quizá la única estrategia que ha demostrado un beneficio es el apoyo de oxígeno.

Palabras clave: Antivirales, corticosteroides, COVID-19, inmunomoduladores, oxígeno, paliativo, tratamiento.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has overturned every global health effort to identify treatments that change the evolution and outcome of the disease. A bibliographic search was carried out through the PubMed database and the Cochrane Database-Library using keywords, obtaining as a result 3278 articles, once filtered according to the type of study considered for this article, 328 articles were identified, which were collated and evaluated, it was finally decided to include 39 articles in the research. The treatment of coronavirus 19 has encompassed pharmacological and non-pharmacological treatment strategies in order to mitigate the infection, its complications and improve survival. Within the pharmacological treatments to date, there is still no specific treatment with sufficient effectiveness and safety, most of them are based on uncontrolled clinical trials, experiences in other types of coronavirus and in vitro studies. Perhaps the only strategy that has shown benefit is oxygen support.

Keywords: Antivirals, corticosteroids, COVID-19, immunomodulators, oxygen, palliative, treatment.

INTRODUCCIÓN

En diciembre del año 2019, en China a partir de un brote de neumonía atípica, se identificó un nuevo Beta coronavirus denominado coronavirus novel 19 (COVID-19), agente responsable también del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS CoV-2) y de una pandemia que ha puesto a prueba al sistema sanitario y el manejo de dicha enfermedad y que además a comparación de sus predecesores ha demostrado mayor número de infectados y mayor mortalidad (Amanat & Krammer, 2020; Krammer, 2020).

A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta hasta el 26 de mayo del presente año 5 406.882 de casos confirmados de COVID-19 (Kim, et al., 2020). La Organización Panamericana de la Salud (PAHO) en la misma fecha reporta en nuestra región 2 556.479 millones de casos confirmados y 148.412 casos de muertes acumuladas. Siendo el país más afectado Estados Unidos que presenta 1 658.896 casos, seguido de países como Brasil, Perú que reportan entre 391.222 y 129.751 casos. Ecuador ocupa el séptimo lugar reportando 38.103 casos confirmados; al momento se reportan 3275 fallecidos y 656 pacientes hospitalizados de los cuales 219 tienen pronóstico reservado (Wu, et al., 2020).

Desde su inicio se han desarrollado numerosas estrategias de intervenciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas para tratar de mitigar la infección y sus complicaciones. Sin embargo, hasta el momento, no se han podido identificar tratamientos farmacológicos específicos y cien por ciento efectivos para COVID-19 y aún más la evidencia científica es variada y en algunos casos ha resultado controversial o se encuentra basado en experiencias de las epidemias por otros coronavirus como el virus del Síndrome Respiratorio Agudo (SARS CoV) y el virus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS).

El objetivo de esta revisión es analizar la información de la evidencia científica actual acerca del tratamiento farmacológico y no farmacológico de la neumonía por coronavirus 19; aplicada sobre todo a los pacientes hospitalizados en pacientes que son atendidos en unidades de segundo nivel.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en la literatura a través del uso de las bases de datos PubMed y librería – Base de datos Cochrane, para lo cual se utilizaron palabras clave como: *treatment, therapy, guidelines, coronavirus*, COVID 19, SARS-CoV-2 y *paliative care* aplicadas en el contexto de una pregunta PICO (Pacientes, Intervención, Control, Desenlace).

Se filtraron y se incluyeron estudios como: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos randomizados y no randomizados. Así también estudios de menor fuerza estadística como estudios de cohorte, casos y controles; y reportes de casos debido a la limitada evidencia de algunos tratamientos también fueron tomados en cuenta y se ejecutaron fichas técnicas (Andersen, et al., 2020). Además, se incluyeron guías de práctica clínica internacionales de alto impacto como la guía de OMS, IDSA y *Surviving Sepsis*.

En la búsqueda aplicando las preguntas PICO, se obtuvieron 3278 artículos, una vez filtrados acorde al tipo de estudio considerado para el presente artículo se identificaron 328 artículos de los cuales en la revisión realizada se cotejaron entre sí y finalmente se decidieron incluir 33 artículos. A lo cual se suma un artículo relevante de la librería Chrocrane y 6 guías de práctica clínica. Revisándose en total por los autores 39 referencias bibliográficas, incluidas en esta investigación.

DESARROLLO

La enfermedad por coronavirus 2019 que provoca cuadros respiratorios agudos que van desde cuadros leves a severos como lo es el SRAS-CoV-2 representan un verdadero reto para el tratamiento puesto que ha implicado una necesidad urgente de obtener esquemas de tratamiento efectivos con una adecuada evidencia para su aplicación.

Al momento no existe un tratamiento realmente efectivo, sin embargo, a partir del conocimiento de su virología y su efecto inmunológico en el huésped ha permitido el uso de fármacos dirigidos a determinadas dianas. Así también, experiencias en otras epidemias por otros tipos de coronavirus como es el caso del SARS y MERS u otros virus como la Influenza también han servido de punto de partida para identificar y aplicar determinados fármacos.

El manejo no farmacológico se basa fundamentalmente en los cuidados de la función respiratoria y los procedimientos para evitar su deterioro previo a la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Así también se deben considerar el manejo adecuado de fluidoterapia y consideraciones nutricionales.

La OMS sugiere como objetivo de la oxigenación alcanzar una SpO₂ ≥90 por ciento. Sin embargo, en algunos pacientes se puede garantizar un objetivo más bajo, como por ejemplo en los pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda concomitante por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en otros casos puede ser necesario niveles más altos como en el embarazo (Chen, et al., 2020; Núñez, et al., 2021).

Para pacientes con COVID-19, la oxigenación suplementaria con un sistema de bajo flujo a través de una cánula nasal o bigotera es adecuada (es decir, hasta 6 Litros por minuto [L/min]). Aunque se desconoce el grado de aerosolización de microorganismos, es razonable suponer que es mínimo (Jääskeläinen, et al., 2020; Mar Cornelio, et al., 2021).

Algunos estudios de simulación sugieren el uso de cánula sobrepuesta una mascarilla FFP3, N95 o sus equivalentes sobre todo durante el transporte del paciente o presencia del personal en la habitación para disminuir la aerosolización y disminuir el riesgo de infección, sin embargo, se requieren más datos.

A medida que la infección progresa, se necesitan mayores cantidades de oxígeno. Se pueden administrar flujos de oxígeno más altos usando una máscara facial simple, una máscara facial Venturi o una máscara no renovadora (hasta 10 a 20 L/min). Otras opciones son el uso de oxígeno de alto flujo a través de cánulas nasales (HFNC) o el inicio de ventilación no invasiva (VNI), pero se debe considerar que a medida que aumenta el flujo, también aumenta el riesgo de dispersión, lo que aumenta la contaminación del entorno y al personal adyacente (Alhazzani, et al., 2021).

En pacientes con COVID-19, el uso de VNI y HFNC es una decisión controvertida y sujeta a debate. En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica con altos requerimientos de oxígeno se han considerado pueden beneficiarse de VNI en lugar de proceder a intubación, pero por otro lado pacientes adultos mayores, género masculino, con alteración del nivel de conciencia, comorbilidades (diabetes, malignidad inmunocompromiso) se benefician de la intubación y ventilación temprana (Dagotto, et al., 2020).

Si bien no hay datos prospectivos que describan si estas modalidades fueron exitosas para evitar la intubación; un estudio retrospectivo describió que el nivel más alto de soporte respiratorio en pacientes hospitalizados en modalidades no invasivas (HFNC y NIV) fue del 5.4 por ciento de los pacientes y en ventilación invasiva de 30 por ciento.

Como estrategia de soporte ventilatorio, se propone la pronación, posición del paciente que tiene efecto en la mejoría de la oxigenación; esta estrategia es bien conocida en aquellos pacientes ventilados por distrés respiratorio; sin embargo, en el paciente hospitalizado la auto pronación es un tema de estudio. Se cree que su efecto se debe a la reducción de la discordancia entre ventilación y perfusión ya que favorece a una distribución del

flujo pulmonar más uniforme (Barnes, et al., 2020; Yumar, et al., 2020).

Algunos expertos recomiendan que el paciente hospitalizado con neumonía grave o con SARS-CoV-2 pasen el mayor tiempo y lo más pronto posible en pronación mientras recibe oxígeno; la justificación de este enfoque se basa en evidencia directa pero limitada y observaciones anecdóticas en el campo, así como evidencia indirecta de su eficacia en pacientes ventilados (Tillett, et al., 2021).

En cuanto a la administración de fluidos, aún no se tienen directrices específicas en el paciente con COVID-19. Sin embargo, se considera que se deben administrar líquidos intravenosos en pacientes que presentan IRA grave, teniendo precaución en la reanimación hídrica excesiva, ya que puede producir sobrecarga y por ende empeorando la oxigenación y ventilación.

Respecto a la intervención nutricional la evidencia existente destaca que la dieta tiene un efecto en el sistema inmunitario y en la susceptibilidad a las enfermedades, sobre todo en grupos con riesgo de malnutrición como adultos mayores, comórbidos e inmunocomprometidos; en quienes se asocia la presencia de deficiencias nutricionales de energía, proteínas y micronutrientes.

Una ingesta adecuada de hierro, zinc y vitaminas A, E, B6 y B12 es predominantemente vital para el mantenimiento de la función inmune. Por lo tanto, la clave para mantener un sistema inmunitario efectivo es evitar las deficiencias de los nutrientes que juegan un papel esencial en el desencadenamiento, interacción, diferenciación o expresión funcional de las células inmunes. Por ende, se debe mantener o iniciar tempranamente la dieta y suplementación nutricional temprana en los pacientes hospitalizados con enfermedad COVID-19.

Al momento no se dispone de ensayos clínicos que valoren el uso de antibioticoterapia en pacientes con infección por coronavirus y hay estudios limitados que valoran la prevalencia de infecciones bacterianas en COVID-19. Sin embargo, recomendaciones de las guías de práctica clínica como de la *Surviving Sepsis Campaign* de la OMS en base a observaciones realizadas en otras infecciones virales, se considera puede existir una superinfección o coinfección bacteriana como en el caso de la epidemia de influenza y el coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-CoV), donde en los pacientes críticamente enfermos se vio la presencia de dichas infecciones con mayor complicación del cuadro clínico.

A pesar de ello, se debe valorar el riesgo de infección bacteriana sobre todo en aquellos pacientes con neumonía severa e insuficiencia respiratoria ya que el riesgo de

incrementar la mortalidad es sustancial. Se debe tomar en cuenta la dificultad en el diagnóstico diferencial, la presencia de clínica y hallazgos imagenológicos que pueden ser poco específicos pudiendo ser recomendable en estos casos iniciar tratamiento empírico (Phan, 2020).

En cuanto a la selección de la terapia antibiótica empírica se deberán considerar factores como: agente etiológico, factores de riesgo de resistencia a los antimicrobianos, comorbilidades asociadas (inmunosupresión, diabetes, enfermedades pulmonares como EPOC, entre otros), factores epidemiológicos y ensayos clínicos que demuestran eficacia del esquema terapéutico.

Con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados los patógenos aislados son: *Streptococcus pneumoniae*, virus respiratorios (Influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, rinovirus) y, con menos frecuencia *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Legionella* spp (Salje, et al., 2020).

Ante la sospecha de co/superinfección bacteriana por gérmenes multisensibles se recomienda el uso de antibióticos como: cefalosporinas (ceftriaxona, cefotaxima, ceftarolina) o aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina) en combinación con macrólidos (azitromicina y claritromicina) y en casos severos el uso incluso de carbapenémicos (ertapenem, meropenem). La doxiciclina (100 mg por vía oral o IV dos veces al día) puede usarse como alternativa a un macrólido.

La monoterapia con fluoroquinolona respiratoria levofloxacina 750 mg o moxifloxacina o gemifloxacina es una alternativa adecuada para pacientes que no pueden recibir un betalactámico en el caso de alergias.

La terapia combinada con un betalactámico más un macrólido y la monoterapia con una fluoroquinolona respiratoria son de eficacia generalmente comparable para la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en general (Sun, et al., 2020).

Sin embargo, muchos estudios observacionales han sugerido que los regímenes de combinación de betalactámicos y macrólidos están asociados con mejores resultados clínicos en pacientes con NAC grave, posiblemente debido a los efectos inmunomoduladores de los macrólidos.

Algunos tratamientos empíricos utilizados para COVID como la hidroxiclороquina producen como reacción adversa prolongación del intervalo QT y se deben tomar en cuenta que ciertos antibióticos como los macrólidos y las fluoroquinolonas pueden también causar este efecto e incluso provocar *Torsades de Pointes* Y muerte. En estos pacientes debe sopesar riesgo/beneficio.

Los pacientes con riesgo particular de prolongación del intervalo QT incluyen: prolongación del QT existente, hipocalcemia, hipomagnesemia, bradicardia significativa, bradiarritmias, insuficiencia cardíaca no compensada y aquellos que reciben medicamentos como antiaritmicos clase IA y clase III (quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol).

Con respecto a la duración del tratamiento en base a las recomendaciones de la *American Thoracic Society* (ATS) y la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) los pacientes con NAC deben ser tratados por mínimo 5 días. En base al conocimiento del ciclo de vida del virus se han identificado dianas de tratamiento basadas en la patogenicidad. A partir de lo cual las dianas son (Sanders, et al., 2020):

Respuesta inmunológica y cascada de citocinas.

- La unión del virus mediante la proteína *Spike* (S) al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2).
- Fusión con la membrana y entrada viral.
- Síntesis de poliproteínas virales que codifican el complejo replicasa-transcriptasa, así como la síntesis de ARN viral a través de su ARN polimerasa

En base a lo mencionado los fármacos utilizados frente a la respuesta inmunológica tenemos a anticuerpos monoclonales dirigidos contra las citocinas inflamatorias clave, cuyo uso se basa en la fisiopatología subyacente del daño orgánico significativo en los pulmones y otros órganos causada por una respuesta inmune amplificada y la liberación de citocinas, o tormenta de citoquinas.

Los inhibidores de la Interleucina 6 (IL-6), como su nombre lo indica suprimen el efecto de IL-6, que presenta una marcada elevación durante el desarrollo de COVID-19, llegando a ser un cuadro crítico y mortal.

Dentro de estos fármacos tenemos al Tocilizumab (TCZ) utilizado para enfermedades reumáticas, con efecto prometedor sobre el síndrome de liberación de citocinas. Los resultados en ensayos clínicos y en pequeñas series de casos, el uso temprano de TCZ durante SARS-CoV-2, tiene un impacto positivo en términos de mayor supervivencia y curso clínico favorable, sin embargo, se requieren estudios más rigurosos.

Sarilumab, otro inhibidor de IL-6 utilizado en el tratamiento de artritis reumatoide (AR), se encuentra en evaluación para su uso en COVID, mediante un ensayo multicéntrico, doble ciego, de fase 2/3 para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.

La cloroquina e hidroxiclороquina son fármacos que tienen una larga historia en la prevención y el tratamiento de la malaria y el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, como el lupus eritematoso sistémico y AR. En ensayos in vitro se ha observado un posible efecto sobre el bloqueo de la entrada viral en las células al inhibir la glucosilación de los receptores del huésped, el procesamiento proteolítico y la acidificación endosómica.

Estos agentes también tienen efectos inmunomoduladores a través de la atenuación de la producción de citocinas, la inhibición de la autofagia y la actividad lisosómica en las células huésped. Sin embargo, ambos agentes pueden causar efectos adversos raros y graves (<10%), que incluyen prolongación de QTC, hipoglucemia, efectos neuropsiquiátricos y retinopatía.

La cloroquina parece ser efectiva para limitar la replicación del SARS-CoV-2 in vitro. Hay datos in vitro que sugieren que la hidroxiclороquina es más potente que la cloroquina. Sin embargo, en los últimos metaanálisis y revisiones sistemáticas se sugiere no usar de forma rutinaria hidroxiclороquina o cloroquina debido a la falta de beneficio claro de los datos limitados y el potencial de toxicidad.

El Interferón (INF) forma de respuesta innata a la infección viral y utilizada como parte del tratamiento de Hepatitis C. El tipo I inhibe la replicación de coronavirus en animales y humanos. In vitro, se ha observado que el INF es inhibido por coronavirus 19 en las células infectadas así como en monos macacos se ha observado que protege a los neumocitos tipo 1 contra la acción del SARS-CoV, reduciendo el daño pulmonar.

En epidemias como la de MERS se combinó INF con ribavirina e incluso con Lopinavir/Ritonavir, está última combinación utilizado empíricamente en SARS-CoV-2, donde no se ha demostrado efectos claros en el aclaramiento viral o en el desenlace clínico, lo cual provoca un conflicto entre los estudios in vitro y lo evidenciado en la práctica clínica.

Otro tratamiento frente a la respuesta inmunológica ha sido la administración de plasma convaleciente de las personas que se han recuperado del COVID-19; a partir del concepto de que este plasma contiene anticuerpos neutralizantes específicos de patógenos, que pueden neutralizar las partículas virales. Este plasma puede utilizarse para producir dos preparados (Piechotta, et al., 2021):

a) El plasma de convaleciente, que es el plasma que contiene estos anticuerpos.

b) La inmunoglobulina hiperinmune, más concentrada y que contiene más anticuerpos.

Una serie de casos donde se administró plasma convaleciente a cinco pacientes con SARS-CoV-2 grave en ventilación mecánica y títulos virales persistentemente altos a pesar del tratamiento antiviral empírico. Los pacientes disminuyeron la carga viral nasofaríngea, la puntuación de gravedad de la enfermedad y mejorar su oxigenación a los 12 días después de la transfusión. Sin embargo, se considera que se requieren estudios con poblaciones más amplias.

Referente al *target* de la unión de la Proteína S a la ECA-2, el Umifenovir (Arbidol), es un antiviral que bloquea la fusión viral a la membrana celular. Este medicamento es aprobado para el tratamiento de Influenza A y B. En estudios de cohorte junto con la administración de Lopinavir/Ritonavir, se observó disminución de la carga viral y mejora en la progresión de las lesiones pulmonares y mejor supervivencia. Sin embargo, se considera que las conclusiones no son claras y se debe tomar en cuenta las reacciones adversas presentadas como hiperbilirrubinemia y síntomas gastrointestinales.

Entre los fármacos que actúan sobre la síntesis de proteínas y transcripción de ARN viral, se han utilizado antivirales que se han desarrollado para otras infecciones. Este es el caso de la Ribavirina, análogo de guanósina; utilizado en infecciones por virus sincitial respiratorio, Hepatitis C y virus de fiebre hemorrágica. En modelos de macacos, la administración de ribavirina más INF alfa 2b se han obtenido resultados prometedores para el tratamiento de MERS-CoV, pero con resultados insuficientes y se apreció mayor toxicidad. En COVID-19 los datos no son concluyentes.

Los antirretrovirales utilizados en el tratamiento de infección por VIH, sobre todo inhibidores de proteasa (IP) y polimerasa han sido objeto de atención. Sobre todo, lopinavir/ritonavir que ha demostrado en SARS-CoV-1 y en MERS-CoV bloquear la proteasa e inhibir la replicación viral.

Ha demostrado actividad in vitro en SARS-CoV-2 inhibiendo la proteasa (3-chymotrypsin like). En COVID-19 se han realizado estudios como ensayos randomizado, metaanálisis y revisiones sistemáticas, de los cuales se ha referido que este fármaco puede ser beneficioso al reducir la carga viral y disminuir el riesgo de progresión a SARS-CoV-2 e intubación, sobre todo en la administración temprana. Sin embargo, se requieren datos más concluyentes (Sun, et al., 2020).

Otros antirretrovirales se encuentran los inhibidores de la proteasa como Darunavir y Nelfinavir, que han demostrado que podrían tener inhibición potente sobre la replicación del COVID-19, sin embargo, se requieren estudios.

La investigación continúa y tenemos fármacos en proceso de investigación como el Remdesivir (GS-5734) profármaco análogo nucleósido de adenosina que se incorpora en las cadenas de ARN viral produciendo terminación prematura. Se encuentra en fase 1 de ensayo clínico donde ha demostrado buena tolerancia y bajo porcentaje de toxicidad. En países como Estados Unidos se realizan estudios clínicos randomizados doble ciego y se ha permitido su uso compasivo en mujer embarazada y niños menores de 18 años.

Favipiravir (T-705), profármaco de un nucleótido de purina que inhibe la polimerasa de ARN viral, inhibiendo su replicación. Este fármaco se ha empleado en el tratamiento de Influenza y Ébola; sin embargo, su empleo en SARS-Cov-2 es limitado. Se ha realizado un estudio multicéntrico randomizado comparándolo con Arbidol observándose mayor tasa de recuperación al séptimo día de enfermedad en infecciones moderadas, más no en infecciones severas. Todavía se debe estudiar su efectividad y seguridad en COVID-19.

Actualmente las recomendaciones de la OMS, el Centro de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) y el Instituto Nacional de Salud (NIH) no avalan el uso de glucocorticoides sistémicos en pacientes con COVID-19.

Sin embargo, hay recomendaciones puntuales acerca de su uso en diferentes escenarios. En pacientes en tratamiento crónico de corticosteroides, la terapia oral con corticosteroides utilizada antes del diagnóstico de COVID-19 para otra afección subyacente como Insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria, enfermedades reumatológicas no debe suspenderse. Tampoco los corticosteroides inhalados utilizados por pacientes con asma y EPOC u otra enfermedad pulmonar.

En aquellos pacientes gravemente enfermos que se encuentran en UCI con shock refractario, la OMS y The *Surviving Sepsis Guidelines*, mencionan la posibilidad del uso de corticoides en este escenario clínico, pero indica que debe considerar el riesgo beneficio bajo criterio clínico.

Los datos en pacientes con COVID-19 se limitan a una sola cohorte china retrospectiva de 201 pacientes, donde se administró metilprednisolona a 62 pacientes (30.8%), reportando una reducción del riesgo de muerte (cociente de riesgos [HR] 0.38; IC 95% 0.2- 0,71) en comparación al grupo control.

En el espectro clínico de la enfermedad por COVID-19 se ha observado que en algunos casos los pacientes pueden presentar coagulopatía, que se cree es secundaria a la respuesta inmunitaria ante la infección. El efecto de las citocinas provoca inflamación pulmonar, deterioro del intercambio gaseoso estimulando a la fibrinólisis pulmonar e incremento del dímero D; se incrementa también la expresión del factor tisular y del endotelio que produce desequilibrio en la producción de trombina depositándose fibrina la cual produce microangiopatía y daño tisular; esto incrementa el riesgo de eventos trombóticos como trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP).

Hasta el momento no se han establecido estrategias óptimas de anticoagulación e isocoagulación profiláctica en el paciente con COVID-19. Sin embargo, estudios como el realizado por Thachil et al, consideran que se debe considerar colocar isocoagulación a todo paciente que ingrese a la hospitalización en ausencia de alguna contraindicación y ajustar en torno al Dímero D y criterios de gravedad.

Otros estudios con pacientes con COVID-19 han utilizado heparina de bajo peso molecular como profilaxis en dosis entre 40 a 60 miligramos al día durante al menos 7 días para reducir la generación de trombina y mediante esto amortiguar la respuesta inflamatoria y endotelial; así como evitar la aparición de TVP y TEP. Por tanto, el uso profiláctico de heparina de bajo peso molecular (HBPM) parece ser beneficioso, a pesar de que hasta el momento no tenemos evidencia concluyente respecto a mortalidad.

El Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología nos recomienda además se deberían realizar monitoreo de parámetros inflamatorios y hemostáticos cada 24 a 48 horas acorde la gravedad del paciente para reevaluar el riesgo de trombosis y ajustar según corresponda la dosis de HBPM. Así también se debe considerar si posterior al alta el paciente continuará en aislamiento y encamado con el fin de extender el uso de la profilaxis antitrombótica. Así también en casos de TVP se deberá indicar HBPM en dosis terapéuticas así como posterior *switch* a anticoagulación oral.

En cuanto a pacientes previamente anticoagulados y que desarrollan enfermedad por COVID-19 como por ejemplo aquellos con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulante oral, en función de la gravedad clínica e interacciones farmacológicas (por ejemplo: macrólidos) con los tratamientos de COVID se debe valorar el cambio a HBPM en dosis terapéutica, no se cuenta con evidencia sobre el uso de anticoagulación oral en paciente hospitalizado con SARS-CoV2.

Durante esta Pandemia, la decisión de conducta paliativa debe ser considerada por la condición clínica del paciente, pero también ante la saturación de camas en UCI según las prioridades de triage basada en la elección de aquellos pacientes que se beneficien de su manejo en UCI, mediante una valoración objetiva y apoyada por escalas pronósticas.

Ante esto, se han elaborado protocolos como el realizado en Chile y en Colombia que consideran objetivo paliativo a pacientes con una o más condiciones como (Lavezzo, et al., 2020):

- c) Enfermedad avanzada oncológica y no oncológica, limitante de la vida,
- d) marcado compromiso de funcionalidad previo a la enfermedad actual
- e) c)paciente hospitalizado grave, refractario a tratamiento definido por equipo médico tratante,
- f) población con o sin patologías crónicas de base que adquieren COVID-19 con documento de voluntades anticipadas con disentimiento de medidas invasivas (ventilación mecánica, UCI).

El grupo de bioética de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias refiere el uso de medidas paliativas en el caso de complicaciones o mala evolución clínica y funcional mediante la adecuación de esfuerzo terapéutico, derivando al paciente a un área de menor complejidad para continuar el plan de cuidados paliativos.

En cuanto a la limitación de esfuerzo terapéutico se debe considerar en pacientes con: alta posibilidad de fallecer en las próximas horas o días (según criterio clínico especializado y/o apoyado por scores como SOFA, APACHE, Triage (prioridad 3 o 4), que el paciente o la familia (en caso de inconsciencia) decidan abandonar tratamiento con propósito de curación, enfermedades crónicas en etapa terminal.

Los procedimientos que se suspenden o no se inician son; pase a terapia intensiva, soporte vasoactivo y ventilatorio, no maniobras de resucitación cardiopulmonar, alimentación asistida e hidratación intravenosa, terapia de reemplazo renal, transfusiones. Se debe además realizar la adecuación del esfuerzo terapéutico.

CONCLUSIONES

La pandemia del COVID-19 y su impacto en la salud mundial han volcado todo esfuerzo con el fin de identificar tratamientos que cambien potencialmente la evolución y desenlace de la enfermedad. Sin embargo, hasta el momento la evidencia actual no nos ha proporcionado aún

un tratamiento efectivo, que disminuya el riesgo de complicación y que mejore la supervivencia de los pacientes, fuera de los observados en los estudios in vitro y experiencias pasadas de otras epidemias como es el caso del uso de antivirales no específicos e inmunomoduladores.

Terapias adjuntas como corticoterapia y anticoagulación son estrategias recomendadas en contextos clínicos específicos, pero igualmente no se cuenta con evidencia adecuada. Se espera poder obtener evidencia científica de estudios más rigurosos y de calidad que ofrezcan terapias que mejoren las condiciones sobre todo del paciente críticamente enfermo.

Los cuidados paliativos toman relevancia en el contexto de servicios de salud y sobre todo unidades de cuidados intensivos saturadas, donde se debe realizar una clasificación objetiva y apoyada por escalas pronósticas con el fin de determinar aquellos pacientes tributarios del manejo en dicha unidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alhazzani, W., Evans, L., Alshamsi, F., Møller, M. H., Ostermann, M., Prescott, H. C., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., & Fan, E. (2021). Surviving sepsis campaign guidelines on the management of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the ICU: first update. *Critical care medicine*, *49*(3), 219-234.
- Amanat, F., & Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*, *52*(4), 583-589.
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*, *26*(4), 450-452.
- Barnes, C. O., Jette, C. A., Abernathy, M. E., Dam, K.-M. A., Esswein, S. R., Gristick, H. B., Malyutin, A. G., Sharaf, N. G., Huey-Tubman, K. E., & Lee, Y. E. (2020). SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature*, *588*(7839), 682-687.
- Chen, W. H., Strych, U., Hotez, P. J., & Bottazzi, M. E. (2020). The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Current tropical medicine reports*, *7*(2), 61-64.
- Dagotto, G., Yu, J., & Barouch, D. H. (2020). Approaches and challenges in SARS-CoV-2 vaccine development. *Cell host & microbe*, *28*(3), 364-370.
- Jääskeläinen, A. J., Kuivanen, S., Kekäläinen, E., Ahava, M. J., Loginov, R., Kallio-Kokko, H., Vapalahti, O., Jarva, H., Kurkela, S., & Lappalainen, M. (2020). Performance of six SARS-CoV-2 immunoassays in comparison with microneutralisation. *Journal of Clinical Virology*, *129*.

- Kim, D., Lee, J.-Y., Yang, J.-S., Kim, J. W., Kim, V. N., & Chang, H. (2020). The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell*, *181*(4), 914-921.
- Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, *586*(7830), 516-527.
- Lavezzo, E., Franchin, E., Ciavarella, C., Cuomo-Dannenburg, G., Barzon, L., Del Vecchio, C., Rossi, L., Manganello, R., Lorigian, A., & Navarin, N. (2020). Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*, *584*(7821), 425-429.
- Mar Cornelio, O., Gulín González, J., Bron Fonseca, B., & Garcés Espinosa, J. V. (2021). Sistema de apoyo al diagnóstico médico de COVID-19 mediante mapa cognitivo difuso. *Revista Cubana de Salud Pública*, *46*.
- Núñez Arias, E. B., González Nuñez, B. M., Nonell Fernández, L., & Rodríguez Pupo, J. M. (2021). CRISP-DM y K-means neutrosofía en el análisis de factores de riesgo de pérdida de audición en niños. *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas*. (16), 73-81. _
- Phan, T. (2020). Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infection, genetics and evolution*, *81*.
- Piechotta, V., Iannizzi, C., Chai, K. L., Valk, S. J., Kimber, C., Dorando, E., Monsef, I., Wood, E. M., Lamikanra, A. A., & Roberts, D. J. (2021). Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- Salje, H., Kiem, C. T., Lefrancq, N., Courtejoie, N., Bosetti, P., Paireau, J., Andronico, A., Hozé, N., Richet, J., & Dubost, C. L. (2020). Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*, *369*(6500), 208-211.
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, *323*(18), 1824-1836.
- Sun, S. H., Chen, Q., Gu, H. J., Yang, G., Wang, Y. X., Huang, X. Y., Liu, S. S., Zhang, N. N., Li, X. F., & Xiong, R. (2020). A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Cell host & microbe*, *28*(1), 124-133.
- Tillett, R. L., Sevinsky, J. R., Hartley, P. D., Kerwin, H., Crawford, N., Gorzalski, A., Laverdure, C., Verma, S. C., Rossetto, C. C., & Jackson, D. (2021). Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *The Lancet infectious diseases*, *21*(1), 52-58.
- Wu, D., Wu, T., Liu, Q., & Yang, Z. (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *International Journal of Infectious Diseases*, *94*, 44-48.
- Yumar Carralero, A. C., Ramírez Guerra, D. M., & Pérez Iribar, G. (2020). System of physical exercise recommendations for the rehabilitation of mastectomized breast cancer patients. *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas*, *13*, 27-36.