

Tratamiento de la COVID-19. Línea de tiempo durante la pandemia

Carlos G. Torres Viera*

Florida International University. South Florida Infectious Diseases & Tropical Medical Center. United States of America.

Recibido 15 de noviembre de 2020

Resumen: La pandemia causada por el nuevo coronavirus denominado como SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo causado por Coronavirus 2) ha presentado un desafío sin precedentes para identificar medicamentos efectivos para la prevención y el tratamiento de la COVID-19. La incertidumbre sobre el tratamiento de esta infección, que acarrea una morbilidad y mortalidad para nada despreciable, ha generado la utilización, por parte del personal médico, de una serie de medicamentos con comprobada eficacia para otras enfermedades infecciosas y no infecciosas, basados en una posible plausibilidad, de acuerdo con los conocimientos fisiopatológicos disponibles, pero con mínimos, y en algunos casos, sin datos que los sustenten desde el punto de vista de estudios clínicos. Solo la publicación más reciente de estudios clínicos aleatorios ha permitido justificar científicamente el uso de ciertos elementos terapéuticos en la COVID-19. En esta revisión se analizaron los datos disponibles para sustentar o refutar el uso de las opciones terapéuticas más comunes y comentadas hasta los momentos.

Palabras clave: tratamiento; COVID-19; antivirales; inmunomoduladores.

Treatment of COVID-19. Time-line during pandemic

Abstract: The novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection pandemic, has presented an unprecedented challenge in identifying effective drugs for prevention and treatment of COVID-19. The uncertainty about the treatment of this infection, which carries a far from negligible morbidity and mortality, has generated the use by medical personnel of a series of drugs with proven efficacy for other infectious or non-infectious diseases, based on a possible plausibility, according to the available pathophysiological knowledge, with minimal and in some cases without data from clinical studies to support it. Only recently, there are publications on randomized clinical studies that scientifically have justified the use of certain therapeutic elements in COVID-19. In this review, we have analyzed the data available to support or refute the use of the most common therapeutic options discussed so far.

Keywords: treatment; COVID-19; antivirals; immunomodulators.

* Correspondencia:
E-mail: cgtorresviera@gmail.com

Introducción

En diciembre de 2019 surgió en la ciudad de Wuhan, China un nuevo virus capaz de causar neumonía severa e insuficiencia respiratoria. Dicho virus fue rápidamente reconocido como un novedoso *Betacoronavirus* identificado como Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y la enfermedad causada como COVID-19. Desde entonces el virus se ha extendido por todo el mundo sin mostrar mayores signos de decadencia hasta ahora. Este nuevo *Betacoronavirus* es similar al coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) del 2003 y al coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), inicialmente identificado en el 2012.

En el transcurso de esta pandemia, se han utilizado una serie de medicamentos que fundamentalmente estaban disponibles para el tratamiento de otras enfermedades infecciosas y no infecciosas basados en conjeturas, experiencias con las infecciones y enfermedades causadas por los otros dos coronavirus mencionados y limitada información clínica o de laboratorio sobre su potencial efectividad. Solo muy recientemente se han empezado a reportar los resultados de estudios clínicos aleatorios que permiten empezar a estandarizar y optimizar el tratamiento de esta enfermedad. Esta revisión narrativa resume la evidencia actual con respecto a los principales tratamientos propuestos, reutilizados o experimentales para la COVID-19 y proporciona un resumen de la experiencia clínica actual.

Análisis de las opciones terapéuticas

Cloroquina e hidroxiclороquina con o sin azitromicina: La cloroquina e hidroxiclороquina son 4-aminoquinolonas que fueron desarrolladas a mediados del siglo XX como drogas antimaláricas y que difieren entre sí porque la segunda tiene un extra-grupo hidroxilo y está asociada a menor toxicidad con su uso prolongado. A estos dos fármacos se le atribuyen además efectos inmunomoduladores sobre diversas citoquinas, incluyendo interleuquina 1 e interleuquina 6. Por otra parte, estas drogas han demostrado poseer propiedades antivirales *in vitro* contra diversos virus, incluyendo el SARS-CoV-2, a concentraciones razonablemente alcanzables en diversos tejidos. En el SARS-CoV-2, tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina aumentan el pH endosómico, inhibiendo la fusión del virus y las membranas de la célula huésped. Además, la cloroquina inhibe la glicosilación del receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que puede interferir con la unión del coronavirus al receptor celular. Por otra parte, estudios *in vitro* han sugerido que ambos medicamentos pueden bloquear el transporte del SARS-CoV-2 desde los endosomas tempranos a los endolisosomas, posiblemente previniendo la liberación del genoma viral. Por lo tanto, estos elementos determinaron un interés lógico en dichas drogas como posibles tratamientos de la COVID-19.

A pesar de que algunos pequeños estudios observacionales sugerían una posible efectividad del uso de estas drogas (por sí mismas o en combinación con azitromicina), e incluso un amplio estudio de cohorte retrospectivo reportó beneficio en la sobrevivencia de pacientes hospitalizados con la COVID-19 que recibieron hidroxiclороquina sola o en combinación con azitromicina (aunque también esos pacientes recibieron con mayor frecuencia tratamiento con corticosteroides) [1], el grueso de los datos científicos, incluyendo múltiples estudios de cohorte y clínicos aleatorios, no han demostrado evidencia de beneficio de la cloroquina o hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina en pacientes infectados con SARS-CoV-2. Aun más, se ha identificado su potencial efecto adverso relacionado con la mortalidad, en especial en combinación con azitromicina. Notables son los resultados de los estudios RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*), Coalition COVID-19 Brasil II, y más recientemente del estudio SOLIDARITY (*Phase III-IV clinical trial*) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), pues ninguno de ellos evidenció beneficios clínicos o disminución de la mortalidad. La hidroxiclороquina ha sido evaluada también en lo referente a su potencial profiláctico pre y post exposición con SARS-CoV-2 y tampoco ha demostrado beneficio [2-5].

Lopinavir / ritonavir y otros inhibidores de proteasa en VIH: La replicación del SARS-CoV-2 depende de la división de poliproteínas en una ARN polimerasa dependiente de ARN y una helicasa, para lo cual son necesarias dos proteasas: la proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CLpro) y proteasa de tipo papaina (PLpro). Lopinavir / ritonavir es un inhibidor

de la 3CLpro *in vitro* y darunavir inhibe la enzima 3CLpro y posiblemente también inhibe la enzima PLpro. Sin embargo, en un estudio *in vitro*, darunavir no mostró actividad contra el SARS-CoV-2. Estudios clínicos aleatorios han evaluado la utilidad de ambas drogas en pacientes infectados con SARS-CoV-2 sin encontrar beneficios clínicos [6,7].

Remdesivir: Remdesivir (GS574™) es una prodroga fosforilada del nucleósido de adenosina, la cual es transformada a su forma activa de nucleótido trifosfato a nivel celular.

Remdesivir fue desarrollado por Gilead Science en colaboración con el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y el Instituto de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas del Ejército de los Estados Unidos (USAMRIID), en un esfuerzo para identificar agentes terapéuticos con actividad contra virus ARN con potencial pandémico, tales como el virus del Ébola o los virus pertenecientes a la familia *Coronaviridae*.

La forma activa previene la replicación de diversos virus respiratorios, incluyendo el SARS-CoV-2, al provocar la inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) al ser incorporado a la cadena nascente de ARN en sustitución del adenosin trifosfato (ATP). A medida que se incorporan los diversos nucleótidos en la cadena de ARN, el análogo nucleósido de adenosina (remdesivir) es movido hacia atrás y bloquea la enzima una vez que ella alcanza la tercera posición distante del centro de acción, lo que inhibe la movilización de la enzima hacia adelante para incorporar un nuevo nucleótido. Como consecuencia, causa una detención tardía del proceso de la replicación viral. Por su parte, la exorribonucleasa del virus que aprueba o corrige los errores de replicación no puede operar contra esta forma activada de remdesivir, que ha sido incorporado a la cadena [8].

Remdesivir ha demostrado ser activo contra diversos virus tales como Ébola, Marburg, Nipah, Hendra, sarampión, parainfluenza 3 y virus sincicial respiratorio. También ha demostrado actividad *in vitro* contra el SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 así como contra los coronavirus humanos HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-229E y otros coronavirus animales [9].

Desde el punto de vista de su aplicación clínica, Wang *et al.* [10] realizaron un estudio aleatorio doble ciego y placebo control en 10 hospitales en Hubei, China, en el cual se incluyeron 237 pacientes que fueron asignados a recibir remdesivir o placebo. Aunque los pacientes que recibieron remdesivir se recuperaron clínicamente más rápido, no se demostró una diferencia estadísticamente significativa al compararlo con el tiempo de recuperación clínica de los pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, este estudio tuvo que ser descontinuado prematuramente al no poder lograr el reclutamiento de pacientes necesarios, debido al marcado descenso de casos de la enfermedad para ese momento en la provincia de Wuhan.

Spinner *et al.* [11], reportaron los resultados de un estudio aleatorio abierto fase III que incluyó 584 pacientes con la

COVID-19 moderada, definida con base en la presencia de infiltrados pulmonares en estudios radiográficos, saturación de oxígeno mayor de 94% y respirando aire ambiental. El objetivo a evaluar fue el estatus clínico al día 11, basado en una escala ordinal de 7 puntos, cuyos extremos fueron muerte (categoría 1) o egreso del hospital (categoría 7). Los participantes fueron asignados de forma aleatoria a recibir un curso de tratamiento con remdesivir de 10 días (n=197), 5 días (n=199) o tratamiento estándar (n=200). Los investigadores encontraron que pacientes que recibieron 5 días de remdesivir, pero no los que recibieron 10 días del medicamento, presentaron una mejoría estadísticamente significativa en su estatus clínico en comparación con los que recibieron placebo. Sin embargo, dicha diferencia tuvo un valor clínico incierto.

En otro estudio fase III abierto, realizado por Goldman *et al.* [12], se incluyeron 397 pacientes hospitalizados por infección con SARS-CoV-2, con saturación de oxígeno menor de 94%, respirando aire ambiental y con evidencia radiológica de neumonía, los cuales fueron aleatoriamente asignados a recibir remdesivir por 5 a 10 días. Se evaluó el estatus clínico a los 14 días, utilizando la misma escala de 7 puntos ordinales señalada anteriormente, y los autores reportaron que no hubo diferencia significativa entre los dos regímenes.

El Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*), patrocinó el estudio ACCT-1 en el cual participaron 1.062 pacientes en 10 países, que habían sido hospitalizados por la COVID-19 y tenían evidencia de infección respiratoria baja. Los pacientes fueron asignados a recibir remdesivir o placebo hasta por 10 días. El objetivo a evaluar fue el tiempo de recuperación definido por el egreso hospitalario. El estudio concluyó que remdesivir era superior a placebo en términos de disminuir el tiempo de mejoría solo en aquellos pacientes que requerían suplementación de oxígeno, pero no oxigenación por cánula de alto flujo o ventilación mecánica, donde se apreció que los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo medio de recuperación de 10 días, en comparación con 15 días en aquellos que recibieron placebo (Razón de tasa de recuperación 1,29 [95% IC: 1,12 a 1,49] $p < 0,001$). Aunque hubo una tendencia de menor mortalidad en el grupo que recibió remdesivir, la misma no fue estadísticamente significativa: mortalidad al día 15 de tratamiento de 6,7 con remdesivir vs 11,9 con placebo y de 11,4 vs 15,2 al día 29 (Cociente de riesgos 0,73 [95% IC: 0,52 a 1,03]) [13].

Recientemente los resultados del estudio SOLIDARITY patrocinado por la OMS fueron publicados parcialmente. Cabe señalar que este estudio fue el más amplio dentro de todos los mencionados anteriormente sobre la utilidad de remdesivir en el tratamiento de pacientes con la COVID-19 y se realizó en 405 hospitales de 30 países.

El estudio fue aleatorio, abierto, e incluyó 11.266 pacientes (2.750 de ellos asignados a remdesivir), buscando evaluar el efecto de diversas intervenciones terapéuticas (hidroxicloroquina, lopinavir / ritonavir, interferón, remdesivir

o control pero sin el uso de placebo) en la mortalidad hospitalaria, además de los cuidados estándar, no encontrando diferencias entre los grupos de tratamiento, incluso en grupos estratificados con base en el uso o no de ventilación mecánica [2].

Los datos acumulados hasta el momento sugieren que el remdesivir puede tener una actividad, si acaso pequeña o modesta, en el curso de la enfermedad en pacientes seleccionados. Queda por definir su rol en la enfermedad temprana, en donde se podría presumir que su actividad antiviral pudiera ser más efectiva.

Favipiravir: El favipiravir es un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN, que es necesaria para la replicación viral. Es comercializado en Japón y China como tratamiento de segunda línea de brotes de influenza nuevos o reemergentes. A principios del 2020, se informó que el fármaco posee actividad antiviral contra el SARS-CoV-2 en células Vero E6 (CE50, 61,88 μM , CC50 $> 400 \mu\text{M}$, SI $> 6,46$) y que proporcionó un tiempo de eliminación viral más corto en pacientes con la COVID-19, según un estudio no aleatorio realizado en China, que demostró un tiempo medio de eliminación viral de 4 días, frente a un período de 11 días para lopinavir / ritonavir ($p < 0,001$) [14].

En Rusia se llevó a cabo un ensayo clínico de fase 2/3, adaptativo, multicéntrico, abierto y aleatorizado de favipiravir en comparación con la atención estándar en pacientes hospitalizados con la COVID-19 moderada. El aclaramiento viral el día 5 se logró en 25/40 (62,5%) pacientes en el grupo de favipiravir, en comparación con 6/20 (30%) pacientes en el grupo de atención estándar ($p = 0,018$). El aclaramiento viral el día 10 se logró en 37/40 (92,5%) pacientes que tomaban favipiravir en comparación con 16/20 (80%) en el grupo de atención estándar ($p = 0,155$) [15].

Los datos disponibles sobre este medicamento no permiten la recomendación de su uso fuera del contexto de participación en estudios de investigación.

Ivermectina: La ivermectina es un derivado semisintético de una familia de lactonas macrocíclicas llamadas avermectinas, que fue desarrollado durante década de 1970 en colaboración entre el Instituto Kitasato de Japón y Merk & Co. Tiene un amplio uso bien ganado en el mundo, para el tratamiento de una gran cantidad de parásitos nemátodos en animales y humanos. También se puede utilizar en el tratamiento de infestaciones de ectoparásitos artrópodos como la escabiosis. En los seres humanos sus principales indicaciones han sido el tratamiento de la oncocercosis y la strongiloidiasis. Sin embargo, teóricamente, el compuesto también tiene propiedades antibacterianas, antivirales y anticancerígenas. Diversos estudios han indicado que tiene actividad *in vitro* contra virus ARN como zika, dengue, fiebre amarilla, virus del Nilo occidental, virus hendra, encefalitis equina venezolana, chikungunya, etc. En marzo de 2020, Caly *et al.* [16] reportaron que, basado en un experimento piloto utilizando la exposición continua a la ivermectina

(concentraciones de 5 μM) de células Vero/hSLAM infectadas con el SARS-CoV-2, se redujo drásticamente la replicación viral *in vitro* en aproximadamente 5.000 veces en 48 horas, siendo este estudio la base para un uso extensivo, empírico y no recomendado de ivermectina para el tratamiento de la COVID-19 a nivel mundial, y muy especialmente en Latinoamérica, a pesar de la observación de que las dosis utilizadas para obtener el efecto inhibitorio son mucho mayores de las posiblemente alcanzables con las dosis clínicas actuales.

Rajter *et al.* [17], reportaron el resultado de un estudio retrospectivo de 173 pacientes admitidos en cuatro hospitales de la Florida en los Estados Unidos, que recibieron por lo menos una dosis de ivermectina (200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) en comparación con 103 pacientes que recibieron tratamiento usual, encontrando que la mortalidad por cualquier causa fue menor en los pacientes con enfermedad severa tratados con ivermectina (OR 0,27; $p=0,03$).

A finales de septiembre de 2020, médicos argentinos anunciaron (pero aún no ha sido publicado) los resultados de un pequeño ensayo clínico que evaluó la efectividad de la ivermectina contra la COVID-19. Los investigadores reclutaron a 45 personas con la COVID-19 leve y moderada y administraron ivermectina a 30 de ellas durante 5 días consecutivos, en una dosis diaria aproximadamente 3 veces mayor que la que se usa para tratar las infecciones parasitarias; el resto de los participantes recibió solo la atención estándar de la COVID-19. Se les realizaron mediciones de seguridad del medicamento, cuantificación del virus en secreciones respiratorias y niveles de ivermectina en sangre. Los pacientes que recibieron ivermectina presentaron una respuesta antiviral significativamente diferente a los no tratados, evidenciando una disminución de la carga viral [18].

Basado en esta información limitada, sobre la efectividad de la ivermectina en el tratamiento de la COVID-19, luce poco probable que sea útil y no parece justificarse el uso de dicho medicamento fuera de su participación en estudios clínicos controlados.

Corticoesteroides: El uso de corticoesteroides fue un elemento de tratamiento controversial al inicio de la pandemia de la COVID-19. Basado en la experiencia y datos acumulados, con respecto al uso de este tipo de medicamentos en el tratamiento del SARS-CoV y el MERS-CoV, que sugerían ausencia de beneficio clínico claro y potencial de excreción viral prolongada, la OMS argumentó al inicio de la pandemia en contra de su uso rutinario. Sin embargo, muy tempranamente se determinó que el virus con frecuencia causaba una reacción inflamatoria severa, a través de lo que se ha descrito como tormenta de citoquinas. Esto, en conjunto con la experiencia favorable del uso de corticoesteroides en algunos procesos neumónicos y en casos de síndrome de distress respiratorio del adulto (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), incentivó su uso frecuente en casos de enfermedad severa por el SARS-CoV-2. El primer estudio en sugerir un beneficio en este

último escenario clínico fue el de Wang *et al.* [19], que pretendieron evaluar los factores de riesgo para evolucionar a ARDS o muerte atribuida a la infección por el SARS-CoV-2, el cual fue reportado en marzo de 2020 sobre una cohorte de 201 pacientes. Dicho estudio informó que la edad avanzada se asociaba con la progresión a ARDS mientras que el uso de metilprednisolona parecía constituir un elemento preventivo de dicho avance.

Seguidamente, Fadel *et al.* [20] condujeron un estudio cuasi-experimental con evaluación previa al uso e implementación posterior de metilprednisolona en curso de 0,5-1 $\text{mg}/\text{Kg}/\text{día}$, dividido en dos dosis diarias por tres días. El punto de evaluación final lo constituyó un análisis combinado del traslado de la sala de hospitalización a terapia intensiva, nuevo requerimiento del uso de ventilación mecánica y mortalidad. Encontraron que, en 201 pacientes elegibles para el estudio, todos con la COVID-19 de intensidad moderada a severa, el riesgo de alcanzar el objetivo final combinado disminuía significativamente con el uso de corticoesteroides (34,9% vs 54,3%, $p=0,005$). También describieron una reducción en la media del tiempo de hospitalización en aquellos pacientes que recibieron el tratamiento esteroideo (5 vs 8 días, $p < 0,001$).

En marzo de 2020 se inició en el Reino Unido el estudio RECOVERY para evaluar diversos tratamientos contra la enfermedad, incluyendo en uno de sus esquemas la dosis baja de dexametasona (6 mg diarios por 10 días). Para el 8 de junio de 2020, 2.104 pacientes habían sido incluidos para recibir el tratamiento esteroideo y fueron comparados con 4.321 pacientes que habían recibido tratamiento estándar. Los resultados demostraron claramente una reducción de la mortalidad en un 30% de los pacientes que recibían ventilación mecánica y en 20% de pacientes que recibían oxígeno por otros medios (Razón de tasa 0,65 [95% IC: 0,48-0,88] $p=0,0003$). Sin embargo, no se apreció beneficio en los pacientes que no requerían intervención respiratoria. Según estos resultados, se podría prevenir una muerte por cada 8 pacientes en ventilación mecánica y en alrededor de 25 pacientes que requieran oxígeno por otros medios, como cánula nasal de bajo o alto flujo, etc. [21].

Más recientemente, en septiembre de 2020, otros tres estudios aleatorios agregaron soporte al concepto del beneficio del uso de esteroides durante el tratamiento de la infección severa por el SARS-CoV-2. Los tres estudios fueron finalizados prematuramente, una vez que se dieron a conocer los resultados del estudio RECOVERY.

En el REMAP-CAP COVID-19 (*Randomised, multi-factorial, adaptive platform trial for community-acquired pneumonia*; Ensayo aleatorio, multifactorial y de plataforma adaptativa para la neumonía adquirida en la comunidad, adaptado posteriormente a la pandemia de COVID-19), se buscó evaluar si el uso intravenoso de hidrocortisona administrada a dosis fija por 7 días o restringida, cuando el shock era clínicamente evidente. El estudio incluyó a 403 pacientes y concluyó que el uso de esteroides a dosis fijas o al momento del shock proporcionaba un 93% y 80% de superioridad respectivamente, en comparación a la ausencia

de uso del esteroide durante los siguientes 21 días [22].

El estudio clínico CoDEX (*COVID-19 Dexamethasone*) por su parte fue un estudio aleatorio donde se incluyeron 299 pacientes, que buscó comparar el efecto del uso de la dexametasona endovenosa, a dosis de 20 mg por día durante los primeros 5 días, seguido de 10 mg diarios por 5 días o hasta el egreso de la terapia intensiva, en contraposición al uso de los cuidados estándares durante el tiempo libre de uso de ventilación mecánica en los primeros 28 días de enfermedad. Se demostró una diferencia estadísticamente significativa de 6,6 días libre de ventilador vs 4 días a favor del grupo que utilizó esteroides (Diferencia de 2,26 [95% IC: 0,2-4,38] $p=0,04$) [23].

En otro estudio aleatorio, multicéntrico, doble-ciego realizado en Francia, se buscó determinar el efecto de la hidrocortisona en pacientes críticamente enfermos y con insuficiencia respiratoria por la COVID-19. El estudio buscaba incluir 290 pacientes, pero fue cerrado prematuramente por la recomendación de la comisión de seguridad, una vez conocido el resultado del estudio RECOVERY. Setenta y seis (76) pacientes recibieron hidrocortisona con dosis inicial de 200 mg/día hasta 7 días, seguido de 100 mg/día por 4 días y finalmente 50 mg/día por 3 días más para un total de 14 días de tratamiento, en comparación con el uso de placebo. El estudio no encontró diferencias significativas en lo que respecta a la muerte o necesidad de soporte respiratorio persistente a los 21 días [24].

Finalmente, un metanálisis realizado por la OMS, en el que se analizaron los resultados de 7 estudios aleatorios que incluyeron a 1.703 pacientes y que buscaba evaluar la mortalidad por cualquier causa al cabo de los 28 días de enfermedad, encontró que la mortalidad era menor en pacientes que recibieron esteroides que en aquellos que recibieron cuidados estándares o placebo (OR 0,66 [95% IC: 0,53-0,82]; $p < 0,001$) [25].

El uso de esteroides se ha constituido en un elemento fundamental del tratamiento de la enfermedad avanzada en esta infección.

Bloqueadores de interleuquinas: Desde muy temprano en el curso de la pandemia del SARS-CoV-2, se determinó que pacientes con manifestaciones severas de la enfermedad demostraban el desarrollo de un síndrome hiperinflamatorio, que se asemeja en cierto modo a lo observado en pacientes con síndrome de activación macrocitaria o síndrome de liberación de citoquinas asociado con la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico. Basados en esta similitud y plausibilidad biológica se han investigado una serie de bloqueadores de interleuquinas (especialmente interleuquina 1 y 6).

En este sentido, tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado o quimérico, cuyo blanco es el receptor de interleuquina 6, que ha sido aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) para el tratamiento de enfermedades reumatológicas y otras condiciones

inflamatorias. El primer artículo que menciona el uso y potencial utilidad de tocilizumab en pacientes con COVID-19 fue reportado por investigadores chinos, quienes utilizaron este producto como parte del tratamiento de 21 pacientes afectados con enfermedad severa por el SARS-CoV-2. Los mismos fueron tratados con una dosis única de 400 mg que eventualmente podía repetirse a las 12 horas, y concluyeron que producía mejoría clínica y radiológica con reducción de la temperatura corporal y la necesidad de oxígeno suplementario [26].

Posteriormente, investigadores italianos reportaron el resultado de un análisis retrospectivo en 21 pacientes, utilizando el análisis de pareamiento por puntaje de propensión, los cuales recibieron tocilizumab además del tratamiento estándar, en comparación con otros 21 pacientes que recibieron solo tratamiento estándar. La dosis utilizada esta vez fue de 8 mg/Kg de peso (máximo 800 mg por dosis) y la misma se podía repetir a las 12 horas. Evaluaron la necesidad de admisión a la unidad de terapia intensiva y la mortalidad a los 7 días. Los investigadores concluyeron que el tocilizumab no mejoraba ninguno de los dos parámetros [27].

En otro estudio de cohorte retrospectivo se analizó el efecto de tocilizumab en 28 pacientes con la COVID-19 severa y lo compararon con 23 pacientes que recibieron tratamiento estándar, concluyendo que el uso de tocilizumab se asociaba con menor tiempo de duración del tratamiento vasopresor pero no en lo referente a mejoría clínica o duración del soporte ventilatorio [28].

Investigadores italianos también reportaron los resultados de otro estudio de cohorte retrospectivo observacional en 544 pacientes que tenían enfermedad definida como severa, de los cuales 179 recibieron tocilizumab por vía subcutánea o endovenosa y fueron comparados con 365 pacientes que recibieron tratamiento estándar. El uso de tocilizumab se asoció a un menor riesgo del resultado combinado de necesidad de ventilación mecánica o muerte (Índice de riesgo ajustado 0,61 [95 % IC: 0,4-0,92] $p=0,02$) [29].

Otro estudio italiano evaluó también de manera retrospectiva la seguridad y eficacia de tocilizumab como parte del tratamiento de la COVID-19 severa o crítica, incluyendo 74 pacientes que recibieron dicha droga, comparados con 148 controles pareados que recibieron tratamiento estándar. El uso de tocilizumab se asoció con una mayor sobrevida (HR 0,499 [95% IC: 0,262-0,952] $p=0,035$) al comparar los resultados con el grupo control, pero también esos pacientes tuvieron una mayor permanencia hospitalaria que fue atribuida a efectos adversos bioquímicos, respiratorios e infecciosos (HR 1,658 [95% IC: 1,088-2,524] $p=0,019$) [30].

Somers *et al.* [31], por su parte reportaron el resultado de un estudio de cohorte de 78 pacientes que recibieron tocilizumab y 76 que no lo recibieron. Encontraron que el uso de tocilizumab se asociaba a una reducción de 45% en el riesgo de fallecer (HR 0,55 [95% IC: 0,33-0,90]), aunque también se asoció a un riesgo incrementado de superinfecciones (54% vs 26%; $p < 0,001$).

Guptha *et al.* [32], evaluaron la mortalidad asociada con el uso temprano de tocilizumab (definida como la administración del medicamento en los primeros 2 días de admisión a la unidad de terapia intensiva), en una cohorte de 3.924 pacientes en 68 hospitales a lo largo de los Estados Unidos. El grupo de pacientes que recibió tocilizumab resultó ser en promedio más joven y con una mayor prevalencia de hipoxemia que el grupo no tratado con esta droga. Los investigadores encontraron que los pacientes tratados con tocilizumab tuvieron un riesgo disminuido de muerte en comparación con los no tratados con este medicamento (HR 0,71 [95% CI: 0,56-0,92]). La mortalidad estimada a los 30 días fue de 27,5% en el grupo tratado con tocilizumab y de 31,1% en el que no se utilizó esta droga (diferencia de riesgo 9,6% [95% CI: 3,1-16,0]).

Salvarani *et al.* [33], evaluaron el efecto de la administración de tocilizumab en comparación con cuidados médicos usuales en la prevención del deterioro clínico en 126 pacientes hospitalizados con la COVID-19 y neumonía, en un estudio prospectivo, abierto y aleatorio en 24 hospitales de Italia. Los pacientes tenían una razón de probabilidades de presión parcial arterial de oxígeno y de la fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) entre 200 y 300 mm Hg. La dosis administrada de tocilizumab fue de 8 mg/Kg (máximo 800 mg) con una segunda dosis 12 horas después. El objetivo combinado a evaluar incluyó la necesidad de ingresar al paciente a una unidad de terapia intensiva con uso de ventilación mecánica, muerte por cualquier causa y/o deterioro de la enfermedad determinado por una razón de probabilidades de $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ menor de 150 mm Hg. No se observó beneficio en la progresión de la enfermedad con el uso de tocilizumab en comparación con el cuidado estándar.

Hermine *et al.* [34], del grupo CORIMUNO-19 (Plataforma dedicada a la realización de ensayos controlados aleatorios, abiertos y de cohorte de fármacos inmunomoduladores en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado o grave), evaluaron el efecto de la administración de tocilizumab de 8 mg/Kg/dosis administrada en dos dosis con 72 horas de diferencia, en comparación con los cuidados médicos y tratamientos estándar en 131 pacientes incluidos en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorio en pacientes con COVID-19 y neumonía moderada a severa, que requerían por lo menos 3 litros de oxígeno, pero sin necesidad de cuidados intensivos o uso de ventilación mecánica. Los resultados primarios a evaluar fueron el de puntuaciones superiores a 5 en una escala de progresión clínica de 10 puntos del WHO-CPS (*WHO/Contracting & Procurement Services*, Servicios de contratación y adquisiciones de la OMS) en el día 4, y supervivencia sin necesidad de ventilación (incluida la ventilación no invasiva) el día 14. Objetivos secundarios de evaluación incluyeron: el estado clínico basado en las puntuaciones de la WHO-CPS el día 7 y el día 14, supervivencia, tiempo de egreso, tiempo de independencia en el uso de suministro de oxígeno y factores biológicos como nivel de proteína C reactiva y eventos adversos. Los investigadores no encontraron diferencias entre los dos gru-

pos en ninguno de los parámetros evaluados.

Stone *et al.* [35], reportaron los resultados del ensayo de tocilizumab en la bahía del consorcio COVID-19 del área de Boston [*Boston Area COVID-19 Consortium (BAAC) Bay Tocilizumab Trial*], que consistió en un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo de 243 pacientes con la COVID-19, estados hiperinflamatorios y por lo menos dos de los siguientes signos: fiebre, infiltrados pulmonares o la necesidad de oxígeno suplementario para mantener la saturación superior a 92%. Los pacientes del grupo experimental del estudio recibieron una sola dosis de tocilizumab de 8 mg/Kg de peso. Se evaluó la necesidad de intubación o muerte como elemento primario y como elementos secundarios deterioro clínico y la discontinuación del uso de oxígeno suplementario en pacientes que lo recibían al inicio del estudio. No se encontraron diferencias entre los dos grupos evaluados.

Hasta los momentos se han reportado solamente de forma parcial, y a través de notas de prensa, los resultados de otros dos estudios clínicos aleatorios, doble ciego y controlados con placebo en fase III, de pacientes hospitalizados con enfermedad severa por la COVID-19 asociado a neumonía, ambos realizados bajo el patrocinio de Hoffman-La Roche Ltd. El primero de ellos, COVACTA, se desarrolló en los Estados Unidos y no encontró diferencias significativas entre el grupo tratado con tocilizumab o sin él, en lo que respecta a cambios en el estado clínico de los pacientes (calculado en una escala ordinal de 7 categorías) (OR: 1,19 [95% IC: 0,81-1,76] $p=0,36$), ni en el porcentaje de personas que fallecieron al final de 4 semanas de estudio: 19,7% en aquellos que recibieron tocilizumab y 19,4% en los que recibieron placebo ($p=0,94$). Tampoco demostró diferencia en el número de días libres de ventilación mecánica o en relación con infecciones secundarias [36].

El segundo estudio, EMPACTA, con una estructura similar pero desarrollado a nivel más global (Estados Unidos, Suráfrica, Kenia, Brasil, México y Perú), y donde el 85% de los 389 participantes correspondían a grupos poblacionales raciales o étnicos afectados de manera desproporcionada por la pandemia del SARS-CoV-2 (poblaciones negras, indígenas nativas, hispanas), reportó un 44% de disminución del riesgo de progresión de la enfermedad por necesidad de ventilación mecánica o muerte en pacientes que recibieron tocilizumab, en comparación con los cuidados estándares y placebo (Long-Rank $p=0,0348$; HR 0,56 [95% CI: 0,32-0,97]). La proporción acumulada de pacientes que necesitaron ventilación mecánica o que fallecieron para el día 28 del estudio fue de 12,2% en los que recibieron tocilizumab y de 19,3% para los que recibieron placebo [37].

Hasta el presente los inhibidores de interleuquina no parecen ofrecer beneficios terapéuticos en esta patología infecciosa.

Interferon: Los interferones son una familia de proteínas de origen natural producidas y secretadas por células del sistema inmunológico tales como glóbulos blancos, células

asesinas naturales, fibroblastos y células epiteliales. Se han identificado tres clases de interferones: alfa, beta y gamma. El mecanismo de acción es complejo y no bien entendido, pero en general modulan la respuesta inmune a virus, bacterias, células cancerosas, etc. La literatura existente sobre la eficacia de los interferones de tipo I (incluyendo interferón alfa y beta) en el tratamiento del SARS-CoV de 2003 y el MERS-CoV han demostrado resultados variables y en general poco alentadores.

Hung *et al.* [38], reportaron los resultados de un estudio abierto y aleatorio de fase 2 que examinó el efecto de una combinación triple de régimen de interferón beta-1b, lopinavir / ritonavir y ribavirina en comparación con lopinavir / ritonavir aisladamente. En total se evaluaron 127 pacientes con la COVID-19 leve a moderada (86 fueron asignados al grupo de combinación y 41 al grupo de control). La duración del tratamiento fue de 14 días. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta tener una prueba de PCR negativa y como criterios secundarios se evaluaron la resolución de los síntomas, la mortalidad a los 30 días y la duración de la estancia hospitalaria. La triple terapia se asoció con una reducción significativa del tiempo hasta la obtención de una prueba negativa de PCR (7 vs 12 días), el alivio de los síntomas (4 vs 8 días) y la duración de la hospitalización (9 vs 14 días).

En otro estudio aleatorio, abierto y controlado, realizado en un único centro médico en Irán, se evaluó la administración subcutánea de interferón β -1a (IFN- β -1a), tres veces por semana durante 2 semanas, en pacientes con la COVID-19 grave. No hubo diferencia en el tiempo para alcanzar la respuesta clínica entre el grupo de IFN- β -1a (n=42) y el grupo control (n=39). Tampoco hubo diferencia entre los grupos en cuanto a la duración general de la estancia hospitalaria, el tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos y la duración de la ventilación mecánica. La mortalidad general informada a los 28 días fue menor en el grupo de IFN- β -1a; sin embargo, cuatro pacientes de ese grupo, que murieron antes de recibir la cuarta dosis, fueron excluidos del análisis, lo que dificulta la interpretación de estos resultados [39].

En una nota de prensa de la compañía Synargain en septiembre de 2020 se informó sobre los resultados de un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo del uso de una formulación inhalada de interferón beta (IFN- β) en 101 pacientes hospitalizados con la COVID-19 en Reino Unido. Según este reporte preliminar, las probabilidades de desarrollar una enfermedad grave (por ejemplo, que requiera ventilación o que provoque la muerte), durante el período de tratamiento (del día 1 al día 16), se redujeron significativamente en un 79% para los pacientes que recibieron el IFN- β inhalado en comparación con los pacientes que recibieron placebo (OR 0,21 [95% IC: 0,04 -0,97] p=0,046). Igualmente, dichos pacientes tuvieron más del doble de probabilidades de recuperarse (definido como “sin limitación de actividades” o “sin evidencia clínica o virológica de infección”) durante el

transcurso del período de tratamiento, en comparación con los que recibieron placebo (HR 2,19 [95% IC: 1,03-4,69] p=0,043). Finalmente, la disnea se redujo notablemente en los pacientes que recibieron IFN- β inhalado en comparación con los que recibieron placebo (p=0,007) [40].

Los resultados hasta los momentos no parecen justificar el uso de este tipo de medicamentos fuera del contexto de estudios clínicos de investigación.

Plasma de convaleciente: El uso de plasma como último recurso en el tratamiento de diferentes enfermedades infecciosas bacterianas y virales ha sido bien documentado históricamente, como por ejemplo en los casos de poliomielitis, sarampión, Ébola e influenza, entre otras. El principio terapéutico es el de transferencia pasiva de anticuerpos de un individuo inmune a otro susceptible. En líneas generales, se considera que dicha transferencia sería más efectiva cuando se administra de manera profiláctica que cuando se administra para tratamiento, una vez desarrollada la infección. En cualquiera de los casos, su beneficio teórico sería más pronunciado cuando se administra tempranamente al facilitar la neutralización viral y con ella la disminución de la infección de células blanco, aunque también se describen otros posibles mecanismos, como el incremento de la citotoxicidad o fagocitosis mediada por anticuerpos [41].

El uso de plasma de convaleciente ha sido descrito también durante la epidemia del SARS-CoV en el 2003. El estudio más grande involucró el tratamiento de 80 pacientes con SARS en Hong Kong [42], y demostró que en pacientes tratados antes del día 14 de la enfermedad había una mejoría en el pronóstico clínico y el alta hospitalaria. En otro pequeño reporte, tres pacientes con SARS en Taiwán fueron tratados con 500 mL de suero de convaleciente, lo que resultó en una reducción del título del virus en suero y la supervivencia de los mismos [43].

En este sentido, y ya en relación con la COVID-19, un grupo de investigadores holandeses reportaron el resultado de un estudio aleatorio, abierto y multicéntrico para comparar la administración de plasma de convaleciente (300 mL) con el cuidado estándar en pacientes hospitalizados con la COVID-19 (Estudio ConCOVID, solo disponible en formato preprint para el momento de esta revisión). El objetivo del estudio fue evaluar la mortalidad general hasta el momento del egreso o en un máximo de 60 días después de la admisión. El estudio planteaba incluir 426 pacientes pero fue suspendido después de la inclusión de solo 86, cuando los investigadores se dieron cuenta que la mayoría de los ya incluidos habían desarrollado anticuerpos neutralizantes antes de su inclusión en el estudio, por lo tanto, era previsible que no se beneficiarían de la administración del plasma convaleciente bajo las condiciones de admisión. El análisis de los 86 pacientes no demostró diferencia en cuanto a la mortalidad, el tiempo de hospitalización o la severidad de la enfermedad al día 15 de hospitalización [44].

Liu *et al.* [45] describieron un estudio retrospectivo caso-control ajustado a puntaje de propensión, buscando evaluar

la efectividad de la terapia de plasma de convaleciente en 39 pacientes con la COVID-19 grave o potencialmente mortal. Los investigadores encontraron que los requerimientos de oxígeno el día 14 después de la transfusión empeoraron en el 17,9% de los pacientes que recibieron plasma, frente al 28,2% de los controles (OR 0,86 [95% IC: 0,75-0,98] $p=0,025$). La supervivencia también mejoró en los receptores de plasma (HR 0,34 [95% IC: 0,13-0,89] $p=0,027$).

En agosto de 2020 se reportó el resultado de los primeros tres meses del programa abierto y con acceso expandido del tratamiento de la COVID-19 con plasma de convaleciente, coordinado por la Clínica Mayo en los Estados Unidos [46]. Se analizaron los resultados de 35.322 pacientes en lo concerniente a la mortalidad al día 7 y 30 post transfusión. El estudio reclutó una alta proporción de pacientes críticamente enfermos, con aproximadamente 52% de los pacientes recluidos en unidades de cuidados intensivos y 28% requiriendo ventilación mecánica. La tasa de mortalidad a los siete días fue del 8,7% (IC del 95%: 8,3%-9,2%) en pacientes transfundidos en los 3 días posteriores al diagnóstico de la COVID-19, y de 11,9% [11,4%-12,2%] en pacientes transfundidos 4 o más días después del diagnóstico ($p<0,001$). Hallazgos similares fueron observados en la mortalidad a los 30 días (21,6% vs 26,7%; $p<0,0001$).

Los investigadores también observaron un aumento del gradiente de mortalidad relacionado con los niveles de anticuerpos IgG en el plasma transfundido. De tal manera que, en los pacientes que recibieron plasma con altas concentraciones de IgG ($> 18,45$ S/Co), la mortalidad a los siete días fue del 8,9%; para los receptores de plasma con concentraciones medias de IgG (4,62 a 18,45 S/Co) la mortalidad fue del 11,6%, y para los receptores de plasma con baja concentración de IgG ($<4,62$ S/Co) la mortalidad fue del 13,7%. Un gradiente similar se observó con respecto a la mortalidad a los 30 días ($p=0,048$) [46].

Hasta los momentos, los datos no sugieren un efecto significativo que justifique el uso rutinario de este tipo de tratamiento en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Anticuerpos monoclonales: El genoma del SARS-CoV-2 codifica proteínas estructurales y no estructurales, siendo la más importantes de las estructurales la proteína de la espiga (S), la de membrana (M), la de la envoltura (E) y la de la nucleocápside (N). La proteína de la espiga interactúa directamente con el receptor de membrana celular de la célula blanco, el receptor de la enzima angiotensina, facilitando la fusión del virus a la membrana celular. La inmunoterapia ha sido utilizada para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo las infecciosas, existiendo más de 75 anticuerpos monoclonales autorizados. En este sentido, estos anticuerpos se utilizan para simular, bloquear o causar cambios de estructuras específicas, lo cual a su vez activa o bloquea ciertos mecanismos intracelulares. Se considera que la generación de anticuerpos neutralizantes contra la glicoproteína de espiga del SARS-CoV-2 juega un papel fundamental en la respuesta inmunológica humana contra

el virus, por lo que se ha postulado que la inmunización pasiva, con anticuerpos dirigidos a la proteína S, podría ser utilizada para prevenir o en su defecto tratar pacientes en la etapa temprana de la infección, en la que la fisiopatología está dirigida por la alta carga viral [47,48].

Eli Lilly and Company reportó en octubre de 2020 los datos de un análisis provisional del ensayo clínico BLAZE-1 [49]. Dicho estudio evaluó la efectividad de LY-CoV555 (Banlanihimab), un potente anticuerpo monoclonal (mAb) IgG1 neutralizante, dirigido contra la proteína de espiga del SARS-CoV-2. El estudio fue aleatorio y doble ciego, incluyendo 452 pacientes con diagnóstico reciente de la COVID-19 leve a moderada, y una prueba de PCR positiva para el SARS-CoV-2 recolectada no más de 3 días antes de la administración del tratamiento en los cuatro grupos (placebo, LY-CoV555 700 mg, LY-CoV555 2.800 mg y LY-CoV555 7.000 mg). La medida de resultado principal para los grupos de monoterapia con BLAZE-1 fue el cambio en la carga viral del SARS-CoV-2 entre el día uno y 11 de tratamiento. Los puntos finales adicionales incluyeron el porcentaje de participantes que experimentaron hospitalización relacionada con la COVID-19, visita a la sala de emergencias, muerte desde el inicio del tratamiento hasta el día 29, así como la seguridad del tratamiento.

En el momento del análisis provisional, la disminución media observada desde el inicio, en el logaritmo de la carga viral para toda la población fue de -3,81, para una eliminación de más del 99,97% del ARN viral. Para los pacientes que recibieron la dosis de 2.800 mg de LY-CoV555, la diferencia en la disminución con respecto al valor inicial fue de -0,53 (IC del 95%: -0,98 a -0,08; $p=0,02$) al compararlo con el placebo, para una carga viral que fue menor en un factor de 3,4. Los análisis adicionales de los datos de la carga viral demostraron que LY-CoV555 mejoró la eliminación del virus al día 3 y redujo la proporción de pacientes con una carga viral persistentemente alta en días posteriores. Estos datos se correlacionaron con el impacto positivo de LY-CoV555 en el criterio de valoración pre-especificado de hospitalización o visita a urgencias relacionada con la COVID-19. Este criterio de valoración se produjo en el 1,7% (5/302) de los pacientes con LY-CoV555, agrupados en los grupos de dosis, en comparación con el 6% (9/150) de los pacientes con placebo, lo que correspondió a una reducción del riesgo del 72% en esta población limitada. La FDA ha autorizado el uso de emergencia de este anticuerpo monoclonal en el tratamiento de la infección por la COVID-19 en adultos y niños mayores de 12 años con enfermedad leve a moderada, pero con alto riesgo de sufrir enfermedad severa o necesitar hospitalización [49].

La compañía Regeneron Pharmaceutical reportó a finales de septiembre de 2020 los primeros resultados de un estudio fase 1-2 utilizando un coctel de anticuerpos monoclonales (REGN-COV2) [50]. El estudio incluyó a 275 pacientes con la COVID-19 que recibían tratamiento ambulatorio y que fueron aleatoriamente seleccionados a recibir uno de los siguientes tres esquemas de tratamiento: dosis única de 8 g de REGN-COV2 (dosis alta), una dosis

única de 2,4 g de REGN-COV2 (dosis baja) o placebo. En todos los pacientes se evaluó la presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 antes de iniciar el tratamiento. Los investigadores reportaron que el estatus serológico antes del inicio del tratamiento se correlacionaba con la carga viral basal (pacientes seropositivos tenían una carga viral menor). Por otra parte, la presencia de serología positiva también se correlacionaba con resolución rápida de la sintomatología asociada a la enfermedad (el tiempo medio de alivio de los síntomas en aquellos que tenían serología positiva fue de 7 días, comparado con 13 días en pacientes seronegativos).

Los investigadores también determinaron que la administración de ambas dosis de REGN-COV2 reducía rápidamente la carga viral en comparación con el placebo, sobre todo en pacientes que eran serológicamente negativos antes del inicio del tratamiento. El cambio medio ponderado en el tiempo, desde la carga viral inicial en la nasofaringe (NP) hasta el día 7 en el grupo seronegativo, fue una reducción de 0,60 log₁₀ copias/mL (p=0,03) en pacientes tratados con dosis altas, y de 0,51 log₁₀ copias/mL (p=0,06) en pacientes tratados con dosis bajas, en comparación con placebo. En la población general, hubo una reducción de 0,51 log₁₀ copias/mL (p=0,0049) en los pacientes tratados con dosis alta, y una reducción de 0,23 log₁₀ copias/mL (p=0,20) en pacientes tratados con dosis bajas, en comparación con placebo. Se observó que aquellos pacientes con la mayor carga viral tenían una mayor reducción de ésta después del tratamiento con anticuerpos monoclonales. Finalmente, se reportó que el tratamiento fue bien tolerado. En los actuales momentos, se realizan cuatro estudios fase 2/3: como tratamiento para pacientes ambulatorios, para pacientes hospitalizados, como tratamiento preventivo de la COVID-19, y para los contactos en el hogar de pacientes infectados [50].

El uso de anticuerpos monoclonales parece ser un tratamiento prometedor en pacientes en fase temprana de la COVID-19.

Anticoagulantes: Finalmente, unas pocas palabras sobre el uso de terapia antitrombótica en pacientes con infección por el SARS-CoV-2. La COVID-19 se ha asociado con inflamación y un estado protrombótico, con aumento de fibrina, productos de degradación de fibrina, fibrinógeno y dímero D. Existen reportes que indican una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica asociada con la COVID-19, en especial, pero no limitados, en pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos. Aunque la incidencia real, en pacientes con diversos grados de severidad de la enfermedad no ha sido bien establecida, se señalan números tan altos como 30%. Aún más, existen reportes que confirman el desarrollo de complicaciones trombóticas en muchos pacientes a pesar del uso de dosis profilácticas o, en ocasiones, terapéuticas de anticoagulantes, lo que ha llevado a muchos a abogar por el uso de dosis de anticoagulantes más altas de lo habitual. En líneas generales, se recomienda el uso de terapia anticoagulante profiláctica en pacientes hospitalizados con la COVID-19. En los actuales momentos se encuentran en curso varios ensayos controlados aleatorios

para evaluar los riesgos y beneficios de la anticoagulación en pacientes con esta enfermedad.

Conclusiones

La pandemia de la COVID-19 ha presentado un enorme desafío a nivel mundial, y la comunidad científica ha respondido con la notable producción rápida de información que ha permitido entender la enfermedad y su tratamiento. En el camino, y como era de esperarse, aunque no necesariamente justificarse, se han utilizado una enorme cantidad de alternativas terapéuticas sin que existiera una notable información sobre su utilidad, pero la publicación más reciente de estudios clínicos aleatorios empieza a despejar el camino para separar lo que efectivamente funciona de lo que no. Este avance en el conocimiento ha permitido disminuir la mortalidad hospitalaria asociada a esta enfermedad.

Referencias

1. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, *et al.* Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020; 97:396-403. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>
2. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
3. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, *et al.* Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383:2041-52. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>
4. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, *et al.* A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383:517-25. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
5. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, *et al.* Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6319>
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; 382:1787-99. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
7. Chen J, Xia L, Liu L, Xu Q, Ling Y, Huang D, *et al.* Antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7:ofaa241. Doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa241>
8. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang

- C-T, Lee P-I, Hsueh P-R. Arguments in favor of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55:105933. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105933>.
9. Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. A Review on remdesivir: a possible promising agent for the treatment of COVID-19. *Drug Des Devel Ther*. 2020; 14:3215-22. Doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S261154>
 10. 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: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
 11. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, *et al*. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:1048-57. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>
 12. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, *et al*. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383:1827-37. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>
 13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Metha AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al*. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final report. *N Engl J Med*. 2020; 383:1813-1826. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
 14. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, *et al*. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
 15. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, *et al*. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>
 16. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Res*. 2020; 178:104787. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
 17. Cepelowicz Rajter J, Sherman M, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J. ICON (ivermectin in COVID nineteen) study: use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID19. *medRxiv*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461>
 18. Gobierno de Argentina. Un estudio demuestra la respuesta antiviral de la ivermectina en pacientes con COVID-19. Nota de Prensa. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/un-estudio-demuestra-la-respuesta-antiviral-de-la-ivermectina-en-pacientes-con-covid-19>. Acceso 24 de octubre 2020.
 19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al*. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180:934-43. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
 20. Fadel R, Morrison A, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, *et al*. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 71:2114-20. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>
 21. The Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patient with Covid-19 – Preliminary report. *New Engl J Med*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
 22. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:1317-29. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
 23. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, *et al*. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19. The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:1307-16. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
 24. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, *et al*. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:1298-1306. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>
 25. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. A meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324:1330-41. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
 26. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, *et al*. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *PNAS*. 2020; 117:10970-5. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
 27. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, *et al*. Tocilizumab for treatment of severe COVID-19 patients: preliminary results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganism*. 2020; 8:695. Doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050695>
 28. Kewan T, Covut F, Al-Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020; 24:100418. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100418>
 29. Guaraldi G, Mechiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, *et al*. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study.

- Lancet Rheumatol. 2020; 2:e474-e484. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
30. Rossotti R, Travi G, Ughi N, Corradin M, Baiguera C, Fumagalli R, *et al.* Safety and efficacy of anti-IL6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus diseases 2019: A comparative analysis. *J Infect* 2020; 81:e11-e17. Doi: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jinf.2020.07.008>
 31. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, *et al.* Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>
 32. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, *et al.* Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>
 33. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, *et al.* Effect of tocilizumab vs standard of care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>
 34. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, for the CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
 35. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, *et al.* Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
 36. Roche Group Media Relations. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Disponible en: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>. Acceso 17 de octubre 2020.
 37. Roche Group Media Relations. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Disponible en: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm>. Acceso 17 de octubre 2020.
 38. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, *et al.* Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395:1695-1704. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4).
 39. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, Kazemzadeh H, Yekaninejad MS. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64:e01061-20. Doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.01061-20>.
 40. Synairgen plc. Synairgen announces positive results from trial of SNG001 in hospitalised COVID-19 patients. Press release. Disponible en: <https://www.synairgen.com/wp-content/uploads/2020/07/200720-Synairgen-announces-positive-results-from-trial-of-SNG001-in-hospitalised-COVID-19-patients.pdf>. Acceso 10 de noviembre 2020.
 41. Casadavell A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020; 130:1545-8. Doi: <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
 42. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, *et al.* Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24:44-6. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9>
 43. Yeh KM, Chiueh T-S, Siu LK, Lin J-C, Chan PKS, Peng M-Y, *et al.* Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56:919-22. Doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dki346>
 44. Gharbharan A, Jordan CCE, Geurtsvankessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, *et al.* Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>
 45. Liu STH, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, *et al.* Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med*. 2020; 26:1708-13. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1088-9>
 46. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, *et al.* Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three month experience. *medRxiv*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>.
 47. Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020; 129:110337. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110337>
 48. Marchovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *JAMA*. 2020; 324:131-2. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10245>
 49. 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*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849>
 50. Regeneron. Regeneron's Regn-COV2 antibody cocktail reduced viral levels and improved symptoms in non-hospitalized COVID-19 patients. News release. Disponible en: <https://investor.regeneron.com/news->

releases/news-release-details/regenerons-regn-cov2-antibody-cocktail-reduced-viral-levels-and Acceso 12

de octubre 2020.

Carlos Torres Viera: Graduado de la Escuela de Medicina José María Vargas en la Universidad Central de Venezuela 1990. Postgrado en Medicina Interna y jefe de residentes en el Hospital of San Raphael de Yale University (1992 -1996). Postgrado de enfermedades infecciosas en el Beth Israel Deaconess Medical Center de Harvard University (1996 y 1999). Máster de Salud Pública (Harvard University). Miembro de la Sección de Enfermedades Infecciosas del Instituto de Medicina Tropical de la UCV y consultante en la Clínica Santa Sofía 1999-2002. Miembro de la Sección de Infectología de la Universidad de Yale y Epidemiólogo Asociado del Yale-New Haven Hospital (2004 y 2008). Miembro de South Florida Infectious Diseases and Tropical Medicine Center en Miami, Florida y Profesor Asistente de la Herbert Werthein College of Medicine de la Florida International University (FIU) desde el 2008.

