

Actualización Médica Periódica

Número 228

www.ampmd.com

Mayo 2020

ARTÍCULO DE REVISIÓN

**EDICIÓN ESPECIAL
COVID – 19**

**MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA Y TRATAMIENTO CONTRA
SARS-COVID-19**

Dr. José Miguel Chaverri F, MBA, BCPS, Dr. Jorge Madrigal M, MBA

**COVID-19 COAGULOPATÍAS Y LAS HEPARINAS DE BAJO PESO
MOLECULAR**

Dra. Juanita San Juan González, Médico Internista,
Dr. Adolfo E. Céspedes Arguello, Farmacéutico, MBA

PRÓLOGO

Actitud Ejemplar

Actualización Médica Periódica ampmd.com se complace en dedicar la edición completa de este mes, con el fin de resaltar y difundir una labor encomiable por parte de un grupo de profesionales costarricenses en ciencias de la salud.

La pandemia debida al COVID-19 ha causado enorme impacto en morbimortalidad. Se desconocen muchos de los factores relacionados con la historia natural de la infección por este virus en los humanos. Lo anterior, sumado a la carencia de terapia específica y vacunación, ha propiciado un ambiente de incertidumbre sin precedentes.

La economía se ha paralizado. Algunos historiados comparan la situación actual con la vivida los 2 primeros años de la Segunda Guerra Mundial, cuando se pensó que la guerra se perdería ante el eje fascista.

El desafío que confrontamos ha requerido la participación de todos los ciudadanos de los países afectados, con el fin de mitigar la pandemia. Guiados por las autoridades del gobierno y sus respectivas dependencias, cada individuo tiene claro su rol ante esta disyuntiva.

En nuestro país, la labor de todo el personal de salud ha sido reconocida con creces y catalogada como eficaz, oportuna y apegada a la evidencia científica.

Como ejemplo de esta actitud profesional, incorporamos en esta edición algunos aportes que el Servicio de Cardiología, del Hospital San Juan, Caja Costarricense de Seguro Social, ha realizado con el fin de mantener óptima atención de sus pacientes.

Se han diseñado e implementado normas, algoritmos; guías y estrategias para ajustar los recursos disponibles ante esta emergencia.

Nos sentimos honrados con participar en la difusión de este valioso material. En el mismo han participado otros distinguidos profesionales de otras instituciones.

Con el poco tiempo disponible, rogamos dispensar errores en el texto. Por el mismo motivo, indicaciones y dosis de fármacos se sugiere consultar las referencias originales y el material para prescripción de cada producto en particular.

Dr. Orlando Quesada Vargas, MACP
Director médico
ampmd.com
Mayo 1, 2020

INTRODUCCIÓN

EL SERVICIO DE CARDIOLOGIA DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS EN LOS TIEMPOS DE LA PANDEMIA DE COVID-19

Dr. Jaime Tortós Guzmán

Estimado lector ante una solicitud del Editor para narrar nuestra experiencia en el Servicio de Cardiología del Hospital San Juan de Dios, frente a una situación que nunca nadie ha vivido previamente y convencido de la importancia de dejar constancia de los hechos más relevantes realizados hasta el momento, a continuación, se presenta una descripción de los mismos.

Es así como miembro de número de la Academia Nacional de Medicina, el 25 de marzo escribí en el chat de la Academia la siguiente reflexión en relación con la respuesta a la Pandemia por COVID-19: “es esperable que se presenten diferentes reacciones en cada persona: las hay proactivas, resilientes, motivadoras; otras responden paralizadas por el temor a algo nuevo que nunca nadie ha enfrentado. Mi percepción es que muchos están dando su mejor esfuerzo, con la mejor intención, cometiendo errores como seres humanos que somos. Sin embargo, algunos siguiendo conductas aprendidas de muchos años, lo que hacen es poner obstáculos a los que quieren construir y prepararse para una guerra inminente.

A continuación, voy a resumir nuestra experiencia a la fecha en el Hospital San Juan de Dios y en particular del Servicio de Cardiología, destacando lo mucho bueno que se está haciendo, porque de lo malo, que puede ser poco, generalmente se habla mucho. Es necesario destacar que en menos de cuatro semanas se han generado más de 10 protocolos, lineamientos y normas, con algunos que estamos actualizando casi diariamente, así como una propuesta de teletrabajo bien fundamentada. Que hemos encontrado aliados claves en momentos decisivos. Entre ellos el Dr. Alexander Parajeles, jefe de la Sección de Medicina, colegas, enfermeras y técnicos de Cardiología. La gran mayoría están dando su mejor esfuerzo, donando su tiempo desinteresadamente y trabajando noches y madrugadas para prepararnos lo mejor posible contra el enemigo invisible que estamos enfrentando. ¿Qué tenemos recursos limitados?, pues claro; pero también grandes fortalezas como es nuestro sistema de salud.

Y el 31 de marzo escribí en el mismo chat el siguiente comentario ante una serie de inquietudes sobre el actuar de la Caja Costarricense de Seguro Social: Con todo respeto y aunque suene político la Caja somos todos y nos corresponde a cada uno hacer la mejor gestión local. Todos estamos bajo muchísima tensión y creo que TODOS TRATAMOS DE ACTUAR DE BUENA FE. Tenemos infectólogos del mejor nivel, igual que el resto de los profesionales. TODOS ESTAMOS ASUSTADOS, bombardeados de información y definitivamente se comenten errores, es esperable como seres humanos. Sin embargo, mi recomendación es tratar de analizar con mucho cuidado la información que recibimos y verificar la fuente para no crear más caos. Buscar canales fluidos de comunicación con los infectólogos, salud ocupacional, las Jefaturas y entre nosotros mismos. Lo veo como una tarea titánica en este momento, pero que es imprescindible.

Luego de un poco más de un mes del primer caso de Coronavirus en el país logramos implementar los siguientes protocolos y lineamientos:

1. Modelo de teletrabajo del Servicio de Cardiología del Hospital San Juan de Dios.
2. Protocolo de toma de temperatura diaria del personal de Cardiología.
3. Protocolo de contingencia para la Unidad Coronaria del Hospital San Juan de Dios frente a la Pandemia por COVID-19.

4. Protocolo para el manejo del infarto durante la época del COVID-19. Flujograma del paciente con Síndrome Coronario Agudo en el contexto de la Pandemia COVID-19 en el Hospital San Juan de Dios.
5. Recomendación técnica conjunta para el manejo de los infartos agudos al miocardio con elevación del segmento ST durante el Estado de Emergencia declarado por el COVID-19.
6. Uso de fibrinolíticos fibrinógeno-específico en infarto agudo al miocardio con elevación del ST durante el estado de emergencia por el COVID-19.
7. Protocolo de uso de tenecteplasa en infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).
8. Lineamientos del Laboratorio de Ecocardiografía, producto del COVID-19.
9. Propuesta de manejo del IAMCEST durante la pandemia COVID-19.
10. Procedimiento de limpieza y desinfección del Laboratorio de Ecocardiografía frente a la pandemia COVID-19.
11. Protocolo de atención de pacientes de electrofisiología durante la pandemia COVID-19.
12. Interpretación del intervalo QT. Herramienta en PDF dirigida a médicos no cardiólogos.
13. Lineamiento de la Unidad Cardio-Oncológica durante la pandemia del COVID-19.
14. Solicitud de un anticoagulante oral nuevo (NOAC) al Comité de Farmacoterapia en sustitución de warfarina durante la pandemia del COVID 19.
15. Sesiones virtuales utilizando la aplicación gratuita Zoom.
16. Préstamo del ecocardiógrafo portátil marca General Electric, modelo Vivid q a la Unidad de COVID-19 para la realización de los estudios en los pacientes con diagnóstico de COVID-19 o con alta sospecha y cuando estén indicados. El equipo quedó destinado exclusivamente a esta Unidad.

Finalmente, deseo compartir la experiencia vivida el 7 de abril en la Unidad de COVID-19 del Hospital San Juan de Dios, cuando me correspondió realizar por primera vez en nuestro hospital, un ecocardiograma a un paciente masculino de 50 años, hipertenso, con un antecedente de un viaje a España y con el diagnóstico confirmado de COVID-19. No niego que con mucho estrés y ansiedad, tratando de implementar los protocolos que ya teníamos predeterminados, porque sinceramente no esperábamos que esto ocurriera tan pronto. Conté con el apoyo de todo el equipo de enfermería de la Unidad Coronaria que me obligó a repetir el protocolo del uso del equipo de protección personal (EPP) por más de 30 minutos y luego el acompañamiento del médico internista encargada de la Unidad. Hay que cambiarse a ropa de sala, seguir los protocolos paso a paso hasta terminar de colocarse el EPP completo. Realmente se respira el estrés en el ambiente y la dedicación de todo el personal destinado allí. Luego se debe ingresar a un cubículo con cuatro pacientes COVID-19 positivos y realizar el ecocardiograma transtorácico de acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología para estos casos. Finalmente, el momento de mayor tensión, salir del cubículo retirando el EPP correctamente, cuando han dejado claro que de eso depende el evitar una contaminación, pasar a la ducha (donde no hay toallas para poder secarse y se debe buscar algo que sirva), y por último, retirarse de la Unidad de COVID-19 repasando en la mente si todo se hizo bien. Este proceso demoró 2 horas, el ecocardiograma en sí, menos de 10 minutos. Agradecido con la institución que tenemos, con carencias, pero con un personal de salud que vale oro. Ellos son verdaderos héroes.



Previo a entrar al cubículo donde están los pacientes COVID-19.
Foto: martes 7 de abril de 2020.

Para concluir, con palabras tomadas del artículo del Dr. Allan Brett, editor en jefe de NEJM Journal Watch: "La toma de decisiones bajo incertidumbre es necesariamente estresante, en medicina y en general. Algunas personas quedan inmobilizadas ante la necesidad de conseguir un equilibrio en torno a las opciones disponibles... Los médicos deben intentar tomar decisiones que minimicen el arrepentimiento futuro para ellos y para sus pacientes, si la decisión finalmente se demuestra como incorrecta."
Algunos de estos protocolos se incluyen en este suplemento.

Bibliografía complementaria

1. Oficio S.C. # 0209-20 del 25 de marzo de 2020. Modelo Teletrabajo.
2. Memorandum del 23 de marzo de 2020. Protocolo de toma de temperatura.
3. Oficio S.C. # 0200-20 del 19 de marzo de 2020. Protocolo de contingencia para la Unidad Coronaria del Hospital San Juan de Dios frente a la Pandemia por COVID-19.
4. Oficio S.C. # 0210-20 del 24 de marzo de 2020. Protocolo para el manejo del infarto durante la época del COVID-19. Flujograma del paciente con Síndrome Coronario Agudo en el contexto de la Pandemia COVID-19 en el Hospital San Juan de Dios.
5. Oficio S.C. # 0202-20 del 19 de marzo de 2020. Recomendación técnica conjunta para el manejo de los infartos agudos al miocardio con elevación del segmento ST durante el Estado de Emergencia declarado por el COVID-19.
6. Oficio S.C. # 0208-20 del 23 de marzo de 2020. Propuesta de manejo del IAMCEST durante la época del COVID-19. Última actualización.
7. Oficio S.C. # 0222-20 del 27 de marzo de 2020. Propuesta de manejo del IAMCEST durante la pandemia COVID-19.
8. Oficio S.C. # 0199-20 del 19 de marzo de 2020. Lineamientos del Laboratorio de Ecocardiografía, producto del COVID-19.

9. Oficio S.C. # 0215-20 del 25 de marzo de 2020. Lineamiento de la Unidad Cardio-Oncológica durante la pandemia del COVID-19.
10. Oficio S.C. # 0216-20 del 25 de marzo de 2020. Solicitud de un anticoagulante oral nuevo (NOAC) al Comité de Farmacoterapia en sustitución de warfarina durante la pandemia del COVID 19.
11. Oficio S.C. # 0227-20 del 31 de marzo de 2020. Préstamo del ecocardiógrafo portátil a la Unidad de COVID-19.
12. Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, Kort S, Hung J, Swaminathan M, ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak Journal of the American College of Cardiology (2020), doi: [https:// doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.002).
13. Brett AS, Rind DM. ACE Inhibitors and ARBs during the COVID-19 Pandemic. NEJM Journal Watch. April 9, 2020.

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA Y TRATAMIENTO CONTRA SARS-COVID-19

Es necesario dejar claro que con la evidencia científica publicada al día de hoy no podemos afirmar que exista un medicamento o combinación de medicamentos eficaces y seguros en la erradicación del SARS- CoV-2.

La evidencia científica es aún escasa, las publicaciones más recientes carecen de un buen diseño, de la revisión editorial o del análisis por pares. Es importante señalar que estos controles están siendo muchas veces obviados debido a la premura de la situación actual.

Los medicamentos potencialmente efectivos contra SARS-CoV-2 son muchos, pero ninguno debe sustituir al tratamiento de soporte, esto sobretodo en el ámbito crítico (fluidos, vasopresores, inotrópicos, ventilación mecánica, entre otros). Al día de hoy existen registrados más de 300 estudios clínicos que valoran alrededor de 57 medicamentos, además de combinaciones diferentes para el control de esta enfermedad.

Algunas opciones farmacoterapéuticas contempladas en la actualidad

Cloroquina e Hidroxicloroquina

Ambas moléculas poseen efectos antivirales y son metabolizadas de manera similar, difieren ligeramente en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas por lo que sus esquemas de dosificación suelen ser diferentes con respecto a las indicaciones clínicas aprobadas (1).

El mecanismo de acción antiviral contra SARS-CoV-2 propuesto se relaciona con la alcalinización intracelular, inhibiéndose los procesos de replicación viral que son pH dependientes; adicionalmente podrían alterar el proceso de glicosilación del receptor que facilita la entrada del virus a la célula huésped (1).

De manera indirecta reducen la producción de citoquinas claves en la respuesta inflamatoria presente en los estadios más agudos de la enfermedad como lo son la IL-6, IL-1, e inhiben al receptor TLR (1).

En estudios de acople o “docking” molecular se compararon los roles biológicos de ciertas proteínas del SARS-CoV-2, las cuales pueden atacar al grupo Hem de la cadena beta-1 de la hemoglobina y disociar el hierro de la misma, potencialmente causando un daño adicional en la perfusión y oxigenación corporal; la cloroquina y favipiravir podrían proteger a los eritrocitos de dicho ataque (2).

Son muchos los estudios clínicos que actualmente están valorando la eficacia de la hidroxicloroquina y la cloroquina como tratamiento contra SARS-CoV-2. Recientemente han llamado poderosamente la atención algunos de ellos por sus resultados o por contemplar la combinación con antibióticos como la azitromicina (3).

El primer trabajo publicado, sin ser por definición una investigación propiamente dicha, se trata de una carta enviada por un grupo de médicos investigadores (de origen Chino) a la revista BioScience Trends en la que afirman que la cloroquina es superior a un tratamiento control en inhibir la progresión de la neumonía causada por SARS-CoV-2, promoviendo la conversión viral de los pacientes y acortando la duración de la enfermedad. A primera impresión es absolutamente prometedor; por desgracia quedan demasiadas dudas con respecto a: quiénes

fueron los pacientes, cuál fue el tratamiento de control elegido, por cuánto tiempo fueron tratados y en qué punto de la enfermedad el tratamiento fue instaurado, estas preguntas permanecen sin respuesta (4).

El segundo trabajo fue realizado por un grupo de médicos investigadores franceses, los cuales valoraron en un estudio abierto no aleatorizado, la efectividad de la hidroxocloroquina sola o en combinación con azitromicina en un grupo de 36 pacientes (16 controles, 14 con hidroxocloroquina sola y 6 con hidroxocloroquina más azitromicina). En conclusión, hidroxocloroquina podría ser eficiente en la erradicación del virus en 6 días y la combinación con azitromicina podría ayudar a prevenir infecciones severas del tracto respiratorio en este tipo de pacientes. Nuevamente, un resultado no científicamente contundente pero alentador, criticado por razones obvias en el sentido del tamaño de la muestra, la no aleatorización, los grupos no eran iguales al inicio del tratamiento, sin dejar de lado la necesidad no valorada de medir el riesgo de prolongación del intervalo QTc para la combinación azitromicina e hidroxocloroquina. Adicionalmente, del método para valorar la erradicación viral fue menos sensible que otros métodos más novedosos (4).

La tercera referencia que deseamos mencionar, en donde los autores basan el diseño metodológico en el estudio anterior y se le da seguimiento a un grupo de 11 pacientes críticamente enfermos. A los 5 días, 9 de los 11 aún permanecían con el virus, uno había fallecido, dos habían sido trasladados a la unidad de cuidados intensivos y uno debió suspender el tratamiento por un incremento importante en el intervalo QTc, concluyendo que no es factible hablar de beneficios clínicos de la combinación de la hidroxocloroquina más la azitromicina.

Tras lo anterior es claro que la evidencia científica no es contundente sobre la eficacia de estos medicamentos. Su prescripción debería ser considerada controversial aunado a la necesidad impetuosa de valorar el riesgo de la cloroquina o hidroxocloroquina sola o en combinación con azitromicina u otros medicamentos con respecto a su riesgo inherente de causar prolongación del intervalo QTc y aumentar el riesgo de taquicardias ventriculares polimórficas como torsades de pointes, sobretodo en pacientes con ciertas comorbilidades presentes.

Bibliografía complementaria

1. Ben-Zvi, I., Kivity, S., Langevitz, P. et al. Clin Rev Allerg Immunol Abril 2012. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8243-x>
2. Wenzhong, I, Hualan, Li. ChemRxiv. Abril 2020 Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>
3. Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Int J Antimicrob Agents 17 Mar 2020 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
4. Gao J, Tian Z, Yang X. BioScience Trends Feb 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
5. Molina J, Delaugerre C, Le Goff J, et al. Med Mal Infect. Mar 30 2020 <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>
6. Roden D, Harrington R, Poppas A, Russo A. Circulation. AHA. April 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521>

Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)

El Lopinavir/Ritonavir es una combinación oral que ha demostrado actividad in vitro contra SARS-CoV-1 y MERS a través de inhibición de la 3-CLP (1,2). Los estudios clínicos en SARS se asociaron con una reducción de la mortalidad y tasas de intubación. Estos estudios retrospectivos y de naturaleza observacional limitan hacer conclusiones definitivas al respecto de su eficacia. A la fecha no existen datos publicados sobre su actividad in vitro para SARS-CoV-2.

Ambos agentes son inhibidores de proteasa, ésta es esencial en la maduración viral y su inhibición bloquea la infectividad de los nuevos viriones generados, sin embargo, la eficacia de esta combinación para el tratamiento del SARS-CoV-2 no se ha establecido aún. Los reportes actuales sobre la efectividad en el tratamiento de esta enfermedad corresponden principalmente a reportes de casos o pequeños estudios retrospectivos de cohorte no aleatorizados, por lo que es difícil establecer un efecto terapéutico directo para Lopinavir/Ritonavir (3).

En un estudio aleatorizado abierto realizado por Cao y colaboradores (4), se comparó la eficacia de la combinación versus el cuidado estándar en 199 pacientes con SARS-CoV-2. En este estudio no se logró demostrar un menor tiempo para alcanzar la mejoría clínica o para el egreso hospitalario, aunque debe considerarse el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización, que fue de 13 días. En un subgrupo, en donde la terapia sí se inició más tempranamente, tampoco se demostraron mejores resultados.

El Lopinavir/Ritonavir usualmente se utiliza en combinación con otros antivirales (Ribavirina o Interferón) a una dosis de LPV 400mg/RTV 100 mg PO cada 12 horas por hasta 14 días. Por el alto potencial de provocar interacciones medicamentosas y efectos adversos, es requerida una monitorización cercana del paciente y su terapia concomitante.

Sobre los efectos adversos más frecuentes se encuentran náusea, diarrea (hasta 28% de los pacientes) y hepatotoxicidad (2-10%) (5) estos efectos pueden ser exacerbados por combinaciones antivirales o por la presencia de elevación de transaminasas (20-30%) de los pacientes con SARS-CoV-2 en la presentación.

Aunque estudios aleatorizados adicionales de Lopinavir/Ritonavir están en curso, la evidencia actual sugiere un rol limitado en el tratamiento del SARS-CoV-2.

Bibliografía complementaria

1. DeWilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(8):4875-4884. doi:10.1128/AAC.03011-14
2. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-256. doi:10.1136/thorax.2003.012658
3. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58-60. doi:10.5582/ddt.2020.01012
4. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* Published online March 18, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282
5. Kaletra (Lopinavir and ritonavir) [package insert]. North Chicago, IL: Abbvie; 2019. Accessed March 17, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugs_at_fda_docs/label/2019/021226s048lbl.pdf

Remdesivir

El remdesivir es un fármaco de uso parenteral con actividad antiviral. Este medicamento es un análogo nucleótido; su efecto se debe a la interferencia que realiza sobre la polimerasa viral involucrada en la transcripción genética del virus; posee actividad in vitro contra SARS-CoV-2, coronavirus relacionados (SARS-CoV-1, MERS) y fue utilizado inicialmente para el tratamiento del Ébola, además de poseer actividad in vitro y animal contra una gran cantidad de virus (1).

Actualmente existen varios estudios clínicos evaluando su efectividad contra SARS-CoV-2, algunos de ellos con diseños aparentemente robustos y con una cantidad de pacientes que podrían permitir empoderar mejor sus resultados, comparando el tratamiento contra controles positivos y con pacientes en diferentes estadios de la enfermedad. Los resultados de algunos de estos estudios se espera estén disponibles entre finales de abril y mayo del 2020 (2-4).

El único estudio clínico publicado al día de hoy que analiza la posible efectividad del remdesivir es un estudio clínico de cohorte prospectivo abierto sin control comparativo en el que se evaluó de manera compasiva el uso del remdesivir en un grupo de 61 pacientes. De los 61 pacientes se analizaron solamente 53 debido a la falta de información clínica posterior a la administración del medicamento, 30 (57% de ellos) recibió ventilación mecánica y 4 (8%) oxigenación extracorpórea (5).

Durante el seguimiento de 18 días, 36 pacientes (68%) mejoró sus requerimientos de oxígeno, 25 (47%) fueron egresados y 7 pacientes (13%) fallecieron. La tasa de mortalidad fue superior en aquellos pacientes que estuvieron recibiendo ventilación invasiva (6 de 34, 18%).

Al igual que con otros estudios los resultados podrían ser inicialmente alentadores, pero debemos tomar en cuenta varios aspectos: este estudio a pesar de ser multicéntrico y de haber iniciado el reclutamiento desde enero del 2020, cuando ya existía una cantidad importante de pacientes infectados, incluyó una muestra muy pequeña, con ausencia de un grupo control para comparar su eficacia, disminuyendo el poder estadístico para determinar el peso de los resultados clínicos en los pacientes. Adicionalmente el manuscrito inicial tiene el sesgo de haber sido elaborado por el laboratorio fabricante (Gilead Sciences). Se requieren estudios clínicos con diseño mucho más robusto como para asegurar que Remdesivir es una opción segura y efectiva para el tratamiento del SARS-CoV-2.

Bibliografía complementaria

1. Wang M, Cao R, Zhang L. Cell Resp. 2020; 30(3):269
2. Study to evaluate the safety and antiviral activity of Remdesivir in participants with severe coronavirus disease. NCT04292899. [https:// www.clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT04292899](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899)
3. Study to evaluate the safety and antiviral activity of Remdesivir in participants with moderate coronavirus disease compared to standard of care treatment. NCT04292730. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>
4. Adaptive COVID-19 treatment trial. NCT04280705. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>
5. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. NEJM Abril 2020DOI: 10.1056/NEJMoa2007016

Plasma Convaleciente

El tratamiento con plasma convaleciente ha sido utilizado con anterioridad como terapia empírica para el abordaje del Ébola, MERS, SARS-CoV-1, la Influenza aviar H5N1 y la Influenza H1N1. En dichas experiencias se obtiene una mejora clínica de los pacientes, reducción de la carga viral en el tracto respiratorio, reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias y una disminución de la mortalidad general (1-4).

Particularmente con respecto a SARS-CoV-2, la experiencia clínica es muy escasa. La publicación más reciente y connotada menciona la experiencia del plasma convaleciente en un grupo de 5 pacientes atendidos en una unidad de cuidados intensivos, los cuales presentaban síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS por sus siglas en inglés), con una carga viral presente, a pesar de la utilización de antivirales y corticosteroides, una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ y ventilación invasiva. La administración del plasma se realizó 10 días posteriores al ingreso. La investigación analiza los cambios de los parámetros clínicos antes y posteriores a la administración del plasma, parámetros como: temperatura corporal, escala SOFA (valoración de la falla multiorgánica secuencial), relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, carga viral, concentración plasmática de anticuerpos y requerimientos asociados a la ventilación invasiva. El plasma utilizado fue

obtenido de las donaciones de pacientes convalecientes y preparado para su administración en menos de 24 horas, aspecto que procura preservar la actividad natural del producto (5).

Los resultados más relevantes del estudio señalan que tras la administración del plasma hubo una reducción de la temperatura corporal al tercer día en 4 de los 5 pacientes, los valores SOFA, PaO₂/FiO₂ y el síndrome de distrés respiratorio agudo mejoraron a los 12 días tras su administración. A tres pacientes fue posible darles de alta y los dos restantes se encuentran estables. La principal limitación del estudio (señalada por el mismo autor) se centra en el tamaño de la población analizada y sugiere la elaboración de estudios clínicos más robustos y con controles para validar la posible eficacia de este tratamiento.

Bibliografía complementaria

1. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, et al; Nebraska Biocontainment Unit and the Emory Serious Communicable Diseases Unit. The use of TKM-100802 and convalescent plasma in 2 patients with Ebola virus disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):496-502.
2. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1450-1451
3. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-456.
4. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-46.
5. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783

Tocilizumab

Los anticuerpos monoclonales específicos contra citoquinas inflamatorias claves o sobre otras áreas de la respuesta inmune representan otra clase potencial de terapia adjunta para el tratamiento del SARS-CoV-2. El racional terapéutico se basa en el daño significativo pulmonar y sobre otros órganos provocados por una respuesta inmune amplificada y una tormenta de citoquinas (1), dentro de las cuales la IL-6 parece jugar un rol primordial (2). Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de IL-6 teóricamente puede disminuir estos procesos y generar mejoría clínica del paciente. Basado en este potencial beneficio, el tocilizumab se ha utilizado en pequeñas series de casos severos de SARS-CoV-2 con reportes de éxito, sin embargo, la documentación publicada para soportar su uso aún es limitada.

Un reporte de 21 pacientes con SARS-CoV-2 que recibió una dosis intravenosa de 400 mg de tocilizumab, mostró mejoría clínica en 91% de los pacientes, medido por una mejoría en la función respiratoria, rápida defervescencia y descarga exitosa(3). Sin embargo, este reporte no incluyó un grupo comparador.

Varios estudios aleatorizados de tocilizumab solo o en combinación están en desarrollo para pacientes con SARS-CoV-2 y neumonía severa. Actualmente se encuentra incluido en las guías de tratamiento nacionales en China(4) en pacientes con lesiones pulmonares extensas y altos niveles de IL-6(4). La dosis recomendada por vía IV es de 4-8 mg/kg en infusión por al menos 60 minutos. En caso de falta de eficacia, se puede repetir otra dosis a las 12 horas, sin exceder dos dosis.

Bibliografía complementaria

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Specialty Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-228-05-20-AR

6736(20)30566-3

35. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. China Xiv. Preprint posted March 5, 2020. doi:10.12074/202003.00026
4. National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia. Accessed March 18, 2020. <https://www.chinalawtranslate.com/wp-content/uploads/2020/03/Who-translation.pdf>

Ivermectina

La ivermectina es un medicamento aprobado por diferentes autoridades gubernamentales. Se encuentra dentro de la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud y es utilizada para tratar infecciones causadas por distintos tipos de parásitos (1).

La ivermectina tiene la posibilidad de inhibir *in vitro* el crecimiento de distintos tipos de virus humanos y animales, incluido el SARS-CoV-2; un solo tratamiento es capaz de afectar notoriamente la replicación viral en menos de 48 horas en cultivos celulares. A pesar de la efectividad de la ivermectina *in vitro* contra el SARS-CoV-2, no existe evidencia clínica aún sobre su efectividad y seguridad (2-6).

Los datos sobre la inhibición *in vitro* del crecimiento viral en al menos un 50% después de ser incubado en células VERO requiere de una concentración de al menos 2,8 uM de ivermectina por 48 horas, esto es equivalente a una concentración plasmática de 2100 ng/ml. Es importante tomar en cuenta que con las dosis habituales administradas de ivermectina, las concentraciones plasmáticas alcanzadas son cercanas a 40 ng/ml, es decir, aproximadamente 50 veces menos de lo requerido (2).

Ahora bien, la ivermectina puede interactuar con los canales de cloruro GABA dependientes y causar neurotoxicidad a nivel del sistema nervioso central, esto es evitado por la barrera hematoencefálica. En los estados proinflamatorios desencadenados por los procesos infecciosos, semejantes a los causados por el SARS-CoV-2, la barrera hematoencefálica se puede volver menos eficiente, por lo que la seguridad de la ivermectina podría verse comprometida (1).

Es importante tomar en cuenta que no existe evidencia de la seguridad del fármaco a dosis más altas que la dosis usual, por lo que la dosis usual no sería suficiente para alcanzar el efecto farmacológico buscado. Es necesario explorar con cautela la posible eficacia de este medicamento en estudios clínicos a futuro sin exponer a mayor riesgo a los pacientes. Prescribir en este momento ivermectina a las dosis usuales no está basado en la evidencia requerida.

Bibliografía complementaria

1. Azeem S, Ashraf M, Rasheed MA, et al. Pak J Pharm Sci. 2015; 28:597-602. PMID: 25730813.
2. Caly L, Druce JD, Catton MG et al. Antiviral Res. Abril 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011?via%3Dihb>
3. Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, et al. J Antimicrob Chemother. 2012. DOI:10.1093/jac/dks147. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. Antiviral Res. 2020. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104760.
4. Varghese FS, Kaukinen P, Glasker S, et al. Antiviral Res. 2016. DOI:10.1016/j.antiviral.2015.12.012.
5. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, et al. Antiviral Res. 2013. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.06.002.

Experiencia Terapéutica Clínica Actual y recomendaciones.

La experiencia terapéutica clínica publicada, aparte de los escasos artículos disponibles, principalmente consiste de reportes descriptivos y series de casos de zonas específicas donde inició la pandemia. El Centro para el Control de las Enfermedades (CDC), y la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican en sus guías que “no existe evidencia actual para recomendar ningún tratamiento específico para pacientes confirmados con SARS-CoV-2”¹ y el enfoque terapéutico se basa en tratamientos de soporte de acuerdo a la severidad del caso, desde tratamiento sintomático en la enfermedad moderada hasta manejo ventilatorio basado en la evidencia para SDRA (Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo) y el reconocimiento temprano y tratamiento de infecciones bacterianas y sepsis en pacientes gravemente enfermos.

Adicionalmente la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) en sus guías² recomiendan “en pacientes admitidos al hospital con SARS-CoV-2 el uso de hidroxiclороquina/cloroquina en el contexto de un estudio clínico”, lo mismo aplica si se agrega azitromicina al tratamiento con hidroxiclороquina/cloroquina, o si se inicia un paciente con Lopinavir/Ritonavir, Tocilizumab o Plasma Convaleciente, solamente bajo contexto de un estudio clínico.

En el caso de admisiones al hospital en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 el IDSA no recomienda el uso de corticosteroides. En admisiones por síndrome de distrés respiratorio agudo por SARS-CoV-2 “recomienda el uso de corticosteroides en el contexto de un estudio clínico” todo esto en congruencia con las recomendaciones de la OMS que también establece que “terapias investigacionales anti-SARS-CoV-2 sean utilizadas solamente bajo estudios aleatorizados aprobados”

Bibliografía complementaria

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Updated March 13, 2020. Accessed March 18, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
2. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published by IDSA, 4/11/2020. Accessed April 13, 2020. <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>

COVID-19 COAGULOPATÍAS Y LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

La pandemia de COVID-19, establecida en tan pocas semanas, se ha convertido en un desafío enorme para los sistemas de salud de la mayor parte de los países del mundo, obligándoles no solo a actuar rápidamente para prevenir contagios en la población, sino también para establecer protocolos terapéuticos que logren reducir la mortalidad.

La experiencia que nos han transmitido desde los centros científicos de China, Italia, España y USA, que son los lugares donde se ha manifestado más crudamente esta enfermedad, nos ayudan a establecer medidas de cuarentena obligatoria y preparar lo mejor posible nuestro sistema de salud, considerando conceptos médicos importantes con el fin de disminuir la necesidad de la utilización de respiradores y la mortalidad de pacientes severamente afectados. (1-4)

- Se ha observado que los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 que se agravan rápidamente, presentan datos clínicos y de laboratorio compatibles con un síndrome de activación macrofágica y que muchos de ellos eran adultos jóvenes o jóvenes aparentemente sanos, que hicieron un desenlace fatal. Se consideró que podrían haber tenido una respuesta inmune exagerada responsable de ese final. En ellos se encontró:
 - Proliferación incontrolada de células T.
 - Activación excesiva de los macrófagos.
 - Hipersecreción de citoquinas proinflamatorias, interleuquinas IL-8, IL-6, interferón.
 - Factor de necrosis tumoral.
 -

Todas estas alteraciones fueron encontradas en muchos pacientes con formas graves de infecciones por COVID-19, por lo que su hallazgo precoz es fundamental para disminuir la mortalidad. El mejor indicador de la presencia de esta respuesta inmune exagerada es la hiperferritinemia, por lo que se recomienda su medición en estos pacientes (5).

Junto con la respuesta macrofágica descontrolada, hay en estos pacientes una activación patológica de la trombina, encontrándose en ellos múltiples episodios trombóticos que van desde la isquemia periférica, el tromboembolismo pulmonar hasta la coagulación intravascular diseminada. El parámetro de laboratorio más apropiado para reconocer este estado trombofílico es el dímero D elevado, por lo que se sugiere su medición.

El diagnóstico de esta respuesta inmune trombótica asociada con el COVID-19 (RITAC), según citan los médicos argentinos Gauna y Bernava en una comunicación propia, es la de un paciente confirmado con infección por COVID-19, con síntomas respiratorios, que presente uno o más de los siguientes criterios (5):

1. Dímero D mayor de 1.000 ng/ml.
2. Ferritina mayor de 500 ng/ml.
3. Disnea de rápida progresión.
4. Hipoxemia refractaria.
5. Fenómenos trombóticos.
6. Shock.

Estos autores recomiendan junto con el tratamiento propuesto por las autoridades sanitarias de cada país, que se les administre metotrexate y una heparina de bajo peso molecular (HBPM) con la idea de detener la respuesta inmunotrombótica asociada a este virus, disminuyendo así la morbimortalidad de esta enfermedad.

Considerando que el metotrexate es una excelente alternativa por su eficacia, disponibilidad, bajo precio y amplia experiencia en su utilización en la artritis reumatoide y que además se demostró su capacidad de limitar la respuesta pro-inflamatoria de macrófagos, disminuyendo la liberación de interleuquinas y de factor de necrosis tumoral. La dosis recomendada es de 1mg/kg/día, administrados en días alternos, acompañando este tratamiento con ácido fólico y el control de pruebas hematológicas y de función hepática. Si hay alguna contraindicación para su uso, pueden utilizarse corticoides a dosis altas como una alternativa (comunicación personal Dr. Mauricio Gauna).

Se recomienda el uso de enoxaparina a 100 UI/kg, por vía subcutánea cada 24 horas hasta la recuperación del paciente, o en su defecto, cualquier otra HBPM disponible.

Diferentes estudios mencionan que el virus puede unirse a las células endoteliales, produciendo un desbalance entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores del mismo, con una clara tendencia hacia la vasoconstricción, además de la producción de una serie de sustancias proinflamatorias, prooxidantes, proliferativas, procoagulantes y de adhesión vascular que alteran la integridad del endotelio, incrementando su disfunción. Estos trombos son detectables en la microcirculación de todos los órganos, traduciéndose un fallo multiorgánico. Un estudio reciente (6), menciona la coagulopatía extensa, la respuesta autoinmune mediada por anticuerpos antifosfolípidos, el aumento del dímero D y la aparición de infartos cerebrales múltiples, renales y pulmonares a nivel de autopsias, así como cambios inflamatorios en el corazón acompañados de infiltrados mononucleares, siendo la trombosis el principal protagonista de la falla multiorgánica (7).

En pacientes críticamente enfermos por COVID-19, se ha descrito la presencia de coagulopatía intravascular diseminada, estimulada por la sepsis viral. En ellos se ha observado la activación de los procesos de coagulación como parte de la respuesta inflamatoria. En el estudio de Zhou donde participaron 191 pacientes con esta enfermedad, se determinó la presencia de coagulopatía en el 50% de los no sobrevivientes, en comparación con el 7% que sobrevivió a esta infección (7).

La coagulopatía inducida por sepsis se puede evaluar en estos pacientes mediante el SIC Score, que mide su nivel de compromiso multiorgánico (Tabla 1).

Tabla nº 1				
Score para el diagnóstico de coagulopatía inducida por sepsis				
Categoría	Parámetro	0 puntos	1 punto	2 puntos
Tiempo de protrombina	TP-INR	≤1.2	>1,2	>1,4
Coagulación	Conteo plaquetas (x10 ⁹ /l)	≥150	<150	<100
SOFA total	SOFA 4 ítems	0	1	≥2

Diagnosticado como coagulopatía inducida por sepsis cuando la puntuación total es 4 o más con un puntaje total de TP y coagulación superior a 2. El SOFA total es la suma de los cuatro elementos (SOFA respiratorio, SOFA cardiovascular, SOFA hepático, SOFA renal). El puntaje de SOFA total se define como 2 si la puntuación total excedió 2. INR, índice de normalización internacional; TP, tiempo de protrombina; SOFA, Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (8).

La hipoxemia es un elemento muy importante que influye en la trombosis de los pacientes infectados severamente por COVID-19. Por ello, actualmente se discute si como complemento a la ventilación mecánica, se puede someter a estos pacientes al tratamiento con terapias anticoagulantes (9-12).

En un estudio reciente se encontró que en los pacientes con infección no severa el valor medio de plaquetas estaba arriba de lo normal, y en los pacientes con infección severa aparecían datos importantes de trombocitopenia. Por lo tanto, el conteo de plaquetas es meramente orientador como valor pronóstico (6).

En contraste, en el estudio de Tang y colaboradores se demostró que en pacientes con enfermedad severa el valor de dímero D fue mucho más alto que los que tenían enfermedad no severa u otros que no sobrevivieron. Por ello, un recurso que permitiría evaluar la influencia del COVID-19 en la hemostasia primaria y secundaria de manera más objetiva, es el dímero D, el cual es un producto de degradación de la fibrina. Debido a que su presencia indica un proceso de fibrinólisis, secundario a una trombosis, es el parámetro de laboratorio más apropiado para reconocer el estado trombolítico de los pacientes (10).

Se suele establecer como normal un valor menor a 100 ng/mL, y como valor sugestivo de fibrinólisis mayor a 500 ng/mL. Este valor suele estar aumentado en el síndrome de coagulopatía intravascular diseminada (CID).

El grupo de trabajo informó que los niveles de dímero D superiores a 1 µg/L al ingreso pronosticaron un aumento de 18 veces en las probabilidades de muerte antes del alta entre 191 pacientes con COVID-19 atendidos en dos hospitales en Wuhan, China (7).

Se sabe que las HBPM aumentan la actividad de la antitrombina III, por lo cual bloquean la activación patológica de la trombina. De esta manera, presumiblemente se podrían evitar o reducir los eventos trombóticos antes mencionados.

El estudio de Tang y colaboradores (10) demostró que la mortalidad general comparativa a los 28 días en los pacientes infectados por COVID-19 entre los grupos tratados y no tratados con enoxaparina, no evidenció diferencia alguna a favor del uso del medicamento. Sin embargo, se demostró una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa a las cuatro semanas en el grupo de pacientes con coagulopatía afectados severamente por la infección. Lo anterior incluye aquellos con un SIC Score mayor o igual a 4 (ver tabla nº 1), y también aquellos con valores de dímero D seis o más veces mayor al límite superior permitido (>3.0 ug/mL). Esto implica que las HBPM parecen estar asociadas con un mejor pronóstico en los pacientes infectados severamente por COVID-19, aquejados por una coagulopatía. No obstante, este estudio tiene limitaciones como el hecho de ser retrospectivo y no controlado.

¿Que dicen las Guías Internacionales?

– Guía ISTH (International Society Thrombosis Hemostasis)

Estas guías tienen como propósito proveer una estratificación de riesgo en la admisión de un paciente con COVID-19, y el manejo de la coagulopatía (11). Establecen un valor crítico de dímero D para su diagnóstico superior a 2.4 ug/ml, y además recomiendan que este parámetro sea el primero de los exámenes de laboratorio que debe realizarse. Se recomienda usar activamente la dosis profiláctica de HBPM en todos los pacientes con COVID-19.

– **Guía británica**

Las guías británicas establecen que ya de antemano los pacientes con COVID-19 cumplen con al menos dos criterios de la triada de Virchow. En este contexto, sí recomiendan el uso de HBPM, pero se habla de una dosis óptima incierta para la trombopprofilaxis (12).

Debido a que los pacientes con COVID-19 tienen un alto nivel proinflamatorio, recomiendan no usar en ellos anticoagulantes orales directos (NOAC), debido a que su efecto inflamatorio es mínimo en comparación con las HBPM, las cuales si han demostrado tenerlo. Por otra parte, no aconsejan el empleo de antagonistas de la vitamina K, debido a que son fármacos que tienen dificultades para mantener INR estables e interaccionan con múltiples fármacos, entre ellos los antirretrovirales.

Dentro de sus recomendaciones se señala que el riesgo de tromboembolismo venoso debe ser evaluado en todos los pacientes admitidos al hospital, y por lo tanto el tratamiento trombopprofiláctico se aplica de acuerdo con las guías internacionales; debe darse a todos los pacientes de alto riesgo. Por otra parte, se recomienda considerar la posibilidad de tromboembolismo pulmonar en pacientes con deterioro repentino de la oxigenación, stress respiratorio y reducción de la presión arterial. Finalmente, en pacientes graves que se encuentren utilizando NOAC o antagonistas de la vitamina K, las guías recomiendan hacer el cambio a una HBPM.

– **Guía Argentina**

En sus recomendaciones (5) diagnósticas y terapéuticas, los doctores Gauna y Bemava hablan de la Respuesta Inmune Trombótica Asociada al COVID-19 (RITAC). Dicha respuesta está mediada por una activación inmunitaria de los macrófagos simultánea a una activación patológica de la trombina que, combinadas, desencadenan una serie de síntomas respiratorios como disnea de rápida progresión, hipoxemia refractaria, de fenómenos trombóticos y de choque. En este escenario, el parámetro de laboratorio clave es el dímero D (5).

Los autores justifican de esta manera el uso de metotrexate como fármaco modulador de la respuesta inmune. Para regular la respuesta trombótica, recomiendan emplear enoxaparina a una dosis de 100 UI /Kg, por vía subcutánea, cada 24 horas, o en su defecto la HBPM que haya disponible.

La utilización de fármacos antivirales análogos de los nucleótidos como el Remdesivir o anticuerpos monoclonales anti-IL-6 como el tocilizumab, se dificulta por el costo tan elevado y la poca disponibilidad en nuestro medio recurrir a fármacos eficaces, seguros, disponibles y económicos sería lo ideal para poder combatir este padecimiento.

Conclusiones

- 1) La aparición repentina del COVID-19, con la capacidad de convertirse en pandemia en tan pocas semanas, ha puesto en jaque no solo a los sistemas de salud, sino también a muchos conceptos previos de la medicina.
- 2) Continuamos aprendiendo cada vez más sobre la fisiopatología del COVID-19, y los posibles tratamientos asociados, por lo que no existe aún, una pauta terapéutica claramente establecida. Las guías internacionales ayudan a orientar a los médicos como a los sistemas de salud en general.
- 3) En la fisiopatología de los pacientes infectados con COVID-19 que se agravan rápidamente, parece haber una respuesta inmune exagerada con una activación

patológica de la trombina, observándose múltiples episodios trombóticos dentro de sus complicaciones.

- 4) Se ha notado un aumento significativo en el dímero D en pacientes infectados con COVID-19. Los pacientes con niveles muy elevados de este parámetro conllevan un mayor nivel de complejidad y peor pronóstico.
- 5) Los datos sobre el uso de la HBPM en pacientes con COVID-19 son muy limitados al día de hoy.
- 6) En los pacientes afectados severamente con COVID-19 y coagulopatías asociadas, se considera razonable el uso de HBPM cuando el valor del dímero D se encuentra elevado significativamente (diversos análisis establecen rangos que van desde mayor de 1000 ng/ml hasta mayor de 3000 ng/ml).
- 7) Diferentes autores mencionan que si bien las HBPM han sido recomendadas para el tratamiento del COVID-19, su eficacia debe ser adecuadamente validada.
- 8) La dosis profiláctica de la enoxaparina, recomendada por diferentes guías, oscila entre 40 a 60 UI/día.
- 9) Queda pendiente esclarecer cual es la tasa real de tromboembolismo en pacientes con COVID-19, y si dicha tasa es mayor o no en comparación con neumonías virales por microorganismos diferentes al COVID-19.
- 10) Se deben investigar y determinar los beneficios de mantener la tromboprofilaxis de manera extendida.
- 11) Para determinar el uso de HBPM, el médico debe valorar la información científica actualizada disponible, y los datos del dímero D del paciente, plaquetas, su condición clínica, su estado de hipercoagulabilidad entre otros.

Bibliografía complementaria

1. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet* 2020; 395: 497–506 Published Online January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
2. Libby P. The Heart in COVID19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC: Basic to Translational Science* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.001>.
3. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies, *JACC: Basic to Translational Science* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002>.
4. ACC/Chinese Cardiovascular Association. COVID-19 Webinar 1 <https://www.youtube.com/watch?v=CjEhV68GcD8&feature=youtu.be>, 19 de marzo de 2020
5. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC). Dr. Mauricio Esteban Gauna – Dr. Juan Luis Bernava.
6. Guan W et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. This article was published on February 28, 2020, and last updated on March 6, 2020, at *N Eng J Med.org*. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
7. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62 Published Online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)305663](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)305663).
8. Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-017046.
9. Klok FA et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
11. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. First published:25 March 2020, <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
12. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 25th March 2020.

Palabras claves

infectología inmunología hematología COVID SARS SOFA tocilizumab ivermectina cloroquina coagulopatía CID coagulación coagulopatía ferritina dímero trombótica hidroxiclороquina QT lopinavir ritonavir remdesivir plasma metotrexate enoxaparina SOFA trombocitopenia ISTH guía tocilizumab heparina inmune