

# Actualización en el tratamiento de COVID-19

Update in the treatment of COVID-19

Angel Santilán Haro\* <https://orcid.org/0000-0003-1656-9798>, [absantil@yahoo.com.mx](mailto:absantil@yahoo.com.mx), Estefanía Palacios Calderón<sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-1866-9832>, [flaki2230@hotmail.es](mailto:flaki2230@hotmail.es)

<sup>1</sup>Médico Internista Hospital General Docente de Calderón, Quito-Ecuador,

<sup>2</sup>Médico Posgradista de Medicina Familiar de la Universidad Central del Ecuador,

Recibido: 07/02/2020

Aceptado: 02/03/2020

## Resumen

Al momento todos los países del mundo están cursando con una Pandemia del SARCov2 denominado enfermedad de COVID-19.

Se hace necesario conocer el tratamiento disponible al momento para tratar el COVID-19; según la evidencia actual no existe un tratamiento farmacológico específico.

Los estudios científicos a la presente fecha indican que la Hidroxicloroquina o cloroquina no es un medicamento eficaz para reducir la mortalidad en pacientes con Covid-19.

El Remdesivir es un fármaco que no ayuda a la mejoría clínica, mortalidad o tiempo de eliminación del virus en pacientes con Covid-19.

**Palabras claves:** pandemia, cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, remdesivir.

## Abstract

At the moment all the countries of the world are carrying a SARCov2 Pandemic called COVID-19 disease.

It is necessary to know the currently available treatment to treat COVID-19; According to current evidence, there is no specific pharmacological treatment.

Scientific studies to date indicate that Hydroxychloroquine or chloroquine is not an effective medicine to reduce mortality in patients with Covid-19.

Remdesivir is a drug that does not help the clinical improvement, mortality or virus elimination time in patients with Covid-19.

**Keywords:** pandemic, chloroquine, hydroxychloroquine, lopinavir / ritonavir, remdesivir.

## Resumen

En diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan en China apareció una nueva enfermedad producida por un nuevo beta coronavirus que luego se le identificó como SARCoV2 produciendo síntomas en los humanos con fiebre, tos seca y disnea.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró como pandemia el 11 de marzo del 2020 al Covid-19; a la presente fecha (25 de mayo del 2020) se han contagiado más de 5,4 millones de personas en el mundo por Covid-19 con 344.000 pacientes fallecidos.

En el mes de marzo del 2020 en Italia y España son los países de Europa que colapsaron sus sistemas de salud, incluso Italia superó a China en el número de fallecidos.

Se conoce la transmisión de la enfermedad a través de gotas al estornudar o toser, tocar superficies contaminadas y en

algunos estudios incluso manifiestan que el contagio puede ser oral-fecal.

El período de incubación es de 2 a 14 días incluso se manifiesta que puede llegar hasta 28 días. Los síntomas del COVID-19 son: fiebre en 98% de los pacientes, tos seca 76%, disnea, mialgias o fatiga en el 44%, cefalea en el 8%, diarrea en el 3%.

La prueba diagnóstica es la Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para COVID-19.

Sobre el tratamiento al momento no existe un medicamento específico para la enfermedad, en el mundo entero se están desarrollando Ensayos Clínicos y hay que esperar sus resultados<sup>1</sup>.

Al momento los medicamentos que se están utilizando tienen relativa evidencia in vitro que los vamos analizar en este artículo.

### Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo observacional, es una revisión bibliográfica de estudios previos, extraídos de bases de datos como PubMed.

### Criterios de inclusión y exclusión de estudios

Se incluyeron artículos que contengan información actualizada de tratamientos de Covid-19. Se excluyeron aquellos que contienen epidemiología, patogenia, pruebas diagnósticas.

### Palabras clave

Las palabras claves que se usaron para la búsqueda fueron COVID-19, tratamiento COVID-19.

## Resultados

Actualmente no existe evidencia en ensayos clínicos de un tratamiento farmacológico específico, efectivo y probado.

Se pueden realizar ciertas recomendaciones con los conocimientos actuales. Además, los tratamientos con fármacos en investigación deberían ser administrados en ensayos clínicos aprobados o en situaciones de tratamiento compasivo con estricta monitorización clínica.

Las terapias basadas en virus incluyen anticuerpos monoclonales y péptidos antivirales que se dirigen a la glicoproteína de la punta viral, inhibidores de enzimas virales, inhibidores de la síntesis viral de ácido nucleico e inhibidores de otras proteínas virales estructurales y accesorias<sup>2</sup>. Las terapias basadas en el huésped incluyen agentes que potencian la respuesta al interferón o afectan las vías de señalización del huésped involucradas en la replicación viral.

Al momento se están utilizando los siguientes medicamentos para tratamiento de Covid-19.

### Tratamiento antiviral

Es necesario hacer énfasis en las siguientes recomendaciones:

- 1) Al momento no existe un tratamiento eficaz y seguro.
- 2) Existen varios ensayos clínicos en desarrollo que aún no se conocen los resultados.
- 3) Es necesario revisar las interacciones farmacológicas para iniciar las combinaciones terapéuticas.
- 4) A partir de los 60 años aumenta la mortalidad y en pacientes con comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, cáncer e inmunosupresión).

**Oseltamivir:** Es un inhibidor de la neurominidasa se ha utilizado en casos de MERSCoV y se utilizó en China, al momento no está clara su eficacia y no es recomendado salvo en coinfección con gripe.

### Hidroxiclороquina:

Los estudios in vitro han sugerido que la cloroquina es un fármaco inmunomodulador, es eficaz para reducir la replicación viral en patologías de coronavirus asociado al SARS (CoV) y el MERS-CoV<sup>3</sup>.

Si se utiliza cloroquina se recomienda solicitar exámenes de laboratorio para descartar el desarrollo de anemia, trombocitopenia o leucopenia, así como trastornos electrolíticos en suero y/o disfunción de la función hepática y renal. También se recomendó la electrocardiografía de rutina para descartar el desarrollo de prolongación del intervalo QT o bradicardia y en las entrevistas a los pacientes para buscar deterioro visual y/o mental.

Se recomienda evitar la administración concurrente de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (es decir, las quinolonas, los macrólidos, el ondansetrón) y varios medicamentos antiarrítmicos, antidepresivos y antipsicóticos<sup>4</sup>.

Similar a la cloroquina, la hidroxiclороquina disminuye el pH y confiere efectos antivirales

Solo a altas dosis y la ingesta de Hidroxiclороquina a largo plazo (más de 5 años) pueden contribuir al desarrollo de la retinopatía.

El artículo publicado el 22 de mayo del 2020 en Lancet titulado Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis, es un estudio observacional realizado en 671 hospitales en 6 continentes donde se incluyeron 96.032 pacientes hospitalizados entre el 20 de diciembre del 2019 al 14 de abril del 2020.

En este estudio 1868 pacientes recibieron cloroquina, 3.783 pacientes recibieron cloroquina + macrólido, 3.016 pacientes recibieron hidroxiclороquina, 6.221 recibieron hidroxiclороquina + macrólido, constituyendo el grupo control estuvo compuesto por 81.144 pacientes que recibieron tratamiento de soporte. La mortalidad fue mayor en los grupos de tratamiento en comparación con la población de control.

Cada uno de los tratamientos de cloroquina o hidroxiclороquina en combinación o no de macrólido se asoció con un mayor riesgo de aparición de arritmias ventriculares<sup>5</sup>.

### Lopinavir/RITONAVIR:

Es un Inhibidor de la Proteasa.

El SAR-COV2 tiene 2 proteasas de cisteína por lo tanto Lopinavir/Ritonavir las inhibe, in vitro en animales tiene eficacia; poca experiencia clínica en brotes de SARS Y MERS.

Se informó en el estudio Chan 2004 que el fármaco Lopinavir / Ritonavir, inhibidores de la proteasa para el manejo del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), redujo la mortalidad, la tasa de intubación y el uso de metilprednisolona cuando se introdujo como tratamiento entre pacientes con SARS en etapa temprana<sup>1</sup>.

La combinación de lopinavir / ritonavir y ribavirina mostró una mayor supresión de la carga viral y un menor uso de este-

roides (Chu., 2004). Los pacientes que recibieron lopinavir / ritonavir como tratamiento inicial tuvieron un curso de enfermedad más leve<sup>2</sup>.

Lopinavir/ritonavir podría disminuir levemente la mortalidad en pacientes con riesgo bajo o moderado (certeza de la evidencia baja) y en pacientes con riesgo alto podría disminuir la mortalidad (certeza de la evidencia baja)<sup>3</sup>.

El efecto sobre algunos desenlaces es difícil de interpretar, y es factible que solo se deba a las limitaciones de la evidencia disponible. Por ejemplo, los estudios muestran que podría disminuir el riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda, llevar a una leve mejoría clínica a los 14 días, y no hacen ninguna diferencia en la duración de la hospitalización (certeza de la evidencia baja)<sup>8</sup>.

Tiene interacciones con muchos medicamentos.

Dosis de Lopinavir/Ritonavir: Dosis de 400 mg/100 mg (200 mg/50 mg por cápsula) dos cápsulas (o 5 mL de la solución) dos veces al día vía oral. La duración será individualizada, máximo será de 14 días.

Efectos adversos:

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Infrecuentes: pancreatitis, prolongación del segmento QT del electrocardiograma.

#### **Remdesivir:**

Es un medicamento antiviral, pertenece al grupo de los análogos de nucleótidos que tiene actividad contra el SARS-CoV-2 in vitro y los coronavirus relacionados (incluyendo SARS y MERS-CoV) tanto in vitro como en estudios en animales<sup>4</sup>.

El remdesivir también inhibió la infección del virus de manera eficiente en una línea celular humana (células Huh-7 de cáncer de hígado humano), que es sensible a 2019-nCoV<sup>5</sup>.

Un ensayo clínico publicado el 16 de mayo del 2020 en Lancet con el título: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial, no encontró mejoría clínica, mortalidad o tiempo de eliminación del virus en pacientes Covid-19.

Los pacientes tratados con Remdesivir dentro de los primeros 10 días de iniciados los síntomas se asociaron con una reducción de 5 días en la mediana del tiempo hasta la mejoría clínica<sup>6</sup>.

Dosis: 150 mg / cada 24 h Intravenoso, hasta 14 días<sup>7</sup>.

#### **TOCILIZUMAB:**

Tocilizumab un medicamento biológico aprobado en 2010 en los Estados Unidos para la artritis reumatoide (AR), inhibe los altos niveles de proteína Interleucina 6 (IL-6) que impulsan algunas enfermedades inflamatorias.

El Tocilizumab está siendo evaluado en un ensayo clínico para pacientes con COVID-19<sup>8</sup>.

DOSIS: 8mg/kg peso (máximo 800mg) diluido en 100 ml de SSF en infusión iv en 1 hora, duración máxima 3 infusiones<sup>11</sup>.

## Conclusiones

- Al momento no existe ningún medicamento específico, efectivo y probado para el tratamiento de COVID-19.
- Hidroxicloroquina o cloroquina no es un medicamento eficaz para reducir la mortalidad en pacientes con Covid-19.
- El Remdesivir es un fármaco que no ayuda a la mejoría clínica, mortalidad o tiempo de eliminación del virus en pacientes con Covid-19.
- Los pacientes tratados con Remdesivir dentro de los primeros 10 días de iniciados el síntoma se asoció con una reducción de 5 días en la mediana del tiempo hasta la mejoría clínica.
- La eficacia del medicamento Lopinavir/Ritonavir para tratamiento de COVID-19 no está comprobada, sin embargo, las Guías de Práctica Clínica de España lo incluyen.

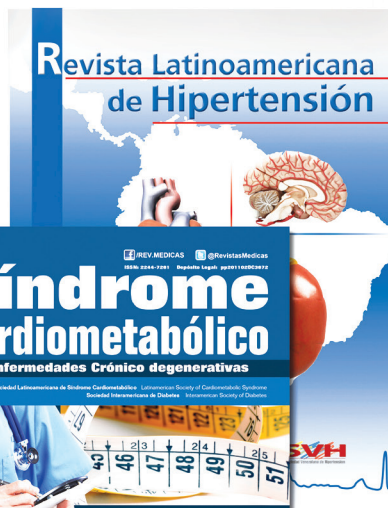
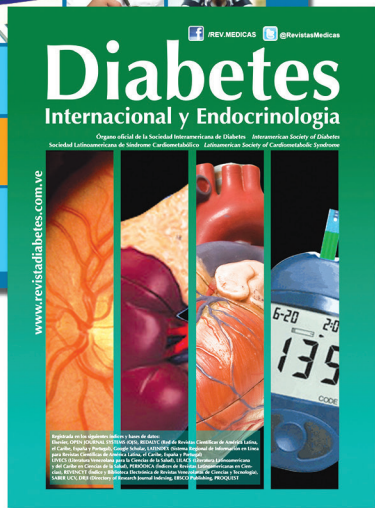
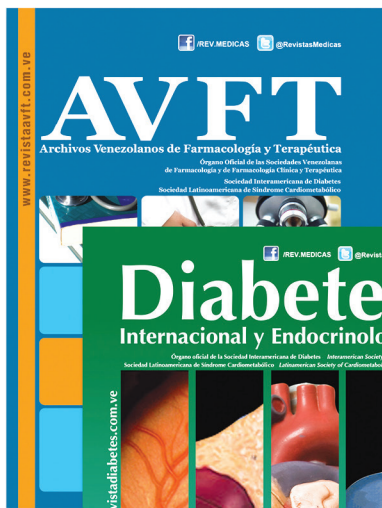
## Conflicto de interés

Los autores declaramos que no tenemos conflictos de intereses en la elaboración del presente artículo.

## Referencias

1. Esparza José, COVID-19: Una pandemia en pleno desarrollo, Gac Méd Caracas, 2020.
2. Alimuddin Zumla, Jasper F. W. Chan, Esam I. Azhar, David S. C. Hui, Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options, Nature Reviews, 2016.
3. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? Lancet Infect Dis 2003;3:722–7
4. Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi, Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020;43:E019–9.
5. Menhra Mandreep, Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis, Lancet, 2020.
6. Dan Zhou, Sheng-Ming and Qiang Ton, a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression, J Antimicrob Chemother doi:10.1093/jac/dkaa114, 2020.
7. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
8. Chan, K.S., S.T. Lai, C.M. Chu, E. Tsui, C.Y. Tam, M.M. Wong, M.W. Tse, T.L. Que, J.S. Peiris, J. Sung, V.C. Wong and K.Y. Yuen. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir:

- A multicentre retrospective matched cohort study. Hong Kong Med. J.9:399–406, 2003b
9. C M Chu, V C C Cheng, I F N Hung, M M L Wong, 2004, Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings, Respiratory Infection, 2004.
  10. L-OVE WG, REVISIÓN SISTEMÁTICA - REPORTE PRELIMINAR Lopinavir/Ritonavir para el tratamiento de COVID-19, Marzo 2020.
  11. Yeming Wang, Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial, The Lancet, 2020.
  12. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med 2017; 9.
  13. Manli Wang, Ruiyuan Cao, Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro, 2020
  14. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Tratamiento de la Infección por Coronavirus, CoV-2 (COVID-19), 13 de marzo del 2020.
  15. China approves use of Roche drug in battle against coronavirus complications. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-roche-hldg/china-approves-use-of-roche-arthritis-drug-for-coronavirus-patients-idUSKBN20R0LF> (Accessed on March 11, 2020).
  16. Gobierno de España, Manejo clínico del COVID-19: Guía Tratamiento médico, 19 de marzo del 2020.



### Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

**OPEN JOURNAL SYSTEMS**

**REDALYC** (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

**SCOPUS** de Excerpta Medica

**GOOGLE SCHOLAR**

**Scielo**

**BIREME** (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

**LATINDEX** (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

**Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias** (Universidad Nacional Autónoma de México)

**LIVECS** (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

**LILACS** (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

**PERIÓDICA** (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

**REVENCYT** (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

**SABER - UCV**

**EBSCO Publishing**

**PROQUEST**