

ARTICULO DE REVISIÓN

Tratamiento de COVID-19. Mitos y realidades bajo la perspectiva de la investigación clínica.

[Treatment of COVID-19. Myths and realities under the perspective of clinical research.]

Reyes, O.

Maternidad del Hospital Santo Tomás, Panamá. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores de Panamá. Coordinación de investigaciones de la Maternidad del Hospital Santo Tomás.

Resumen

La enfermedad producida por el SARS-CoV-2, conocida como COVID-19 (Coronavirus Disease 19), ha puesto el mundo en pausa y generado una respuesta masiva de la comunidad científica en todo el mundo, buscando una cura. Sin embargo, el deseo de obtener un tratamiento nunca debe ir por encima de la rigurosidad del proceso y, desafortunadamente, cada cierto tiempo aparece alguna noticia o publicación garantizando que cierto medicamento ha demostrado dar buenos resultados. Estas conclusiones, muchas veces, distan de la realidad, cuando se analiza la investigación que sustenta dicha aseveración. En este artículo reviso la evidencia disponible a la fecha sobre los potenciales tratamientos para el COVID-19, analizando las debilidades y fortalezas de cada uno y su potencial para el futuro.

Abstract

The disease produced by SARS-CoV-2, known as COVID-19 (Coronavirus Disease 19), has put the world on hold and generated a massive response from the scientific community worldwide in search of a cure. However, the desire to obtain a treatment should never override the rigor of the process and unfortunately, every so often there is some news or publication guaranteeing that a certain drug has been shown to work. These conclusions are often far from the truth when the research supporting the claim is scrutinized. In this article, I review the evidence to date on potential treatments for COVID-19, analyzing the strengths and weaknesses of each and its potential for the future.

Introducción

El 12 de diciembre de 2019 se reportó el primero de muchos casos de una neumonía viral ligada epidemiológicamente al mercado de mariscos de Huanan en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China¹. En un principio se le llamó Nuevo Coronavirus 2019 (2019 nCoV), para diferenciarlo dentro de una amplia y conocida familia de otros

coronavirus, la mayoría causante de cuadros respiratorios leves, pero a la cual también pertenecen el SARS-CoV y el MERS-CoV, causantes de más de diez mil muertes y con tasas de mortalidad del 10% y del 37%, respectivamente². El 11 de febrero de 2020, el Comité Internacional en Taxonomía de Virus estableció su nombre oficial, el SARS-CoV-2, para diferenciarlo del anterior³. Un ente diferente que, en pocos meses, evolucionó a una pandemia que todavía nos afecta.

En todo el mundo, investigadores involucrados en múltiples ramas de la ciencia, han trabajado sin descanso en encontrar una cura para el COVID-19 (Coronavirus Disease

Autor Corresponsal: Dr. Osvaldo Reyes

Correo electrónico: oreyespanama@yahoo.es

Palabras claves: COVID-19, tratamiento, hidroxyclo-
quina, remdesivir, lopinavir, ritonavir, ivermectina, tocili-
zumab, suero convaleciente.

Key words: COVID-19, treatment, hydroxychloro-
quine, remdesivir, lopinavir, ritonavir, ivermectin, tocilizumab,
convalescent sera.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener
conflictos de interés relacionados a esta investigación y
contenido del artículo.

Fecha de Recibido: 28 de abril, 2020

Fecha de Publicado: 29 de mayo, 2020

2019), nombre con el que se conoce todo el espectro de síntomas y signos asociados al SARS-CoV-2. Sin embargo, a pesar de grandes prospectos e ideas, una cura milagrosa no se avista en el horizonte. Cada centro que ha trabajado con una o varias de estas drogas, han descrito tasas de respuestas muy variables, dependiendo del diseño del estudio y el deseo de publicar los resultados. En esta revisión incluimos artículos publicados en la literatura médica internacional e indexados en Pub Med desde el inicio de la epidemia hasta el momento de la redacción de esta revisión, así como aquellos disponibles por medio del proceso de preprint (artículos que no han pasado por el proceso de revisión por pares), cuyos resultados son accesibles en diferentes portales diseñados con este fin.

Hidroxyclo-roquina / Cloroquina:

El 28 de marzo de 2020 la F.D.A. aprobó el uso de la hidroxyclo-roquina/cloroquina, dos drogas utilizadas para la prevención y tratamiento de la malaria, así como de enfermedades inmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico y la Artritis Reumatoidea. La decisión tomada, a pesar de no tener estudios aleatorizados, controlados, sobre su seguridad y eficacia en el tratamiento de COVID-19, se basó en “datos de estudios in vitro y clínicos anecdóticos”⁴. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se considera que es debido a que elevan el pH de los endosomas celulares, lo que vuelve menos efectivo el proceso de entrada del virus en la célula⁵. Además, se describe que interfiere con la glicosilación terminal de los receptores ECA2, los receptores usados tanto por el SARS-CoV como por el SARC-CoV-2 para entrar en la célula. Si ese proceso no se da, la interacción del receptor con la proteína viral S (spike) del virus es menos eficiente e impide la entrada del virus⁶.

A la fecha (mayo de 2020) hay 182 estudios registrados en la página de Clinical Trials Gov sobre uso de hidroxyclo-roquina en el manejo de COVID-19. De estos, 86 estudios están en proceso de reclutamiento, 3 fueron suspendidos y 4 se reportan como terminados. Sin embargo, esta base de datos no incluye el primer estudio que consideró el uso de hidroxyclo-roquina para el manejo de COVID-19, publicado en Francia y registrado en la Unión Europea. En el mismo se compararon 26 sujetos

que recibieron 600 mg de hidroxyclo-roquina (200 mg cada 8 horas) al día por 10 días (según evolución, se podía agregar azitromicina al tratamiento) contra 16 sujetos controles de otra institución o que rehusaron participar en el protocolo original, todos casos confirmados de COVID-19. Se realizaron hisopados nasofaríngeos en ambos grupos hasta el día 6. Los autores concluyeron que la hidroxyclo-roquina reduce la cara viral de manera significativa (Resultados negativos a los seis días Casos-Controles: 70% vs. 12.5%, $p=0.001$) y que esta efectividad es reforzada con el uso de azitromicina⁷.

Los resultados, en medio de los estragos causados por la pandemia, fueron tomados como evidencia científica y usados como sustento para que el presidente de los Estados Unidos justificara su uso, lo que generó 24 horas después la nota de la FDA aprobando la hidroxyclo-roquina como tratamiento del COVID-19.

El estudio tiene varias falencias que debieron poner sus conclusiones en duda o, por lo menos, exigir más estudios que confirmaran estos hallazgos. Algunos de los más relevantes incluyen:

- Del brazo original de 26 sujetos que recibieron hidroxyclo-roquina, seis (6) fueron excluidos del análisis final por no recibir los seis días de tratamiento exigidos por su protocolo. Las razones incluyeron (a) Traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (3, todos PCR positivos al momento del traslado); (b) Muerte (1 sujeto que estaba PCR negativo al día dos del tratamiento y falleció al día 3. Causa se desconoce); (c) Salida voluntaria del hospital (1 sujeto, que dejó el sitio al tercer día de tratamiento, pero era PCR negativo al día 1 de ser admitido); (d) Síntomas adversos [náuseas] (1 sujeto, día 3, PCR positivo al momento de salir del estudio). Por lo tanto, de los seis sujetos excluidos, 4 lo fueron por empeorar sus síntomas (UCI/muerte) y uno estaba positivo al momento de ser excluido. Con una muestra tan pequeña, estas decisiones afectan de manera significativa el resultado final y ponen en dudas las conclusiones.
- Uno de los sujetos del grupo de casos (hidroxyclo-

roquina+azitromicina) que salió negativo al día 6, volvió a marcar PCR positivo al día 8. No se especifica si las pruebas de PCR se realizaron en el mismo sitio.

- Los controles no fueron elegidos siguiendo la misma metodología que los casos. Algunos fueron manejados en otras instituciones y no hay garantía que estos casos fueran tratados bajo un protocolo similar, con el propósito de reducir las posibilidades de sesgo.
- En el grupo de controles participaron sujetos provenientes de tres centros y en solo uno de ellos se hacían hisopados diariamente, como indicaba el protocolo. En los otros se hacían cada 48 horas (“en la mayoría de los casos”) y se consideraba positivo si el día anterior y en la siguiente toma marcaba positivo.
- El protocolo establecía que los sujetos tomarían hidroxiquina por diez días y el seguimiento sería por 14 días, pero ellos decidieron presentar sus resultados después de seis días de tratamiento, por “razones éticas y porque sus primeros resultados eran tan significativos y evidentes”.
- La evolución clínica y los efectos adversos, objetivos secundarios del estudio, no fueron publicados en este artículo. Los autores especificaron que serían presentados en una futura publicación, justificación que tiene poco sentido, ya que debieron presentar ambos resultados a la fecha de escribir el artículo.
- En la sección de estadísticas establecieron que la muestra calculada era de 48 sujetos, 24 por brazo, para que los datos pudieran ser analizados. Sin embargo, publicaron y analizaron sus resultados con 20 sujetos en un brazo y 16 en el otro, por lo que no pueden inferir que sus resultados se pueden extender al universo de estudio (pacientes COVID-19).

El siguiente estudio salió publicado en China un par de días después del estudio francés. En este estudio los autores compararon dos grupos (31 sujetos que recibieron 400 mg de hidroxiquina por 5 días y 31 sujetos que recibieron un tratamiento convencional) que acudieron al

hospital de Renmin de la Universidad de Wuhan con diagnóstico de COVID-19. Los objetivos del estudio fueron de evolución clínica (fiebre, tos, mejoría radiológica pulmonar). Según sus resultados, el uso de hidroxiquina se asoció a una reducción del tiempo de fiebre (Casos vs. controles [promedio(DS)]: 2.2(0.4) vs. 3.2(1.3); $p=0.0008$), reducción del tiempo de tos (Casos vs. controles [promedio(DS)]: 2.0(0.2) vs. 3.1(1.5); $p=0.0016$), progresión a infección severa (Casos vs. controles [promedio(DS)]: 0(0) vs. 4(12.9)) y empeoramiento radiológico del CAT pulmonar (Casos vs. controles [número(%): 2(6.5) vs. 9(29); $p=0.02$). Concluyen que el uso de hidroxiquina promete como tratamiento, pero que se requiere una muestra más grande.

Este estudio, a pesar de estar mejor diseñado, tiene otros problemas metodológicos que siembran duda en sus resultados.

- El registro del protocolo (Chinese Clinical Trial Registry) original mencionaba un tamaño de muestra de 300 sujetos, para ser divididos en tres grupos. Un grupo recibiría 200 mg de hidroxiquina (100 mg cada 12 horas), otro 400 mg (200 mg cada 12 horas) y otro placebo. Estaba diseñado como un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego. Sin embargo, al ejecutar el estudio, la muestra se redujo a 62 sujetos, se eliminó la evaluación de dos dosis y se dejó como un estudio aleatorizado de etiqueta abierta. No hay explicación de por qué se tomó esta decisión ni del cálculo de muestra o análisis estadístico.
- Ambos grupos recibían un tratamiento estándar, diferenciándose solamente en el hecho de que uno recibiría hidroxiquina y otro placebo. Sin embargo, el tratamiento estándar según el estudio incluía oxígeno, agentes antivirales, antibióticos, inmunoglobulinas y, en algunas ocasiones, corticoides. No se especifica cuál antibiótico o antiviral, pero no hay forma de diferenciar si el efecto es gracias a la combinación de otros medicamentos, más considerando que algunos recibieron corticoides, pero no se especifica que sujetos o si la proporción era similar en ambos grupos.
- A pesar de que el estudio reporta una diferencia es-

tadísticamente significativa en cuanto a la mejoría radiológica, no se especifica si los radiólogos estaban anuentes del grupo. De no haber estado ciegos al momento de la evaluación, eso podría introducir un sesgo en los resultados.

- No se menciona ningún resultado de carga viral, a pesar de que el protocolo original lo mencionaba. Debido a esto, no tenemos forma de saber si el tratamiento tiene efecto o no sobre el virus.

Un tercer estudio corrigió algunos de estos problemas y evaluaron la presencia de SARS-CoV-2 (PCR) en hisopados al ingreso y al sexto día, posterior a una aleatorización en dos grupos (400 mg de hidroxycloquina vs. placebo por 5 días). La muestra fue de 30 sujetos (15/15) y ambos grupos recibieron el tratamiento estándar, un problema que ya mencionamos previamente. Al analizar los resultados, el día 7 se encontró que no había diferencias significativas entre ambos grupos al comparar resultados negativos del hisopado nasofaríngeo (Casos vs. controles [número (%]): 13 (86.7) vs. 14 (93.3); $p=0.54$), la evolución clínica (estancia intrahospitalaria, fiebre) o la mejoría radiológica (aunque este solo se evaluó en cinco casos donde se usó hidroxycloquina y en siete de los controles)⁹.

Hay algunos estudios observacionales pequeños¹⁰⁻¹¹ que tampoco han encontrado beneficio alguno con el uso de hidroxycloquina. Uno de los estudios observacionales más grandes publicado incluyó 1446 sujetos admitidos con diagnóstico de COVID-19. De estos se les pudo dar seguimiento a 1376 (811 recibieron hidroxycloquina por 5 días). La conclusión de este análisis fue que el uso de hidroxycloquina no reducía el riesgo de morbilidad compuesta (muerte o necesidad de intubación) [HR: 1.04; 95% IC: 0.81-1.32]¹². No hay estudios sobre el uso de hidroxycloquina como profiláctico y la evidencia sugiere, en este momento, que no hay utilidad en agregar al tratamiento estándar hidroxycloquina. Además, un estudio publicado en Brasil (dosis alta de cloroquina: 600 mg dos veces al día)¹³ y otro realizado en centros de atención de veteranos en los Estados Unidos (hidroxycloquina)¹⁴ sugieren un riesgo elevado de muerte por el uso de hidroxycloquina/cloroquina.

El clavo final en el ataúd de los que guardaban esperanzas en la utilidad de la hidroxycloquina/cloroquina lo enterró la prestigiosa revista *The Lancet*, al publicar los resultados de su análisis que incluyó los registros médicos de 96,032 sujetos (671 hospitales en todo el mundo) comparando el uso de hidroxycloquina, con o sin uso agregado de macrólidos, en la mortalidad intrahospitalaria y en la aparición de complicaciones cardíacas, siempre que el tratamiento se iniciara en las primeras 48 horas después de hecho el diagnóstico y el sujeto no recibiera adicionalmente remdesivir o estuvieran en ventilación mecánica al inicio del tratamiento. Los autores reportan que 14,888 sujetos estaban en el grupo de casos (1,868 recibieron cloroquina, 3,783 recibieron cloroquina con un macrólido, 3,016 recibieron solo hidroxycloquina y 6,221 recibieron hidroxycloquina más un macrólido) y 81,144 en el grupo control. La mortalidad intrahospitalaria fue del 11.1% (10,698 sujetos). Después de controlar por múltiples factores de confusión encontraron que el uso de cualquiera de las combinaciones de fármacos descrita, al compararse con los controles, se asociaba a un incremento en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria [Hidroxycloquina: 18% (HR: 1.33, 95%IC:1.22-1.45); Hidroxycloquina + macrólido: 23.8% (HR: 1.48, 95% IC: 1.37-1.53); Cloroquina: 16.4% (HR: 1.36, 95% IC: 1.22-1.53); Cloroquina + macrólido: 22.2% (HR: 1.37, 95% IC: 1.27-1.47); Controles: 9.3% (HR: 0.44; 95% IC: 0.42-0.45)]. En cuanto al riesgo de arritmias ventriculares de novo, el uso de los medicamentos se asociaba a un riesgo mayor al compararse con los controles [Hidroxycloquina: 6.1% (HR: 2.37, 95%IC:1.93-2.90); Hidroxycloquina + macrólido: 8.1% (HR: 5.11, 95% IC: 4.11-5.98); Cloroquina: 4.3% (HR: 3.56, 95% IC: 2.76-4.60); Cloroquina + macrólido: 6.5% (HR: 4.0, 95% IC: 3.34-4.81); Controles: 0.3% (HR: 0.04; 95% IC: 0.04-0.05)]¹⁵. Estos hallazgos sugieren una ausencia de beneficio y un mayor riesgo de morbilidad con el uso de cualquier combinación de hidroxycloquina/cloroquina, lo que hizo que la OMS procediera, 24 horas después de publicado el artículo, a poner en pausa el enrolamiento de nuevos sujetos en su estudio Solidaridad, que compara varios abordajes para el tratamiento de COVID-19, en el brazo que recibía hidroxycloquina/cloroquina, hasta que la evidencia global, incluyendo la que ya tenían tabulada,

fuera analizada en profundidad. Hay varios estudios prospectivos doble ciego en proceso. Tendremos que esperar los resultados de estos estudios, asumiendo que no sean suspendidos como una medida de precaución, antes de volver a recomendar su uso, fuera de protocolos de investigación.

Remdesivir:

El primero de mayo la FDA anunció la aprobación para uso de emergencia en el tratamiento de COVID-19 del remdesivir. La droga, un antiviral que se probó para el manejo del ébola, sin mucho éxito, generó altas expectativas cuando el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) declaró que el Remdesivir era capaz de acelerar el proceso de recuperación del COVID-19 en un 31% (de 15 días a 11 días; $p < 0.001$), aunque no tenía efecto en la reducción de la mortalidad (8% vs 11.6%; $p = 0.059$).

El remdesivir actúa interfiriendo con la acción de la RNA polimerasa dependiente de RNA viral y evadiendo el proceso de corrección de errores de la exoribonucleasa viral, lo que conlleva a una reducción de la producción viral de RNA¹⁶. Ya hay estudios que demuestran su utilidad en estudios in vitro y en animales¹⁷. En la base de datos de Clinical Trials Gov hay 22 estudios registrados con remdesivir, de los cuales 3 fueron terminados o suspendidos y solo uno está reportado como completado. Los demás están en proceso de reclutamiento o aun no han empezado.

El principal problema que tiene el estudio del NIH es que los datos no están publicados ni están disponibles para evaluación. Los autores prometen presentar los datos en un futuro, sin especificar cuándo o cómo. Otro punto que causa suspicacia es que, unos días antes de hacerse el anuncio, los investigadores cambiaron el objetivo primario del estudio (que incluía muerte) al de "tiempo de mejoría". No es una conducta anti-ética, pero las guías CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), un estándar internacional para la conducción de estudios científicos, aun cuando lo permite, sí indica que debe haber una razón y se debe publicar la misma al hacerlo. Lamentablemente, en el caso del estudio del NIH, el cambio se hizo sin dar una explicación a la fecha.

El primer estudio aleatorizado, controlado, doble ciego publicado comparó 200 mg (IV) el primer día, seguido de 100 mg cada día por 10 días, versus placebo en 236 pacientes (158 remdesivir / 79 placebo) con COVID-19 severo, reclutados en diez hospitales de Wuhan. Los resultados del estudio indican una ausencia de beneficio en el tiempo de mejoría (HR: 1.23; 95% IC: 0.87-1.75) con mayor necesidad de interrumpir el tratamiento por efectos adversos al compararse con el placebo¹⁸. El estudio, a pesar de su adecuado diseño inicial, tratando de conseguir el nivel de evidencia más alto posible, se encontró con un problema insalvable. El protocolo original estaba diseñado para reclutar 453 sujetos, la muestra requerida para demostrar una diferencia de, por lo menos, seis días (HR: 1.40) en la mejoría clínica. Lamentablemente, cuando llegaron al sujeto 237, la situación en Wuhan había mejorado tanto que no tenían más pacientes que reclutar y el estudio se tuvo que detener. Es posible que la falta de efecto sea resultado de un estudio con poco poder, pero a falta de evidencia más robusta, debemos asumir en este momento que el remdesivir no es tan efectivo como se esperaba. La palabra final la puede tener un estudio aleatorizado, controlado, en proceso de reclutamiento, que tiene programado enrolar 6,000 participantes y que comparará dos esquemas de tratamiento con remdesivir vs. placebo para reducir el tiempo de mejoría clínica, tanto en pacientes no asistidos con ventilación mecánica, como en aquellos con cuadros severos que requieran asistencia ventilatoria¹⁹. El estudio está dividido en dos fases. La primera ya terminó (SIMPLE), con 398 sujetos y se expandirá hasta los 6,000 sujetos en la fase 2, que debe terminar a finales de mayo. Los resultados de la primera parte evaluaban dos esquemas de tratamiento (5 y 10 días), encontrando que no había diferencias en cuanto a tiempo de mejoría clínica y efectos adversos²⁰.

Lopinavir/ritonavir:

Esta combinación (mejor conocida como Kaletra) ha sido utilizada en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). El lopinavir es un inhibidor de proteasas y el ritonavir inhibe a la enzima citocromo p450 3A, aumentando la vida media del lopinavir²¹. Existen estudios no aleatorizados in vivo que demostraron la utilidad del lopinavir/ritonavir en reducir el riesgo de hi-

poxia y muerte por otro coronavirus, como el SARS-CoV-2²², por lo que llamó el interés de los investigadores buscando un tratamiento para COVID-19.

Varios estudios observacionales (todos publicados en preprint)²³⁻²⁵ sugieren pocas ventajas con el uso de la combinación en COVID-19 en cuanto a tiempo de detección del virus y uno de ellos (Hu et al) reportó una mayor frecuencia de progresión de la enfermedad y muerte en el grupo de lopinavir/ritonavir. Este hallazgo, sin embargo, debe ser tomado con cuidado, ya que, siendo un observacional, se encontró que los pacientes más severos recibían lopinavir más temprano en el curso de la enfermedad, lo que podría sesgar el resultado en relación a los desenlaces desafortunados. Sin embargo, los pocos estudios aleatorizados, controlados, no dan mejores esperanzas al futuro del lopinavir/ritonavir en el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

Cao et al. evaluó 199 sujetos (100 controles y 99 pacientes que recibieron 400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir dos veces al día por 14 días) COVID-19 positivos y que, a temperatura ambiente, tuvieran una saturación de oxígeno menor del 94% o que su índice presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) fuera menor de 300 mmHg. Los investigadores no encontraron diferencias significativas en relación a las variables estudiadas: (a) tiempo de mejoría clínica (HR: 1.31; 95% IC: 0.95-1.80) y (b) mortalidad a los 28 días (19.2% vs 25%; p=0.32). Tampoco se observaron diferencias en el porcentaje de curación viral, tiempo ingreso-muerte, duración de la necesidad de oxígeno/ventilación mecánica. Además, los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo de lopinavir/ritonavir²⁶. Sin embargo, en términos globales, los eventos adversos se dieron más en el grupo control, debido a una mayor frecuencia de ARDS (acute respiratory distress syndrome) (32% vs. 19%; p=0.01).

El estudio ELACOI (publicado en preprint)²⁷ se realizó en China y evaluó 44 sujetos con COVID-19 confirmado por laboratorio y síntomas respiratorios de leves a moderados. El grupo se dividió en tres brazos (21 sujetos recibieron lopinavir/ritonavir, 16 recibieron otro antiviral llamado

umifenovir y 7, cuidados estándar sin uso de antivirales). No se encontraron diferencias en el tiempo de curación viral (resultados negativos en el hisopado faríngeo) o en los síntomas (fiebre, tos y hallazgos anormales en el CAT pulmonar) a los 7 - 14 días al comparar los tres grupos. Así mismo, tampoco se observó diferencias en el riesgo de deterioro clínico (Lopinavir/ritonavir: 38.1%; umifenovir: 12.5% y tratamiento estándar: 14.3%; p=0.18), aunque si una mayor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales/hepáticos. El estudio presentó el mismo problema del estudio de Wang con el remdesivir. La evolución favorable de la epidemia los limitó en el número de potenciales sujetos (meta original: 125), por lo que el estudio perdió su poder estadístico. Sin embargo, sus resultados desalentadores en cuanto a la eficacia de la combinación son muy similares a los reportados en otros artículos. A la falta de estudios aleatorizados doble ciego que aclaren las dudas presentes, en este momento el uso de estos antivirales no estaría indicado, si no forman parte de un protocolo de investigación.

Ivermectina:

Una droga que sería muy útil, de demostrar efectividad, ya que forma parte del listado de medicamentos esenciales de la OMS, por su efecto anti parasitario. Estudios recientes han demostrado que también tiene actividad antiviral al inhibir ciertas integrasas, proteínas involucradas en el proceso de entrada del virus a la célula. Estudios en cultivos celulares infectados por SARS-CoV-2 reportan una reducción en la cantidad de RNA viral presente en las células del 98% a las 24 horas y una pérdida efectiva del todo el material genético viral en 48 horas²⁸, lo que sugiere un potencial efecto benéfico de su uso en la presencia de COVID-19. Desafortunadamente, otro estudio, que analizó la farmacocinética de la droga, considera que la dosis habitual no puede conseguir los niveles requeridos en el tejido pulmonar necesarios para obtener los resultados descritos en el estudio anterior²⁹. Quedaría pendiente determinar si concentraciones más bajas del medicamento pueden inhibir lo suficiente al SARS-CoV-2 como para tener un resultado clínicamente significativo. Tendremos que esperar un tiempo para tener una respuesta científicamente validada, ya que no hay estudios en seres humanos con ivermectina para el tratamiento de

COVID-19, con excepción de algunos reportes aislados. En este momento hay registrados en Clinical Trials Gov diez estudios con ivermectina, de los cuales solo dos están reclutando pacientes (solo uno de ellos aleatorizado controlado, etiqueta abierta).

Tratamientos inmunes:

Todos los tratamientos anteriores se enfocan en mecanismos diseñados para bloquear la acción del virus o impedir su entrada en la célula. Este grupo de opciones terapéuticas buscan el mismo resultado, pero por medio del sistema inmune. Hay dos tratamientos en evaluación que merecen ser mencionados.

a. Tocilizumab:

Es un anticuerpo monoclonal recombinado dirigido contra el receptor de la interleucina 6 (IL6). Su uso en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea es conocido, pero ¿qué papel podría tener en el manejo de una infección viral como el COVID-19? La explicación radica en el hecho de que estudios tratando de entender la fisiopatología de la enfermedad han encontrado que, en la presencia de un síndrome respiratorio agudo severo, se da una marcada liberación de interleucinas pro inflamatorias, que incluyen el factor de necrosis tumoral α , la interleucina 12 y la interleucina 6. Este proceso se conoce como tormenta de citoquinas y su desarrollo acelera la progresión y severidad de la enfermedad³⁰.

Varias descripciones de casos³¹ y estudios observacionales³²⁻³⁴ han reportado beneficios con el uso del tocilizumab, pero no hay estudios aleatorizados, controlados. En Clinical Trials Gov hay 44 estudios registrados, 30 en proceso de reclutamiento, de los cuales 24 son de intervención, pero solo dos son de diseño doble ciego.

b. Suero/Plasma convaleciente:

Es uno de los tratamientos más prometedores, ya que involucra la transfusión de anticuerpos de alguien que ya se ha recuperado de la enfermedad (inmunización pasiva), una terapia que forma parte del arsenal médico desde hace años. En este caso, inmunoglobulinas IgG e IgM contra

el SARS-Cov-2. Hay evidencia de su utilidad contra otros coronavirus, como durante la epidemia de SARS, donde su uso en los primeros 14 días se asociaba a una mejoría clínicamente significativa en comparación con el tratamiento estándar (58.3% vs 15.6%; $P < 0.001$)³⁵. En este momento hay registrados en Clinical Trials Gov 64 estudios, de los cuales 30 ya están en proceso de reclutamiento.

Estudios observacionales describen muy buenos resultados con el uso del suero convaleciente³⁶⁻³⁷, pero hay que recordar que no hay estudios aleatorizados específicamente dirigidos al tratamiento del COVID-19. El uso del suero convaleciente se está volviendo con rapidez en una alternativa esperanzadora, sin tener todavía evidencia de su utilidad. Los primeros estudios están programados para terminar a finales de mayo, así que esperemos tener una respuesta pronto.

Hay muchas otras terapias en estudio, que van desde medicamentos noveles a suplementos naturales. A medida que vayan saliendo nuevos resultados, estas opciones tomarán mayor o menor predominio en el listado de opciones de manejo del COVID-19. En esta revisión solo quise circunscribirme a las más estudiadas o mencionadas, para darles una perspectiva desde el punto de vista de los estudios de investigación. Muchas de estas opciones son barajeadas como panaceas, generando discusiones éticas sobre su utilidad, al punto que personas sin conocimientos científicos abogan por su uso indiscriminado. Eso sin tomar en cuenta, como dice un editorial reciente, que “el enorme basurero de investigaciones no es nuevo, pero sí se ha visto exacerbado por el deseo acelerado de investigar, impulsado por la pandemia”³⁸. Es trabajo del personal de salud orientar a la población sobre los verdaderos beneficios y riesgos de estos medicamentos, en particular en estos tiempos donde las noticias corren más rápido que los hechos y las autoridades toman conductas en base a resultados de estudios mal diseñados, con muestras minúsculas y conclusiones rebatibles, en un desesperado intento de no ser vistos como incapaces, a pesar de estar en una situación que nos sobrepasa y para la cual no estábamos preparados.

Referencias

1. Zhou, P., Yang, X., Wang, X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020; 579:270–273.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020; 395(10223): 497-506.
3. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 22 (Report). World Health Organization. 11 February 2020. hdl:10665/330991.
4. Hinton DM. Food and Drug Administration. FDA Emergency use authorization (EUA) of chloroquine and hydroxychloroquine. 28 Mar 2020.
5. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y et al. Antimalarial drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res*. 2013 Feb;23(2):300-2.
6. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST: Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005 Aug 22;2:69.
7. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 2020;105949.
8. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
9. Chen J, Liu D1, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 May 25;49(2):215-219.
10. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*, 2020. pii: S0399-077X(20)30085-8.
11. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1844.
12. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. May 7, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410.
13. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857.
14. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* 2020.04.16.20065920; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>.
15. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. Published online May 22, 2020; pp:1-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
16. Scavone C, Brusco S, Bertini M, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br J Pharmacol*. 2020; Published online 2020 Apr 24]. doi:10.1111/bph.15072.
17. Amiriana ES, Levy JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health*, June 2020; 9(100128):1-6.
18. 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, multi-centre trial, May 2020; 395(10236): 1569-1578.
19. ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier NCT04292899, Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19); May 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>.

20. Gilead Sciences. (2020) Gilead Announces Results From Phase 3 Trial of Investigational Antiviral Remdesivir in Patients With Severe COVID-19 [Press release]. 29 April. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>.
21. AbbVie. Kaletra Prescribing Information 2020 [Available from: www.rxabbvie.com/pdf/kaletratabpi.pdf accessed 03 April 2020].
22. Cai Q, Huang D, Ou P, et al. COVID-19 in a Designated Infectious Diseases Hospital Outside Hubei Province, China medRxiv 2020 doi: 10.1101/2020.02.17.20024018.
23. Yan D, Liu X, Zhu Y, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. 2020 doi: 10.1101/2020.03.22.20040832.
24. Hu L, Chen S, Fu Y, et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Patients in Wuhan, China. medRxiv 2020 doi: 10.1101/2020.03.25.20037721.
25. 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. *The Lancet* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
26. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-1799.
27. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). medRxiv 2020 doi: 10.1101/2020.03.19.20038984.
28. Caly L, Drucea JL, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, June 2020; 178(104787): 1-4.
29. Momekov G, Moekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view. medRxiv 2020.04.11.20061804; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061804>.
30. Y Li, M Chen, H Cao, Y Zhu, J Zheng, H Zhou. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes Infect*, 2013; 15:88–95.
31. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommerehne F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report, *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>.
32. Cao, X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 20, 269–270 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>.
33. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;1–5.
34. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab, Apr 2020. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Apr 2020, 202005615; DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
35. Cheng Y, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44–46.
36. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582–1589. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
37. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu Y, Qu J et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Apr 2020, 117 (17) 9490-9496; DOI: 10.1073/pnas.2004168117.
38. Glasziou P, Sanders S, Hoffman T. Waste in covid-19 research. *BMJ* 2020; 369:1847.