

# Insuficiencia respiratoria severa en neumonía por coronavirus (COVID-19). A propósito de un caso y revisión de algunos aspectos terapéuticos

Dr. Asdrúbal González. Médico Internista-Intensivista  
Profesor asociado Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado  
Barquisimeto, Venezuela

---

## INTRODUCCIÓN:

La pandemia de coronavirus (Covid-19), mantiene su repunte, no habiendo alcanzado el acmé de la curva en muchos países, esperando incluso una segunda oleada, como se ha pronosticado en algunos portales de internet, debido a que la inmunidad adquirida por los pacientes que han sufrido esta enfermedad no parece ser permanente e incluso no se ha determinado por cuanto tiempo protege a los que la han sufrido<sup>1 2</sup>. Ya se han reportados algunos casos de reinfección, aunque la epidemióloga de la OMS, **Maria Van Kerkhove**, ha dicho que son casos irrelevantes, pero también admite que la epidemia lleva solo 8 meses, y que aun no se conoce con claridad cuanto dura la inmunidad. (Rueda de prensa en Europa-Madrid 7 Septiembre-2020).

En Venezuela, por datos tomados del Portal Patria, aparentemente autenticados por la OMS, y actualizados para el 7 de Septiembre, se han confirmados 53.289 casos, habiéndose recuperados 42.006 con un total de muertes de 428, lo que representa una mortalidad del 0,8%, la cual está muy por debajo de la reportada globalmente en el mundo del 3,27%.

La siguiente presentación está referida a un paciente con COVID-19 que evolucionó tórpidamente hasta su fallecimiento, haciendo consideraciones sobre su manejo terapéutico así como de las complicaciones que presentó. Igualmente se exponen algunas revisiones sobre la terapéutica actual de esta enfermedad.

## EPIDEMIOLOGIA

En relación al comportamiento epidemiológico de la infección por coronavirus (COVID-19), se ha observado que el período de incubación ( tiempo transcurrido desde la exposición hasta la aparición de los síntomas es de aproximadamente 5 (2-7)días.<sup>3 4</sup>. Aproximadamente el 97.5% de los pacientes desarrollan los síntomas dentro de los 11.5 días desde que ocurre la infección<sup>4</sup>. La media de edad, en la mayoría de las cohortes estudiadas, varió entre 47 y 73 años, con una mayor incidencia en hombres (60%).

En cuanto a los síntomas, en una casuística presentada en China (44.672 pacientes), el 81% tuvo manifestaciones sintomáticas leves, 14% tuvieron síntomas severos y 5% se comportaron como

---

<sup>1</sup> Curr Protoc Microbiol 2020; 57(1): e100.

<sup>2</sup> Nat Med 2020 June 18 (Epub ahead of print).

<sup>3</sup> Ann Intern Med. 2020;172(9):577-582

<sup>4</sup> N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720.

pacientes críticos, definidos con insuficiencia respiratoria, shock séptico y falla de múltiples órganos<sup>5</sup>. Entre el 60 al 90% de los pacientes hospitalizados tenían comorbilidades, siendo las más comunes: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades renales crónicas, enfermedades malignas y enfermedades hepáticas crónicas<sup>6 7</sup>. Los síntomas más comunes en pacientes hospitalizados son: fiebre (hasta 90% de los pacientes), tos seca (60 a 86%), respiración corta (53-80%), fatiga (38%), náuseas/vómitos o diarrea (15%-39%). Mialgias (15%-44%)<sup>4 8 9</sup>. Los pacientes pueden presentar síntomas aislados como gastrointestinales<sup>10</sup>, además se han reportados trastornos olfatorios y gustativos (anosmia y ageusia)<sup>11 12</sup>.

Las complicaciones en los pacientes con COVID-19 incluyen trastornos cardíacos, cerebrales, pulmonares, hepáticos, renales y del sistema de coagulación<sup>13</sup>. Enfermedad cerebrovascular aguda y encefalitis se ha observado en enfermedad severa, describiéndose en un 8% de los pacientes<sup>14 15</sup>. Trombosis arterial y venosa ocurre en un 10% a 25% de los pacientes hospitalizados con COVID-19<sup>16 17</sup>. En cuidados intensivos la trombosis arterial y venosa puede ocurrir en 31% a 59% de los pacientes<sup>17</sup>.

De los pacientes hospitalizados con COVID-19, entre un 17% a un 35% requieren cuidados intensivos, básicamente por insuficiencia respiratoria severa. De estos pacientes, 29% a 91%, requieren ventilación mecánica invasiva<sup>18 19 20</sup>. Además de la insuficiencia respiratoria, los pacientes hospitalizados pueden desarrollar lesión renal aguda, disfunción hepática, trastornos de coagulación y shock séptico.<sup>21 22 23 24</sup>.

## PRESENTACION DEL CASO CLINICO

Paciente masculino de 91 años de edad con antecedentes de cardiopatía isquémica crónica, (revascularizado hacia 10 años, e hipertenso conocido) aunque asintomático según familiar y quien presentó enfermedad actual desde hacia 10 días antes de ingreso a la clínica caracterizada por disnea de reposo y tos con espectoración, no precisan ganchos febriles. Fue evaluado por médico cardiólogo quien lo atendió en su domicilio e interpretó el caso como de origen cardiovascular (insuficiencia cardíaca), recibiendo tratamiento ambulatorio. En virtud de la poca mejoría, habiéndose

---

<sup>5</sup> *BMJ*. 2020;369:m1985

<sup>6</sup> *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-464.

<sup>7</sup> *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581.

<sup>8</sup> *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667-678.

<sup>9</sup> *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.

<sup>10</sup> *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667-678.

<sup>11</sup> *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251-2261.

<sup>12</sup> *JAMA*. 2020;323(20):2089-2209.

<sup>13</sup> *Am J Emerg Med*. Published online April 18, 2020.

<sup>14</sup> *JAMA Neurol*. 2020;77(6):1-9.

<sup>15</sup> *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-2270.

<sup>16</sup> *Thromb Res*. 2020;191:145-147.

<sup>17</sup> *J Thromb Haemost*. Published online May 5, 2020

<sup>18</sup> *BMJ*. 2020;369:m1985.

<sup>19</sup> *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581.

<sup>20</sup> *JAMA*. 2020;323(21):2195-2198

<sup>21</sup> *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667-678.

<sup>22</sup> *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440.

<sup>23</sup> *Crit Care*. 2020;24(1):346.

<sup>24</sup> *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. doi

acentuado los síntomas en los últimos días y agregándose cianosis distal, es traído a la emergencia de la clínica donde se decide su ingreso.

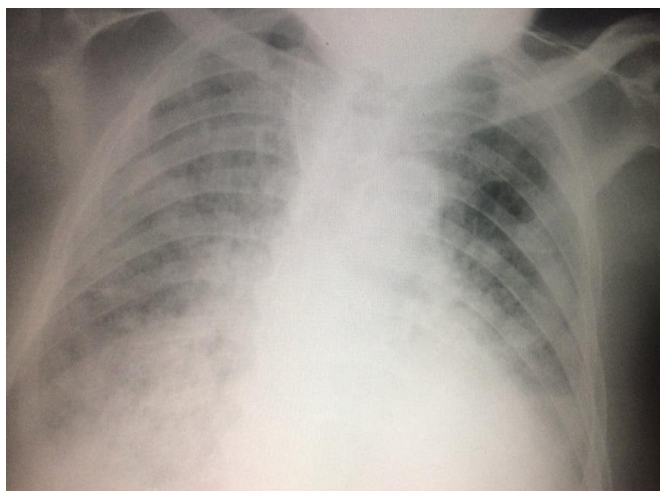
Al examen físico de ingreso se encontró al paciente disneico, hipoxémico según oximetría de pulso (sat O<sub>2</sub> = 50%), cianosis distal y trastornos del sensorio dado por cierta desconexión en tiempo, espacio y persona. Aparte de la disnea, a la auscultación cardiopulmonar no se encontraron hallazgos de importancia. Las cifras de creatinina estuvieron elevadas desde su ingreso, la gasometría mostró una acidosis metabólica con hipoxemia (ver cuadro N° 1). El paciente ingresa a la unidad de cuidados intensivos donde se decide colocarlo en ventilación mecánica no invasiva (Bipap) el cual toleró bien, incrementándose notablemente la Sat O<sub>2</sub> a la oximetría de pulso. La gasometría mostró una Po<sub>2</sub> de 198 mm Hg.

El día siguiente al ingreso, debido a poca tolerancia del Bipap, y a la hipoxemia persistente con oxígeno suplementario con máscara facial, se decide intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica. Se realiza Rx. de tórax que muestra un infiltrado alveolar bilateral compatible con proceso neumónico bilateral. Ver Fig. N°. 1. Con estos hallazgos se sospecha el Dx de neumonía por coronavirus (COVID-19). Se realizó prueba rápida (PDR) que resultó positiva para IgG. Se envió muestra para realizar PCR y aún se espera el resultado.

Al cuarto día del ingreso, el paciente se encuentra en ventilación mecánica con el siguiente modo: SIMV-PC+PS, con PS de 16 cm H<sub>2</sub>O, Fr = 12 X', FIO<sub>2</sub> = 50%, mostrando una PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> = 278 mm Hg., la Presión pico (Pp) = 16 cm H<sub>2</sub>O, aunque cuando se asistía podía llegar a 25 cm H<sub>2</sub>O.

<b>Cuadro N° 1. Laboratorio de ingreso.</b>	
Hb	10.7 grs%
Hto	34 %
GB	19.900 x mm <sup>3</sup>
Neut.	92 %
Linf.	8 %
Plaquetas	170.000 x mm <sup>3</sup>
Urea	138 mgs%
Glicemia	92 mgs%
Creatinina	2.7 mgs%
Ph	7.43
Pco <sub>2</sub>	29.3 mm Hg
Po <sub>2</sub>	59 mm Hg
HCO <sub>3</sub>	19.6 mm Hg

*Fig. N° 1. Rx de Tórax que muestra infiltrado alveolar bilateral extenso.*

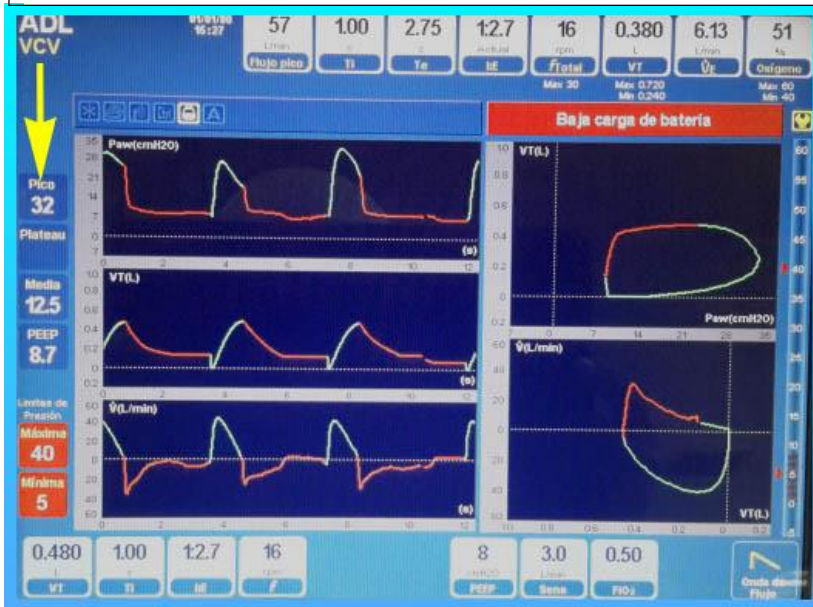


Presión plateau (Plat) = 9 cm H<sub>2</sub>O, la Sat de O<sub>2</sub> por capnografía estuvo en 99%. Para el 5to día del ingreso estaba recibiendo como antibióticos Linezolid y Meropenem, de igual manera se agregó al esquema terapéutico Remdesivir y Caspofungina, también recibió Dexametasona. Los glóbulos blancos se mantenían altos con tendencia a elevarse progresivamente. Llamó la atención que los linfocitos siempre estuvieron con valores muy bajos. En el curso de la hospitalización se detecta una fibrilación auricular paroxística que ameritó el uso de B-bloqueantes para controlar respuesta ventricular. Se agregó anticoagulación al esquema terapéutico, que consistió en Heparina de bajo peso molecular (HBPM), 60 mgs subcutáneo cada 12 horas.

En virtud a que se desacoplaba al ventilador con el patrón SIMV y era difícil evaluar la presión de la vía aérea, se decidió cambiar a un modo controlado por volumen manteniendo la ventilación protectora (Volumen corriente 6 cc/Kp), Presión meseta < de 30 cm H<sub>2</sub>O., PEEP de 8 cm H<sub>2</sub>O (Ver Fig. N° 2) y administrando sedación de manera intermitente.

Debido a que el paciente comenzó a presentar episodios de hipotensión se comenzó a administrar Norepinefrina en infusión a dosis respuesta. Las gasometrías practicadas posterior a la ventilación mecánica siempre mostraron una PO<sub>2</sub> por encima de los 100 mm Hg.

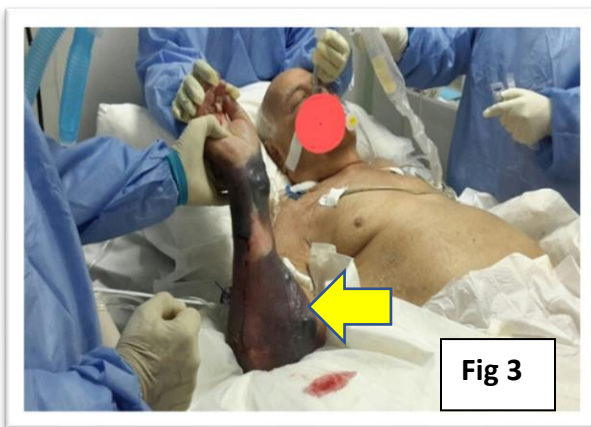
**Ilustración 1 Pantalla del ventilador que muestra la presión pico (flecha amarilla de 32 cm H<sub>2</sub>O)**



Hacia el segundo día del ingreso, se comenzó a observar áreas de equimosis en ambos miembros superiores, así como en los pulpejos de los dedos de miembros inferiores. Esto se acentuó progresivamente hasta presentar grandes flictenas en ambos antebrazos por lo cual hubo necesidad de debridar dichas áreas extrayéndose un contenido hemático abundante. (Ver Fig. N° 3 y 4).

La evolución del paciente continuó siendo tórpida, disminuyendo progresivamente la diuresis, no obstante la infusión de

Furosemida con agregado de albúmina. Cinco días después del ingreso, presenta episodios de bradi-taquiarritmia, haciendo finalmente asistolia que no responde a medidas de RCP, por lo cual fallece.



**Fig 3**



**Fig 4**

**Fig. 3 y 4 que muestran las extensas áreas de equimosis y flictenas en el miembro superior derecho**

## Discusión

Como se comentó en los párrafos anteriores, la mortalidad de los pacientes con COVID-19 está muy relacionada con la edad y con las comorbilidades existentes. Se estima que la mortalidad de los pacientes hospitalizados está entre un 15% a 20%, requiriendo UCI un 40% de estos pacientes intrahospitalarios. Esta mortalidad hospitalaria varía a menos de 5% en pacientes menores de 40 años hasta un 35% en los que están entre 70 a 79 años y más de un 60% en pacientes mayores de 80 a 89 años.<sup>25</sup>

En las condiciones expuestas, el paciente descrito en esta presentación siempre estuvo metido dentro del grupo de alta mortalidad, no obstante las medidas terapéuticas que se tomaron. En este aspecto es interesante destacar que no parece existir un tratamiento realmente eficaz contra el COVID-19, pues la abundante literatura destacando las bondades de algunos medicamentos solo reportan ventajas estadísticas marginales y en otros casos, las ventajas iniciales no fueron tales en las subsiguientes investigaciones.

De los medicamentos más prometedores reportados se tiene el **REMDESIVIR**, un potente antiviral inhibidor de la polimerasa de ARN. Se reportó un estudio en 397 pacientes que recibieron el medicamento, un grupo por 5 días y otro por 10 días, evaluando la evolución clínica en una escala de 7 puntos. Los resultados no mostraron diferencias significativas en cualquiera de los dos esquemas. No hubo grupo control y no se reportaron resultados sobre mortalidad.<sup>26</sup> J.H Biegel et al reportaron un convincente trabajo randomizado doble ciego usando REMDESIVIR por 10 días. Los resultados se consideran relativamente modestos, puesto que el tiempo de recuperación clínica fue de 11 días en los que recibieron REMDESIVIR y 15 en los que recibieron placebo. Hubo una tendencia a disminuir la mortalidad en los que recibieron el medicamento (7.1 %) que en los que recibieron placebo (11.9%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. El tiempo de recuperación entre los pacientes con enfermedad de moderada a severa fue similar (5 días). Tampoco REMDESIVIR pareció mejorar el pronóstico en los pacientes que requirieron ventilación mecánica o Membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). En general el resultado de este estudio sugiere que el momento en que se inicie el tratamiento con REMDESIVIR así como las comorbilidades que tenga subyacentes tienen una decisiva importancia en los resultados finales. De igual manera, el diseño tipo PLATFORM DESIGN, que permitía el uso de otras terapias, pudieron tener un efecto adicional no evaluado en el estudio.

Quizás el trabajo más importante, y el cual ha servido de punto de apoyo para enalbolir la utilidad del REMDESIVIR, es el reportado por J.H Biegel et al, en 1062 pacientes randomizados para ser tratados con este medicamento o con placebo. Los resultados mostraron un tiempo medio de recuperación de 10 días con REMDESIVIR y 15 días con placebo, lo cual fue estadísticamente significativo, pero llama la atención que la mortalidad, estimada por Kaplan-Meier, fue de 6.7% con REMDESIVIR y 11.9% con placebo, en el día 15 y 11.4% con REMDESIVIR y 15.2% con placebo en el día 29, pero no fue estadísticamente significativo (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.52-1.03). La conclusión del trabajo es que el REMDESIVIR fue superior al placebo en acortar el tiempo de recuperación en pacientes hospitalizados con evidencias de infección del tracto respiratorio.<sup>27</sup> Recientemente, la OMS publicó lo que se conoce como "Repurposed antiviral drugs for COVID-19-Interim WHO SOLIDARITY trial results", que son los resultados de diferentes trabajos en unos 30 países, en el cual se evaluaron

---

<sup>25</sup> JAMA. 2020;323(20):2052-2059.

<sup>26</sup> N Engl J Med. Published online May 27, 2020

<sup>27</sup> N Engl J Med. 2020 Oct 8;NEJMoa2007764

varias drogas, entre ellas el REMDESIVIR, y la conclusión del mismo es que ninguna de las drogas evaluadas redujo la mortalidad en pacientes no ventilados mecánicamente o en cualquier otro subgrupo considerado, ni tampoco en el inicio de la ventilación o la duración de la hospitalización<sup>28</sup>

La combinación de **Lopinavir-Ritonavir**, dos antivirales, en un estudio de 199 pacientes con enfermedad severa (COVID-19), no se encontró diferencias cuando se comparó con el tratamiento standard (oxígeno suplementario, ventilación no invasiva o invasiva, uso de antibióticos, agentes vasopresores, soporte dialítico renal y ECMO)..<sup>29</sup>. Igualmente se hace referencia al estudio Repurposed ya referido sobre esta combinación <sup>28</sup>.

Los estudios han demostrado que en la patogénesis del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-siglas en Ingles), ocurre lo que se conoce como TORMENTA DE CITOKINAS, que conlleva a la liberación de una considerable cantidad de citokinas proinflamatorias que incluyen: interleukina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-2, <sup>30</sup>. En el caso del MERS-CoV (Meddle East respiratory síndrome), las citokinas IL-6,IL1B y IL-8 están considerablemente altas, incluso se demostró una retardada respuesta que inducía la liberación de interleukinas<sup>31</sup>. En el caso del COVID-19, se han demostrado altos niveles de de IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, Factor estimulante de colonia de granulocitos, proteína inductora de interferón gamma( IFN- $\gamma$ ), proteína quimioattractora de monocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$  y TNF- $\alpha$ , todas ellas conforman el ambiente conocido como TORMENTA DE CITOKINAS <sup>32 33</sup>, lo que se relaciona con la severidad y pronóstico de dichos pacientes.

Algunos estudios han encontrado, en el caso de COVID-19, un perfil de incremento de IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y de IFN- $\gamma$  en los casos severos<sup>34</sup>. De este modo se le ha atribuido tanto a la IL-6 como al GM-CSF un papel crucial en la tormenta de citokinas con el daño concomitante de las estructuras pulmonares de intercambio gaseoso. La inactivación o interferencia de la acción de estas interleukinas podría tener un papel en el manejo terapéutico del SARS-COV-2.

Con el **Tocilizumab**, un antagonista de los receptores de IL-6, que se usa en la artritis reumatoidea<sup>35</sup>, se llevó a cabo un trabajo en 21 pacientes con COVID-19 con criterios de severidad, administrándose endovenoso en única dosis de hasta 800 mgs a pasar en una hora. Como dato importante, dentro del tratamiento estándar, recibieron Lopinavir/Ritonavir, esteroides, IFN- $\alpha$  y Ribavirin. Los resultados mostraron mejoría en todos los parámetros medidos: mejoría en la oxigenación, en las opacidades radiológicas, cuenta y fórmula blanca. Todos los pacientes fueron dados de alta en promedio 15 días después de haber sido dados el tocilizumab. El hecho de no ser un trabajo controlado randomizado, sin grupo control, le restó mucho valor a los hallazgos, aparte del uso de otros antivirales que evidentemente pueden enmascarar las ventajas del medicamento. En un meta-análisis publicado en International Journal of Antimicrobial Agents se concluye que basado en la baja calidad de la evidencia de los estudios publicados sobre la efectividad del Tocilizumab, no se puede afirmar que este medicamento sea beneficioso en los pacientes con COVID-19. El momento más apropiado para administrarlo, la dosis y el régimen de administración y el riesgo de efectos adversos,

---

<sup>28</sup> doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>

<sup>29</sup> N Engl J Med 2020; 382:1787-1799

<sup>30</sup> . Microbes Infect. 15, 88–95 (2013).

<sup>31</sup>J. Gen. Virol. 94, 2679–2690 (2013).

<sup>32</sup> Lancet 395, 507–513 (2020)

<sup>33</sup> Lancet 395, 497–506 (2020).

<sup>34</sup> Natl. Sci. Rev., nwa041 (2020).

<sup>35</sup> Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 26, 157–165 (2012)

permanecen sin respuesta.<sup>36</sup> En una reciente publicación de J.H. Stone et al, se estudiaron 243 pacientes con SARS-CoV-2 que cursaban con al menos uno de estos signos: Fiebre, infiltrados pulmonares o necesidad de oxígeno suplementario. Fueron randomizados a recibir tratamiento convencional (definido como standard) más una única dosis de tocilizumab (8 mgs/kg) o placebo. La conclusión del trabajo fue que el tocilizumab no fue efectivo en prevenir la intubación o la muerte en pacientes hospitalizados moderadamente enfermos con Covid-19, aunque se dejó un ventana abierta de que podría extraerse algún beneficio debido a que los intervalos de confianza fueron muy amplios.<sup>37</sup>

Como hecho anecdótico, en el paciente reportado en esta presentación se planteó, en algún momento, el uso de tocilizumab, en virtud de la no mejoría, pero se acordó no iniciar esta acción terapéutica ante la poca evidencia de su efectividad.

Las propuestas terapéuticas para el manejo de la infección por COVID-19 deben tratarse con cautela, a pesar de que en las redes sociales, todos los días surgen propuestas tenidas como válidas, de trabajos de investigación de poca validez científica. Muchas de las propuestas provenientes de grupos de investigación con solidez científica, derivan sus resultados de experimentos en animales, o de experiencias con otros virus similares o no al SARS-Cov-2. La **Cloroquina y la Hidroxicloroquina**, se han sugerido como dos medicamentos con potencial efecto terapéutico para el COVID-19. Es conocido su efecto in vitro contra una gran cantidad de virus por diferentes mecanismos, entre ellos afectan la glicosilación de la enzima-2 convertidora de la angiotensina (ACE-2)<sup>38 39</sup>. La respuesta clínica en numerosos estudios en animales sobre enfermedades virales ha sido variable como en virus influenza (H1N1)<sup>40</sup> y Zika<sup>41</sup>. En células infectadas por virus de Epstein-Barr la cloroquina aumentó su replicación<sup>42</sup>. En infección viral por Chikungunya, la cloroquina fue activa en el laboratorio (in vitro), pero empeoró el curso de la infección en monos<sup>43</sup>. En humanos, la cloroquina falló en acortar la enfermedad, a pesar de que inhibe la replicación viral en cultivos celulares<sup>44</sup>, tampoco previno la influenza en un estudio randomizado<sup>45</sup>. Es probable que esta disparidad entre el laboratorio y los experimentos clínicos se deba a la farmacocinética tan compleja de las 4-aminoquinolonas<sup>46</sup>, lo que hace difícil extrapolar concentraciones en cultivos a dosis en humanos<sup>47</sup>.

En un trabajo publicado por A.B Calvacanti et al, en 667 pacientes, un grupo recibió cuidados standard, otro grupo cuidado standard mas Hidroxicloroquina y un tercer grupo recibió cuidado standard mas azitromicina. El objetivo primario fue la situación clínica a los 15 días utilizando una escala ordinal de 7 niveles. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mejoría se refiere en ninguno de los tres grupos<sup>48</sup>. En otro trabajo de Wei Tang et al, en 150 pacientes con enfermedad Covid-19 confirmada, donde se evaluó la efectividad de la Hidroxicloroquina comparada con el tratamiento standard para provocar la negatividad en seroconversión a los 28 días de tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los efectos adversos

---

<sup>36</sup> International Journal of Antimicrobial Agents 56 (2020) 106103

<sup>37</sup> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>

<sup>38</sup> *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:483-92.

<sup>39</sup> *Virology* 2005;2:69. 10.1186/1743-422X-2-69 16115318

<sup>40</sup> *Cell Res* 2013;23:300-2. 10.1038/cr.2012.165 23208422

<sup>41</sup> *Sci Rep* 2017;7:15771. 10.1038/s41598-017-15467-6 29150641

<sup>42</sup> *PLoS Pathog* 2017;13:e1006249. 10.1371/journal.ppat.1006249 28249048

<sup>43</sup> *Viruses* 2018;10:268. 10.3390/v10050268 29772762

<sup>44</sup> *J Interferon Cytokine Res* 2015;35:143-56. 10.1089/jir.2014.0038 25321315

<sup>45</sup> *Lancet Infect Dis* 2011;11:677-83. 10.1016/S1473-3099(11)70065-2 21550310

<sup>46</sup> *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:471-9.

<sup>47</sup> *Cell Biochem Funct* 2016;34:191-6. 10.1002/cbf.3182 27001679

<sup>48</sup> *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014

fueron mayores en el grupo de hidroxiclороquina.<sup>49</sup> El estudio Frances donde se evaluó la efectividad de la hidroxiclороquina por vía oral con o sin azitromicina en prevenir la muerte o acelerar el alta hospitalaria, y donde se tomaron 4.642 pacientes en 39 hospitales franceses, no se encontraron evidencias de eficacia con el uso de hidroxiclороquina o en combinación con azitromicina en la mortalidad a los 28 días. Más bien se encontró un aumento del riesgo de muerte asociada al uso de hidroxiclороquina con azitromicina, pero no con hidroxiclороquina sola, pero si se observó un significativo aumento de altas hospitalarias en pacientes tratados con hidroxiclороquina.

En conclusión, las evidencias que existen sobre la efectividad de la hidroxiclороquina en el tratamiento del Covid-19 son escasas y sobre todo provienen de estudios no controlados, randomizados, agregándole a ello los posible efectos adversos del medicamentos ya conocidos.

## Anticoagulación en el paciente con COVID-19

Desde hace tiempo se conoce que los procesos infecciosos en el paciente crítico activan diferentes mecanismos sistémicos de coagulación y respuestas inflamatorias, que aunque son mecanismo de defensa contra la agresión, pueden conducir a trastornos hemorrágicos o trombóticos que incluso pueden conducir a una coagulación intravascular diseminada. En el caos del COVID-19 los fenómenos coagulopáticos están plenamente establecidos, resultando en altas tasas de trombosis como trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y trombosis de la microvasculatura<sup>50 51 52</sup>.

Surge entonces la pregunta de que tipo de pacientes se deben administrar anticoagulantes de manera profiláctica o bien anticoagulación completa. En una interesante revisión al respecto, se toma en consideración el trabajo publicado por Flacyk et al<sup>53</sup> adonde se comparan los diferentes guidelines publicados hasta el momento en relación al manejo de los trastornos coagulopáticos y trombóticos en pacientes con COVID-19. **Como resumen se observa que ninguna de las sociedades que han publicados estos guidelines recomiendan anticoagulación profiláctica para prevenir complicaciones trombóticas.** Solo la Anticoagulation Forum<sup>54</sup> propone aumentar la intensidad de la anticoagulación en pacientes *críticamente enfermos* (enoxaparina 40 mgs dos veces al día o heparina 750 Uds/dosis tres veces al día), pero recomiendan solo dosis standard de profilaxia para todos los otros pacientes hospitalizados no críticos.

En general, la anticoagulación completa no se recomienda, excepto donde existan evidencias de eventos tromboembólicos o alta sospecha del mismo si los medios de imágenes no son posibles obtenerlos. La American Society of Hematology (ASH) recomienda anticoagulación terapéutica solo si hay una indicación bien documentada como trombosis venosa profunda (TVP), fibrilación auricular o una válvula mecánica.

En el caso del paciente en esta presentación del caso clínico, se pudo observar un fenómeno hemorrágico extenso en los miembros superiores lo cual es difícil establecer si fue causa de la enfermedad o fue promovido por la anticoagulación que se indicó formalmente por la fibrilación auricular. **En todo caso, basado en la revisión anterior, con las mejores evidencias consideradas, solo se justifica profilaxia antitrombótica en pacientes no críticos. En pacientes**

---

<sup>49</sup> BMJ 2020;369:m1849 | doi: 10.1136/bmj.m1849

<sup>50</sup> Eur Heart J. 2020;41(19):1858.

<sup>51</sup> Thromb Res. 2020;191:36–7.

<sup>52</sup> N Engl J Med. 2020;382(17):e38.

<sup>53</sup> Flacyk et al. Critical Care (2020) 24:559. doi.org/10.1186/s13054-020-03273-y

<sup>54</sup> J Thromb Thrombolysis. 2020;50(1):72–81.



**críticos y particularmente con síndrome de distrés respiratorio, la anticoagulación completa puede estar justificada.** Es evidente que si existen eventos trombóticos establecidos o indicaciones formales como fibrilación auricular, valvular mecánicas, la anticoagulación completa estaría indicada.

## Esteroides en el paciente con covid-19

El uso de esteroides siempre ha sido controversial en el paciente crítico<sup>55 56</sup>. Desde hace tiempo se conoce que los esteroides causan algunos efectos en el organismo relacionados con los mecanismos defensivos, por ejemplo: suprime la respuesta inflamatoria tanto crónica como aguda<sup>57</sup>, alteran la respuesta inmunológica, particularmente suprime la hipersensibilidad tardía<sup>58</sup>, interfieren con la normal fagocitosis celular<sup>59</sup> e interfieren con la cicatrización de heridas. Estas razones podrían tener un suficiente peso, para evitar el uso de esteroides en los procesos infecciosos, particularmente en los sistémicos como sepsis donde los mecanismos defensivos revisten crucial importancia en la recuperación del paciente, sin embargo el uso de esteroides continúa rondando en los pacientes críticos, dado que en situaciones de respuesta inflamatoria sistémica de cualquier etiología se sabe que los mecanismos proinflamatorios se desbordan por una agresiva acción de todos los mediadores que se liberan en estas condiciones promovidos por la vasta actividad celular que activan todos estos mecanismos.

En el caso del COVID-19, y particularmente en los pacientes que desarrollan una severa respuesta inflamatoria, los esteroides pudieran posicionarse como una alternativa para reducir esta severa respuesta mejorando así la morbimortalidad de este síndrome. Quizás el trabajo más llamativo que surgió recientemente en el curso de la pandemia con el uso de esteroides fue el RECOVERY TRIAL, en el cual se utilizó un tipo de protocolo conocido como PLATFORM TRIAL<sup>60</sup>. En este ensayo se tomaron pacientes con COVID-19 en el Reino Unido para valorar la eficacia de diferentes tipos de tratamientos utilizando un solo punto a evaluar: mortalidad dentro de los 28 días después de la randomización. Se incluyeron 11.303 pacientes asignados a uno de 4 tratamientos posibles (Dexametasona, Hidroxicloroquina, Lopinavir/Ritonavir o azitromicina) o tratamiento convencional (standard).

¿Qué información se pudo obtener de los 6425 pacientes que recibieron dexametasona cuando se compararon con el tratamiento convencional? La dexametasona mostró una clara ventaja en reducir la mortalidad dentro de los 28 días de la randomización, además que dicho efecto parece restringirse a los pacientes más enfermos, aquellos que se colocaron en ventilación mecánica. De hecho hubo una reducción de la mortalidad absoluta de 2.8%, pero en el grupo con ventilación mecánica la reducción fue 12.1%.

En un meta-análisis publicado en JAMA<sup>61</sup>, que incluyó 1703 pacientes críticamente enfermos en 12 países, con una media de edad de 60 años. El objetivo final era mortalidad a los 28 días después de la randomización. Un objetivo secundario era la definición de efectos adversos severos. Los esteroides recibidos eran dexametasona, hidrocortisona o metilprednisolona y un grupo control que recibieron el tratamiento convencional.

---

<sup>55</sup> JAMA. 2009;301(22):2362-2375.

<sup>56</sup> Cochrane Database Syst Rev. 2019;12:CD002243.

<sup>57</sup> Amer. Rev. Resp. Dis., 97:484-485, 1968.

<sup>58</sup> Ann. Surg., 164:575-585, 1966.

<sup>59</sup> J. Exper. Med., 102:655-668, 1955.

<sup>60</sup> N Engl J Med 2017; 377:62-70.

<sup>61</sup> September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17023

Los resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad en todo el grupo con esteroides (222 entre 678 pacientes que recibieron esteroides y 425 entre 1025 que recibieron tratamiento estándar o placebo), lo cual fue estadísticamente significativo ( $p=0.001$ ). Cuando se compararon los esteroides de manera individual, solo la dexametasona mostró una diferencia estadísticamente significativa. Con las otras dos drogas (hidrocortisona y metilprednisolona), no obstante la diferencia a favor de estas, la diferencia no fue significativa.

La conclusión del metanálisis es que en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, la administración de corticoesteroides, comparado con tratamiento standard o placebo, se asoció a una reducción de la mortalidad a los 28 días.

## CONCLUSION

En la presentación de este caso clínico se observa que la evolución del paciente siempre estuvo enmarcada dentro del mal pronóstico dado por: edad del paciente, comorbilidades como enfermedad cardiovascular crónica, además del desarrollo de un síndrome de distress respiratorio agudo que requirió ventilación mecánica invasiva. Este paciente recibió la mayoría del tratamiento soportado en muchos guidelines, no obstante las pocas evidencias de su efectividad, como se ha comentado en el análisis sobre la terapéutica actual.

Basado en la revisión exhaustiva, y sobre todo en revistas de alto impacto, voy a permitirme en proponer algunas sugerencias en relación a las drogas utilizadas para el manejo de los paciente con COVID-19.

1. Tocilizumab: No hay evidencias de que sea efectiva
2. Lopinavir/Ritonavir: No hay evidencias de que sea efectiva
3. Remdesivir: La evidencia sobre su efectividad es muy débil.
4. Cloroquina-Hidroxicloroquina: No hay evidencias sobre su efectividad
5. Interferon: No hay evidencias sobre su efectividad
6. Esteroides. Las evidencias favorecen el uso de DEXAMETASONA en pacientes con enfermedad moderada o severa.
7. Anticoagulación: No hay soporte para justificar profilaxia con anticoagulantes en COVID-19 leve o moderado, Solo en casos severos con síndrome de distress respiratorio agudo parece justificado. La Anticoagulación completa, solo debe usarse cuando haya evidencias clínicas o de imágenes de trombosis (TVP, TEP o CID), o bien cuando haya un indicación formal como fibrilación auricular o enfermedades valvulares que lo justifiquen.

En una segunda entrega, se desarrollaran otros aspectos de la terapéutica de COVID-19, con una propuesta final de tratamiento, basado en la evidencia.

---

Dr. Asdrúbal González

[agonzale52@hotmail.com](mailto:agonzale52@hotmail.com)

Página web: [agonzale52.wix.com/misitio](http://agonzale52.wix.com/misitio)