

Tratamiento de la infección por SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 infection. Guidelines on treatment

Alfonso Cervera-Ubierna

Resumen

Dada la reciente aparición de la infección por SARS coronavirus 2 en el mundo, no existen lineamientos definitivamente aceptados para su tratamiento. En la mayoría de los pacientes la infección se manifiesta con síntomas leves o puede ser asintomática. En la minoría de los pacientes la infección puede resultar en síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva. Las medidas de aislamiento son decisivas para evitar la transmisión de la enfermedad a la población general y a las personas enfermas proveer tratamiento. Se han propuesto varios tratamientos, pero hasta el momento ninguno ha tenido resultados claramente positivos. El remdesivir, un medicamento que se desarrolló para tratar la infección por virus de Ébola, parece ofrecer las mejores posibilidades. Se ha recomendado la anticoagulación profiláctica porque un alto porcentaje de pacientes tiene trastornos de la coagulación. En niños y adolescentes enfermos convalecientes se ha descrito un síndrome que semeja a la enfermedad de Kawasaki.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; dificultad respiratoria; transmisión; población general; remdesivir; anticoagulación; convalecencia.

Abstract

Given the very recent development of infection in humans by SARS coronavirus 2 in the world, there is not yet accepted guidelines for its treatment. In the vast majority of the patients the infection produces mild symptoms and can even be completely asymptomatic. In a small minority of the patients, the infection and result in progressive respiratory distress and multiorgan failure. Isolation of infected individuals to decrease the transmission of the disease in the general population and in the personnel who provide treatment to the patients is essential. Several treatments have been suggested, but up to now none of them have had clearly positive results. Remdesivir, a drug developed for the treatment of Ebola, seems to offer the best possibilities. Prophylactic anticoagulation has been recommended, as a large number of patients suffers from abnormal coagulation. A syndrome similar to Kawasaki disease has been described in children and adolescents either during the period of disease or during convalescence.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Respiratory distress; Transmission; General Population; Remdesivir; Anticoagulation; Convalescence.

Norton Cancer Institute Louisville,
Kentucky, EU.

Recibido: 14 de mayo de 2020

Aceptado: 25 de junio de 2020

Correspondencia

Alfonso Cervera Ubierna
alfonso.cervera@nortonhealthcare.org

Este artículo debe citarse como

Cervera-Ubierna A. Tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Acta Pediatr Méx. 2020; 41 (Supl 1): S121-S126.

La aparición del SARS-CoV-2 en China central, hacia el final del 2019, ha tomado por sorpresa a la comunidad médica de todo el mundo. No es de extrañar, entonces, que no haya lineamientos aceptados universalmente para el tratamiento de la enfermedad que resulta de la infección por este agente.¹

Aún se discute cuáles son los síntomas de este padecimiento. Sin embargo, está claro que, dependiendo de ciertas características del in-

dividuo que la sufre, la dolencia puede tener cursos muy distintos.² En personas jóvenes, especialmente en los niños, el curso tiende a ser benigno y, algunas fuentes sugieren que la enfermedad puede cursar por completo asintomática, pero por razones desconocidas el padecimiento puede tener un curso agresivo a cualquier edad.³

Desde un principio ha estado claro que quienes tienen mayor riesgo de enfermedad grave son los adultos de edad avanzada. Esto se incrementa

para quienes tienen obesidad, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus y afecciones cardiovasculares.³

Las series publicadas en China, la Unión Europea y Estados Unidos coinciden en que, de todos los pacientes confirmados, solo entre 2 y 5% son niños y menos de 1% de los pacientes corresponden a menores de 10 años. Los síntomas reportados en niños son similares a los de los adultos, los más frecuentes son: fiebre, tos, faringodinia, estornudos, mialgias y fatiga. Con menor frecuencia se reportan síntomas gastrointestinales: náusea, vómito y diarrea. Entre los niños, menos de 10% tienen enfermedad severa y unos cuantos enfermedad crítica. En una de las series más recientes se describe que 83% de los menores de 21 años ingresados a la unidad de terapia intensiva tenían algún padecimiento serio preexistente.⁴ Es, por tanto, evidente que más de 80% de los pacientes jóvenes padecen enfermedad leve. Todos pueden y deben tratarse en forma ambulatoria.⁵

Los criterios para el ingreso al hospital no están debidamente establecidos. El CDC en Estados Unidos recomienda a la comunidad buscar atención en el hospital cuando hay disnea, dolor torácico persistente, confusión o somnolencia y cianosis. Tampoco hay un consenso en cómo definir la enfermedad grave. Se ha recomendado la hospitalización cuando haya: dificultad al respirar, saturación de oxígeno inferior a 92% y cianosis central. Desde luego, los trastornos del estado de alerta, el vómito incontinente y la diarrea persistente también ameritan atención hospitalaria. Al momento de redactar este escrito se habían reportado casos de niños y adolescentes con un síndrome que semeja a la enfermedad de Kawasaki, que parece ocurrir durante o después de la infección y que ha resultado en algunas muertes.⁶

Finalmente, parece haber una relación inversa entre la edad y la gravedad de la enfermedad. Así, el padecimiento es severo y grave en 10% de los menores de 1 año. Entre los pacientes de 1 a 5 años la enfermedad grave se ha observado en 7% y en 4% de los niños y adolescentes de entre 11 y 15 años. Un estudio en China reportó que de todos los pacientes pediátricos en estado crítico la mitad tenían menos de un año de edad. En Estados Unidos y Canadá, al momento de este escrito, la mortalidad reportada entre los menores de 21 años era de menos de 1%.^{7,8}

Enfermedad leve

En este grupo se incluye a quienes tienen enfermedad documentada con pruebas de laboratorio, pero se encuentran sin síntomas y quienes experimentan síntomas, pero no tienen neumonía o solo neumonía leve. En estas personas el tratamiento puede ser ambulatorio. En ellos se justifican medicamentos para tratar los síntomas: antitusivos y antipiréticos. Se ha sugerido que el reposo con periodos de actividad física puede ser benéfico. La hidratación oral y alimentación equilibrada también son importantes. En algunos casos puede ser necesario el oxígeno suplementario. Es esencial recordar que estos pacientes requieren vigilancia estrecha, para que los que eventualmente requieran hospitalización puedan internarse oportunamente. Se han descrito casos con hipoxia severa, sin muchos otros síntomas. Por lo tanto, idealmente, la vigilancia debe incluir no solo la medición de los signos vitales, sino también de la saturación de oxígeno.⁹

También hay que tener en mente que estos pacientes pueden ser un foco de transmisión. Aún no está del todo claro cuáles son las formas de transmisión de la enfermedad entre personas. Se cree que la más común es a través de gotas de saliva y secreciones que se producen al hablar,



toser o estornudar, similar a lo que ocurre con otros virus respiratorios, como el de la influenza. Éstas pueden transmitir la infección de persona a persona y, también, a través de fómites. Otras formas de transmisión, incluidos los aerosoles, otros líquidos corporales y las heces, parecen menos probables, pero no se han descartado. Por tanto, quienes cuidan a estos enfermos deben ejercer medidas de higiene estrictas y evitar el contacto estrecho con los enfermos. Además, deben vigilarse a sí mismos y no participar en eventos y actividades que favorezcan el contacto con otras personas, manteniendo el distanciamiento social. En muchos países se ha recomendado el uso de cubre bocas de fabricación casera.¹⁰

Hay muy poca información con respecto a los antiinflamatorios no esteroideos en personas que sufren la enfermedad.¹¹ En Francia, al inicio de la pandemia, se reportó que estos agentes podían tener un efecto negativo con base en las observaciones de un grupo pequeño de enfermos. Las autoridades inglesas respaldaron esta idea. Sin embargo, no existe hasta el momento estudio alguno que compruebe la teoría. Por lo tanto, las organizaciones reguladoras de Estados Unidos y la Unión Europea no han sugerido que se eviten, especialmente en personas que ya los recibían por otras razones. A pesar de todo esto, los expertos de Estados Unidos recomiendan el acetaminofén como agente de primera elección para el tratamiento de la fiebre y del dolor de intensidad leve a moderada.¹¹⁻¹⁴

Enfermedad en neonatos

Existe un número limitado de casos reportados durante el periodo neonatal. El embarazo no parece conferir susceptibilidad especial a la infección; sin embargo, la posibilidad de enfermedad grave en mujeres embarazadas existe. Así mismo, se dispone de algunos reportes de transmisión vertical.^{15,16}

También se ha reportado la existencia del virus en leche humana.¹⁷ Se han descrito algunos recién nacidos con la infección; las manifestaciones en este grupo no parecen ser diferentes de las reportadas en otros pacientes. Existe un reporte del fallecimiento de un neonato pretérmino, en quien la causa de muerte no estuvo totalmente clara. Se atribuyó a la prematurez y muy bajo peso al nacer. No hay lineamientos con respecto al tratamiento en este grupo de edad. En neonatos que no se encuentran gravemente enfermos, las medidas de soporte y el tratamiento sintomático, como en otros grupos, es por ahora el mejor abordaje. El proteger de la infección a los recién nacidos es decisivo.¹⁸

Enfermedad severa y grave

Los pacientes que requieren tratamiento hospitalario tienden a tener síntomas respiratorios más intensos. Debe considerarse la sobreinfección bacteriana. La indicación más frecuente para el ingreso a terapia intensiva es la dificultad respiratoria. Se ha descrito, sobre todo, el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva. No existe una gran diferencia entre las recomendaciones para el tratamiento de las neumonías por otros virus y la neumonía por SARS-CoV-2. La infección resulta, frecuentemente, en síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva. Se recomienda el tratamiento conservador de los líquidos intravenosos. La indicación empírica de antibióticos cuando se sospecha sobreinfección bacteriana debe iniciarse en forma temprana.¹⁹

Así como en otros temas, no existe aún un consenso en el tratamiento ventilatorio de estos pacientes. El patrón de insuficiencia pulmonar no parece ser constante en todos los pacientes. A pesar de ello, se recomienda el uso conservador de oxígeno y presiones. El tratamiento con flujo alto de oxígeno por vía nasal puede retrasar e,

incluso, evitar la intubación en algunos pacientes. El decúbito ventral puede tener un papel importante también.¹⁹

Se ha observado que un porcentaje alto de los pacientes que requieren hospitalización tienen concentraciones elevadas de dímero D. En algunas series el número de pacientes seriamente enfermos con este padecimiento sobrepasa 60%. Además, la elevación del dímero D es un elemento que predice aumento en la mortalidad. Aunado a lo anterior está el tiempo de protrombina que, frecuentemente, se encuentra prolongado. Incluso en un tercio de los pacientes se encuentra trombocitopenia.

Por último, en gran cantidad de los pacientes que no sobreviven a la enfermedad se inicia un cuadro florido de coagulación intravascular diseminada. Se recomienda, por tanto, la vigilancia del dímero D, el tiempo de protrombina, la cuenta plaquetaria y el fibrinógeno. Ante estos cambios, la Asociación Internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda las heparinas de bajo peso molecular a dosis de profilaxis para todos los pacientes que requieren tratamiento en el hospital y, sobre todo, para los que se ingresarán a cuidados intensivos. Esto, siempre y cuando no haya sangrado activo o trombocitopenia severa con cuentas plaquetarias menores de 25×10^9 L. Estos agentes requieren vigilancia estrecha de la función renal y el ajuste de la dosis de acuerdo con ésta.²⁰ La anticoagulación formal solo se recomienda cuando existe trombosis venosa o arterial; la dosis recomendada para profilaxis con enoxaparina es de 0.5 a 0.75 mg/kg administrada en forma subcutánea cada 12 horas.

El aislamiento de los pacientes y las medidas para evitar la infección del personal y otros pacientes son esenciales. Debe insistirse en el uso adecuado de equipo de protección personal,

que incluye una barrera para los ojos, respirador N95, batas de material impermeable y guantes desechables. Durante las primeras semanas de la epidemia en Wuhan, China, el personal de los hospitales fue responsable de la diseminación inicial al resto de la población. El adiestramiento a personal en contacto con estos pacientes es, entonces, de suma importancia.

Al momento de redactar este artículo no se había encontrado un medicamento verdaderamente efectivo para reducir la repercusión de la enfermedad. Hasta mediados de abril se habían registrado más de 300 estudios clínicos que estaban probando diferentes medicamentos. La mayor parte de los estudios que habían empezado a publicar sus resultados no mostraban un efecto benéfico para la mayoría de los agentes en estudio. Enseguida se enumeran los tratamientos que con más frecuencia se han indicado, empezando por el remdesivir que, en el reporte preliminar de uno de estos estudios, ofrece datos alentadores.

Remdesivir. Es la pro-droga de un análogo nucleotídico que inhibe a la polimerasa del ARN viral. Es un medicamento que se desarrolló para el tratamiento de la infección por virus de Ébola y virus de Nipah. En estudios en animales ha mostrado beneficio. Varias series de pacientes a los que se les trató con este agente en forma compasiva han mostrado que es un medicamento razonablemente seguro. Hace poco, en resultados preliminares de uno de los estudios se reportó que los pacientes tratados con este medicamento tuvieron una estancia en el hospital más corta, que quienes no lo recibieron. Así mismo, los tratados requirieron ventilación mecánica por menos tiempo. Los efectos no deseados de este fármaco parecen ser excepcionales. En un estudio que reportó el tratamiento de 175 pacientes solo 9 tuvieron reacciones adversas severas y



solo en uno, con hipotensión severa el medicamento aparentemente fue el responsable.²¹

Cloroquina e hidroxicloroquina. Ambos agentes se han indicado para tratamiento y prevención de la infección por malaria. También se han prescrito para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes. Ambos agentes evitan la entrada viral a las células al inhibir la glucosilación de los receptores. También tienen efectos inmunomoduladores. *In vitro* ambos medicamentos inhiben al virus con concentraciones fácilmente alcanzables a dosis terapéuticas. No existe hasta la fecha ningún estudio que compruebe la eficacia clínica de estos agentes en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Un estudio en China, que no se ha reportado en forma definitiva todavía y un estudio francés parecieron mostrar la resolución de la viremia más pronto en pacientes tratados que en los no tratados. Sin embargo, ambos estudios han sido criticados por fallas metodológicas y en estudios más recientes no se ha mostrado beneficio similar.²²

Lopinavir-ritonavir. Ésta es una combinación aprobada para el tratamiento del VIH. Hay muchos estudios en curso al momento de este escrito, pero ninguno se ha reportado aún. Los estudios iniciales no sugieren que la prescripción de estos medicamentos tenga un resultado benéfico.²³

Dexametasona. En los primeros días de junio de 2020 se reportaron los resultados de un estudio en el que se sugiere que la indicación de este esteroide disminuye la mortalidad en pacientes que requieren apoyo respiratorio. El estudio no se ha publicado en forma oficial. Aparentemente no hubo beneficio en los pacientes que no requirieron apoyo respiratorio. El estudio solo se llevó a cabo en pacientes adultos y recibieron 6 mg por día durante 10 días.²⁴

Algunos otros medicamentos han recibido atención durante las fases iniciales de la investigación de la enfermedad; sin embargo, los estudios, hasta ahora, no muestran con claridad que tengan algún efecto benéfico. Entre estos se encuentran: la ivermectina, ribavirina, oseltamivir y anakinra entre otros.

Plasma de pacientes convalecientes. Existen muchos antecedentes en la bibliografía médica para justificar su indicación a pacientes que se han recuperado de la enfermedad. Los resultados hasta ahora han mostrado cierto beneficio. En un estudio chino, quienes recibieron plasma de pacientes convalecientes, eliminaron el virus de la nasofaringe más rápido que quienes no lo recibieron. No hubo diferencia en recuperación de la enfermedad o en mortalidad. Hasta ahora el procedimiento parece ser seguro y hay varios estudios en curso.²⁵

En los últimos días de abril del 2020 y a principios de mayo del mismo año empezaron a surgir reportes de un síndrome hasta entonces reportado solo ocasionalmente. Este cuadro se ha denominado síndrome de inflamación multisistémica pediátrica. Aparentemente este cuadro está ligado a la infección por SARS-CoV-2. En algunos pacientes parece iniciarse después de la recuperación de la infección inicial, entre 2 y 4 semanas después. Se ha observado en 0.01 a 0.1% de los niños enfermos. Se caracteriza por fiebre, inflamación de la mucosa oral y otras manifestaciones gastrointestinales. En algunos pacientes se asemeja al síndrome de choque tóxico. En estos pacientes se observan datos de inflamación, incluida la proteína C reactiva elevada, ferritina elevada y elevación de dímero D. El tratamiento de estos pacientes es con medidas de apoyo, pero algunos han requerido intubación y ventilación mecánica, así como soporte inotrópico. La mayor parte de los casos se han reportado en forma aislada y ha

habido algunos fallecimientos entre los niños afectados por esta condición. Los resultados preliminares no sugieren que esta medida resulte en una reducción en la mortalidad.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Director General's Remarks at the Media Briefing on 2019-nCoV on February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-n-cov-on-11-February-2020> (revisado el 3 the junio de 2020).
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Coronavirus in Wuhan China. *Lancet* 2020; 395 (10223):487.
- CDC COVID-19 Response Team: Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). United States. February 212-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(12):343.
- Caí J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A case Series of children with 2019 novel coronavirus infection. Clinical and epidemiological features. *Clin Inf Dis.* 2020 doi:10.1093/Cid/ciaa198
- Coronavirus Disease 2019 in Childrent-United States. February 12 April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* EPUB: 6 April 2020. <https://www.cdc.gov/MMWR/volumes/69/24/mm6914e4.htm> (revisado el 3 de junio de 2020).
- Morand A, Urbina D, Fabre A. COVID 19 and Kawasaki like disease: The known-known and the unknown-unknown. Preprint 2020. 2020050260 doi:10.20944/preprint2020.0160.v1
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonella M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics of 1591 Patients Infected with SARS CoV-2 Admitted to ICU's of the Lombardy Regio, Italy. *JAMA* 2020 doi: 10.1001/JAMA.2020.5394
- CDC COVID-19 ResponseTeam: Coronavirus disease in Children-United States. February 12 - April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 691 (14):422.
- Bhimaraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/Cid/cia478
- World Health Organization. Home Care for Patients with COVID-19 Presenting with Mild Symptoms and Management of Contacts. Interim Guidance. March 17,2020 [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts). (Revisado Junio 3, 2020).
- Day M. COVID 19 Ibuprofen should not be used to treat symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020; 368. M1086. Doi:10.1136/bmj.m1086 (revisado Marzo 18, 2020)
- National Institutes of Health Coronavirus Disease 2019. (COVID 19). Treatment Guidelines. <https://covid19treatment-guidelines.nih.gov/> (revisado junio 3, 2020)
- European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID 19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-on-use-of-non-steroidal-antiinflammatorios-Covid-19> (Revisado junio 3 2020)
- Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L et al: Pregnancy and Perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR AM J Roentgenol.* 2020 Mar 18;1 doi: 10.2214/AJR. 1012072 (revisado junio 10 2020)
- Hantoushzadeh S, Shamshiraz AA, Aleysin A, Seferovich MD, Aski SK, Arian SE, et al: Maternal Death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Apr 28; S0002-9378 (20) 30516.0. Doi:10.1016/J AJOG. 2020.04.030
- Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al: Possible vertical transmission of SARS COV2 from an infected mother to newborn. *JAMA* 2020. Mar 26; 323 (18): 1846. Doi:10/1001/JAMA.2020.4621 (revisado junio 10, 2020)
- Gro BR, Conzelmann C, Muller JA, Stenge S, Steinhart K, Kirchhoff F, et al. Detection of SARS COV2 in human breast milk. *Lancet* 2020; 395 (10239): 1757
- Coronavirus Disease 2019 in children-United States February 12 - April 7, 2020 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* <https://www.cdc.gov/MMWR/volumes/69/war/mm6914e4>. Htm (revisado junio10, 2020)
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic review of treatment effects. *PLOS Med.* 2020; 3(9): 343
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulation Treatment is Associated with Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients with Coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5): 1094
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID 19. Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 May 22; nejm Moa 2007764. Doi: 10.1056/nejmoa2007764
- USFDA . Coronavirus (COVID19). Update FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. June 15, 2020 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-COVID-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and-hydroxychloroquine> (revisado junio 10, 2020)
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *New Engl J Med.* 2020; 382(19):1787.
- Oxford University News Release. Low cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospital patients with severe respiratory complications of COVID19. https://www.recoverytrial.net/file/recovery-dexamethasone-statement_160620_vzfinal.pdf (revisado junio 15,2020/
- Health Alert Network (HAN): multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) Associated Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp/>.