



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



EDITORIAL

Dilemas terapéuticos en la enfermedad por SARS-CoV-2, un reto para la geriatría



Therapeutic dilemmas in SARS-CoV-2 disease, a challenge for geriatrics

Elisabet Sánchez García^{a,*}, Beatriz Montero-Errasquín^a y Matilde Sánchez Conde^b^a Servicio de Geriatria, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid^b Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid, España

La pandemia producida por el nuevo beta coronavirus (SARS-CoV-2) supone, sin duda, la peor crisis sanitaria de este siglo y está afectando de una forma profunda y dramática a nuestros mayores. Los mayores de 70 años suponen el 86% de los fallecidos en España y representan el 37% de todos los infectados diagnosticados, según se publica en el informe del Ministerio de Sanidad del 14 de mayo de 2020¹. Sabemos que la mortalidad en mayores es significativamente mayor que en la población general (0,3-1% en la población general, 8% en pacientes de 70 a 79 años, 14,8% en mayores de 80 años)², y la necesidad de ingreso hospitalario también, precisándose en más de la mitad de los infectados en este grupo de edad, por presentar cuadros graves complicados por su comorbilidad de base³. La letalidad hospitalaria es alta, alcanzando el 14% (IC 95%: 3,9-32%) y se eleva hasta un 32,5%³ en cuadros graves, independientemente de la edad.

La denominada COVID-19 es una enfermedad vírica con afectación inflamatoria multistémica en la que se han descrito distintas fases: una precoz o fase de infección viral, una fase pulmonar o proliferativa e inflamatoria y una vasculítico-trombótica. El cuadro clínico característico de los casos severos, que representan el 20% de los diagnósticos⁴, es el desarrollo de una insuficiencia respiratoria parcial grave, llamativamente bien tolerada, que suele instaurarse entre el 6.º y 10.º día desde el inicio de los síntomas respiratorios, en el curso de pocas horas, generalmente precedida de elevación característica de reactantes (elevación de PCR, LDH, ferritina, D dímero, IL 6 y linfopenia); también es típica la afectación radiológica⁵, que evoluciona de forma significativa en horas con frecuente disociación clínico-radiológica.

Se están publicando multitud de estudios de muy diversa calidad científica, centrados en diferentes estrategias y dianas terapéuticas, sin que hasta la actualidad existan tratamientos de elección que puedan ser claramente recomendados con un nivel de evidencia suficiente⁶. En esta pandemia todos los clínicos, en cualquier nivel asistencial, nos hemos encontrado a veces desbordados, al

tener que asistir a múltiples casos de extrema gravedad, en muchas ocasiones con pacientes no candidatos a medidas extraordinarias, con un arsenal terapéutico con evidencia científica cuestionable y, durante un tiempo, sin disponibilidad de ensayos clínicos en fase de reclutamiento. La indicación de los tratamientos administrados a pacientes en situación crítica, en muchos casos se ha justificado como uso compasivo, sin el aval de los datos y aceptando importantes niveles de incertidumbre.

En cuanto al tratamiento lo único que se ha demostrado eficaz según la evidencia actual es la oxigenoterapia y el tratamiento de soporte. Respecto al tratamiento farmacológico, y en concreto, al tratamiento antimicrobiano, se han empleado moléculas en la mayoría de los casos ya disponibles para otras infecciones virales, bacterianas o parasitarias (lopinavir/ritonavir⁷, hidrocicloroquina⁸, azitromicina o ivermectina) con muy escasos datos que avalen el empleo de dichos fármacos, además en todos los casos fuera de ficha técnica presentando, en algunos casos, dudas sobre su seguridad⁹. De entre todas las opciones empleadas debemos prestar especial atención al remdesivir (GS5734), antiviral de la familia de los análogos de nucleósido que ha demostrado efecto antiviral *in vitro* y en modelos animales frente a SARS-CoV-2 mediante la intervención en su polimerización. Se han comunicado datos favorables procedentes de su uso compasivo en Estados Unidos, lo que ha motivado que la FDA plantee su aprobación¹⁰, aunque debemos ser cautos con la interpretación de sus resultados, pues se trata de un estudio no aleatorizado, en el que se incluyen 53 pacientes, con edad media de 67 años, de los que 30 estaban en tratamiento con ventilación mecánica no invasiva, describiéndose mejoría en un 58% de los casos (36/53 pacientes).

El otro gran campo terapéutico en esta pandemia ha sido el tratamiento antiinflamatorio e inmunomodulador, cuya finalidad es revertir o frenar esa tormenta de inmunidad que condiciona la disfunción respiratoria y la mortalidad. Hay multitud de anticuerpos monoclonales que se están evaluando en distintos ensayos clínicos, como el tocilizumab, que se une al receptor de IL6¹¹ con resultados prometedores, aún no confirmados. En este sentido se ha utilizado también de forma empírica el tratamiento corticoideo. El artículo original breve publicado en este mismo número por el Dr. Callejas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Elisabet_sanchez@hotmail.com (E. Sánchez García).

presenta los resultados de 21 pacientes octogenarios hospitalizados por COVID-19 grave, que cumplen criterios de síndrome de tormenta de citoquinas (elevación de ferritina, IL 6 y PCR) tratados de forma empírica con corticoterapia durante la hospitalización en el inicio de la pandemia, presentando una mortalidad del 38,1% (8/21). El diseño del estudio y el reducido número de pacientes no permite llegar a conclusiones sobre su eficacia o seguridad; sin embargo, describir y registrar los resultados observados en el mundo real, en los pacientes más mayores y en este contexto epidemiológico en las primeras semanas de la pandemia parece relevante. En la actualidad, los estudios sobre corticoterapia proceden fundamentalmente de los brotes de neumonías por SARS y MERS del año 2003. Varias revisiones sistemáticas de estos estudios concluyen que dosis altas de esteroides, en fases muy iniciales (con replicación viral alta y no controlada) no disminuyen la mortalidad^{10,12} y pueden retrasar el aclaramiento viral, sin embargo un metaanálisis reciente sugiere una posible reducción de la mortalidad en pacientes con síndrome de distrés respiratorio por COVID-19 (RR: 0,72; IC 95%: 0,55-0,93%) aunque la evidencia es pobre e incluye un único estudio de pacientes con COVID-19¹³. Los ensayos clínicos, muchos ya en marcha, aclararán la conveniencia del empleo de esteroides, el momento, la dosis y la duración de la administración. Se están evaluando muchas otras aproximaciones terapéuticas, como la infusión plasma, células mesenquimales, e incluso tratamiento radioterápico, actualmente en ensayo, de cuyos resultados estamos pendientes.

Además de lo expuesto sobre fármacos, queremos subrayar la importancia del tratamiento no farmacológico y de la atención multidisciplinar en la evolución de los pacientes más frágiles, aspectos poco abordados en las principales guías clínicas sobre el tema. Los pacientes con COVID-19 han permanecido aislados, con restricción de la movilidad, han sufrido las consecuencias de la presentación atípica de síntomas y el desarrollo de múltiples síndromes geriátricos como delirium, deterioro funcional agudo, desnutrición, disfagia o sarcopenia, haciendo visibles algunos de los problemas de nuestro sistema¹⁴.

En conclusión, como médicos, la pandemia por SARS-CoV-2 nos ha puesto en una situación en la que no hemos podido apoyar nuestras decisiones en la evidencia científica bien fundamentada, como acostumbramos a hacerlo en medicina, lo que nos ha propiciado no pocos dilemas no solo terapéuticos, sino éticos. La necesidad de ofrecer estrategias eficaces a pacientes en situación crítica sin el aval de los datos, e incluso asumiendo importantes niveles de incertidumbre acerca de la eficacia de lo que en ocasiones hemos administrado, ha supuesto un antes y un después para muchos de nosotros en nuestra práctica. Necesitamos potenciar la investigación ágil y de excelencia, que incluya a los mayores, los principales afectados en esta pandemia. Este es el único camino para responder

de forma sólida a nuestras preguntas y la vía para ayudar a nuestros pacientes de hoy y a todos los pacientes que vengan en el futuro.

Bibliografía

1. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). RENAIVE. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. N.º 31, 14 de mayo de 2020 [consultado 26 May 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAIVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes COVID-19/Informe n.º 31. Situación de COVID-19 en España a 14 de mayo de 2020.pdf>.
2. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: A model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 [Epub ahead of print], [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).
3. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Apr 12 [Epub ahead of print], <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239.
5. Chen H, Ai L, Lu H, Li H. Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiol Infect Dis*. 2020. Apr 27 [Epub ahead of print], <https://doi.org/10.1016/j.rid.2020.04.003>.
6. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. Apr 27 [Epub ahead of print], <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>.
7. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1787-99.
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 [Internet]. *Epidemiology*. 2020 [consultado 24 May 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.22.20040758>.
9. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* [Internet]. 2020 [consultado 24 May 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117>.
10. Ohmagari J, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *NEJM*. 2020; Apr 10 [Epub ahead of print], <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>.
11. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020. May 3:102568 [Epub ahead of print], <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>.
12. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395:683-4.
13. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsukan W, Rochwerg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020. May 14 [Epub ahead of print], <https://doi.org/10.1503/cmaj.200645>.
14. Tarazona-Santabalbina FJ, Martínez-Velilla N, Vidán MT, García-Navarro JA. [COVID-19, older adults and ageism: Mistakes that should never happen again]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;S0211-139X:30059-67 [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.regg.04.001 2020.