



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.



## PUNTO DE VISTA

# Del empirismo a la evidencia científica en el tratamiento con antivíricos en los casos graves de infección por coronavirus en tiempos de epidemia



## From empiricism to scientific evidence in antiviral treatment in severe cases of coronavirus infection in times of epidemic

Á. Estella<sup>a,\*</sup> y J. Garnacho-Montero<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Jerez, Jerez (Sevilla), España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 15 de abril de 2020; aceptado el 16 de abril de 2020

Disponible en Internet el 22 de abril de 2020

En estas semanas de crisis se está produciendo un fenómeno sin precedentes en el ámbito sanitario: además de la ingente bibliografía científica que las revistas especializadas se apresuran por divulgar, los profesionales estamos recibiendo continuamente diferentes protocolos de actuación procedentes de centros nacionales e internacionales, videotutoriales y opiniones de expertos que se han convertido en un material de incalculable valor si sabemos administrarlo. Compartir información médica tiene sus ventajas si su gestión se realiza de forma adecuada en esta epidemia. Las decisiones sanitarias han de ser racionales, rentables y respetuosas.

*Racionales*, porque han de estar sustentadas por la mejor evidencia científica, que viene determinada en orden decreciente por revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes, registros, estudios de casos-controles e informes de casos.

La emergencia de esta enfermedad ha provocado la puesta en marcha de numerosos ensayos clínicos diseñados de forma urgente y no siempre con el rigor metodológico deseado, dadas las circunstancias, pero cuyos resultados

se esperan con gran expectación y premura. Al administrar determinados tratamientos no hemos sido del todo capaces de gestionar la evidencia científica por el temor a establecer estrategias terapéuticas subóptimas en enfermos graves. Cabe recordar que en Medicina hay experiencias que el paso del tiempo ha llegado a demostrar que menos es más, con iniciativas como *Slow medicine* en Italia, *Smarter medicine* en Suiza, *Choosing wisely* de ABIM en EE. UU. y Canadá y «Hacer y no hacer» en España<sup>1-3</sup>.

Los conocimientos actuales podrían aplicarse atendiendo a los enfermos críticos con infección por SARS-CoV-2 sin administrar ningún tratamiento antivírico y aplicando tratamiento de soporte respiratorio, hemodinámico y otros, en función del desarrollo de fracaso orgánico durante su ingreso en UCI. Estas medidas y la prevención de enfermedades infecciosas relacionadas con los cuidados sanitarios han de capitalizar el tratamiento de estos enfermos, en los que se prevé una estancia prolongada. Todo lo demás podemos catalogarlo como medidas de tratamiento concomitante de eficacia no probada y con riesgo de producir efectos indeseables derivados de sus interacciones medicamentosas y complicaciones secundarias. Podemos hacer extensiva esta premisa al uso de corticoides y AC monoclonales o antagonistas de receptores de interleucinas.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [litoestella@hotmail.com](mailto:litoestella@hotmail.com) (Á. Estella).

**Tabla 1** Factores por los que no se justifica el tratamiento con antivíricos en la infección grave por SARS-CoV-2 en el paciente crítico

Falta de estudios rigurosos que demuestren beneficios
Alta probabilidad de interacciones medicamentosas con tratamientos habituales en UCI
Extrapolación de resultados clínicos en pacientes en situación estable a pacientes críticos
Asunción de que la actividad antivírica frente a otros virus es eficaz contra SARS-CoV-2
Actividad <i>in vitro</i> no necesariamente ha de ir acompañada de actividad <i>in vivo</i>
Equiparación errónea de los diferentes estadios de enfermedad para iniciar tratamiento

En la [tabla 1](#) se enumeran los factores por los que no se justifica el tratamiento con antivíricos en la infección grave por SARS-CoV-2 en el paciente crítico.

*Rentable* hace referencia a la clásica relación coste/beneficio. Coste en un sentido amplio del término: hemos de entenderlo en esta crisis más orientado a la escasez de recursos y a una distribución más proporcionada de los tratamientos que a un concepto meramente monetario; estamos viviendo una competitividad de mercado que está generando desigualdades territoriales y, por qué no afirmarlo, también en la selección de pacientes. La pregunta no aclarada es: ¿cuáles son los pacientes que más se beneficiarían de recibir tratamiento antivírico y en qué estadios de la enfermedad sería más eficaz su administración? Manejar la incertidumbre protegiendo a los más vulnerables y a los que más se pueden beneficiar incluye distribuir estos recursos que hay que racionar seleccionando.

*Respetuoso*, porque la base científica necesita de fiabilidad y validación. Este último factor no es posible establecerlo en los tiempos actuales de crisis sanitaria por la pandemia, de ahí que las recomendaciones de tratamientos antivíricos sean de uso compasivo. Por tanto, el paciente debe ser informado y hay que dejar constancia de ello en la historia clínica. En esta pandemia la mayoría de los consentimientos informados se están obteniendo de forma extraordinaria por vía telefónica debido a las políticas de restricción de visitas establecidas en los hospitales. Es recomendable que, en cuanto el paciente recupere su capacidad de decidir, sea informado de las decisiones tomadas y se le haga partícipe, teniendo en cuenta su opinión, más aún en una situación de incertidumbre sobre los potenciales beneficios del tratamiento.

## Tratamiento antivírico en la neumonía grave causada por SARS-CoV-2

Diferentes fármacos antivíricos se han postulado en el tratamiento de la neumonía vírica por SARS-CoV-2. El posicionamiento de estos fármacos se ha fundamentado en su actividad frente a otras infecciones causadas por otros virus diferentes y en experiencias clínica extraídas de estudios observacionales.

Las experiencias clínicas con otros virus como influenza, ébola, MERS, SARS y otras infecciones víricas han motivado el uso de estos fármacos antivíricos en los casos de la COVID-19, tanto en pacientes críticos como en los que no ingresaron en UCI, con tasas de utilización de más de un 90%<sup>4</sup>.

Las series retrospectivas que comparan factores relacionados con la mortalidad no han observado diferencias relacionadas con el uso de antivíricos<sup>5</sup>.

Se están administrando con la loable intención de disminuir la carga vírica y parece prudente considerar que los potenciales beneficios se producirían en las primeras fases de la enfermedad, que es cuando el virus presenta una mayor fase replicativa. Este hecho condiciona que los pacientes que ingresan en UCI procedentes de planta de hospitalización tras una estancia media de una semana estén empeorando más por la respuesta del organismo a la agresión que por un aumento de la carga vírica; esto hace que nos planteemos dudas sobre el beneficio de tratar ya en esta fase. Manejar en estos casos la evidencia científica en lugar del empirismo puede resultar una práctica clínica prudente, sobre todo por las interacciones y efectos secundarios demostrados con estos tratamientos, y no tanto por la hipotética falta de actividad frente al virus. En la [figura 1](#) mostramos diferentes estrategias de tratamiento ante la falta de evidencias.

## Evidencia científica

Cuando se realiza una búsqueda en la web de la Organización Mundial de la Salud sobre los ensayos clínicos en marcha, actualmente están registrados más de 400, la mayoría de ellos en fase de reclutamiento o pendiente de iniciarlo. Los más recientemente publicados en revistas de alto impacto revelan resultados no concluyentes que condicionan la incertidumbre con que hemos de manejar esta parte del tratamiento<sup>6</sup>. Hacer un análisis reduccionista de ellos sin tener en cuenta las peculiaridades del paciente crítico nos puede conducir a errores, dado que la respuesta a los tratamientos es variable y que son múltiples los factores de confusión que influyen en el pronóstico del paciente crítico, tales como estado inmunitario previo, comorbilidades, intubación precoz, modo de ventilación mecánica, coinfecciones bacterianas, infecciones relacionadas con la atención sanitaria y tratamientos concomitantes.

## Mecanismo de acción de los antivíricos

La explicación fisiopatológica de cómo el SARS-CoV-2 utiliza sus espículas de glicoproteínas para unirse a los receptores ACE de la membrana celular<sup>7</sup> e introducirse en las células para multiplicarse y aumentar la replicación vírica justifica los diferentes fármacos que se han recomendado en el tratamiento. Una ventaja que tienen estas distintas alternativas de tratamiento es que no son excluyentes, ya que actúan sobre diferentes dianas en las células, y su uso combinado se justifica con la presunción de que pudieran actuar de forma sinérgica. Se han empleado diferentes antivíricos en los primeros casos, sin poder deducir de las series de casos publicadas la superioridad de uno sobre otros. A continuación, y de forma breve, resumimos los que están siendo utilizados en España.

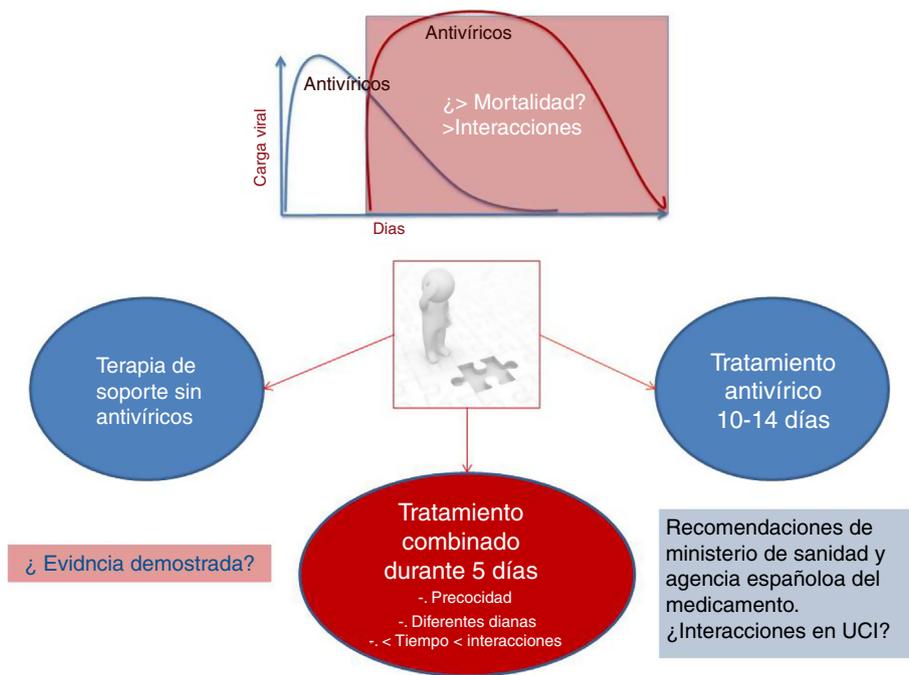


Figura 1 Estrategias de tratamiento antiviral en infección grave por SARS-CoV-2.

Cloroquina e hidroxiclороquina no son realmente antivíricos, pero los hemos incluido al ser de los más usados en España durante esta pandemia. Pertenecen al grupo de las 4-aminoquinolinas y forman parte del tratamiento preventivo de la malaria, actúan sobre la endocitosis y exocitosis de las partículas víricas y, por tanto, pueden inhibir la entrada del virus. Los beneficios de la hidroxiclороquina se basan en que es más eficaz, aparte de que se le atribuye actividad antiinflamatoria que, como sabemos, está exacerbada en los casos graves que desarrollan distrés respiratorio. En estudios *in vitro* se ha demostrado mayor potencia de los efectos de la hidroxiclороquina<sup>8,9</sup>.

Otra diana de acción la ofrecen lopinavir/ritonavir. Como inhibidores de la proteasa, su efecto es impedir que la proteína se fragmente. Ha demostrado en modelos animales y en estudios *in vitro* su eficacia ante virus de la misma familia, como el SARS y MERS<sup>10</sup>; sin embargo, hay autores que cuestionan su capacidad de disminuir la carga vírica en el pulmón cuando hay una respuesta inflamatoria aumentada. Este hecho nos lleva a cuestionar su efectividad en los pacientes críticos con ventilación mecánica<sup>11</sup>. Se está administrando de forma combinada con interferón: en el ensayo clínico MIRACLE se demostró sinergia cuando se usan conjuntamente<sup>12</sup>. La principal debilidad es que hay poca experiencia clínica y que se han descrito numerosas interacciones y efectos secundarios.

Remdesivir. Lamentablemente, el fármaco que *a priori* se postula, a nuestro entender, como más atractivo para el uso en pacientes críticos está siendo el que menos acceso ha tenido en las UCI españolas. Su mecanismo de acción como inhibidor de la transcriptasa inversa inhibiendo la ARN-dependiente-ARN polimerasa le confiere actividad tanto para coronavirus humano como en modelos animales. En la actualidad hay en marcha distintos ensayos clínicos que aportarán luz sobre su eficacia frente a este virus en los

Tabla 2 Ventajas y limitaciones de remdesivir en el tratamiento de neumonía grave por SARS-CoV-2

Disminución eficaz <i>in vitro</i> de la carga vírica
Administración intravenosa en pacientes en ventilación mecánica, evitando uso por sonda nasogástrica
Concentración adecuada en pulmón
Pocas interacciones
Restricción de su uso en UCI durante la pandemia por SARS-CoV-2
Falta de estudios bien diseñados en enfermos críticos

casos más graves. La posibilidad de ser administrado por vía intravenosa aumenta la garantía de que alcance niveles plasmáticos sin depender, como ocurre en pacientes críticos con ventilación mecánica, de la absorción en el tubo digestivo que, en ocasiones, es errática en las presentaciones para sonda nasogástrica.

Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020 Jan 10;11:222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6><sup>13</sup>. Las experiencias clínicas documentadas como uso compasivo son esperanzadoras, aunque hemos de discutir los resultados documentados por Grein et al., considerando que no hubo un grupo control, que excluyó a pacientes con vasoactivos o fracaso renal y que no expresan en sus datos la gravedad medida por SOFA o APACHE para evaluar qué tipo de pacientes trataron. Además, el tratamiento se inició entre 9 y 15 días tras el inicio de síntomas y, según sabemos, los pacientes que superan dicha fase sin fracaso respiratorio suelen evolucionar favorablemente<sup>14</sup>. En la tabla 2 se exponen las potenciales ventajas y limitaciones del uso de remdesivir en pacientes críticos.

## Consideraciones finales

La mayoría de los estudios sobre la eficacia de los antiviricos se basan en infecciones por otros virus diferentes al SARS-CoV-2 y se han testado en estadios iniciales, que difieren del momento en que están ingresando los casos graves en las UCI. Los estudios sobre la eficacia se refieren más a la disminución de carga vírica que a factores relacionados con el pronóstico real en términos de evolución clínica, mortalidad y mejora del fracaso orgánico.

La falta de selección de pacientes que pueden beneficiarse de los tratamientos disponibles ha condicionado que el acceso a determinados antiviricos se haya visto limitado e insistimos en la importancia que las interacciones de estos fármacos pueden tener en los enfermos críticos, cuya base indiscutible del tratamiento es el soporte de los fracasos orgánicos que, principalmente, está siendo el respiratorio.

La posibilidad de actuar en distintas dianas apoya la recomendación de combinar varios tratamientos y esperar de ello un efecto sinérgico. Parece razonable que, si se trata, se haga en las etapas iniciales de la enfermedad, que es cuando cobra sentido disminuir la carga vírica. Sin embargo, no parece justificado prolongar la duración del tratamiento. Sí es muy recomendable hacer un seguimiento estrecho de las interacciones y efectos secundarios y, en caso de detectarlos, suspender el tratamiento ante la incertidumbre de su potencial beneficio.

El reto actual será no solo determinar qué agentes son eficaces contra el virus sino, más bien, determinar en qué momento de la enfermedad puede ser efectiva cada medida propuesta.

Los límites formales de las agencias reguladoras de los ensayos clínicos pivotaes han conllevado que, clásicamente, los enfermos de UCI sean excluidos y, por tanto, es arriesgado extrapolar los datos provenientes de otros tipos de pacientes. La práctica clínica correcta, y por consiguiente ética, solo adquiere legitimidad social si ha sido previamente demostrada a través de la investigación clínica. Maximizar los potenciales beneficios clínicos ha de buscarse disminuyendo al máximo los posibles daños de los tratamientos no probados.

## Financiación

Estudio no financiado.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Hernández-Tejedor A, Peñuelas O, Sirgo Rodríguez G, Llompou Pou JA, Palencia Herrejón E, Estella A, et al. Recommendations of the Working Groups from the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) for the management of adult critically ill patients. *Med Intensiva*. 2017 Jun - Jul;41:285-305, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.03.004>. Epub 2017 May 2.
- Gaspoz JM. Smarter medicine: Do physicians need political pressure to eliminate useless interventions? *Swiss Med Wkly*. 2015 Mar 26;145:w14125, <http://dx.doi.org/10.4414/sm.w.2015.14125>, eCollection 2015.
- Choosing wisely: An initiative of the ABIM Foundation. 2013. [Consultado 27 Mar 2020]. Disponible en: <http://www.choosingwisely.org>.
- 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. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10223):497-506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Jingli Wang G, Fan, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>. 10.1056/NEJMoa2001282.
- Hasan A, Paray BA, Hussain A, Qadir FA, Attar F, Aziz FM, et al. A review on the cleavage priming of the spike protein on coronavirus by angiotensin-converting enzyme-2 and furin. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Apr 10:1-13, <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1754293>.
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>, pii: ciaa237.
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16, <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar;59:252-6.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11:222, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
- Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, Al-Johani S, Al Harbi S. Treatment of middle east respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Jan 30;19:81, <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-2427-0>.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11:222, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>.