



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

## Opciones terapéuticas en el manejo de la COVID-19 grave: una perspectiva de Reumatología

Claudia Mendoza-Pinto<sup>a,b</sup>, Mario García-Carrasco<sup>a,b,\*</sup>, Pamela Munguía Realpozo<sup>b</sup>  
y Socorro Méndez-Martínez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital de Especialidades, UMAE-Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México

<sup>b</sup> Departamento de Reumatología e Inmunología, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

<sup>c</sup> Coordinación de Investigación en Salud, Delegación Puebla, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México



### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de abril de 2020

Aceptado el 8 de mayo de 2020

On-line el 16 de mayo de 2020

#### Palabras clave:

COVID-19

Coronavirus

Síndrome de liberación de citocinas

### R E S U M E N

El inicio del nuevo coronavirus humano del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) en Wuhan, China, ha desencadenado un brote respiratorio mundial (COVID-19). El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, el fallo multiorgánico y los eventos trombóticos están entre las causas que llevan a la muerte en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. Las citocinas inflamatorias elevadas sugieren que una «tormenta de citocinas», también conocida como síndrome de liberación de citocinas, puede desempeñar un papel principal en la patología de la COVID-19. Adicionalmente al tratamiento antiviral y la terapia de apoyo respiratorio en pacientes críticamente enfermos, están en investigación medicamentos únicos para esta condición. En esta revisión sintetizamos la evidencia más actual de opciones terapéuticas, incluyendo anticuerpos anticitocinas como una estrategia intermedia para la terapia de SARS-CoV-2.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Therapeutic Options for the Management of Severe COVID-19: A Rheumatology Perspective

#### A B S T R A C T

The novel SARS-CoV-2 human coronavirus in Wuhan, China, has triggered a worldwide respiratory disease outbreak (COVID-19). Acute respiratory distress syndrome, multiorgan dysfunction and thrombotic events are among the leading causes of death in critically ill patients with COVID-19. The elevated inflammatory cytokines suggest that a “cytokine storm”, also known as cytokine release syndrome, may play a major role in the pathology of COVID-19. In addition to anti-viral therapy and supportive treatment in critically ill patients, unique medications for this condition are also under investigation. Here we reviewed therapeutic options, including the antibody therapy that might be an immediate strategy for SARS-CoV-2 therapy.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

### Introducción

Con COVID-19, el grado de la enfermedad varía, pudiendo llegar a casos fulminantes o fatales. La Organización Mundial de la

Salud (OMS) estima que la enfermedad grave puede ocurrir alrededor del 13,8% de los casos y el 6,1% son críticos<sup>1</sup>. Cuando los casos son fulminantes, los pacientes pueden desarrollar sepsis, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) o fallo orgánico múltiple, los cuales no son exclusivos para coronavirus. El síndrome de liberación de citocinas (SLC) se refiere a una liberación no controlada y exagerada de mediadores proinflamatorios en el sistema inmunitario activado<sup>2</sup>. Dicha alteración puede estar presente en diversas

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mgc30591@yahoo.com](mailto:mgc30591@yahoo.com) (M. García-Carrasco).

entidades clínicas, incluyendo en el ámbito de la Reumatología, la enfermedad de Still, la artritis idiopática juvenil sistémica, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípidos (SAF) en su variedad catastrófica. El SLC participa en la inmunopatogénesis de muchos procesos patológicos, como el SIRA, la sepsis, el síndrome del macrófago activado (SMA), etc., varios de ellos descritos en el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés), el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS, por sus siglas en inglés) y también en la nueva infección COVID-19<sup>3</sup>. Mientras que el tratamiento dirigido en contra el virus es lo deseado, el tratamiento de la respuesta sistémica es posiblemente el aspecto más importante para el cuidado del paciente y debe ser visto en forma agresiva. Finalmente, los pacientes con COVID-19 que desarrollan un cuadro grave pueden presentar un patrón procoagulante<sup>4</sup>. Por lo que en esta revisión se sintetiza la evidencia relacionada a terapias con un papel antiinflamatorio que pueden desempeñar un papel relevante en el manejo de pacientes con COVID-19 grave, mencionando brevemente el papel de la terapia antitrombótica en el tratamiento de pacientes complicados.

### Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) han sido uno de los agentes antiinflamatorios más utilizados; son comúnmente prescritos en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (72% en la UCI)<sup>5</sup>. Sin embargo, como ha sido mencionado en las guías chinas de COVID-19<sup>6</sup>, los médicos necesitan ser cuidadosos en el uso de los GC debido a sus beneficios inciertos en el contexto de la infección respiratoria viral. Varios estudios han reportado resultados inferiores en pacientes con SARS tratados con GC<sup>7</sup>, debido al retraso en la depuración viral. Otra preocupación de los GC son los efectos adversos a corto y largo plazo.

### Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina)

Publicaciones recientes han traído la atención el posible efecto benéfico de hidroxicloroquina (HCQ) y cloroquina (CLQ) en el tratamiento de pacientes infectados con el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Se ha observado que el crecimiento de varios diferentes virus (incluyendo SARS coronavirus) puede ser inhibido en cultivos celulares tanto por la CLQ como por la HCQ. Además, estos medicamentos son bases débiles que pueden afectar vesículas ácidas e inhibir varias enzimas. Esta característica permite inhibir la entrada viral a las células cuando la endocitosis es dependiente del pH. También inhiben la enzima glucosiltransferasa (inhibición de la glucosilación del virus), modificaciones virales postranscripción y replicación de algunas familias virales. Como es sabido que la infección COVID-19 puede llevar en algunas ocasiones a tener cuadros graves con SARS, el cual puede ser debido en parte al incremento de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). En este contexto, se ha encontrado que los antimaláricos inhiben citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- $\alpha$ . La CLQ es altamente efectiva en combinación con remdesivir en el control de la infección por SARS-CoV-2<sup>8</sup> in vitro. Actualmente, existe ya alguna evidencia en seres humanos. En un estudio abierto observacional llevado a cabo en Francia evaluaron el papel de la HCQ en combinación con azitromicina sobre la carga viral respiratoria en 20 pacientes con COVID-19 comparado con 16 controles<sup>9</sup>. Se mostró una reducción significativa de la carga viral (70% al séptimo día) comparado con controles. Cuando se añadió azitromicina, se encontró una eliminación más eficiente del virus (reducción del 100%). Gao et al. describieron resultados en 100 pacientes de China donde demostraron la superioridad de CLQ sobre el tratamiento control tomando en cuenta la inhibición de exacerbación de la neumonía, mejora en los hallazgos de imagen del pulmón,

promoviendo la conversión negativa del virus y el acortamiento en el curso de la enfermedad<sup>10</sup>. Sin embargo, los detalles de este estudio no se conocen con profundidad. En un estudio reciente se informaron resultados de un análisis retrospectivo de 368 pacientes hospitalizados con la infección SARS-CoV-2 confirmada (Administración de la Salud de Veteranos de Estados Unidos) de la evaluación a la exposición a HCQ sola o en combinación con azitromicina<sup>11</sup>. Las tasas de mortalidad en los grupos de HCQ sola, HCQ combinada y sin HCQ fueron del 27,8, el 22,1 y el 11,4%, respectivamente. Las tasas de ventilación en los grupos de HCQ, HCQ combinada y sin HCQ fueron del 13,3, el 6,9 y el 14,1%, respectivamente. En este estudio no se encontró evidencia de que el uso de HCQ sola o combinada reduzca el riesgo de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados con COVID-19 y que los pacientes que reciben HCQ sola tuvieron la mayor tasa de mortalidad. Estos hallazgos destacan la importancia de esperar los resultados de estudios prospectivos aleatorizados que se están llevando a cabo antes de adoptar ampliamente estos fármacos. Actualmente, hay alrededor de 14 ensayos clínicos registrados para probar el beneficio de antimaláricos. Aunque los antimaláricos son fármacos relativamente seguros, se debe recordar que sus efectos más frecuentes son los gastrointestinales, prurito y cambios dérmicos en el 10% de los pacientes. Los efectos más graves son de baja incidencia, como la cardiomiotoxicidad, la neuromiopatía y retinopatía irreversible (grandes dosis y a largo plazo).

### Tocilizumab, inhibidor de la interleucina 6

Recientemente, ha surgido mucho interés en la posibilidad de utilizar tocilizumab, un anticuerpo humanizado dirigido al receptor de la IL-6, con el argumento de prevenir o tratar la tormenta de citocinas que se ha observado en pacientes que progresa a colapso cardiovascular, disfunción multiorgánica y muerte<sup>12</sup>. Las citocinas inflamatorias y quimiocinas, incluyendo la IL-6, la IL-1 $\beta$ , la proteína inducida 10 y la proteína quimiotáctica de monocitos 1, se han encontrado significativamente elevadas en pacientes con COVID-19, y estando con mayor frecuencia elevadas en pacientes graves que en pacientes no graves<sup>13</sup>. En pacientes con COVID-19, con citocinas inflamatorias elevadas, la patología post mortem reveló necrosis tisular e infiltraciones de macrófagos y monocitos en el pulmón, el corazón y la mucosa gastrointestinal<sup>14</sup>, lo que sugiere una respuesta inmunitaria descontrolada.

Los estudios han mostrado que el SIRA ocurre en algunos pacientes con SARS a pesar de una carga viral disminuida, sugiriendo que una respuesta inmunitaria exuberante más que la virulencia viral es posiblemente responsable de la patología a nivel tisular. Por lo tanto, la terapia antiviral sola pudiera no ser suficiente<sup>15</sup>. Como se mencionó previamente, una de las citocinas que desempeña un papel en la patogénesis en pacientes con COVID-19 grave es la IL-6; además, se ha sugerido como un biomarcador de enfermedad grave<sup>16</sup>, por lo que el bloqueo puede ser una estrategia prometedora para el SLC inducido por COVID-19.

La IL-6 es esencial para la generación de linfocitos T colaboradores 17 (Th17), en la interacción de las células dendríticas-linfocito T<sup>17</sup>. Por lo que la elevación de la IL-6 puede explicar la excesiva activación de Th17 observada en pacientes con COVID-19, como lo reportaron Xu et al.<sup>14</sup>. Aunque no hay disponibles datos del bloqueo de IL-6 en el SLC inducido por la infección viral, estudios en animales de SARS-CoV han demostrado que inhiben el factor nuclear kappa-B, un factor de transcripción esencial de IL-6, incrementando la supervivencia animal con reducción de los niveles de IL-6<sup>18</sup>. Tocilizumab, que bloquea la IL-6, se une al receptor de la IL-6 tanto en forma soluble como unido a la membrana para inhibir señales mediadas por la IL-6. Este fármaco ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento del SLC asociado a terapia de células CAR-T.

Datos sobre el uso de esta molécula en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 todavía son preliminares pero resultados prometedores han incitado a la Comisión China de Salud a actualizar su guía nacional, que incluye el tocilizumab para el tratamiento de COVID-19 grave<sup>19</sup>. Las guías italianas también apoyan el uso de tocilizumab (a dosis de 8 mg/kg, con una segunda dosis 12 h después de la primera y una posible tercera después de 24–36 h, de acuerdo con la respuesta clínica), en caso de un empeoramiento clínico o radiológico rápido, después de excluir contraindicaciones de su uso (niveles de transaminasas > 5 veces el límite superior de lo normal, recuento de neutrófilos < 50,000 células/ $\mu$ l, presencia de sepsis documentada complicada con bacterias, diverticulitis/perforación intestinal, infección cutánea)<sup>20</sup>.

Hay reportes de casos de mejoría de pacientes con COVID-19 grave después de la administración de tocilizumab<sup>21,22</sup>.

### **Inhibidores de la interleucina 1b e inhibidores de las proteínas-cinasas JAK1/2 (roxolitinib)**

Varios marcadores de laboratorio relacionados con el SMA/linfocitosis hemafagocítica (LHH), se encuentran elevados en COVID-19 grave<sup>23</sup>. Por lo que tratamientos dirigidos al control del SMA/LHH han sido sugeridos para el manejo de COVID-19 grave. El antagonista recombinante humano del receptor IL-1, anakinra, ha sido utilizado para el tratamiento del SMA/LHH asociado a enfermedades reumáticas autoinmunes<sup>24</sup>. Datos de un reanálisis de un ensayo controlado fase III se encontró que la anakinra se asoció a mejoría significativa en la supervivencia de pacientes con sepsis con concurrente SMA/LHH<sup>25</sup>.

Los inhibidores de pequeñas moléculas de las cinasas de Janus, como el inhibidor JAK1/2, ruxolitinib<sup>26</sup>, son capaces de bloquear señales de la IL-6, interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y otras citocinas involucradas en el SMA/LHH. Por lo anterior, este fármaco podría tener un potencial en el tratamiento complicaciones graves en pacientes con COVID-19. Más recientemente, se ha contemplado el uso de anticuerpos anti-IFN- $\gamma$  en el manejo de esta grave complicación<sup>27</sup>.

### **Inmunoglobulina por vía intravenosa y plasma de pacientes recuperados («plasma convaleciente»)**

Los individuos con un sistema inmunitario debilitado parecen estar en mayor riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con COVID-19. La inmunoterapia usando IgG en combinación con fármacos antivirales pudiera ser usada para tratar o prevenir la infección por SARS-CoV-2 y fortalecer nuestro sistema inmunitario en contra de este virus<sup>28,29</sup>. Las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) han sido utilizadas para tratar a pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes. Además, estas han sido administradas como agentes antiinfecciosos en contra de virus, bacterias y hongos en modelos experimentales y en humanos<sup>30</sup>. Las IVIG pueden modular la respuesta inmunitaria por varios mecanismos, incluyendo el bloqueo de varias citocinas proinflamatorias, receptores Fc y moléculas de adhesión leucocitarias, suprimiendo subtipos de células Th1 y Th17, y neutralizando autoanticuerpos patogénicos<sup>31</sup>. Las IVIG también pueden expandir los linfocitos T reguladores<sup>32</sup>. Sin embargo, las IVIG tienen reacciones adversas. Durante el brote de SARS en 2003, la IVIG fue utilizada extensamente en Singapur. Sin embargo, algunos pacientes críticamente enfermos desarrollaron tromboembolia venosa (TEV) incluyendo embolia pulmonar a pesar del uso de heparina de bajo peso molecular profiláctica<sup>33</sup>. Esto se debe al incremento de la viscosidad en estados hipercoagulables de pacientes con SARS.

Las muestras de plasma convaleciente han sido usadas para tratar SARS en Hong-Kong y China, y pueden ser valiosas porque, a diferencia de las preparaciones IVIG estándares, presentan niveles

altos de anticuerpos anti-SARS-CoV<sup>34</sup>. Pyrc et al. mostraron que el suero humano de adultos humanos inhibió la infección por HCoV-NL63<sup>28</sup>. Adicionalmente, ellos describieron que las IVIG puede también neutralizar HCoV-NL63. Boukhvalova et al.<sup>35</sup> demostraron que, en contraste, los productos de IgG policlonales terapéuticos comercialmente disponibles, IVIG obtenida de donadores con anticuerpos a títulos altos en contra del virus sincitial respiratorio (VSR), tienen un gran potencial en mejorar el resultado del VSR en sujetos inmunocomprometidos, no solo controlando la replicación viral, sino también reduciendo el daño del parénquima pulmonar y el revestimiento epitelial de las vías respiratorias. El uso de plasma o suero convaleciente fue también sugerido por la OMS bajo la Red de Reguladores de Sangre cuando las vacunas y los fármacos antivirales no estuvieran disponibles en un virus emergente. En la actual pandemia, hay reportes de que el plasma convaleciente ha sido usado en China para tratar a pacientes con COVID-19<sup>36</sup>. En un estudio piloto de 10 pacientes con COVID-19 grave, los investigadores colectaron plasma convaleciente con títulos de anticuerpos neutralizantes de una dilución de 1:640 o más<sup>37</sup>. La transfusión de plasma convaleciente resultó sin eventos adversos serios en los receptores. Los 10 pacientes tuvieron mejoría de los síntomas (p. ej., fiebre, tos, dificultad para respirar y dolor precordial) con 1-3 días de la transfusión; ellos también mostraron mejora radiológica en las lesiones pulmonares. Igualmente, se encontró en la mayoría una carga viral indetectable.

La inmunoterapia con IgG pudiera ser empleada para neutralizar el virus causante de COVID-19. La eficiencia de la IgG podría mejorar si estos anticuerpos IgG inmunitarios fueran colectados de pacientes recuperados de COVID-19 en la misma ciudad, o áreas alrededor, como sujetos donadores que se han enfrentado al virus.

### **Intercambio plasmático**

La aféresis terapéutica engloba un gran número de técnicas que tienen como principal fundamento procesar la sangre de un paciente a través de un dispositivo extracorpóreo con el objetivo de eliminar anticuerpos e inmunocomplejos preformados para evitar el daño tisular, eliminar mediadores de la inflamación como complemento y citocinas que podrían contribuir al daño, aportar factores deficitarios<sup>38</sup>. Entre los diferentes tipos de aféresis, algunos de los más utilizados son el recambio plasmático (RP) terapéutico y la inmunoadsorción. El RP terapéutico es una técnica de depuración de la sangre extracorpórea, mediante la cual se elimina el plasma. Se realiza la extracción de un volumen variable de plasma del paciente que es sustituido por soluciones de reposición que mantengan el volumen y la presión oncótica. El término «plasmaféresis» debe reservarse para las situaciones en las que solo se lleve a cabo la eliminación de plasma sin reposición, como es el caso de la donación de plasma por aféresis para uso transfusional o posterior fraccionamiento industrial del plasma. Este procedimiento extrae menos cantidad de plasma (en torno a 600 ml), sin solución de reposición, en menos tiempo y con técnicas de separación más simples que las utilizadas en el RP. La respuesta del huésped a la infección se ha descrito e involucra una interacción compleja de tormenta de citocinas, inflamación, disfunción endotelial y coagulación patológica. El intercambio plasmático es una vía que ofrece beneficio a múltiples niveles retirando citocinas inflamatorias, estabilizando las membranas endoteliales y reiniciando el estado hipercoagulable.

Busund et al.<sup>39</sup> mostraron una tendencia hacia mejorar la mortalidad con RP terapéutico como tratamiento adyuvante en adultos con sepsis y fallo orgánico múltiple, en un ensayo clínico controlado, mientras que un metaanálisis por Rimmer también mostró beneficio en la mortalidad en pacientes adultos<sup>40</sup>. Dirigiendo esta información, Patel et al.<sup>41</sup> utilizaron el RP terapéutico durante la epidemia de influenza A H1N1 2009 en 3 pacientes pediátricos con

**Tabla 1**  
Resumen del consenso de recomendaciones sobre terapia antitrombótica durante la pandemia de COVID-19

<p><b>Pacientes con COVID-19 leve (ambulatorio)</b> Para pacientes ambulatorios con COVID-19, se debe promover una movilidad incrementada. No se debería perseguir el uso indiscriminado de profilaxis farmacológica para TEV; sin embargo, es razonable evaluar el riesgo de TEV y de hemorragia. La profilaxis farmacológica puede ser considerada después de medir el riesgo en un individuo con riesgo alto trombosis sin riesgo de hemorragia No hay un riesgo conocido en desarrollar COVID-19 grave debido a tomar terapia antitrombótica (p. ej., agentes antiplaquetarios o anticoagulantes). Si los pacientes se encontraban tomando agentes antitrombóticos para una enfermedad trombótica previa, ellos deben continuar su terapia antitrombótica como es recomendado Para pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K que no tienen un INR estable reciente y no tienen la posibilidad de tener una prueba de INR, es razonable una transición a tratamiento con AOD si no hay contraindicaciones y no hay problemas con la disponibilidad del fármaco. Si los AOD no están aprobados o disponibles, puede considerarse HBPM (enoxaparina 40 mg/día)</p>
<p><b>Pacientes con COVID-19 de moderada a grave hospitalizados sin CID</b> Pacientes hospitalizados con COVID-19 deben ser evaluados para estratificación de riesgo para profilaxis de TEV Para pacientes hospitalizados con COVID-19 y sin CID, puede administrarse dosis profiláctica de anticoagulación para prevenir TEV (enoxaparina 40 mg/día o dalteparina 5.000 U diaria; heparina subcutánea 5.000 U 2 veces al día puede considerarse para pacientes con insuficiencia renal [p. ej., depuración de creatinina &lt; 30 ml/min]). Si la profilaxis farmacológica está contraindicada, es razonable considerar compresión neumática intermitente Para pacientes hospitalizados con COVID-19 y sin CID, hay datos insuficientes para considerar en forma rutinaria anticoagulación a dosis terapéutica parenteral con HBPM (p. ej., enoxaparina 1 mg/kg/día, o enoxaparina 40 mg 2 veces al día) o heparina no fraccionada (con un objetivo de TTP activado de 50–70) No se recomienda en forma rutinaria detección para TEV (p. ej., ultrasonido de extremidades inferiores bilaterales) para pacientes hospitalizados con COVID-19 con dímero-D elevado (&gt; 1.500 ng/ml)</p>
<p><b>Pacientes con COVID-19 moderada a grave hospitalizados y sospecha de CID</b> Para pacientes con COVID-19 moderada a grave y en CID pero sin evidencia de hemorragia, se debe administrar anticoagulación a dosis profiláctica Para pacientes hospitalizados con COVID-19 con sospecha o confirmación de CID, sin evidencia de hemorragia, no hay datos suficientes para considerar anticoagulación parenteral a dosis terapéutica con HBPM o heparina no fraccionada Para pacientes con COVID-19 moderada a grave en tratamiento terapéutico de anticoagulación, que desarrollan o se sospecha de CID sin evidencia de hemorragia, es razonable considerar la indicación para anticoagulación y ponderar el riesgo de hemorragia cuando se considere modificar dosis o discontinuación. Se recomienda reducir la intensidad de la anticoagulación en esta circunstancia clínica si no se considera que el riesgo de trombosis sea alto Para pacientes con COVID-19 moderada a grave y con una indicación para terapia dual antiplaquetaria (p. ej., intervención coronaria percutánea en los últimos 3 meses o reciente infarto al miocardio) y con sospecha o confirmación de CID sin evidencia de hemorragia, en la ausencia de evidencia, las decisiones para terapia antiplaquetaria requieren ser individualizadas. En general, es razonable continuar el tratamiento dual (aspirina más un inhibidor del receptor plaquetario P2Y como el clopidogrel) si la cuenta plaquetaria &gt; 50.000, reducir a una sola terapia si la cuenta plaquetaria está entre 25.000 y 50.000; discontinuar si la cuenta plaquetaria es &lt; 25.000. Sin embargo, estas guías deben ser revisadas dependiendo del riesgo relativo individualizado de complicaciones trombóticas o hemorragia Para pacientes que fueron admitidos y ahora son dados de alta por COVID-19, la detección para TEV rutinaria es razonable para consideración de profilaxis farmacológica hasta por 45 días después del alta. La profilaxis farmacológica debe considerarse si hay un riesgo elevado de eventos trombóticos, sin riesgo de hemorragia. Se debe recomendar deambulación y actividad física</p>
<p><b>Pacientes sin COVID-19 con antecedente de evento trombótico conocido</b> No hay evidencia para el desarrollo de COVID-19 grave debido a la administración de agentes antitrombóticos. Los pacientes deben continuar su tratamiento con agente antitrombótico como es recomendado Minimizar los riesgos asociados con trabajadores de la salud e interacciones paciente-persona, seguimiento con visitas electrónicas o telemedicina</p>
<p><b>Pacientes sin COVID-19 que desarrollan un nuevo evento trombótico</b> Para minimizar los riesgos asociados con trabajadores en el área de salud e interacciones pacientes en consulta presencial, se debe priorizar el tratamiento domiciliario o un alta hospitalaria pronta con un seguimiento en forma electrónica o telemedicina</p>
<p><b>Pacientes sin COVID-19 pero con condiciones comórbidas (p. ej., antecedente previo de TEV, cáncer activo, enfermedad pulmonar mayor) que son confinados en casa</b> Las recomendaciones incluyen incremento en la movilidad; es razonable medir el riesgo para TEV y el riesgo de hemorragia La administración de profilaxis farmacológica podría considerarse después de la evaluación del riesgo en casos individuales con base en su riesgo de trombosis y riesgo de hemorragia</p>

AOD: anticoagulantes orales directos; CID: coagulación intravascular diseminada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: international normalized ratio; TEV: tromboembolia venosa.

Fuente: Bikdeli et al.<sup>48</sup>.

un cuadro fulminante similar a la pandemia actual. Los 3 pacientes desarrollaron SIRA con compromiso hemodinámico que continuó al deterioro, a pesar del tratamiento de rescate para SIRA incluyendo óxido nítrico inhalado y oxigenación por membrana extracorpórea veno-venosa. Los 3 pacientes tuvieron una recuperación total de su enfermedad después de recibir RP de rescate. Recientemente, se describió a 3 pacientes con COVID-19 en Wuhan, China<sup>42</sup>, caracterizados por una inflamación profunda y tratados con terapias de purificación sanguínea, incluyendo RP y adsorción. Se mostró un efecto potencia en el manejo de tormenta de citocinas y anticuerpos patogénicos. De estos 3 pacientes, 2 se mantuvieron un estado estable y pudieron ser egresados de la Unidad de Terapia Intensiva, mientras que uno desarrolló coagulación intravascular diseminada (CID) y falleció.

## Terapia antitrombótica

La COVID-19 grave frecuentemente puede presentar una elevación marcada de dímero D, trombocitopenia y alteraciones en la coagulación que se considera ser reguladas por varias citocinas inflamatorias<sup>43,44</sup> y que correlacionan con mortalidad. Otro biomarcador que se ha encontrado elevado en pacientes con COVID-19 grave es la ferritina<sup>12</sup>, la cual también se encuentra alterada en

otras condiciones graves, incluyendo el SAF en su variedad más grave, el SAF catastrófico<sup>45</sup>. Recientemente, un grupo de China describió 3 casos con COVID-19 y anticuerpos antifosfolípidos<sup>46</sup>. Recientes declaraciones por la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) y la American Society of Hematology (ASH) sugieren que todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 deben recibir tromboprofilaxis o anticoagulación a dosis plena terapéuticas. Recientemente, se evaluó en forma retrospectiva la eficacia de terapia anticoagulación en pacientes con COVID-19. Se encontró una mortalidad a 28 días más baja en los pacientes que utilizaron heparina (40%) comparados con los que no (64,2%), principalmente en aquellos con coagulopatía inducida por sepsis o con un dímero D marcadamente elevado<sup>47</sup>. En la *tabla 1* se sintetizan las recomendaciones antitrombóticas de pacientes con COVID-19.

## Conclusiones

La COVID-19 es una infección viral con potenciales complicaciones graves que pueden incrementar el riesgo de muerte en los pacientes infectados. Varias de estas alteraciones son secundarias a una respuesta inmunitaria descontrolada donde una tormenta de citocinas desempeña un papel relevante en forma similar en la prevención de complicaciones trombóticas a los que estos pacientes

están expuestos. Aunque un tratamiento antiviral y las terapias de apoyo respiratorio son fundamentales en el tratamiento en casos graves, es necesario ponderar el riesgo-beneficio de terapias dirigidas al control de la respuesta inmunitaria para disminuir la tasa de mortalidad.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, del sector comercial o de entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses

## Bibliografía

- Aylward, Bruce (WHO); Liang W (PRC). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Joint Mission Coronavirus Dis 2019 [Internet]. 2020;2019(February):16–24. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188–95.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *JAMA Intern Med*. 2020;e200994. doi:10.1001/jamainterm.2020.0994.
- Klok FA, Kruijff MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Apr;(January). Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384820301201>.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9.
- Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7:4.
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):473–5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30:269–71.
- Gautret P, Lagier J-C, 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.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14:72–3.
- 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;2020.04.16.20065920.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
- Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.10.20021832. Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/12/2020.02.10.20021832.abstract>.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med*. 2020;8:420–2.
- Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet*. 2003;361:1767–72.
- Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25770. doi:10.1002/jmv.25770.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8:959–70.
- DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, Jimenez-Guardeno JM, Fernandez-Delgado R, Fett C, et al. Inhibition of NF-kappaB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol*. 2014;88:913–24.
- National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia. Trial Version 7 (Released by National Health Commission & National Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020). Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1087–1095. doi:10.1097/CM9.0000000000000819.
- SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19. Edizione 2.0. 2020 [Internet]. Disponible en: <http://www.simit.org/medias/1569-covid19-vademecum-13-03-202.pdf>.
- Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report [published online ahead of print, 2020 Apr 2]. *Ann Oncol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>.
- Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *J Autoimmun*. 2020;102452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:326–34.
- Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: Reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44:275–81.
- Maschalidi S, Sepulveda FE, Garrigue A, Fischer A, de Saint Basile G. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood*. 2016;128:60–71.
- Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood*. 2004;104:735–43.
- Pyrc K, Bosch BJ, Berkhout B, Jebbink MF, Dijkman R, Rottier P, et al. Inhibition of human coronavirus NL63 infection at early stages of the replication cycle. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2000–8.
- Rao S, Sasser W, Diaz F, Sharma N, Alten J. Coronavirus Associated Fulminant Myocarditis Successfully Treated With Intravenous Immunoglobulin and Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Chest* [Internet]. 2014;146:336A. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.1992018>.
- Diep BA, Le VTM, Badiou C, Le HN, Pinheiro MG, Duong AH, et al. IVIG-mediated protection against necrotizing pneumonia caused by MRSA. *Sci Transl Med*. 2016;8:357ra124.
- Maddur MS, Rabin M, Hegde P, Bolger F, Guy M, Vallat J-M, et al. Intravenous immunoglobulin exerts reciprocal regulation of Th1/Th17 cells and regulatory T cells in Guillain-Barre syndrome patients. *Immunol Res*. 2014;60(2-3):320–9.
- Trinath J, Hegde P, Sharma M, Maddur MS, Rabin M, Vallat J-M, et al. Intravenous immunoglobulin expands regulatory T cells via induction of cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 in human dendritic cells. *Blood*. 2013;122:1419–27.
- Lew TWK, Kwek T-K, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2003;290:374–80.
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>.
- Boukhalova M, Blanco JCG, Falsey AR, Mond J. Treatment with novel RSV Ig RI-002 controls viral replication and reduces pulmonary damage in immunocompromised Sigmodon hispidus. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:119–26.
- Xinhua. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy [Internet]. Disponible en: [http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c\\_138828177.htm](http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm).
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: A pilot study. *medRxiv* [Internet]. 2020;2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>. Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/23/2020.03.16.20036145.abstract>.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqil N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher*. 2016;31:149–62.
- Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: A prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2002;28:1434–9.
- Rimmer E, Houston BL, Kumar A, Abou-Setta AM, Friesen C, Marshall JC, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18:699.
- Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, Conrad SA, Scott LK. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A—an associated respiratory failure and hemodynamic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:e87–9.
- Ma J, Xia P, Zhou Y, Liu Z, Zhou X, Wang J, et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin Immunol*. 2020;214:108408.
- Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*

- [Internet]. 2020:3–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>.
44. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–8.
  45. Agmon-Levin N, Rosario C, Katz B-SP, Zandman-Goddard G, Meroni P, Cervera R, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus.* 2013;22:1327–35.
  46. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
  47. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1094–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.
  48. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *J Am Coll Cardiol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>. S0735-1097(20)35008-7.