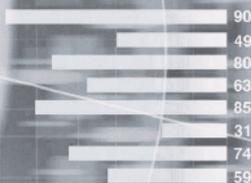


# El médico de primer contacto frente a la pandemia de COVID-19

ONAVIRUS | COVID-19



PULSE 82

125

DBP 80

STATUS: 15% COMPLETED

FUNC ATAT : STABLE

TEMP : 104.2



**Gerardo T López Pérez**  
**Olga Elizabeth Peterson Villalobos**  
**Roberto Guillermo Calva Rodríguez**

**Editores**

El médico de primer contacto  
frente a la  
**pandemia de  
COVID-19**

**Gerardo T López Pérez**  
**Olga Elizabeth Peterson Villalobos**  
**Roberto Guillermo Calva Rodríguez**

Editores

El médico de primer contacto frente a la pandemia de COVID-19

<https://doi.org/10.24245/mim.v1id.4569>

ISBN: 978-607-7548-56-0

Primera edición, 2020

Derechos reservados<sup>©</sup> 2020 Edición y Farmacia SA de CV

Cerrada de Antonio Maceo 68,

Colonia Escandón

11800 Ciudad de México.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin autorización escrita del propietario del Derecho de Autor.

# CONTENIDO

	Página
<b>Introducción</b>	<b>VII</b>
Gerardo Tiburcio López Pérez	
<b>Presentación</b>	<b>IX</b>
Roberto Guillermo Calva Rodríguez	
<b>1. Alimentación: perspectiva integral</b>	<b>1</b>
Mayra Solyetzin Torres Altamirano, Gerardo Tiburcio López Pérez	
<b>2. Neumonía (bronconeumonía) adquirida en la comunidad</b>	<b>7</b>
María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval, Gerardo T López Pérez, Maribel Adriana Varela Ramírez	
<b>3. Anticoagulantes en COVID-19</b>	<b>21</b>
Francisco Alberto Contreras Verduzco, Gerardo Tiburcio López Pérez	
<b>4. Antioxidantes naturales: curcumina</b>	<b>31</b>
Mayra Solyetzin Torres Altamirano, Gerardo Tiburcio López Pérez	
<b>5. Antisépticos orales</b>	<b>43</b>
Mayra S Torres Altamirano	
<b>6. Tratamiento farmacológico antiviral para SARS-CoV-2 (COVID-19)</b>	<b>49</b>
Mercedes Macías Parra, María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval, Sandra Guadalupe Bautista García	
<b>7. Azitromicina</b>	<b>59</b>
Leyla María Arroyo Cabrales, Gerardo Tiburcio López Pérez	
<b>8. Celecoxib</b>	<b>65</b>
Karime Berenice Hernández García	
<b>9. Corticosteroides inhalados y COVID-19</b>	<b>69</b>
Luis Carlos Cruz Sánchez, Gerardo Tiburcio López Pérez	

<b>10. Corticosteroides en COVID-19</b>	<b>79</b>
Agustín Méndez Herrera, Gerardo Tiburcio López Pérez	
<b>11. Extracto dializado de leucocitos y sus efectos inmunomoduladores en enfermedades infecciosas humanas</b>	<b>87</b>
Edgar Cervantes-Trujano, María C. Jiménez-Martínez, Sonia Mayra Pérez-Tapia	
<b>12. Hidroxicloroquina</b>	<b>97</b>
Karime Berenice Hernández García	
<b>13. Inmunomoduladores en COVID-19</b>	<b>103</b>
Gerardo Tiburcio López Pérez, María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval	
<b>14. Ivermectina</b>	<b>113</b>
María Elizabeth Rábago Sánchez	
<b>15. Minerales, oligoelementos y antioxidantes</b>	<b>119</b>
Olga Elizabeth Peterson Vllalobos	
<b>16. Paracetamol-acetaminofén</b>	<b>131</b>
Rosa Ruiz Ramos	
<b>17. Probióticos y COVID-19</b>	<b>137</b>
Víctor Antonio Monroy Colín	
<b>18. Vacunas en el contexto de la pandemia por COVID-19</b>	<b>141</b>
Lucila Martínez Medina	
<b>19. Vitaminas A, C, D y E</b>	<b>147</b>
José de Jesús Mejía Navarro	
<b>20. Integración terapéutica</b>	<b>163</b>
Roberto Guillermo Calva Rodríguez	
<b>21. Identificación de datos de alarma en pacientes pediátricos con COVID-19</b>	<b>173</b>
Francisco Alberto Contreras Verduzco	

# AUTORES

## **Leyla María Arroyo Cabrales**

Pediatra neonatóloga

Adscrita a la Unidad de Cuidados Intermedios al Recién Nacido

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Socia titular de la Academia Mexicana de Pediatría

Ciudad de México

## **Sandra Guadalupe Bautista García**

Pediatra, alergóloga, adscrita al servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

## **Roberto Guillermo Calva Rodríguez**

Pediatra y especialista en Gastroenterología pediátrica

Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría

Profesor investigador, Facultad de Medicina

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Investigador en Ciencias Médicas “A” de la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud

## **Edgar Cervantes Trujano**

Servicio de Inmunología Clínica

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas

Instituto Politécnico Nacional

Ciudad de México

## **Francisco Alberto Contreras Verduzco**

Alergólogo pediatra

Adscrito al servicio de Alergia

Instituto Nacional de Pediatría

Ciudad de México

**Luis Carlos Cruz Sánchez**

Alergólogo inmunólogo pediatra  
Egresado de UABJO, BUAP y UNAM  
Médico adscrito a la UMF ISSSTE, Puerto Escondido, Oaxaca  
Director del Centro Médico Luis Carlos

**Karime Berenice Hernández García**

Pediatra y reumatóloga

**María C. Jiménez Martínez**

Departamento de Bioquímica  
Facultad de Medicina, UNAM  
Departamento de Inmunología  
Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana  
Ciudad de México

**Gerardo Tiburcio López Pérez**

Pediatra, alergólogo, infectólogo  
Jefe del servicio de Alergia  
Instituto Nacional de Pediatría  
Socio titular de la Academia Mexicana de Pediatría  
Director de Asistencia Pediátrica Integral  
Ciudad de México

**Mercedes Macías Parra**

Pediatra, infectóloga  
Expresidenta de la Academia Mexicana de Pediatría  
Directora médica del Instituto Nacional de Pediatría  
Ciudad de México

**Lucila Martínez Medina**

Pediatra, infectóloga  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
Socia titular de la Academia Mexicana de Pediatría  
Directora médica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
Aguascalientes, Aguascalientes

**José de Jesús Mejía Navarro**

Pediatra, adscrito a la Consulta externa  
Instituto Nacional de Pediatría  
Ciudad de México

**Agustín Méndez Herrera**

Residente de cuarto año de Inmunología clínica y Alergia  
Instituto Nacional de Pediatría  
Ciudad de México

**Victor Antonio Monroy Colin**

Pediatra, infectólogo  
Jefe del Departamento de Pediatría  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
Aguascalientes, Ags  
Profesor de pregrado de Infectología  
Universidad Cuauhtémoc  
Plantel Aguascalientes

**Sonia Mayra Pérez-Tapia**

Departamento de Inmunología y Unidad de Desarrollo e Investigación en  
Bioprocesos (UDIBI), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, México.  
Laboratorio Nacional para Servicios Especializados de Investigación, Desarrollo  
e Innovación para Farmoquímicos y Biotecnológicos, LANSEIDI-FarBiotec-  
CONACYT, México

**Olga Elizabeth Peterson Villalobos**

Pediatra, nutrióloga clínica  
Hospital General Fray Junípero Serra, ISSSTE  
Tijuana, Baja California

**María Elizabeth Rábago Sánchez**

Doctora en Ciencias Médicas  
Intensivista pediatra  
Hospital General de Durango

### **María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval**

Infectóloga pediatra

Adscrita al Hospital General de Zona 32, IMSS

Socia titular de la Academia Mexicana de Pediatría

Ciudad de México

### **Rosa Ruiz Ramos**

Pediatra

Adscrita al Hospital General de Tijuana, Baja California

### **Mayra S Torres Altamirano**

Odontopediatra, con especialidad en Ortopedia maxilofacial

Directora médica de Asistencia Pediátrica Integral

Ciudad de México

### **Maribel Adriana Varela Ramírez**

Pediatra adscrita al Hospital General de Zona 32, IMSS

Departamento de Inmunología y Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIBI), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, México.

Laboratorio Nacional para Servicios Especializados de Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+i) para Fermoquímicos y Biotecnológicos, LANSEIDI-FarBio-tec-CONACYT, México

El objetivo principal de este libro es proporcionar información básica acerca de las medidas preventivas y algunas características farmacológicas de elementos que hoy se indican en el tratamiento ambulatorio de pacientes infectados por SARS-CoV-2. La mala información e inadecuada prescripción por parte del médico han incrementado el riesgo de efectos adversos. En la actualidad no existe un solo fármaco que demuestre eficacia para erradicar esta terrible infección que ha azotado a la humanidad. El médico, ante la misma, se ve obligado a recurrir a fuentes que por lo vasto de la de información le han llegado a crear gran confusión. El principio hipocrático señala que lo primero es no dañar, pero resulta que el daño a la salud de la población ya ha sido infligido al generar gran cantidad de enfermos con trastornos metabólicos y respiratorios crónicos, suscitados por la ineficiente educación para la salud y otras medidas preventivas que ha repercutido en la mala nutrición, tabaquismo y, desde luego, en el pésimo control de la mayor parte de sus comorbilidades que han permitido el alto índice de morbilidad y mortalidad en esta pandemia.

Los autores de esta obra pretenden, por tanto, aportar información basada en la bibliografía científica acerca de las medidas que el médico puede recomendar partiendo del principio básico de la prevención; y que si, por decisión profesional de indicar alguna de ellas, tenga información sólida que le permita dar a su paciente seguridad en el empleo de las mismas. Desde luego, conocer la historia natural de la enfermedad permite interrumpir su progresión, abatir el riesgo de complicaciones, siempre y cuando se utilicen las medidas correspondientes en fases tempranas. Por eso, este documento intenta, también, hacer conciencia de la intervención terapéutica oportuna y preventiva.

Gerardo T López Pérez  
Editor



La responsabilidad de los diferentes actores en el cuidado de la salud implica a todos, sobre todo a quienes tienen el compromiso de cuidar y orientar el mejor tratamiento propuesto para cada persona y entidad nosológica, siempre y cuando cumpla con los requerimientos científicos correspondientes, establecidos por la evidencia documentada en la bibliografía revisada por pares.

Los profesionistas que se dedican al cuidado de las personas que viven en una comunidad o sociedad también adquieren la responsabilidad de prepararse para atenderlas adecuadamente y afrontar los retos que cotidianamente se presentan.

Aquí es donde el personal de salud resalta doblemente su función: primero, en capacitarse para poder tratar a los pacientes y, segundo, como profesionistas del equipo de salud, saber cuidar mejor a los pacientes, en especial a los niños, núcleo de la sociedad en constante crecimiento y desarrollo.

Las consecuencias de la enfermedad de COVID-19 se han conocido conforme la epidemia ha avanzado en todo el mundo, e involucran falla en los mecanismos inmunológicos de defensa innata y adaptativa, con modificaciones en la inflamación local y sistémica, hipercoagulabilidad que implican a lesiones en diversos órganos que pueden condicionar insuficiencia orgánica múltiple. En la mayoría de los pacientes también hay alteraciones psicológicas, como consecuencia directa de la infección y que afectan también a sus familiares como secuela del aislamiento; estas situaciones alteran el comportamiento habitual de las personas y desde luego a la economía de las familias.

Los médicos dedicados al cuidado de la salud requerimos contar con normas y procedimientos claros y sencillos que permitan aplicar los conocimientos con calidad y eficiencia.

Por lo tanto, hay que considerar a cada persona en un sentido integral, donde debe valorarse adecuadamente desde una visión holística en la que se englobe el aspecto físico, psicológico, espiritual, el ambiente familiar y social que deben entenderse como procesos multifactoriales y pluridimensionales e interrelacionados por completo. Cada individuo es un protagonista activo; por lo tanto, influye e interactúa en todo el proceso donde también participa su familia y la comunidad. Está claro que el pensamiento científico debe basarse en la evidencia; sin embargo, ante situaciones de emergencia sanitaria, poca evidencia basta para tratar de apoyar la recuperación de un proceso mórbido.

Estamos conscientes que el desconocimiento de evidencias en contra de la idea que apoyamos no debe contar como evidencia a su favor, pero tampoco nos podremos quedar inactivos, sin al menos probar los procesos básicos de apoyo.

Las estrategias también radican en apoyar la promoción y protección de la salud, orientadas a afrontar el desafío principal de superar la inequidad que se manifiesta en las diferencias de acceso y cobertura de los servicios de salud y en las condiciones sanitarias de la población.

Este libro ofrece al médico en formación, al general y al pediatra, una obra sencilla, práctica, adaptada a las condiciones actuales, en la que se analizan los principales tratamientos propuestos, que afectan al ser humano durante esta pandemia.

El material contenido en este libro representa el producto de la experiencia de los diversos profesionistas con una elevada calidad humana y que ofrecen su experiencia en beneficio de la sociedad

Agradezco el esfuerzo del Académico Gerardo T. López Pérez para presentar la iniciativa y coordinar todo el proceso de elaboración de este libro, y a todos los participantes y colaboradores por su compromiso académico.

Dr. Roberto Calva  
Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría



# Alimentación: perspectiva integral

Mayra Solyenetzin Torres Altamirano, Gerardo Tiburcio López Pérez

## ANTECEDENTES

La nutrición es el pilar del sistema inmune porque 85% de éste reside en el intestino. El sistema inmune no es competente ni está fortificado si el intestino está enfermo. El intestino grueso contiene, aproximadamente, 100 trillones de bacterias; es decir 1.5 kg de microbioma. La nutrición determina el peso, el apetito y, muchas veces, la conducta y las emociones porque hay bacterias que intervienen en la formación de la serotonina, una sustancia decisiva para el estado emocional.

Elegir una dieta basada en el consumo de vegetales y frutas, evitar los alimentos procesados, es una de las principales recomendaciones nutricionales para tener un sistema inmune fuerte. Por ejemplo, las frutas y los vegetales de colores variados son ricos en vitaminas y fitonutrientes y apoyan al sistema inmunológico. Se recomienda optar por verduras de hoja verde, crucíferas (brócoli, coliflor, col de bruselas), pimientos, camote y calabaza. En cuanto a las frutas, dos porciones de media taza al día constituyen un consumo óptimo.

También es vital asegurar una ingesta adecuada de proteínas, macronutrientes indispensables para la función inmune. La deficiencia de proteína puede ser un factor de alto riesgo de infecciones. El consumo ideal es de aproximadamente 1 gramo por kilogramo de peso corporal. Son fuentes de proteína animal las carnes magras y fuentes de proteína vegetal, los alimentos como el tofu, las leguminosas, nueces y semillas.

Beber abundantes cantidades de líquido, sobre todo agua natural e infusiones calientes para mantener y cuidar las defensas ante el COVID-19. Consumir la cantidad adecuada de agua apoya a todas las funciones del cuerpo. Pueden consumirse sopas o caldos, té de jengibre o de cúrcuma (como se menciona en el capítulo correspondiente).

Es importante evitar todos los jugos de frutas concentrados, industrializados o las bebidas edulcoradas; en exceso, el azúcar refinada produce inflamación intracelular de tejidos y órganos y es perjudicial para la función de defensa del organismo.

## **Nutrientes defensores**

### **Los nutraceuticos**

Es importante detenerse un momento en las recomendaciones del consumo de los nutraceuticos, para fortalecer el sistema inmune en esta pandemia de COVID-19.

Estas recomendaciones se basan en tres pilares: primero, la seguridad de estos suplementos; segundo no hay vacunas específicas ni tratamientos para la COVID-19; tercero, sí existen ciertos agentes nutraceuticos que han demostrado mejorar la habilidad del cuerpo para enfrentar y recuperarse de esta enfermedad, que enseguida se describen:

La vitamina C, antioxidante potente.<sup>1</sup> Alimentos que contienen vitamina C: naranjas, kiwi, col rizada, brócoli, limón, toronja.<sup>2</sup>

La vitamina D es un micronutriente que potencia la función inmunológica y reduce el crecimiento viral.<sup>3</sup> Alimentos que contienen vitamina D: pescado, salmón, aceite de bacalao, setas y yema de huevo.<sup>4</sup>

La quercetina, que se encuentra en todas las frutas y vegetales, tiene un amplio rango de beneficios, incluida la disminución del crecimiento viral. Se recomienda consumirla en dosis de 1000 mg, dos veces al día. Los numerosos estudios acerca de estas sustancias la sitúan como una estrella vegetal para la salud.<sup>5-18</sup> Dada su importancia como nutriente con poderosos efectos farmacológicos conviene tener en cuenta la proporción en la que se encuentra en algunos alimentos. **Cuadro 1**

**Zinc:** es un micronutriente esencial que participa en la síntesis y proliferación de las células del ADN.<sup>19</sup> Es ideal ingerir 50 mg al día. Se encuentra en las carnes rojas y mariscos.<sup>20</sup>

**Magnesio:** es un mineral decisivo para el sistema inmunitario de forma natural. Alimentos ricos en magnesio: chocolate negro, frijoles negros, aguacates y granos enteros.<sup>21</sup>

**Selenio:** micromineral antioxidante que estimula la función de las células inmunitarias; el requerimiento mínimo diario es de 200 mcg. Alimentos ricos en selenio: pescado, carnes rojas, hortalizas, pollo, atún, ajo, champiñón, trigo, nueces.

Cuatro tazas al día de té verde (*Camellia sinensis*) favorecen la reducción de la inflamación, optimizan el sistema inmune y disminuyen la replicación del coronavirus.

**Cuadro 1.** Concentración de quercetina en los alimentos (mg/100 g del alimento)

Alimentos	mg%
Alcaparras frescas ( <i>Capparis spinosa</i> )	233.84
Alcaparras en conserva ( <i>Capparis spinosa</i> )	172.55
Apio ( <i>Levisticum officinale</i> )	170.0
Hojas de rábano ( <i>Raphanus sativus</i> )	70.37
Rúcula ( <i>Diplotaxis tenuifolia</i> )	66.19
Eneldo, fresco ( <i>Anethum graveolens</i> )	55.15
Cilantro fresco ( <i>Coriandrum sativum</i> )	52.9
Pimiento banana o chile banana ( <i>Capsicum annuum</i> )	50.63
Hojas de hinojo crudas ( <i>Foeniculum vulgare</i> )	48.8
Cebolla amarilla, cocida (cosecha de invierno) ( <i>Allium cepa</i> L)	41.9
Cebollas rojas crudas ( <i>Allium cepa</i> L)	39.21
Radicchio ( <i>Cichorium intybus</i> )	31.51
Lechuga de hoja roja ( <i>Lactuca sativa</i> L. var. <i>Crispa</i> )	30.6
Cebollas tiernas, porción de bulbo rojo ( <i>Allium cepa</i> L)	30.6
Berros de agua, crudos ( <i>Nasturtium officinale</i> )	29.99
Pimientos morrones ( <i>Capsicum annuum</i> )	27.6
Hojas de espino albar ( <i>Crataegus monogyna</i> )	24.1
Espárragos cocidos ( <i>Asparagus officinalis</i> )	23.6
Kale, crudo ( <i>Brassica oleracea</i> )	22.58
Polen de abeja	20.95
Polvo de cacao ( <i>Theobroma cacao</i> )	20.0
Manzanas	19.36
Chía ( <i>Salvia hispánica</i> )	18.42
Moringa ( <i>Moringa oleifera</i> )	16.65
Pimientos picantes verdes crudos ( <i>Capsicum annuum</i> )	14.7
Arándanos ( <i>Vaccinium oxycoccos</i> )	14.0

**Resveratrol:** es un compuesto natural que se encuentra en las uvas, frutos rojos, cacahuates, moras. Tiene efectos antioxidantes, antifúngicos y antivirales.<sup>21</sup>

**Prebóticos:** son alimentos ricos en fibra. Su requerimiento mínimo diario es de 30 a 60 mil millones de unidades formadoras de colonias (UFC) al día. Fuentes de probióticos: alimentos fermentados: yogur, kéfir y kombucha. Además, los fermentados naturales, que ayudan a la microbioma intestinal y potencian el sistema inmunológico. Las dosis recomendadas son más elevadas de lo normal, para favorecer al sistema inmunológico ante el COVID-19.

Es importante saber que la dieta del mexicano ha sido excesivamente modificada en el transcurso de 5 a 10 mil años; la dieta básica mesoamericana prácticamente ha desaparecido. Se reemplazó por la dieta monótona, occidentalizada, rápida y oxidativa, rica en contenido calórico, con harinas pobres en fibra y con alimentos refinados.

La dieta mesoamericana era diversa y generaba una adaptación genética; combinaba seis especies básicas: maíz, frijol, calabaza, chile, jitomate y agave con los que se preparaban alrededor de 21 platillos básicos que componían la vasta cocina tradicional mexicana.<sup>22</sup> Esta dieta era nutritiva, equilibrada y suficiente, además de incentivar el desarrollo de la agricultura mexicana y latinoamericana. Los expertos en la materia han planteado que “en lo ancestral hay futuro” y que se debiera revalorar y recrear la dieta mesoamericana para enfrentar los problemas de diabetes, obesidad y pérdida de la diversidad biocultural que aquejan a nuestras comunidades y que son la principal causa de comorbilidad y muerte de esta terrible pandemia COVID-19.

## REFERENCIAS

1. Erol, A. (2020). High-dose intravenous vitamin C treatment for COVID-19.
2. Hill, C. (2018, June 5). 20 Foods That Are High in Vitamin C. Retrieved from <https://www.healthline.com/nutrition/vitamin-c-foods#section10>
3. Gal-Tanamy, M., Bachmetov, L., Ravid, A., Koren, R., Erman, A., & Zemel, R. (2011, October 28). Vitamin D: An innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. Retrieved from [https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.24575?fbclid=IwAR2tdmSXMDh9yvm5Zz98zcTF3U3HWQqyzLfkGgCj3jgLMOKPlxm\\_X4UXZa](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.24575?fbclid=IwAR2tdmSXMDh9yvm5Zz98zcTF3U3HWQqyzLfkGgCj3jgLMOKPlxm_X4UXZa) (Gal-Tanamy et al., 2011; Hansdottir et al., 2008).
4. Jones, T. (2019, December 19). 7 Healthy Foods That Are High in Vitamin D. Retrieved from <https://www.healthline.com/nutrition/9-foods-high-in-vitamin-d#3>
5. Choi HJ, Song JH, Park KS, Kwon DH: Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication. *Eur J Pharm Sci.* 2009, 37: 329-333. 10.1016/j.ejps.2009.03.002. 46
6. Neznanov N, Kondratova A, Chumakov KM, Neznanova L, Kondratov R, Banerjee AK, Gudkov AV: Quercetinase Pirin Makes Poliovirus Replication Resistant to Flavonoid Quercetin. *DNA & Cell Biology.* 2008, 27: 191-198. 10.1089/dna.2007.0682
7. Paolillo R, Romano Carratelli C, Rizzo A: Effect of resveratrol and quercetin in experimental infection by *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Int Immunopharmacol.* 2011, 11: 149-156. 10.1016/j.intimp.2010.10.019.
8. Davis JM, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Gangemi JD: Quercetin reduces susceptibility to influenza infection following stressful exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008, 295: R505-R509. 10.1152/ajpregu.90319.2008.
9. Choi HJ, Song JH, Kwon DH: Quercetin 3-rhamnoside exerts antiinfluenza A virus activity in mice. *Phytother Res.* 2012, 26: 462-464.
10. Kim Y, Narayanan S, Chang K-O: Inhibition of influenza virus replication by plant-derived isoquercetin. *Antiviral Res.* 2010, 88: 227-235. 10.1016/j.antiviral.2010.08.016.
11. Wu W, Li R, Li X, et al. Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry. *Viruses.* 2015;8(1):6. Published 2015 Dec 25. doi:10.3390/v8010006
12. Yun jeong Kim Sanjeev Narayanan Kyeong-Ok Chang Inhibition of influenza virus replication by plant-derived isoquercetin. *Antiviral Research Volume 88, Issue 2, November 2010, Pages 227-235*  
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.08.016>



13. Roodabeh Bahramsoltani, Hamid Reza Sodagari, Mohammad Hosein Farzaei, Amir Hossein Abdolghaffari, Maziar Gooshe, Nima Rezaei. (2016) The preventive and therapeutic potential of natural polyphenols on influenza. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 14:1, pages 57-80.
14. Brenton Kinker, Adam T Comstock and Uma S Sajjan Kinker et al., Quercetin: A Promising Treatment for the Common Cold. *Journal of Infectious Diseases & Preventive Medicine| Anc Dis Prev Rem* 2014, 2:2 DOI: 10.4172/2329-8731.1000111
15. Cheng, Z., Sun, G., Guo, W. et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by quercetin in human hepatoma cell lines. *Virology* 30, 261–268 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12250-015-3584-5>
16. USDA Special Interest Databases on Flavonoids. <https://data.nal.usda.gov/dataset/usda-special-interestdatabases-flavonoids>
17. Nishimuro H, Ohnishi H, Sato M, et al. Estimated daily intake and seasonal food sources of quercetin in Japan. *Nutrients*. 2015;7(4):2345–2358. Published 2015 Apr 2. doi:10.3390/nu7042345
18. Larson AJ, Symons JD, Jalili T. Quercetin: A Treatment for Hypertension?—A Review of Efficacy and Mechanisms. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(1):237–250. Published 2010 Jan 19. doi:10.3390/ph3010237
19. Fuhrman, J. (2020, February 3). Immunity Benefits of Zinc as We Age. Retrieved from <https://www.verywellhealth.com/surprising-immunity-benefits-of-zinc-4047431>.
20. West, H. (2018, April 19). The 10 Best Foods That Are High in Zinc. Retrieved from <https://www.healthline.com/nutrition/best-foods-high-in-zinc>.
21. Marinella M. 11 March 2020. Indomethcin and resveratrol potential treatmentfor SARS-CoV-2/ COVID-19 *Int J clin Pract*. 2020;00:e13535
22. Zizumbo-Villarreal, D. y P. Colunga-GarcíaMarín. 2010. Origen de la agricultura y domesticación de plantas en el oeste de Mesoamérica. *Recursos genéticos y evolución de cultivos* 57 (6): 813-825. Publicado en línea el 2 de febrero de 2010. DOI: 10.1007 / s10722-009-9521-4.





## Neumonía (bronconeumonía) adquirida en la comunidad

María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval, Gerardo T López Pérez, Maribel Adriana Varela Ramírez

### ANTECEDENTES

La neumonía adquirida en la comunidad es la que se adquiere fuera de un hospital;<sup>1</sup> es una infección de las vías respiratorias bajas, con inflamación en los espacios alveolares de los pulmones.<sup>1</sup>

#### *Epidemiología*

Las neumonías son la principal causa de mortalidad infantil en todo el mundo y constituyen la primera causa de hospitalización en ese grupo de edad. Alrededor de la mitad de los niños menores de cinco años, con neumonía adquirida en la comunidad, requiere hospitalización. Su frecuencia es estacional y es más frecuente en los meses fríos (octubre a marzo). Su mecanismo de transmisión es a través de las secreciones respiratorias. En las regiones tropicales los picos de infección no siguen un patrón común y pueden ocurrir durante las estaciones húmedas o secas. El periodo de incubación es de 1 a 7 días y el de contagiosidad es menor a 7 días, dependiendo del agente. Afecta sobre todo a los niños menores de un año y después a los menores de 4 años.<sup>2,3,4</sup>

En este grupo etario se reportan 156 millones de episodios de neumonía cada año, de los que 151 millones suceden en los países en vías de desarrollo. En 2015 fallecieron por neumonía 922,000 niños menores de 5 años, la mayoría con alguna comorbilidad asociada. La neumonía es responsable de 15% de todas las defunciones en este grupo de edad (OMS, 2015).

## Etiología

### Recién nacidos

Es diferente según la vía de adquisición de la infección pulmonar:

- **Adquisición prenatal.** Cuando se adquiere antes del nacimiento o en el canal del parto los agentes más frecuentes son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* (grupo B), citomegalovirus, virus de la rubéola, virus herpes simple, etc.<sup>5</sup>
- **Adquisición postnatal comunitaria.** Los agentes más frecuentes son virus respiratorios: virus sincitial respiratorio, parainfluenza, adenovirus, influenza y rinovirus, a estos hoy se agrega un betacoronavirus SARS-CoV-2, causante de la pandemia que inició en México en febrero del 2020, y que aún estamos viviendo, con casos graves de neumonía comunitaria. Esto ha requerido grandes estudios clínicos, radiológicos, diagnósticos por laboratorio y tratamientos. Cuando se agrega una bacteria, el agente bacteriano más frecuente es *Streptococcus pneumoniae*, seguido por *Haemophilus influenzae* del tipo b (Hib).<sup>6</sup>

### Niños mayores

Después del periodo neonatal los agentes más frecuentes son virus respiratorios: influenza, parainfluenza, sincitial respiratorio, metapneumovirus humano y adenovirus. El virus sincitial respiratorio es el patógeno viral más común, sin dejar de estudiar la gran posibilidad de ser SARS-CoV-2. El agente bacteriano más frecuentes es *Streptococcus pneumoniae*, aunque en escolares y adolescentes es también común *Mycoplasma pneumoniae*. Después de la introducción de la vacunación masiva contra *Haemophilus influenzae* tipo b, este agente casi ha desaparecido.<sup>7</sup>

- En el caso de **neumonitis intersticial del lactante**, que suele aparecer antes de los seis meses de edad, los agentes son virus respiratorios, *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*, sin dejar de estudiar la posibilidad de SARS-CoV-2.
- En el caso de los niños menores de 6 meses con VIH-SIDA, *Pneumocystis jiroveci* es una causante importante de neumonía.
- En el caso de neumonía atípica primaria, enfermedad de niños mayores de cinco años, los agentes causales más frecuentes son virus respiratorios incluidos: SARS-CoV-2 COVID-19, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.<sup>8</sup>
- **Neumonía por aspiración:** cuando existen factores de riesgo para aspiración, como antecedentes de enfermedad convulsiva, enfermedad neurológica, cualquier situación que curse con alteración del estado de conciencia, reflujo gastroesofágico, abuso de alcohol o sustancias, uso de sonda nasogástrica o aspiración de cuerpo extraño, la flora oral anaeróbica puede causar neumonía: estreptococos anaerobios, *Fusobacterium* spp, *Bacteroides* spp, *Prevotella melaninogenica*.

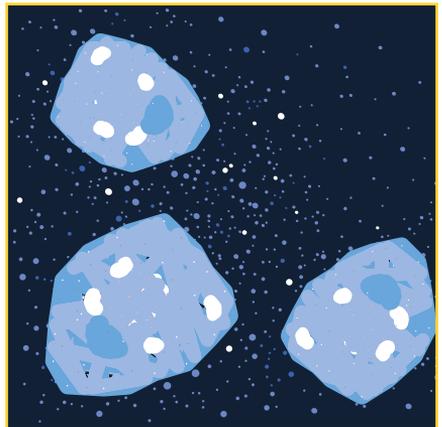
## Fisiopatología

Los virus necesitan invadir las células para su reproducción. Normalmente los virus llegan al pulmón a través del aire, propagándose por gesticulas producidas en tosidos o estornudos, se inhalan por la boca o la nariz o por contacto directo de las manos contaminadas a las mucosas húmedas, o al ingerir un alimento contaminado. Una vez en el pulmón, los virus invaden las células de revestimiento de las vías aéreas y los alvéolos. Esta invasión suele conducir a la muerte celular directamente o por medio de apoptosis. Cuando el sistema inmune reacciona a la infección viral provoca más daño pulmonar.

Los leucocitos, sobre todo los linfocitos, activan una variedad de mediadores químicos de inflamación: citocinas que aumentan la permeabilidad de la pared bronquioalveolar que permiten el paso de fluidos.

La combinación de destrucción celular y el paso de fluidos al alvéolo empeora el intercambio gaseoso.

Además del daño pulmonar, muchos virus infectan a otros órganos y pueden interferir múltiples funciones. La infección viral también puede hacer más susceptible al huésped a la infección bacteriana.<sup>1,2,9,10</sup>



**Cuando en la fase aguda el sistema inmunológico no es capaz de controlar al virus, se desencadena la tormenta de citocinas y el paciente queda en un estado de gravedad.**

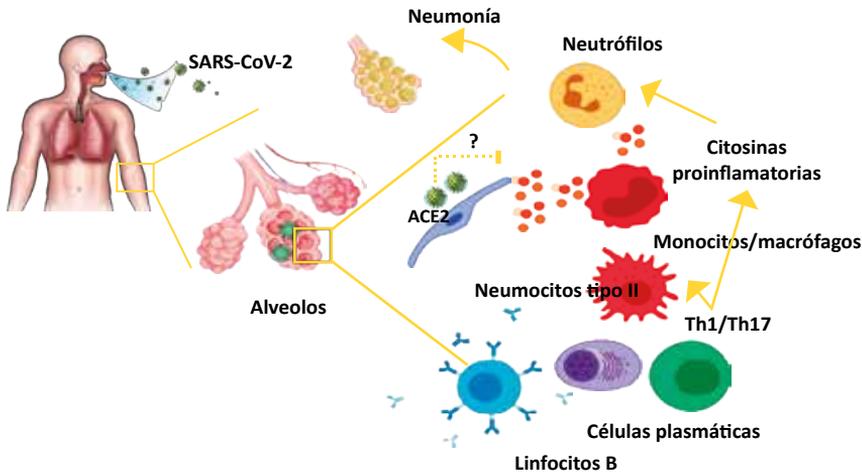
### En el caso de pacientes con COVID-19

Después que el paciente ha estado en contacto con el virus COVID-19, la glucoproteína S del SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2). El genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales esenciales: glucoproteína espiga, proteína de envoltura pequeña, proteínas matrices, y la proteína de la nucleocápside.

En la viremia COVID-19 pasa de las glándulas salivales y membranas mucosas, especialmente nasal y laringe, a los pulmones y a otros órganos con los mismos receptores ACE2: corazón, hígado e, incluso, al sistema nervioso central. Llega a los intestinos y se detecta en las heces desde el inicio de la infección.

Cuando el sistema inmunológico es inefficiente para controlar al virus en la fase aguda, puede evolucionar a un síndrome de activación de macrófagos que da pie a la temida tormenta de citocinas, que pone al paciente en un estado crítico.

La aparición de síntomas del síndrome de dificultad respiratoria aguda es de aproximadamente 8 días.<sup>11</sup> Cuando el virus comienza el segundo ataque, la condición del paciente empeora en alrededor de 7 a 14 días a partir del inicio. En la mucosa oral las glándulas salivales participan en el proceso patogénico. Las células del epitelio se infectan porque tienen alta expresión de ACE2, incluso con más expresión que el epitelio pulmonar. Esto sugiere que las glándulas salivales podrían ser órganos blanco potenciales para COVID-19. En el pulmón, las lesiones en los casos de COVID-19 tienen una respuesta inflamatoria inespecífica, que juega un papel importante a lo largo del curso de la enfermedad. Se caracteriza por edema e infiltración celular, exfoliación severa de células epiteliales alveolares, ensanchamiento septal alveolar, infiltración e hiperplasia, daño a las paredes arteriolas intersticiales pulmonares y a los tabiques alveolares e infiltración organizada del espacio alveolar y, por último, necrosis.<sup>12,13</sup> (Figura 1) La afectación puede ser multiorgánica, con daño a todos los órganos y sistemas.



**Figura 1.** Fisiopatología de la interacción de SARS-COV2, daño pulmonar y respuesta inmunológica. La respuesta IFN tipo I retrasada o suprimida durante la infección inicial. La replicación viral desencadena estados de hiperinflamación. (Modificada de Prompetchara E, et al. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* DOI 10.12932/AP-200220-0772)<sup>12</sup>

Se valorarán los criterios de gravedad clínica para decidir su derivación a un centro hospitalario o el seguimiento domiciliario (**Cuadro 1**). Se tratará de no enviar al paciente en transporte público. Se recomienda comunicar al centro hospitalario de referencia la derivación. Es especialmente importante evitar el contacto de los niños con personas de avanzada edad o que padezcan enfermedades crónicas. Las medidas para la fiebre y el malestar general son las mismas que en cualquier otra infección.<sup>17</sup>

**Cuadro 1.** (1) Valorar la administración de hidroxiclороquina, lopinavir-ritonavir si hay factores de riesgo o empeoramiento clínico. Debe valorarse tempranamente la indicación de lopinavir-ritonavir (primeras 72 horas, no más de 4 días). Su eficacia está en evaluación en el momento actual.

(2) Tratamiento empírico con antibiótico si se sospecha coinfección o sobreinfección bacteriana.

(3) En casos graves solicitar la prescripción de remdesivir y comenzar lopinavir-ritonavir e hidroxiclороquina.

Cuadro clínico	Rx tórax	Tratamiento	Actitud
LEVE: Sin hipoxemia, sin dificultad respiratoria o leve	No indicada salvo grupos de riesgo.	Sintomático (1) (2)	Alta al domicilio, excepto los grupos de riesgo.
MODERADO: Hipoxemia o dificultad respiratoria moderada	Normal	Sintomático (1)(2)	Ingreso sin tratamiento antiviral.
	Cualquier infiltrado	Hidroxiclороquina + lopinavir-ritonavir (valorar) (2)	Ingreso con valoración del tratamiento antiviral.
GRAVE (UCIP): Hipoxemia severa, dificultad respiratoria grave, mal aspecto	Cualquier infiltrado	Hidroxiclороquina + lopinavir-ritonavir (2) (3)	Ingreso con tratamiento antiviral combinado. Valorar el inicio con remdesivir o tocilizumab.

## Factores de riesgo

- Pacientes desnutridos e inmunocomprometidos
- Lactantes no amamantados
- Contacto con humos y contaminantes del aire interior: leña, combustibles y excrementos
- Hacinamiento
- Asmáticos
- Carga familiar alérgica
- Exceso de limpieza
- Contacto con familiar positivo a SARS-CoV-2
- Sistema inmunológico deficiente

## Cuadro clínico

Los síntomas a considerar en un paciente con neumonía son: fiebre, tos y taquipnea, aunque generalmente hay ataque al estado general y otras manifestaciones de dificultad respiratoria. La edad y las manifestaciones clínicas son la base para establecer el tipo de neumonía y, por lo tanto, el o los agentes etiológicos con mayor participación. Los tipos de neumonía más frecuentes son:

1. **Neumonía lobar o segmentaria.** El agente etiológico suele ser bacteriano, sobre todo *S. pneumoniae*, seguido por *Haemophilus influenzae* tipo b. La tos frecuentemente es productiva. Es posible detectar el síndrome físico de condensación pulmonar con hipomotilidad torácica, aumento de las

vibraciones vocales, de la transmisión de la voz y del ruido respiratorio, y matidez. Es posible también auscultar estertores finos.<sup>1-5</sup>

2. **Neumonía lobulillar o bronconeumonía.** Puede ser de etiología viral o bacteriana. Los pacientes cursan con tos húmeda, estertores finos y ruidos respiratorios. No se integra el síndrome pleuropulmonar.
3. **Neumonía intersticial o bronquiolitis.** Casi siempre es por virus respiratorios, aunque puede ser causada por *Chlamydia trachomatis* y micoplasmas. La tos es seca y con frecuencia cianozante. Se detecta un síndrome de rarefacción pulmonar con sobredistensión e hipomovilidad torácica, disminución de la transmisión de la voz y del ruido respiratorio, timpanismo a la percusión y estertores silbantes, sobre todo espiratorios.<sup>6</sup>

En la **neumonitis afebril del lactante o neumonitis del lactante**, el cuadro corresponde al de una neumonía intersticial en un lactante afebril menor de seis meses. Cuando este cuadro se debe a *Chlamydia trachomatis*, 50% de los pacientes cursan con una conjuntivitis purulenta con o sin eosinofilia periférica.

En la neumonía atípica, que ocurre en escolares y niños mayores, las manifestaciones extrapulmonares (exantema, meningitis, artritis, anemia hemolítica, etc.) predominan en relación con las pulmonares.

Los niños con mayor riesgo de complicaciones relacionadas con neumonías bacterianas o por influenza y susceptibles de recibir tratamiento antiviral por sospecha o confirmación son (OMS, 2019):

- Menores de 2 años.
- Enfermedades pulmonares crónicas (incluida el asma).
- Enfermedades cardiovasculares.
- Enfermedades renales.
- Enfermedades hepáticas.
- Trastornos metabólicos (incluida la diabetes mellitus).
- Trastornos neurológicos y condiciones de desarrollo neurológico anormal (incluidos los trastornos del cerebro, médula espinal, nervios periféricos y músculos, tales como epilepsia, otros trastornos convulsivos, parálisis cerebral, accidente cerebrovascular, discapacidad intelectual [retraso mental] de moderada a grave, retraso en el desarrollo, distrofia muscular o lesión de médula espinal).
- Inmunosupresión, incluida la causada por medicamentos o por infección por VIH.
- Mujeres embarazadas o en posparto (en el transcurso de las siguientes dos semanas de posparto).
- Personas con obesidad mórbida (IMC  $\geq$  40).

## Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico.

- Suele estar precedida de gripe o catarro común.
- Fiebre prolongada por más de tres días, en particular si es elevada.
- Frecuencia respiratoria aumentada:
  - Recién nacidos hasta menos de tres meses: más de 60 por minuto.
  - Lactantes: más de 50 por minuto.
  - Preescolares y escolares: más de 40 por minuto.
  - Adultos: más de 20 por minuto.
- Se produce un hundimiento o retracción de las costillas con la respiración, que se puede observar fácilmente con el pecho descubierto.
- Las **fosas** nasales se abren y se cierran como un aleteo rápido con la respiración, sobre todo en niños pequeños.
- Quejido espiratorio

Los adolescentes afectados de neumonía a menudo tienen tos que puede producir una expectoración amarillenta o mucopurulenta. La limitación respiratoria también es frecuente lo mismo que el dolor torácico, que aumentan con la respiración profunda y con la tos. Al examen físico general es probable encontrar taquicardia, taquipnea y presión arterial baja, ya sea sistólica o diastólica. Con la exploración del área pulmonar puede integrarse el síndrome de condensación pulmonar. A la palpación habrá: disminución de la expansión y de la elasticidad torácica y aumento de las vibraciones vocales a la percusión: matidez, a la auscultación: disminución del murmullo vesicular. Puede encontrarse un cuadro compuesto de soplo tubario rodeado por una corona de estertores crepitantes.



**Los signos de alarma de la neumonía adquirida en la comunidad son:**

**\* Disnea, dolor pleurítico, expectoración mucopurulenta, alteraciones locales objetivadas en la exploración física del tórax; sudoración, escalofríos, mialgias o temperatura corporal mayor de 38 °C.**

En los niños pequeños pueden encontrarse: piel fría, tos intensa, decaimiento, apnea, llanto, convulsiones, acrocianosis, hiporexia o afagia.<sup>2,6,7,9</sup>

- **Radiografía de tórax.** No se considera necesaria de rutina para confirmar el diagnóstico de sospecha de neumonía adquirida en la comunidad en niños con infección leve y no complicada que puedan tratarse de forma ambulatoria. Las indicaciones incluyen: enfermedad grave y antecedente

de neumonía recurrente. Deben tomarse proyecciones anteroposterior y lateral. Pueden observarse los diversos patrones radiológicos posibles: condensación y rarefacción pulmonar. En casos complicados es posible observar imágenes de derrame, neumotórax, etc.<sup>14</sup>

- **Biometría hemática.** Puede orientar hacia la causa viral si se trata de leucocitosis o leucopenia con linfocitosis, o hacia un origen bacteriano en caso de leucocitosis con neutrofilia. También es posible encontrar anemia moderada y trombocitopenia.<sup>14</sup>
- **Reactantes de fase aguda.** La velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y procalcitonina sérica no deben cuantificarse de forma rutinaria en pacientes ambulatorios; en los hospitalizados pueden ser útiles para seguir el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>15</sup>
- **Hemocultivos.** Si bien en niños que requieren hospitalización es obligada la toma de por lo menos dos hemocultivos de sangre obtenida de punciones diferentes, la sensibilidad es baja, casi siempre menor de 30%.<sup>16</sup>
- **Otros cultivos.** Los cultivos de secreción respiratoria solo son útiles si se obtienen de la manera adecuada (broncoscopia) y si son acompañados de técnicas de citocentrifugado para evaluar la celularidad de la muestra. Como regla general, una muestra de secreción respiratoria apropiada es la que tiene  $\leq 10$  células epiteliales y  $\geq 25$  leucocitos polimorfonucleares por campo con bajo poder ( $\times 100$ ). El cultivo de exudado faríngeo no es útil.
- **Pruebas inmunológicas.** Es posible detectar antígenos y anticuerpos específicos para el diagnóstico etiológico de virus, clamidias, micoplasmas y diversos parásitos y hongos.
- **En los casos de neumonía por COVID-19** se justifica solicitar una muestra nasofaríngea o nasal y faríngea para PCR para coronavirus SARS-2-CoV-2 más biometría hemática completa con diferencial, donde la clave son: leucopenia, anemia, neutrofilia, linfopenia, monocitosis; reactantes de fase aguda, VSG elevada, PCR elevada, tiempos de coagulación prolongados, dímero D elevado, ferritina elevada y alteración del interferón alfa, interleucinas alteradas: IL1, IL6, IL8, IL17, CD4, CD8, CD3, y carga viral SARS-CoV-2.<sup>17</sup>

## Envío a un centro hospitalario

La admisión hospitalaria debe considerarse con saturación de oxígeno menor de 90%, taquipnea ajustada para la edad, datos de dificultad respiratoria (aleteo nasal, retracción xifoidea, tiraje intercostal, disociación tóraco-abdominal, quejido espiratorio, cianosis, apneas), niños con apariencia tóxica (temperatura mayor de 39 °C, llenado capilar mayor de 2 segundos, deshidratación), lactantes con rechazo al alimento, con familia incapaz de brindar supervisión adecuada, o con fracaso del tratamiento ambulatorio en 48 a 72 horas. El ingreso a la unidad de cuidados intensivos debe considerarse si se requiere una concentración de oxígeno mayor de 60% para mantener una saturación mayor de 92%, dificultad respiratoria severa, fatiga respiratoria o apnea.

- Apoyo respiratorio. Mantener la vía aérea permeable, hidratación adecuada, fluidificar las secreciones (por hidratación, micronebulizaciones y mucolíticos), aspiración de secreciones, fisioterapia pulmonar y suplemento de oxígeno. En casos graves (apnea, frecuencia respiratoria más de 2 veces la normal, Silverman-Andersen mayor de 5, PaCO<sub>2</sub> mayor de 60 mmHg, PaO<sub>2</sub> menor de 40 mmHg o pH menor de 7.20) se requiere ventilación asistida. En caso de broncoespasmo se indican broncodilatadores con vigilancia estrecha. Los antitusivos no están indicados.

## Tratamiento en niños con SARS CoV-2 COVID-19

Ante cualquier paciente que acude a consulta con síntomas de infección respiratoria se recomienda ofrecer una mascarilla quirúrgica. En menores de 1 año que no pueden utilizar mascarilla, se mantendrán en brazos de los cuidadores, que sí deberán colocarse la mascarilla. En mayores de un año, si no fuese posible colocarle la mascarilla, deberá estar al lado de sus cuidadores separados a dos metros de otras personas. Se ofrecerá solución hidroalcohólica para la higiene de manos, tanto al acompañante como al niño. El acompañante debe tener la mascarilla colocada debidamente. Se valorarán los criterios de gravedad clínica para decidir su derivación a un centro hospitalario o el seguimiento domiciliario (**Cuadro 1**). Se tratará de no enviar al paciente en transporte público. Se recomienda comunicar al centro hospitalario de referencia la derivación. Es especialmente importante evitar el contacto de los niños con personas de avanzada edad o que padezcan enfermedades crónicas. Las medidas para la fiebre y el malestar general son las mismas que en cualquier otra infección.<sup>17</sup>



**La mayor parte de los antimicrobianos disponibles en el mercado consiguen concentraciones intrapulmonares adecuadas para tratar la neumonía, aunque puede haber diferencias notables en el grado de penetración tisular.**

## Indicaciones de antivirales en pacientes con SARS-CoV-2 COVID 19

Hasta ahora no se dispone de un fármaco antiviral específico para tratar a los enfermos por coronavirus; sin embargo, los que se han utilizado y estudiado son: lopinavir-ritonavir (Kaletra®), hidroxicloroquina, hidroxicloroquina sulfato, remdesivir, interferón β1b subcutáneo, tocilizumab, ivermectina, corticoides sistémicos.<sup>17</sup>

## Tratamiento antimicrobiano en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de causa bacteriana

Si bien los casos leves se resuelven espontáneamente, la administración de antimicrobianos constituye la piedra angular del tratamiento de la neumonía. Al disminuir la carga microbiana, los antibióticos pueden reducir la duración de la enfermedad, el riesgo de complicaciones y la tasa de mortalidad. Los estudios diagnósticos orientan a una posible causa y a iniciar el tratamiento específico de espectro estrecho. En la mayoría de los pacientes no puede establecerse con certidumbre un diagnóstico específico antes de iniciar el tratamiento; por eso el régimen antibiótico debe elegirse empíricamente.

Además de dirigirse contra los patógenos más probables, las consideraciones más importantes en el momento de seleccionar fármacos concretos para tratar la neumonía son la penetración intrapulmonar de los diferentes compuestos y sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Con pocas excepciones, la mayor parte de los antimicrobianos disponibles en el mercado consiguen concentraciones intrapulmonares adecuadas para indicarse en el tratamiento de la neumonía, aunque puede haber diferencias notables en el grado de penetración tisular. Deben tomarse en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas para decidir la dosificación antibiótica apropiada.<sup>18-22</sup>

Los betalactámicos son microbicidas dependientes del tiempo; los valores del fármaco activo deben estar por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo para 40 a 50% del intervalo de dosificación para que los resultados sean los óptimos.

El régimen antimicrobiano empírico seleccionado para tratar la neumonía aguda depende de la situación clínica. **Cuadro 2**

Se reconoce la prevalencia de los patrones de resistencia antibiótica más comunes y los riesgos de su adquisición para iniciar un tratamiento empírico para la neumonía comunitaria en los niños. En el caso de un paciente que no requiere hospitalización y en quien no puede hacerse una distinción clara entre neumonía típica (p. ej., neumococos) y atípica (micoplasmas, clamidias) deben atacarse ambos tipos de microorganismos. Debe valorarse el riesgo de que haya *S. pneumoniae* resistente a fármacos. El tratamiento previo con antibióticos, sobre todo betalactámicos, macrólidos o fluoroquinolonas en los 3-6 meses previos.

Cuando el riesgo de *S. pneumoniae* resistente a fármacos es bajo, los betalactámicos orales (amoxicilina-ácido clavulánico o con sulbactam o ácido clavulánico, cefuroxima axetilo), los azálidos-macrólidos (claritromicina, azitromicina) si el grado de resistencia es alto, se dará un tratamiento dirigido.

Después de aislar el microorganismo, el alcance del antibiótico debe ajustarse al reporte del antibiograma.

Los pacientes que ameritan hospitalización deben tratarse con fármacos administrados por vía parenteral.

**Cuadro 2** Guía para la selección empírica del fármaco antimicrobiano para el tratamiento de niños con neumonía comunitaria

Características del paciente	Opciones terapéuticas preferidas
Ambulatorio Menores de 5 años Supuestamente bacteriana	Amoxicilina oral 90 mg/kg/día, día 2 dosis o amoxicilina con ácido clavulánico a 90 mg/kg/día con amoxicilina en 2 dosis Características del paciente Ambulatorio menor de 5 años supuestamente bacteriana
Supuestamente atípica	Claritromicina: 15 mg/kg/día en 2 dosis o 10 mg/kg/día de azitromicina seguidos de 5 mg/kg/día en los días 2 a 5
Mayores de 5 años de edad Supuestamente bacteriana	Amoxicilina oral dos dosis de 90 mg/kg/día o amoxicilina con ácido clavulánico 90 mg/kg/día en base a la amoxicilina en 2 dosis, hasta un máximo de 5 g/día si no es posible distinguir entre causa bacteriana o atípica se añade un macrólido del tipo claritromicina o azitromicina  Claritromicina: 15 mg/kg/día en dos dosis o 10 mg/kg/día de azitromicina seguidos de 5 mg/kg/día en los días 2 a 5
Supuestamente atípica	Claritromicina: 15 mg/kg/día en dos dosis hasta máximo 1 g/día o 10 mg/kg/día de azitromicina por vía oral seguidos de 5 mg/kg/día, seguidos de 250 mg/kg/día los días 2 al 5 Eritromicina o Doxiciclina para niños >7 años
Ingresado al hospital de todas las edades pediátricas, se debe considerar si el paciente está o no completamente inmunizado contra <i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i> y considerarse también la resistencia antibiótica local.	
Adaptada de Bradley JS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of North America. Clin Infect Dis.2011;53:e25-e76 (1,2,18)	

## Tratamiento complementario

Una respuesta inflamatoria intensa contra el patógeno invasor puede empeorar la evolución de pacientes con neumonía. Por esto, la administración de antiinflamatorios puede aportar ventajas potenciales, como se ha demostrado con la mejoría de los resultados al añadir tratamiento corticoide en los casos de neumonía por *Pneumocystis*. Está demostrado que la familia de los macrólidos posee actividad inmunomoduladora in vitro, que puede contribuir a su eficacia en la neumonía

extrahospitalaria. Una serie de estudios con asignación al azar, controlados, investigó la eficacia del tratamiento corticoide en la neumonía extrahospitalaria con dosis y fármacos diferentes. Hasta la fecha no hay pruebas de que influyan en la mortalidad global; los corticoides pueden disminuir la estancia hospitalaria global en 1 día.

## Prevención

La vacunación tiene un papel relevante en la prevención de la neumonía. La vacuna contra influenza previene 87% de las hospitalizaciones por neumonía (vacuna antiinfluenza incluida en la Cartilla Nacional de Vacunación). La vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b y conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* (vacunas pentavalente acelular y neumococo conjugada incluidas en la Cartilla Nacional de Vacunación) puede prevenir la enfermedad invasiva por estos agentes, incluida la neumonía. No se dispone de vacunas contra el resto de los agentes etiológicos. En pacientes de alto riesgo para virus sincitial respiratorio, la administración de anticuerpos monoclonales específicos puede disminuir el riesgo de neumonía severa y hospitalizaciones.<sup>1-5,23</sup>

## REFERENCIAS

1. Kimberlin DW, et al. Report Committee on Infectious Disease. 31Th ed. American Academy of Pediatrics. Red Book 2018; 579-89.
2. Palacios Saucedo GC, et al. Prontuario de Infectología Pediátrica. Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica. 6a ed. Ciudad de Mexico, 2018; 120-24.
3. Mani CS, Murray DL. Acute pneumonia and its complications. In: Long S, Pickering L, Prober C, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed. Elsevier, 2012: 235-45.
4. Greenberg D, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage during childhood community-acquired alveolar pneumonia: relationship between specific serotypes and coinfecting viruses. J Infect Dis. 2017; 215: 1111-16. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw613>
5. Bradley JS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011; 53 (7): e25-e76.
6. Ellison RT, Donowitz GR. Neumonía aguda. En: Mandel, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Infecciones respiratorias y cardiovasculares. 8ª ed. 2016; 86-114.
7. Johansson N, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. Clin Infect Dis. 2010; 50: 202-9. <https://doi.org/10.1086/648678>
8. De Schutter I, et al. Pneumococcal aetiology and serotype distribution in paediatric community-acquired pneumonia. PLoS One. 2014; 9: e89013.
9. Florin TA, et al. Biomarkers and disease severity in children with community-acquired pneumonia. Pediatrics. 2020; 145 (6): <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3728>
10. Gavrieli H, et al. Unique Features of Hospitalized Children with Alveolar Pneumonia Suggest Frequent Viral-Bacterial Coinfections. Pediatric Infectious Disease Journal 2020;39 (7): 586-90. doi: 10.1097/INF.0000000000002639
11. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013; 3: a010215
12. Tongqiang Zhang, et al. Detectable SARS-CoV-2 viral RNA in feces of three children during recovery period of COVID-19 pneumonia. J Med Virol. 2020; 1-6.
13. Prompetchara EE, et al. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol 2020; 38: 1-9. doi 10.12932/AP-

- 200220-0772)
14. Letko M, et al. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology* (2020) 10.1101/2020.01.22.915660
  15. Cherian T, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ.* 2005; 83: 353-59.
  16. Jain S, et al. Community acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015; 372: 835-45. doi: 10.1056/NEJMoa1405870
  17. Clinical an Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. 27th Informational Supplement CLSI Publication no M100-S27. Wyne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016.
  18. López-Pérez GT, et al. Evaluation of Immune Response, Comorbidities and Immunomodulation in SARS-CoV2 Pandemic. *EC Paediatrics* 2020; 96: 72-92.
  19. Brealey JC, et al. Streptococcus pneumoniae colonization of the nasopharynx is associated with increased severity during respiratory syncytial virus infection in young children. *Respirology* 2018; 23: 220-27. <https://doi.org/10.1111/resp.13179>.
  20. Shinahara W, et al. Immunomodulator clarithromycin enhances mucosal and systemic immune responses and reduces re-infection rate in pediatric patients with influenza treated with antiviral neuraminidase inhibitors: A retrospective analysis. *PLOS ONE* 2013; 8 (7): e70060.
  21. Gutiérrez-Castrellón P, et al. Efficacy and safety of clarithromycin in pediatric patients with upper respiratory infections: a systematic review with meta-analysis. *Revista de Investigación Clínica* 2012; 64 (2): 126-35.
  22. Zimmermann P, et al. The immunomodulatory effects of macrolides -a Systematic Review of the underlying mechanisms. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: Article 302.
  23. Miyamoto D, et al. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells. *Biol Pharm Bull* 2008; 31 (2): 271-2. <https://doi.org/10.1248/bpb.31.217>
  24. Center for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and vaccine. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59 (RR-11): 1-18.



## Anticoagulantes en COVID-19

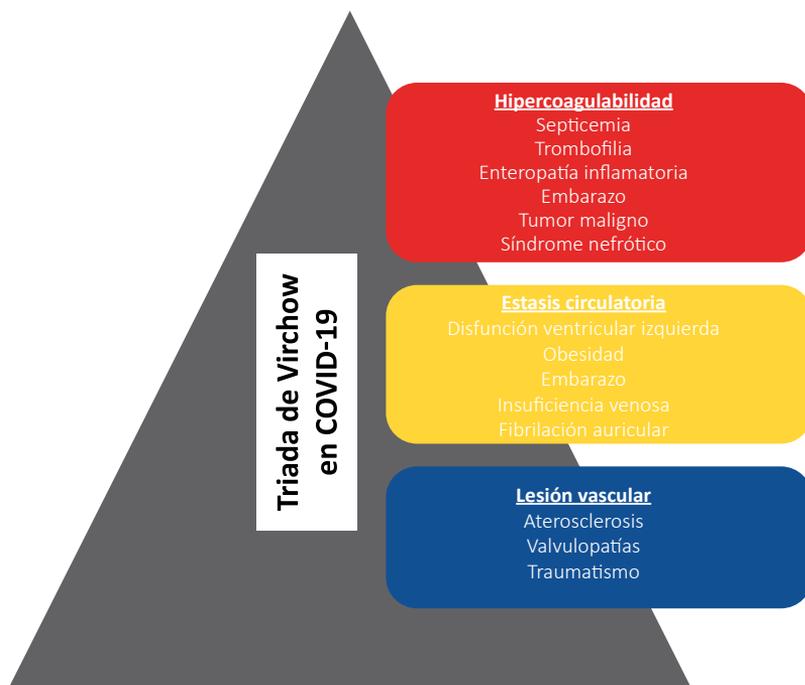
Francisco Alberto Contreras Verduzco, Gerardo Tiburcio López Pérez

### ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) induce coagulopatías muy severas que derivan en complicaciones. Lo importante es identificarlas tempranamente y tratarlas de manera adecuada.

Los síntomas de los pacientes con COVID-19 van desde formas muy leves con síntomas respiratorios altos hasta insuficiencia multiorgánica complicada por un estado grave de hipercoagulabilidad que se asocia con mal pronóstico.<sup>1</sup> Incluso 19% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen hallazgos en los estudios de laboratorio que sugieren coagulopatía y 50% de las defunciones, también.<sup>2</sup>

Hace más de 150 años el patólogo alemán Rudolf Virchow propuso que la formación de trombosis se debe a anomalías en tres áreas clave: flujo sanguíneo, pared vascular y los componentes de la sangre, dando pie a la denominada tríada de Virchow. En la actualidad, los factores de la tríada de Virchow pueden acotarse en relación con la Covid-19 con mayor detalle (**Figura 1**). La estasis circulatoria, observada en anomalías que generan turbulencia en las bifurcaciones vasculares y regiones estenóticas sucede por sedentarismo, obesidad, etc. La lesión en la pared vascular, que ocurre en anomalías del endotelio: aterosclerosis e inflamación vascular asociada. Estado hipercoagulable: que se da por anomalías en las vías de coagulación y fibrinolíticas y en la función plaquetaria asociadas con mayor riesgo de tromboembolia venosa y otras cardiovasculopatías (arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca e ictus en pacientes con fibrilación auricular) y, desde luego, en casos de infecciones graves.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Factores que intervienen en estados de trombogénesis y fibrinólisis asociados con COVID-19. La indicación terapéutica anticoagulante se justifica y es evidente que en COVID-19 son varios los implicados.

Según el anticoagulante indicado, la terapia de anticoagulación se divide en:

**Anticoagulantes de acción directa:** inhiben directamente la trombina (hirudina, argatroban). Son un grupo de medicamentos que, por sí solos, son capaces de inhibir la cascada de la coagulación, previenen el ictus y la embolia sistémica. En la actualidad hay cuatro medicamentos disponibles: apixaban, dabigatran, edoxaban y rivaroxaban.

### **Contraindicaciones**

- Edad menor de 18 o mayor de 75 años
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 15 mL/min
- Embarazo-lactancia
- Hepatopatía asociada con coagulopatía (enzimas hepáticas elevadas; ALT/AST > 2 veces el LSN o bilirrubina total  $\geq$  1.5 veces el LSN)
- Hemorragia activa o riesgo de hemorragia de interés clínico
- Prótesis valvular-estenosis mitral moderada o grave
- Luego de la cirugía de fractura de cadera
- Pacientes con embolismo pulmonar hemodinámicamente inestable
- Hipertensión arterial no controlada

- Bloqueo neuroaxial
- Tratamiento concomitante de inductores del CYP3A4 potentes si se indican para la prevención de trombosis venosa profunda

### **Interacciones medicamentosas**

- Antimicóticos azólicos
- Inhibidores de la proteasa del VIH
- Otros anticoagulantes
- Dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes plaquetarios (ácido acetil salicílico)
- Tratamiento sistémico con ketoconazol, ciclosporina, itraconazol y dronedarona
- Tacrolimus
- Tratamiento concomitante con inductores potentes de la P-gp (p. ej., hipérico o hierba de San Juan)

Este grupo de anticoagulantes está indicado, especialmente, en pacientes capaces de seguir un control adecuado de los anticoagulantes, anti-vitamina K y en quienes tienen riesgo elevado de hemorragia o trombosis.

**Anticoagulantes de acción indirecta.** Son los que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación. Ejemplos: inhibidores de la síntesis de factores de la coagulación (derivados del dicumarol), inhibidores mediados por antitrombina III (heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, danaparoides sódico).

Pueden administrarse por vía parenteral (subcutánea o endovenosa) para inducir un estado hipocoagulante en forma rápida. En la práctica clínica se recurre, habitualmente, a esta ruta por cortos periodos. Cuando se administran por vía oral el efecto anticoagulante es de inicio lento. En general, esta vía se indica en los tratamientos de mantenimiento.

### **Anticoagulantes orales inhibidores de la síntesis de factores de coagulación**

Se denominan así por su excelente biodisponibilidad cuando se administran por vía oral. Los más indicados son: warfarina y acenocumarol, ambos derivados del



**Los anticoagulantes parenterales inducen rápidamente un estado hipocoagulante y los de administración oral son de inicio lento.**

dicumarol. Su mecanismo de acción consiste en inhibir el ciclo de interconversión de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida. La vitamina K reducida es el cofactor esencial para la síntesis hepática de las **proteínas vitamina-K dependientes**: factores de coagulación (protrombina, VII, IX, X) y también a proteínas anticoagulantes (proteína C, proteína S y ATIII). Otra vía de acción es la disminución de las concentraciones plasmáticas de protrombina funcional. La vitamina K también puede ser reducida por una vía alterna, dependiente de nicotamida adenina dinucleótido (NADH).

Son solubles en lípidos, lo que permite que se absorban rápida y completamente desde el tubo digestivo, por eso son capaces de traspasar la barrera placentaria. El acenocumarol tiene una vida media de 9 horas, y la warfarina de 36 horas. En el plasma circulan unidos a la albúmina en 98%, de ésta se liberan para entrar a los hepatocitos, donde alteran la síntesis de proteínas y se metabolizan (por oxidación). Los residuos se eliminan por la orina. Interaccionan con alimentos u otros medicamentos; pueden producir: diarrea, náuseas, cansancio o dolor abdominal. También puede haber pequeños sangrados o hemorragias menores, como epistaxis, gingivorragias o hematuria. Debe tenerse control del tiempo de coagulación del día de control. Las dosis que deben tomarse cada día deben detallarse en un calendario.

Interactúan alterando su absorción (colestiramina). Interfieren en el metabolismo hepático (retardan el metabolismo: amiodarona, fenilbutazona, metronidazol, cotrimoxazol, cimetidina, omeprazol; aceleran el metabolismo: fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, griseofulvina). Potencian el efecto anticoagulante (AINES o antiplaquetarios; antibióticos amplio espectro), reducen la producción de vitamina K (por las bacterias intestinales); tiroxina (aumenta el catabolismo de los factores de coagulación).

## Heparina no fraccionada

Es una mezcla de glicosaminoglicanos extraída del cerdo o res, con una cantidad variable de residuos que les dan cargas negativas. Existen formas comerciales con pesos moleculares entre 5 y 30 kd (media 15 kd). Al unirse a la antitrombina III (ATIII) produce un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria de esta enzima en relación con los factores de coagulación: trombina, Xa y IXa. Para que la inactivación de trombina sea acelerada debe formarse un complejo terciario de ATIII + heparina + trombina. El factor Xa solo requiere del cambio conformacional.

La vida media de la heparina depende del tamaño de las moléculas y de la dosis administrada. Su depuración ocurre por depolimerización intracelular. El sistema es saturable, de modo que una dosis de 100 UI/kg en bolo endovenosa se depura en 1 hora, mientras que una de 25 UI/kg en media hora.

Se unen a proteínas plasmáticas (vitronectina, fibronectina, lipoproteínas, fibrinógeno, factor plaquetario 4 [PAF4], factor von Willebrand), que reducen la cantidad de moléculas de heparina disponibles para combinarse con ATIII.

El control del tratamiento, debido a las limitaciones farmacocinéticas expuestas, es necesario para evitar la sobre o subdosificación.

Pueden observarse las siguientes reacciones adversas:

1. Asociadas con sobredosis: sangrado.
2. Asociadas con tratamiento prolongado: osteoporosis.
3. Asociadas con formación de complejos inmunes: síndrome de trombocitopenia-trombosis y necrosis cutánea por heparina.
4. Asociada con impurezas en la mezcla: urticaria.

**Vías de administración-posología:** cuando la heparina no fraccionada se indica a dosis terapéuticas se recomienda la vía endovenosa continua con bomba de infusión. En este caso la posología debe ajustarse según el peso del paciente. Se inicia con un bolo endovenoso de 80 UI/kg y, luego, con la infusión continua de heparina a 18 UI/kg/hora. Cuando la heparina se administra a dosis profilácticas se recomienda la vía subcutánea, con intervalos de administración de 8 a 12 horas porque la absorción es mucho más lenta que cuando se administra por vía endovenosa. En esta situación no se requiere control de laboratorio.



**Las heparinas de bajo peso molecular son decisivas en la prevención o tratamiento de las enfermedades tromboembólicas, con frecuencia concomitantes con COVID-19.**

## Heparinas de bajo peso molecular

Son moléculas más pequeñas, con peso molecular entre 1 y 10 kd (media kd), denominadas heparinas de bajo peso molecular obtenidas por la depolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada. Su mecanismo de acción, como la heparina no fraccionada (HNF), es a través de acelerar la inhibición del factor Xa y la trombina por ATIII, con la que forman un complejo. Se diferencian en que las heparinas de bajo peso molecular inhiben más al factor Xa que a la trombina (relación de inactivación Xa: trombina de 4:1 a 2:1). El complejo HBPM+ATIII, al igual que el complejo HNF+ATIII, tampoco puede inhibir al factor Xa unido al coágulo. Se unen menos a células, se depuran más lentamente, se absorben mejor por vía subcutánea y su unión a proteínas plasmáticas diferentes a ATIII es menor.

## Ventajas

- Mejor relación dosis-respuesta. Es decir, un efecto anticoagulante equivalente a igual dosis, en personas diferentes.
- La administración 1 o 2 veces al día, sin necesidad de control de laboratorio.
- Un tratamiento ambulatorio seguro de pacientes con trombosis venosa profunda no complicada.
- Dan lugar a menos síndrome de trombocitopenia-trombosis y necrosis cutánea por heparina.
- Quizá dan menos lugar a osteoporosis.
- Es probable que haya menos sangrado.

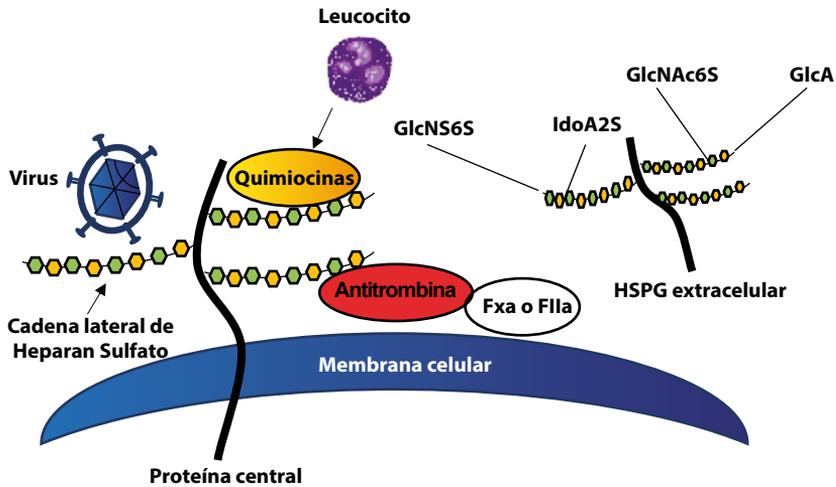
Para su control, debido a su buena y predecible relación dosis-respuesta, no requieren monitorización, salvo en nefrópatas, en quienes puede determinarse su actividad anti-Xa.

Pueden indicarse para prevención o tratamiento de las enfermedades tromboembólicas. Su efecto anticoagulante a dosis terapéuticas es inmediato.<sup>4,5</sup>

## Tratamiento anticoagulante en COVID-19

Por desgracia, ningún tratamiento farmacológico ha tenido suficiente evidencia benéfica para el tratamiento de la COVID-19 o sus complicaciones. Uno de los tratamientos indicados para la hipercoagulabilidad o coagulación intravascular diseminada es la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular. Aunque el beneficio de la heparina para pacientes con COVID-19 grave complicado con coagulopatía continúa estudiándose, los datos clínicos obtenidos de diferentes estudios sugieren que reduce la mortalidad cuando reciben heparina de bajo peso molecular.<sup>6</sup>

El heparán sulfato es un polisacárido sulfatado que se encuentra en la superficie de las células y en la matriz extracelular en forma de proteoglicano de heparán sulfato (**Figura 2**).<sup>7</sup> Éste contiene una proteína central y cadenas de polisacáridos laterales y juega un papel decisivo en el mantenimiento y regulación de gran variedad de funciones: coagulación, respuesta inflamatoria y la entrada de virus en células blanco.<sup>7</sup> Los polisacáridos del heparán sulfato consisten en una unidad repetida de disacáridos de glucosamina y ácido idurónico o ácido glucurónico, cada residuo de azúcar individual lleva grupos sulfuro. La proteína central y las cadenas de polisacáridos de heparán sulfato son esenciales para las funciones del proteoglicano de heparán sulfato, las cadenas de éste interactúan con una amplia gama de proteínas a través de los grupos sulfuro cargados negativamente, mientras que la proteína central es el ancla en la superficie celular.<sup>7</sup> Los proteoglicanos de heparán sulfato también se encuentran en el espacio extracelular. La forma farmacéutica de la heparina tiene la misma unidad repetida de disacáridos como el heparán sul-



**Fig 2. Anticoagulantes. Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos:** Función del heparán sulfato (HS) Y HS proteoglicano. HS proteoglicano (HSPG) consiste de una proteína central y cadenas de polisacáridos HS. La proteína central contiene un dominio transmembrana que presenta HS sobre la superficie celular. Algunos HSPGs están presentes en la matriz extracelular. Las cadenas de HS interactúan con antitrombina para interactuar con el factor Xa (FXa) o factor IIa (FIIa) para regular la coagulación. Estas cadenas también se unen a quimiocinas que reclutan leucocitos para participar en la inflamación. Varios virus se unen a HS sobre la superficie celular de las células del huésped como el paso inicial para establecer la infección. La estructura química de la unidad repetida de disacáridos del HS se muestra. GlcA, ácido glucorónico; GlcNA, N-acetilglucosamina; GlcNS, N-sulfo glucosamina; IdoA, ácido idurónico. (Modificado de: Jian Liu, et al. Using heparin molecules to manage COVID-2019. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:518-523

fato, y las heparinas de bajo peso molecular son unas heparinas despolimerizadas con cadenas de sacáridos cortas. La heparina es una forma especial de heparán sulfato, con mayor actividad anticoagulante y mayor grado de sulfuración, y más residuos de ácido idurónico que el heparán sulfato.

El heparán sulfato participa como receptor celular para varios virus. En ensayos celulares con una forma soluble de heparina se ha logrado inhibir la infección por virus, bloqueando la unión al heparán sulfato de la superficie celular. Se creía que la heparina funcionaba como un receptor “señuelo” desviando al virus para unirse a la heparina en lugar del heparán sulfato de la superficie de las células del huésped.<sup>7</sup>

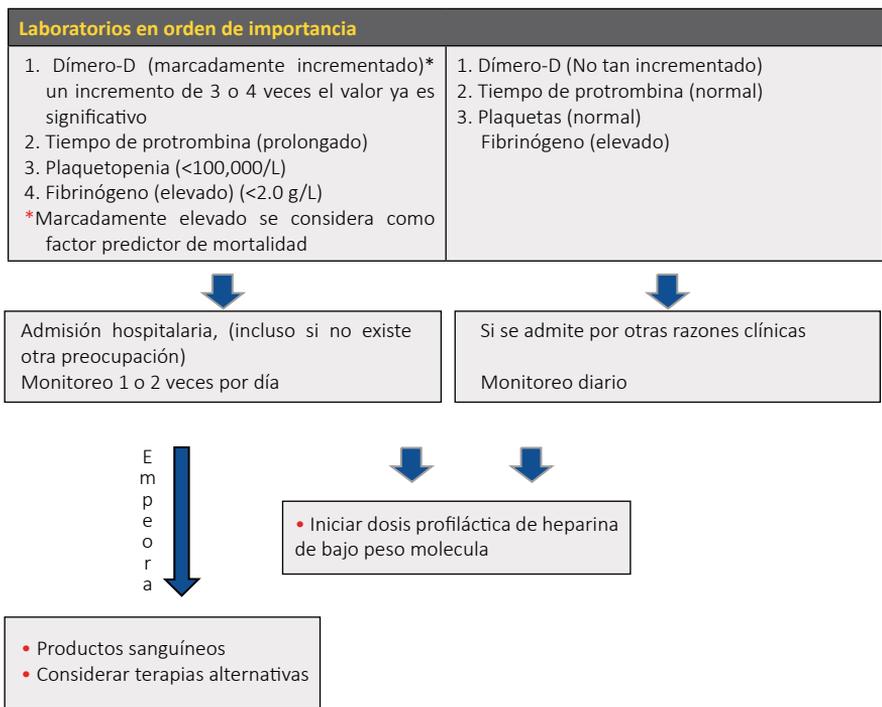
Está demostrado que el proteoglicano de heparán sulfato se une a la proteína S (*spike*) del coronavirus, que normalmente interviene en la unión al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2).<sup>7</sup>

Mycroft-West y colaboradores reportaron que el dominio de unión al receptor de la proteína S1 del virus SARS-CoV-2 se une a la heparina e induce cambios confor-

macionales en la proteína *spike*.<sup>8</sup> Existe evidencia que sugiere que el tratamiento con heparinas podría reducir la unión de la proteína *spike* del virus al proteoglicano de heparán sulfato de la superficie celular; así inhibe la infección inicial o la propagación del virus a las células no infectadas. Además los proteoglicanos de heparán sulfato extracelulares también se unen a las proteínas virales a través de las cadenas laterales del heparán sulfato y, potencialmente, sirven como una barrera para evitar que la partícula viral se una a los proteoglicanos de heparán sulfato y a los receptores celulares en las células huésped.

Las heparinas y sus derivados también tienen efectos antiinflamatorios, incluidas la unión a quimiocinas y proteínas inflamatorias. La fracción no anticoagulante de la enoxaparina (una heparina de bajo peso molecular) también se ha observado in vitro en estudios experimentales, lo mismo que la supresión de la interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 8 (IL-8) liberadas de células epiteliales pulmonares humanas,<sup>9</sup> factor de crecimiento de plaquetas 4, factor derivado de estroma 1<sup>α</sup>, elastasa neutrofilica, P y L selectina, proteína básica mayor, proteína catiónica eosinófila.<sup>10</sup> Esto sugiere que la heparina puede ser otra “arma” terapéutica contra la COVID-19.

**Cuadro 1.** Algoritmo para manejo de coagulopatía en COVID-19 basado en simples marcadores de laboratorio. (mayores de 14 años)



En comparación con pacientes no COVID-19, los confirmados con COVID-19 llegan a tener, significativamente, más complicaciones trombóticas, sobre todo embolismos pulmonares. Para este propósito, la International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) desarrolló unas recomendaciones para el inicio de la terapia profiláctica en pacientes hospitalizados con coagulopatía.<sup>11</sup> **Cuadro 1** Por desgracia, la repercusión de la obesidad en la COVID-19 grave también debe remarcar. En este contexto las dosis estándar de heparinas de bajo peso molecular pueden ser inadecuadas para pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos. Por esto se sugiere incrementar la dosis conforme al índice de masa corporal sumando factores de riesgo trombótico, requerimiento de oxígeno y vigilando siempre la función renal y hepática (si se requiere, se ajusta la dosis).<sup>12</sup>



**Puesto que los pacientes con COVID-19 pueden tener complicaciones trombóticas es importante el inicio temprano del tratamiento profiláctico.**

Con base en la información disponible las heparinas de bajo peso molecular pueden ser uno de los tratamientos más adecuados para la COVID-19, aunque se requieren más estudios con adecuado diseño para evaluar su eficacia. También debe considerarse que en la actualidad no hay un esquema válido acerca de dosis y momento de indicación de los fármacos antitrombóticos.

El inicio del tratamiento debe ser rápido, en el servicio de Urgencias, en todo paciente hospitalizado.

Para los adolescentes y niños menores de 12 años que no requieren hospitalización la recomendación es la conducta expectante.<sup>13</sup> En los pacientes ambulatorios no se recomienda la profilaxis.

## REFERENCIAS

1. Guan Wj, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
2. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020 May 6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
3. Lip GYH, Blann AD. Thrombogenesis and fibrinolysis in acute coronary syndromes. Important facets of a prothrombotic or hypercoagulable state? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2044-46.
4. Trejo IC. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuadernos de Cirugía* 2004; 18: 83-90. <https://doi.org/10.4206/cuad.cir.2004.v18n1-14>
5. David Vivas, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Revista Española de Cardiología* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>

6. Tang N, et al. Anticoagulant treatment is associated with decrease mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:1094-99. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
7. Liu J, et al. Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4: 518-23. <https://doi.org/10.1002/rth2.12353>
8. Mycroft-West C, et al. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 receptor binding domain undergoes conformational change upon heparin. *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971093>
9. Viale P, et al. Clinical experience with therapeutic dose of Low-Molecular-Weight Heparin. *Case report. Le Infezioni in Medicina* 2020; Suppl. 1: 118-21.
10. Hippensteel JA, et al. Heparin as a Therapy for COVID-19: Current Evidence and Future Possibilities. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 10 jun 2020. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00199.2020>
11. Thachil J, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023-26. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
12. Susen S, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 364. doi:10.1186/s13054-020-03000-7
13. <https://www.covid-19.seth.es/covid-19-y-riesgo-trombotico-en-la-edad-pediatrica/> ingresado el 28 de junio de 2020.

## Antioxidantes naturales: curcumina

Mayra Solyenetzin Torres Altamirano, Gerardo Tiburcio López Pérez

### ANTECEDENTES

El Ayurveda, o el sistema tradicional indio de medicina, describe la utilidad de las plantas que tienen varios compuestos y metabolitos secundarios útiles para la formulación de medicamentos. Ese sistema de medicina se fundamenta en el uso de ciertas hierbas, cocciones y fórmulas que incrementan la inmunidad. Cada año, en el mundo, se incrementa de 5 a 15% el consumo de remedios basados en plantas, incluidos los productos de hierbas y materiales crudos. En muchos países se consumen fuentes vegetales para mejorar la salud, promover la normalidad y la resistencia contra agentes infecciosos; y para curar diversas enfermedades.<sup>1</sup>

Más de 80% de la población mundial recurre a suplementos y medicamentos alternativos. En el sistema de atención médica de Estados Unidos los medicamentos alternativos se están convirtiendo en una constante porque 70% de la población los consume, al menos, una vez en la vida. Esto genera una derrama de 34 mil millones anuales de dólares. Se calcula que en el 2050 el consumo de medicamentos alternativos será de alrededor de 62,000 millones de dólares. A partir del establecimiento del National CAM-Center se incrementó, significativamente, la cantidad de ensayos clínicos basados en la ciencia básica y el tratamiento.<sup>2</sup> Por este motivo solo se describirán los de mayor evidencia y aplicabilidad en la pandemia actual de COVID-19.

### Curcumina

Un mapa mundial del coronavirus revela que los países del sudeste asiático han registrado menor incidencia de infecciones por SARS-Cov-2, quizá debido, entre otros factores, al alto consumo de curcumina. Nuestra lista se centra en los principales consumidores de cúrcuma del mundo: Indonesia, Malasia, India, Pakistán,

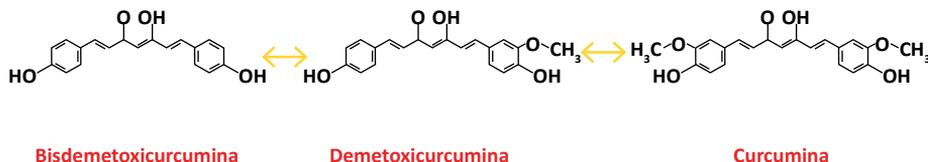
Bangladesh, Sri Lanka y Birmania que al 26 de marzo habían reportado un índice muy bajo de mortalidad por la COVID-19.<sup>3</sup> Sin embargo, Taiwán, con estrictas reglas de aislamiento reportó 128 defunciones por COVID-19. Se ha observado la asociación de baja incidencia de mortalidad con un patrón repetido en los países con consumo elevado de cúrcuma. Hay cierta consistencia entre la epidemiología y los hallazgos de laboratorio porque la curcumina, al parecer, Regula negativamente la expresión del gen ACE2, que es la principal vía de entrada del SARS-CoV-2.<sup>3</sup>

La curcumina tiene aprobación de seguridad de la FDA de Estados Unidos. La cúrcuma, conocida en la industria alimentaria como E-100, tiene una resina que se utiliza como agente saborizante y colorante alimentario, de color anaranjado que le aporta la curcumina. Se trata de un compuesto fenólico útil para aromatizar, saborizar y dar color a mantequillas, quesos, diversas conservas, mostaza, palomitas de maíz de colores, cereales, sopas, caldos, productos cárnicos, lácteos y otros.<sup>4</sup> La curcumina longa también se ha sugerido como medicamento alternativo. Se extrae de la especia, que es una planta monocotiledónea del orden Zingiberales de la familia *Zingiberaceae*, originaria de la India. El nombre de cúrcuma deriva del arábico antiguo de la planta *Kurkum*, más conocida como azafrán.

Los nombres populares por los que se le conoce son: cúrcuma, azafrán asiático, turmeric, common turmeric, long turmeric, Jiang Huang, Ukon, Renet, Rame, Temu Kuning, Temu Kunyit, Tius, safran des indes, kurkuma-gelbwurzel, kurkum.

## Características químico-funcionales

Su composición química es el diferuloimetano (1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) -1,6-heptadieno-3,5-diona), derivado de un compuesto polifenólico (fenoles naturales). La principal característica de la curcumina es su gran actividad antiviral y la posibilidad de mejorar la respuesta de anticuerpos al modular el sistema inmune, incluso si se toma en dosis bajas.<sup>5-8</sup>



Los rizomas de esta planta contienen curcumina (diferuloilmetano), que es el principal componente activo.<sup>9</sup> El polifenol curcumina ayuda al tratamiento antioxidante, antiinflamatorio, antiviral, analgésico, antipalúdico, enfermedades neurológicas, pulmonares, metabólicas, hepáticas y cardiovasculares desde hace mucho tiempo.<sup>10</sup>

Las propiedades de los curcuminoides, solos o en su forma modificada, se han asociado con acción: antiinflamatoria, antimicrobiana, antiviral, antitumoral y inmunomoduladora. Los estudios sugieren que los curcuminoides tienen un papel muy importante en el control de enfermedades celulares.<sup>11</sup> La curcumina (monoacetilcurcumina) inhibe, efectivamente, la infección por el virus de la influenza.<sup>6</sup> Reduce la replicación de los virus de la influenza A, en una etapa temprana bloquea la actividad hemaglutinante de partículas de virus influenza A.<sup>12</sup> También se ha demostrado que la curcumina tiene el potencial de regulación de crecimiento y la respuesta de diferentes células inmunes. Eso afecta a las células NK, células T, células B, DC, neutrófilos y macrófagos; incluso si se toma en dosis bajas.<sup>13-16</sup>

La curcumina tiene actividad antiviral y antibacteriana contra el virus de la gripe, hepatitis C, cepas de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* y arbovirus emergentes, como el virus Zika (ZIKV) y el virus Chikungunya (CHIKV). Curiosamente, también se ha informado que la molécula de curcumina inhibe el virus de inmunodeficiencia humana, el virus del herpes simple 2 (HSV-2) y el virus del papiloma humano.<sup>17,18</sup>

Se ha demostrado que la curcumina interactúa, directamente, con las siguientes proteínas que intervienen en la respuesta inmunológica, incluidas la ADN polimerasa, la tioredoxina reductasa, la cinasa de adhesión focal (FAK), proteína cinasa (PK), tubulina y lipoxigenasa (LOX), entre otras.

Además, la curcumina modula las cascadas de señalización intercelular, decisivas en la replicación eficaz de virus, como atenuación de la señalización de NF- $\kappa$ B y PI3K/Akt. También afecta a los mecanismos post-transcripcionales y postraduccionales, lo que limita la multiplicación viral al interferir con pasos decisivos en su ciclo de replicación.<sup>19</sup>

Se han llevado a cabo estudios en animales de laboratorio donde se han podido demostrar las siguientes propiedades de la cúrcuma:

### Replicación viral

Se ha demostrado que el tratamiento con curcumina puede modificar la estructura de la proteína de superficie del virus, bloqueando así la entrada de virus. Además, la curcumina tiene un efecto en proteínas de membrana mediante la modulación de las características de la bicapa lipídica del huésped.<sup>22</sup>



**Los curcuminoides son importantes en el control de las enfermedades celulares, en particular para inhibir la infección por el virus de la influenza.**

Un estudio de tipo molecular indicó que la curcumina posee la mejor capacidad de unión para los receptores y puede inhibir la entrada del virus SARS-CoV-2. El receptor ACE2 se une con la glicoproteína de pico de SARS-CoV-2, que facilita la fusión de la membrana y la infección viral se produce por endocitosis. Por lo tanto, la glucoproteína espiga es un candidato potencial para objetivo de fármacos para inhibir la entrada de virus<sup>23</sup> y la curcumina podría inhibir, potencialmente, la ACE2 para suprimir la entrada de SARS-CoV-2 a las células.

Se ha observado que la curcumina actúa en la síntesis de ARN de cadena negativa, inhibiendo la replicación. Esto vislumbra su papel prometedor como un agente anti SARS-CoV-2.<sup>24</sup>

### **Efecto en la proteasa viral**

La curcumina mostró energías de unión relativamente bajas y constantes de inhibición, lo que sugiere que podría tener un efecto inhibitorio potencial en COVID-19 y podría actuar como un agente terapéutico.<sup>25</sup>

### **Efecto en los interferones**

Hay evidencia de la acción de la curcumina sobre el gen estimulante de interferón (ISG) en diferentes enfermedades virales<sup>26</sup> suprimiendo la reproducción de coronavirus al activar la inmunidad innata del huésped.<sup>27</sup>

### **Efecto en la inflamación pulmonar**

La curcumina bloquea las señales esenciales que regulan la expresión de diversas citocinas proinflamatorias, incluidas las vías del factor nuclear  $\kappa$ B y MAPK.<sup>28</sup> La curcumina tiene propiedades antiinflamatorias y antifibróticas, efectos al reducir la expresión de quimiocinas y citocinas decisivas en el pulmón infectado como IFN $\gamma$ , MCP-1, IL-6 e IL-10.<sup>28</sup>

### **Efecto en la fibrosis pulmonar**

Se ha demostrado que la curcumina inhibe la respuesta inflamatoria celular mediante la atenuación de la expresión de citocinas y quimiocinas a través de la vía NF- $\kappa$ B y la respuesta fibrótica durante la fase de regeneración de la enfermedad inducida por el virus.<sup>29</sup>

### **Efecto en el edema pulmonar**

Se ha demostrado en modelos animales que en la infección por SARS-CoV, la activación de la proteína cinasa C (PKC) por la proteína de la envoltura (E) del SARS-CoV da como resultado una actividad reducida de los canales de sodio de la

células epiteliales pulmonares, que conduce a edema pulmonar.<sup>30</sup> La evidencia reciente muestra que la aplicación profiláctica de la curcumina disminuye la inflamación pulmonar.

Está demostrado que la curcumina disminuye significativamente la presión arterial media y la fibrosis cardiaca en ratas, a través de la regulación positiva del receptor de angiotensina II, la regulación negativa del receptor de angiotensina II tipo I e incremento de ACE2 en el miocardio.<sup>31</sup>

### Efecto en el daño renal

Se plantea que la curcumina podría, potencialmente, aumentar el ARNm de ACE2, resultando un flujo sanguíneo renal mejorado. La curcumina también aumenta la expresión de factores antiinflamatorios, como las células precursoras neurales reguladas negativamente en el desarrollo de la proteína 4 (NEDD4), proteína de unión al receptor de manosa-6-fosfato 1 (M6PRBP1) y hemo oxigenasa-1 (HO-1). Por lo tanto, la curcumina podría ser, potencialmente, benéfica en el tratamiento de la inflamación renal asociada con COVID-19.<sup>32</sup>

### Efecto en el estrés oxidativo

La curcumina también suprime el estrés oxidativo mediado por el virus de la influenza A e inhibe, indirectamente, la inflamación.<sup>33</sup> Por tanto, tiene potenciales propiedades antioxidantes benéficas en el tratamiento de SARS-COV-2 al mediar el estrés oxidativo en los pulmones. La curcumina puede reducir o neutralizar diferentes formas de radicales libres, como especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que modulan la actividad de las enzimas GSH, catalasa y SOD activas. Además, puede inhibir las enzimas generadoras de ROS, como lipoxigenasa-ciclooxigenasa y xantina, hidrogenasa-oxidasa. Está demostrado que la curcumina aumentó la activación del bloqueo NF-κB en diferentes estímulos inflamatorios: marcadores de inflamación (ligando soluble CD40, sCD40L), interleucina 1 beta (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y molécula soluble 1 de adhesión celular vascular (sVCAM-1).

Los estudios in vitro demostraron propiedades positivamente antivirales efectivas de la curcumina contra virus envueltos, como el virus del dengue (DENV), virus de la influenza y arbovirus emergentes, como el virus Zika (ZIKV) o el virus Chikungunya (CHIKV).<sup>34-38</sup>



**La cúrcuma inhibe, irreversiblemente, la aminopeptidasa N/CD13, lo que indica que podría ser eficaz para prevenir la infección por coronavirus.**

La curcumina, al regular negativamente la expresión del gen ACE, puede ser de ayuda en el tratamiento de la COVID-19. No obstante, hay investigaciones que también han demostrado que la curcumina tiene actividad antiviral directa e indirecta contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) mediante la inhibición del virus, replicación o mediante el bloqueo de vías inflamatorias que operan en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.<sup>39</sup>

La cúrcuma inhibe, irreversiblemente, la aminopeptidasa N/CD13, lo que indica que la curcumina y la cúrcuma podrían ser eficaces para prevenir la infección por coronavirus, al inhibir su unión celular a través de CD13.<sup>40</sup> Está comprobado que la curcumina es un compuesto natural prometedor contra muchos virus<sup>41-45</sup> y que también podría modular vías de señalización celular: inflamación, apoptosis y replicación del ARN.<sup>46</sup>

## **Biodisponibilidad**

Debido a su muy baja biodisponibilidad existe gran preocupación porque se absorbe mal en la vía gastrointestinal, se metaboliza rápidamente en el hígado y se elimina en la orina. Se observa baja concentración en sangre libre y en concentraciones tisulares; por eso se han desarrollado alternativas para mejorar la absorción de la curcumina.<sup>47</sup>

Al cabo de una hora de haber ingerido curcumina sus concentraciones sanguíneas bajan hasta casi desaparecer. Los estudios indican que la cúrcuma fresca puede ser más activa por sus propiedades antiinflamatorias, mientras que la cocinada se ha demostrado más eficaz para la protección del ADN. Se ha visto que la asociación con la soya puede aumentar al doble los efectos antiinflamatorios en casos de osteoartritis.<sup>48</sup>

Ingerir curcumina sola no tiene grandes ventajas para la salud, por eso se le han agregado varios componentes que pueden aumentar su biodisponibilidad; por ejemplo: la piperina, que es el principal componente activo de la pimienta negra y combinado con curcumina, ha demostrado que aumenta la biodisponibilidad en 2000%.<sup>49,50</sup>

La piperina constituye, aproximadamente, 5% del peso total de la pimienta negra. Incluso, basta con una pizca de pimienta para que aumenten de manera significativa las concentraciones de curcumina en la sangre. Si además de esto se añade una grasa, como el aceite de oliva, su absorción será 7 a 8 veces mayor.<sup>49</sup>

## **Indicaciones y uso**

Si se utiliza cúrcuma fresca en rizoma, la dosis a consumir debe ser la de un corte de 0.5 cm de longitud al día. Es posible guardar los rizomas en el refrigerador o en

el congelador para consumirlos en fresco. Siempre que sea posible puede añadirse a los guisos, porque la cocción aumenta su biodisponibilidad. El sabor de la cúrcuma fresca es más tolerable y puede mezclarse con alimentos; puede añadirse al camote o un batido. Al complementar la curcumina con piperina, 500 mg de la primera con 20 mg de la segunda, tres veces al día; es decir, 1500 mg de curcumina y 60 mg de piperina por día actúan como un poderoso inhibidor del metabolismo de fármacos, aumentan las concentraciones sanguíneas de las sustancias que el hígado se encarga de degradar.

Una reevaluación de la curcumina como aditivo alimentario sugiere que sea una ingesta diaria aceptable de 3 mg/kg/día.<sup>51-54</sup>

Esta revisión muestra que la curcumina, como agente antiviral y antiinflamatorio, puede ser útil para prevención y tratamiento del nuevo coronavirus emergente.<sup>55</sup>

Desde luego que hacen falta ensayos clínicos debidamente diseñados para demostrar la eficacia potencial de la curcumina contra la infección por SARS-CoV-2 y sus complicaciones posteriores. La curcumina pertenece a la categoría de compuestos polifenólicos de curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina que se usa ampliamente para numerosos aspectos del tratamiento.<sup>56,57,58</sup>

Se recomienda consumir curcumina y los análogos de la curcumina monocarbonilo, como vacuna o antiviral o medicamento para curar este brote de COVID-19 debido a sus propiedades biológicas.<sup>57,59</sup>

Para complementar cápsulas se requiere una combinación patentada de curcumina y aceites esenciales, se recomiendan 500 mg dos veces al día (1000 mg/día). Para complementar cápsulas: una combinación patentada de curcumina y lecitina de soja, 200-500 mg dos veces al día (400-1000 mg/día).<sup>60,61,62</sup>

Se recomienda complementar con vitaminas A, C, D, E y curcumina en pacientes con síntomas leves a moderados de COVID-19 y que no requieren hospitalización.<sup>63</sup>

## Interacciones y contraindicaciones

Las reacciones adversas originadas por la curcumina son excepcionales. En estudios en animales y humanos está demostrado que sus principios activos son seguros, tolerables y no tóxicos, incluso a dosis muy altas.<sup>64,65</sup>



**La curcumina, como muchos otros compuestos, requiere investigación que permita cuantificar su alcance y eficacia en la regulación y disminución de la virulencia del SARS-CoV-2.**

Como posible efecto secundario hay que tener en cuenta su poder colagogo o colecistocinético; es decir, su capacidad para hacer que salga la bilis de la vesícula biliar hacia el intestino.<sup>66</sup> Esta capacidad puede ser aprovechada de manera preventiva para vaciar periódicamente la vesícula y evitar que las sales biliares se calcifiquen y generen colelitiasis.<sup>67</sup> El problema puede aparecer cuando los cálculos ya se han formado y se ingiere una buena dosis de curcumina, pues al contraerse la vesícula para bombear la bilis hacia el intestino, también pueden movilizarse los cálculos que si son grandes podrían llegar a obstruir el colédoco y generar un peligroso cuadro de cólico.<sup>68</sup> Otro inconveniente que podría tener es su contenido en oxalatos solubles que podrían unirse al calcio y generar una litiasis renal. Los pacientes con cálculos de oxalato cálcico deben limitar su ingesta de oxalatos a un máximo de 50 mg diarios, equivalentes a 1 cucharadita de cúrcuma, dosis diaria que estas personas no deben superar, siempre y cuando no ingieran otras fuentes de oxalatos.<sup>69</sup>

## REFERENCIAS

1. Devasagayam T, Sainis K. Immune system and antioxidants, especially those derived from Indian medicinal plants. NISCAIR Online Periodicals Repository 2002. <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/23508>
2. Mainardi T, et al. Complementary and alternative medicine: herbs, phytochemicals and vitamins and their immunologic effects. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2): 283-94. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.023>
3. Touret F, et al. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020; 177:104762. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.1047.
4. Gryniewicz G, et al. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *ABP* 2012; 59 (2): 201-12. [https://doi.org/10.18388/abp.2012\\_2139](https://doi.org/10.18388/abp.2012_2139)
5. Jagetia GC, et al. "Spicing up" of the immune system by curcumin. *J Clin Immunol* 2007; 27(1): 19-35. <https://doi.org/10.1007/s10875-006-9066-7>
6. Richart SM, et al. Synergic effect of curcumin and its structural analogue (Monoacetylcurcumin) on anti-influenza virus infection. *J Food Drug Anal* 2018; 26 (3): 1015-23. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.12.006>
7. Cahyono B, et al. Extraction of homologous compounds of curcuminoid isolated from temulawak. (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) plant. *Rasayan Journal of Chemistry*, 2019; 12 (1): 7-13, doi: 10.31788/RJC.2019.1213092
8. Rosidi A, et al. Antioxidant potential of temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.). *Pakistan Journal of Nutrition* 2016; 15 (6): 556-60. doi: 10.3923/pjn.2016.556.560.
9. Zandia K, et al. Evaluation of antiviral activities of curcumin derivatives against HSV-1 in vero cell line. *Natural Product Communications*. 2010; 5 (12):1935- 1938.
10. Jäger R, et al. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutr J.* 2014; 13: 11. doi:10.1186/1475-2891-13-11.
11. Greil R, et al. A phase 1 dose-escalation study on the safety, tolerability and activity of liposomal curcumin (Lipocur™) in patients with locally advanced or metastatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018; 82 (4):695-706. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3654-0>
12. Chen D-Y, et al. Curcumin inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity. *Food Chem* 2010; 119 (4): 1346-51.
13. Jagetia GC, Aggarwal BB. "Spicing up" of the immune system by curcumin. *J Clin Immunol* 2007; 27 (1): 19-35. <https://doi.org/10.1007/s10875-006-9066-7>
14. Ranjan D, et al. Curcumin inhibits mitogen stimulated lymphocyte proliferation, NFB activation, and IL-2 signaling. *J Surg Res* 2004;121(2): 171-7. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2004.04.004>
15. Ranjan D, et al. Curcumin blocks cyclosporine A-resistant CD28 costimulatory pathway of human T-cell proliferation. *J Surg Res* 1998; 77 (2): 174-8. <https://doi.org/10.1006/jsre.1998.5374>

16. Basu P, et al. Clearance of cervical human papillomavirus infection by topical application of curcumin and curcumin containing polyherbal cream: A phase II randomized controlled study," *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2013; 14 (10): 5753-59. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.10.5753.
17. Praditya D, et al. Anti-infective properties of the golden spice curcumin. *Frontiers in Microbiology* 2019; 10. doi: 10.3389/fmicb.2019.00912.
18. Ahn KS, et al. Genetic deletion of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 abrogates activation of nuclear factor-kappaB, IkkappaBalpha kinase, c-Jun N-terminal kinase, Akt, p38, and p44/42 mitogen-activated protein kinases and potentiates apoptosis. *J Biol Chem* 2006; 281(29): 19798-19808. doi:10.1074/jbc.M601162200
19. Mathew D, et al. Antiviral potential of curcumin. *Journal of Functional Foods* 2018; 40: 692-99.
20. Praditya D, et al. Anti-infective properties of the golden spice curcumin. *Front Microbiol* 2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00912>
21. Chen TY, et al. Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin. *PLoS one*, 8(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062482>
22. Utomo RY, et al. Revealing the Potency of Citrus and Galangal Constituents to Halt SARS-CoV-2 Infection. 2020. doi: 10.20944/preprints202003.0214.v1
23. Ting D, et al. Multisite inhibitors for enteric coronavirus: antiviral cationic carbon dots based on curcumin. *ACS Applied Nano Materials* 2018; 1 (10): 5451-59. <https://doi.org/10.1021/acsnanm.8b00779>
24. Khaerunnisa S, et al. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. *Preprints* 2020, 2020030226 (doi: 10.20944/preprints202003.0226.v1).
25. Jasso-Miranda C, et al. Antiviral and immunomodulatory effects of polyphenols on macrophages infected with dengue virus serotypes 2 and 3 enhanced or not with antibodies. *Infection and Drug Resistance* 2019; 12: 1833.
26. Ting D, et al. Multisite inhibitors for enteric coronavirus: antiviral cationic carbon dots based on curcumin. *ACS Applied Nano Materials* 2018; 1 (10): 5451-59.
27. Ferreira VH. The anti-inflammatory activity of curcumin protects the genital mucosal epithelial barrier from disruption and blocks replication of HIV-1 and HSV-2. *PLoS one* 2015; 10 (4).
28. Avasarala S, et al. Curcumin modulates the inflammatory response and inhibits subsequent fibrosis in a mouse model of viral-induced acute respiratory distress syndrome. *PLoS One* 2013; 8 (2): e57285. Doi.
29. DeDiego ML, et al. Coronavirus virulence genes with main focus on SARS-CoV envelope gene. *Virus Res* 2014; 194: 124-37. doi:10.1016/j.virusres.2014.07.024
30. Pang XF, et al. Attenuation of myocardial fibrosis with curcumin is mediated by modulating expression of angiotensin II AT1/AT2 receptors and ACE2 in rats. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6043-54. doi:10.2147/dddt.S95333
31. Xu X, et al. Effects of a novel curcumin derivative on the functions of kidney in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Inflammopharmacology* 2018; 26 (5): 1257-64. doi:10.1007/s10787-018-0449-1
32. Dai J, et al. Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF-κB pathways. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 177-87. doi:10.1016/j.intimp.2017.11.009
33. Chen TY, et al. Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e62482. doi: 10.1371/journal.pone.0062482.
34. Balasubramaniam A, et al. Inhibition of Dengue Virus by Curcuminoids. *Antiviral Res.* 2019; 162: 71-78.
35. Tzu-Yen Chen, et al. Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e62482
36. Mounce BC, et al. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antiviral Res.* 2017; 142: 148-57. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.014>
37. Prasad S, Tyagi AK. Curcumin and its analogues: a potential natural compound against HIV infection and AIDS. *Food & Function* 2015; 6: 3412-9. doi:10.1039/c5fo00485c
38. Shim JS, et al. Irreversible inhibition of CD13/aminopeptidase N by the antiangiogenic agent curcumin. *Chem Biol* 2003; 10 (8): 695-704. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(03\)00169-8](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(03)00169-8).

39. Ali A, Banerjea AC. Curcumin inhibits HIV-1 by promoting Tat protein degradation. *Sci Sci Rep* 2016; 6, 27539. <https://doi.org/10.1038/srep27539>.
40. Prasad S, Tyagi AK. Curcumin and its analogues: a potential natural compound against HIV infection and AIDS. *Food Funct* 2015. <https://doi.org/10.1039/c5fo00485c>.
41. Kumari N, et al. Inhibition of HIV-1 by curcumin A, a novel curcumin analog. *Drug Des Devel. Ther* 2015; 9: 5051-60. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S86558>.
42. Mounce BC, et al. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antiviral Res* 2017; 142: 148-57. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.014>.
43. Kutluay SB, et al. Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity. *Virology* 2008; 373 (2): 239-47. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.11.028>.
44. Aggarwal BB, et al. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol. Pharmaceutics* 2007; 4 (6): 807-18. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
45. Aggarwal BB, et al. Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other proinflammatory biomarkers. *British J Pharmacology* 2013; 169 (8). <https://doi.org/10.1111/bph.12131>
46. Arjmandi BH, et al. Soy protein may alleviate osteoarthritis symptoms. *Phytomedicine* 2004; 11 (7-8): 567-75. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.11.00>
47. Anand P, et al. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol. Pharmaceutics* 2007; 4 (6): 807-18. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
48. Shoba G, et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.* 1998; 64 (4): 353-6.
49. Kumari N, et al. Inhibition of HIV-1 by curcumin A, a novel curcumin analog. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 5051-60. [10.2147/DDDT.S86558](https://doi.org/10.2147/DDDT.S86558)
50. Dimas P, et al. Anti-infective properties of the Golden Spice Curcumin. *Frontiers Microbiol.* 2019; 10: 912. <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.00912>
51. Mazumder A, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. *Biochem Pharmacol.* 1995; 49: 1165-70.
52. Praditya D, et al. Anti-infective properties of the golden spice Curcumin. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 912. doi: 10.3389/fmicb.2019.00912
55. Liang G. Exploration and synthesis of curcumin analogues with improved structural stability both in vitro and in vivo as cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2009; 17 (6): 2623-31. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.044>
56. Anbarasu K. Identification of curcumin derivatives as human LMTK3 inhibitors for breast cancer: a docking, dynamics, and MM/PBSA approach. *3 Biotech* 2018; 8 (5): 228. <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1239-6>.
57. Suarez AQ. New antitumoral agents I: In vitro anticancer activity and in vivo acute toxicity of synthetic 1, 5-bis (4- hydroxy-3-methoxyphenyl)-1, 4-pentadien-3-one and derivatives. *Bioorganic & Medicinal* 2015; 18 (17): 6275-81. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S86558>.
58. Percival SS, et al. Bioavailability of Herbs and Spices in Humans as Determined by ex vivo Inflammatory Suppression and DNA Strand Breaks. *J Am Coll Nutr.* 2012; 31 (4): 288-94. • <https://doi.org/10.1080/07315724.2012.10720438>
59. USFDA GRAS Notice 822, Curcumin (2018) <https://www.curcuminoids.com/gras-affirmed-usfda>
60. Kunnumakara AB, et al. Curcumin, the Golden Nutraceutical: Multitargeting for Multiple Chronic Diseases. *Br J Pharmacol.* 2017; 174: 1325-148. doi: 10.1111/bph.13621.
61. Hussain Z, *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2017; 150:223-41.
62. Mirzaei H, et al. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomed. Pharmacother.* 2017; b85:102-12. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.098>
63. Bakare TA., Científico clínico, Viapath, Guy's Hospital, Londres Dr. J S Soar., Director de Estudios e Investigación. La Escuela de Salud y Ciencias Neurales (SOHANS), Nottingham, (Reino Unido). Todas las consultas a [sohansmed@gmail.com](mailto:sohansmed@gmail.com)
64. Li H, et al. Curcumin is an APE1 redox inhibitor and exhibits an antiviral activity against KSHV replication and pathogenesis. *Antiviral Research* 2019; 167: 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.04.011>
65. Nguyen TTH, et al. Facile preparation of water soluble curcuminoids extracted from turmeric (*Curcuma longa* L.) powder by using steviol glucosides. *Food Chem* Volume 2016; 214: 366-73. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.07.102>

66. Rasyid A, et al. Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2002; 11 (4): 314-8. <https://doi.org/10.1046/j.1440-6047.2002.00296.x>
67. Goel A, et al. Curcumin as "Curecumin": From kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75 (4): 787-809. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.016>
68. Asher GN, et al. Clinical utility of curcumin extract. *Altern Ther Health Med.* 2013; 19 (2): 20-2.
69. Ghosh Das, S., Savage, G.P. Total and Soluble Oxalate Content of Some Indian Spices. *Plant Foods Hum Nutr* 67, 186–190 (2012). <https://doi.org/10.1007/s11130-012-0278-0>.



## La COVID-19, la saliva y la mucosa lingual

En estudios de la enfermedad respiratoria aguda grave, síndrome-coronavirus (SARS-CoV-2), las células del epitelio de las glándulas salivales se infectaron con alta expresión de ACE2;<sup>1</sup> esta expresión se detectó más alta en las glándulas salivales que en las de los pulmones.

Además, el ARN del SARS-CoV-2 puede detectarse en la saliva antes de que aparezcan las lesiones pulmonares.<sup>2</sup> Esto puede explicar las infecciones asintomáticas.

En la infección por COVID-19<sup>3</sup> la mucosa oral juega un papel importante porque las glándulas salivales tienen participación en el proceso epidémico de las infecciones asintomáticas. Para el SARS-CoV-2 la glándula salival podría ser una fuente importante del virus en la saliva.<sup>1</sup> La tasa positiva de COVID-19 en la saliva de los pacientes puede alcanzar 91.7%. Por lo tanto, la causa de la infección asintomática podrían ser de las glándulas salivales.

En un estudio se recolectó saliva directamente de los conductos de la glándula salival y se encontró ácido nucleico COVID-19; esto sugiere que las glándulas salivales estaban infectadas por el nuevo virus.<sup>4</sup>

La lengua tiene un alto riesgo de infección por coronavirus en la cavidad oral y los pacientes con carcinoma escamoso oral tienen mayor riesgo si se infectan con el coronavirus.<sup>5</sup> La furina es una enzima proteolítica que divide al receptor ACE2 para permitir que el virus utilice esa vía para infectar la célula.

Los pacientes infectados manifiestan síntomas de sequedad de boca y disgeusia. Estos síntomas, quizá, provienen de la disfunción de la lengua que expresa ACE2 y furina, y la expresión de la glándula salival ACE2. Está demostrado que la carga viral de SARS-CoV-2 es consistentemente alta en la saliva y aún más en la orofaringe, durante la etapa inicial de COVID-19.<sup>6</sup>

La transmisión del coronavirus se produce por contacto cercano a través de gotitas de saliva (*fluge*) que se generan al estornudar, toser, respirar y hablar. Según un estudio de medición, las gotitas respiratorias miden alrededor de 0.3 micras y contienen 50% de virus de SARS-CoV-2.<sup>7</sup>

## Clorhexidina

El enjuague bucal de clorhexidina es eficaz para reducir la carga viral de SARS-CoV-2 en la saliva por un periodo a corto plazo.<sup>8</sup> Puesto que los compuestos de clorhexidina son efectivos contra virus envueltos en lípidos están indicados como enjuague bucal de clorhexidina (0.12%, 15 mL) porque suprimen la carga viral durante 2 horas después de usar el enjuague bucal una vez.<sup>9</sup> Por lo tanto, el enjuague bucal de clorhexidina podría ser benéfico en el control de la transmisión del SARS-CoV-2 en ambientes comunitarios y hospitalarios.

El análisis de la carga viral en una serie de pacientes con COVID-19 con afectaciones en la nasofaringe, orofaringe y saliva, en la primera etapa de infección, la carga viral de SARS-CoV-2 fue notablemente alta en la nasofaringe y la saliva. El enjuague bucal de clorhexidina podría ser benéfico en el control de la transmisión de gotas de saliva, además del uso de cubrebocas y el lavado de manos.<sup>10</sup>

## Yodopovidona

La yodopovidona (PVP-I) es un antimicrobiano muy utilizado, gracias a su capacidad de penetración en el microorganismo y oxidación de sus estructuras nucleares.<sup>11</sup>

Se llegó a la conclusión de que en concentración al 1%, aplicada durante 30 segundos, reduce la carga viral.<sup>12</sup> Un enjuague bucal con yodopovidona al 7%, diluido 1:30 en agua, formulado una concentración de 0.23%, recomendado para uso humano.

Se ha concluido que, después de 15 segundos de exposición, se logran inactivar algunos patógenos como el virus de la gripe A (H1N1), SARS-CoV y MERS-CoV.

La seguridad y efectividad de un enjuague bucal o aerosol nasal a base de yodopovidona reduce la carga de SARSCoV-2 en la región nasofaríngea. Con base en las conclusiones de estudios previos, los investigadores sugieren un protocolo de uso de enjuague bucal con yodopovidona durante 30 segundos cada 6 horas, y lavado de las fosas nasales, con una jeringa de 0.3 mL con PVP-I al 0.5% en trabajadores de la salud y pacientes infectados.<sup>13</sup>

Está demostrado que el desinfectante yodopovidona (PVP-I) es seguro cuando se administra en la cavidad nasal y como enjuague bucal. El objetivo es reducir la “carga” viral en dos de las áreas clave desde donde se expectoran las gotitas y los aerosoles que contienen el virus respiratorio. El objetivo del uso en trabajadores de la salud es destruir el virus que ha entrado en la vía aerodigestiva superior antes de que tenga la oportunidad de infectar al huésped.<sup>14</sup>

Se sugiere que el protocolo se considere para uso rutinario durante el cuidado de pacientes con COVID-19, particularmente antes de cualquier procedimiento que implique revisar la vía aerodigestiva superior, incluida la intubación, los procedimientos nasales y orales, la endoscopia y la broncoscopia.

El protocolo también debe considerarse en procedimientos que se efectúen en todos los pacientes durante la pandemia, con independencia del estado de COVID-19 debido a las tasas significativas de infección asintomática reportadas.

La exposición total al yodo propuesta está dentro de los límites seguros, previamente registrados, en pacientes sin contraindicaciones para su uso. La intervención es económica, de bajo riesgo y potencialmente fácil de implementar a escala.

Antes de cualquier examen intraoral se sugiere el uso de enjuague bucal con peróxido de hidrógeno al 1% o con povidona yodada al 0.2%, debido a que el síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2 es susceptible a la oxidación.<sup>15</sup>



**Puesto que las glándulas salivales son una puerta de acceso a la vía respiratoria por parte de los virus, los antisépticos orales tienen el potencial de neutralizarlos e impedirles el paso.**

## Agua oxigenada

Peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). El peróxido de hidrógeno tiene un efecto antimicrobiano, que oxida las estructuras celulares, daña la pared celular y su composición interior.<sup>16</sup> A evaluar su capacidad para inactivar diferentes tipos de coronavirus como MERS-CoV, SARS-CoV y HCoV se concluyó que el  $H_2O_2$  al 0.5% por 1 minuto es efectivo para inactivarlos en superficies inertes.<sup>17</sup> Hay estudios que afirman que en una concentración al 1.5% podría ser seguro y efectivo para disminuir la bacteria carga.<sup>18</sup>

Los estudios recientes mencionan que la mucosa bucal permanece inalterada después de ser tratada con peróxido de hidrógeno al 3% en 10 volúmenes; por eso se propone su uso siguiendo un protocolo de enjuague bucal 3 veces al día y un

nebulizado para lavado nasal dos veces al día. Este protocolo podría ser eficaz para reducir la carga viral y disminuir los síntomas de los pacientes infectados.<sup>19</sup>

El enjuague bucal de peróxido de hidrógeno, comercialmente disponible, contiene 1.5% de peróxido de hidrógeno (Colgate-Palmolive Ltd). La concentración de 0.5% puede ser virucida al coronavirus.<sup>20</sup> Por tanto, puede valer la pena recomendar el uso rutinario de tal enjuague bucal preoperatorio, cuando el tratamiento dental debe efectuarse como atención urgente; cualquier contaminación posterior por gotitas del complejo orofaríngeo puede ser, potencialmente, menos infecciosa.

El desarrollo de enjuagues bucales o nasales aerosoles que podrían disminuir la carga viral de SARS-CoV2 en la región nasofaríngea, además de prevenir el contacto, será una herramienta profiláctica para la alta exposición durante la atención médica, como intubaciones endotraqueales o atención dental en general.

Después de un estudio específico de gotas contaminantes en superficies por COVID-19 con varios procedimientos dentales, puede también modificarse sustancialmente o reducir tiempo de descontaminación entre pacientes y rendir el ambiente de trabajo para nuestros profesionales más seguros.

Se carece de estudios clínicos que puedan verificar la efectividad del peróxido de hidrógeno como un enjuague bucal o aerosol nasal en la reducción del virus en la nasofaringe. Sin embargo, se está desarrollando para determinar su efectividad en pacientes infectados, con una formulación al 1%, de 20 a 30 segundos, 3 veces al día, durante 6 días.<sup>21</sup>

## Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son una familia de compuestos naturales derivados de glucosa,<sup>22</sup> con amplias ventajas en comparación con otros productos para el cuidado bucal. Tienen mayor biocompatibilidad, mayor simplicidad de uso, y no generan una reacción de resistencia y no son tóxicos.<sup>23</sup> Las ciclodextrinas atraen a los virus con el propósito de inactivarlos irreversiblemente, a través de alterar su capa externa y destruir partículas infectadas por simple contacto, un cambio de bloqueo del crecimiento viral.<sup>24</sup>

Se ha encontrado que la beta-ciclodextrina metilada reduce el virus de la gripe A y la infectividad de algunos coronavirus, al secuestrar al colesterol de partículas o agotarle las membranas de la célula huésped.<sup>25</sup> Por lo tanto, el uso de ciclodextrinas en enjuagues bucales y aerosoles nasales, junto con agentes oxidantes, como Citrox® (un antimicrobiano con oxidante actividad contra bacterias, hongos y virus),<sup>26</sup> puede reducir la carga viral y el transporte de SARSCoV-2.<sup>27,28</sup> En el aparato respiratorio actúa en las células epiteliales, estimula la producción de péptidos y especies reactivas de oxígeno contra patógenos, incluidos los virus, bacterias y hongos.<sup>29</sup>

## Conclusión

La nasofaringe es el área con mayor concentración de SARS-CoV-2, circunstancia que explica la alta propagación del virus. El uso de enjuagues bucales y aerosoles nasales, que reducen la carga viral de SARS-CoV-2 en el área nasofaríngea, podría ayudar a prevenir o disminuir la propagación, mientras se desarrollan otros tratamientos. En la actualidad se dispone de múltiples sustancias con capacidad antiviral y aparente seguridad para su uso en mucosas, incluida la povidona yodada, peróxido de hidrógeno y ciclodextrinas. Por ahora se carece de evidencia clínica de la efectividad y seguridad de estas sustancias contra la propagación del SARS-CoV-2 pero hay ensayos clínicos en curso para verificarlo y, por lo tanto, poder generar métodos para prevenir o disminuir su expansión entre la población.

## REFERENCIAS

1. Liu L, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J Virol*. 2011; 85(8):4025-30. doi: 10.1128/JVI.02292-10
2. Meng L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerg-ing and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res* 2020 [epub ahead of print 12 Mar 2020] in press. doi:10.1177/0022034520914246.
3. Tsang OT, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* [epub ahead of print 12 Feb 2020]. pii: ciaa149.
4. Chen L. et al. Detection of 2019-nCoV in Saliva and Characterization of Oral Symptoms in COVID-19 Patients. <https://ssrn.com/abstract=3557140> (2020). 5. To, K. K. et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin. Infect. Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>.
5. López de Cicco R, et al. Expresión simultánea de furina y factor de crecimiento endotelial vascular en la progresión del carcinoma de células escamosas de la lengua oral humana . *Clin Cáncer Res* 2004; 10: 4480-8 .
6. Li W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-54.
7. Sang T, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin. Infect. Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>.
8. Zhang W, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9: 386-89.
9. To KK, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa149.
10. Guan WJ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-20.
11. Liu L, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J Virol* 2011; 85 (8): 4025-30.
12. Kawana R, et al. Inactivation of human viruses by povidoneiodine in comparison with other anti-septics. *Dermatology* 1997; 195 S2: 29-35.
13. Eggers M, et al. Rapid and effective virucidal activity of povidone-iodine products against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA). *Infect. Dis. Ther.* 2015; 4 (4): 491-501.
14. Eggers M, et al. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infect. Dis. Ther.* 2018; 7 (2): 249-59.
15. Kirk-Bayley J, et al. The use of povidone iodine nasal spray and mouthwash during the current COVID-19 pandemic may reduce cross infection and protect healthcare workers. *SSRN*, 2020. [http:// www.doi.org/10.2139/ssrn.3563092](http://www.doi.org/10.2139/ssrn.3563092)
16. Hassanapour M, et al. The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection. *Infection, Genetics and Evolution* 2020; 85: 104422. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104422>

17. Finnegan M, et al. Mode of action of hydrogen peroxide and other oxidizing agents: differences between liquid and gas forms. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65 (10): 2108-15. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq308>
18. Kampf G, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J. Hosp. Infect.* 2020; 104 (3): 246-51. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
19. Sharma K, et al. Efficacy of chlorhexidine, hydrogen peroxide and tulsi extract mouthwash in reducing halitosis using spectrophotometric analysis: A randomized controlled trial. *J. Clin. Exp. Dent.* 2019; 11 (5): e457-e463. 10.4317/jced.55523
20. Caruso AA, et al. May hydrogen peroxide reduce the hospitalization rate and complications of SARS-CoV-2 infection? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2020; 1-5. <https://www.doi.org/10.1017/ice.2020.170>
21. Romesh A, et al. Efficacy of adjunctive use of hydrogen peroxide with chlorhexidine as a procedural mouthwash on dental aerosol. *Nat J Physiology, Pharmacy Pharmacology* 2015; 5: 431-435. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1643-2>
22. Kazmi SMR. A clinical trial of gargling agents in reducing intraoral viral load among COVID-19 patients (GARGLES). *ClinicalTrials.gov*, U.S. National Library of Medicine, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04341688>
23. Jambhekar SS, et al. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug Discov Today.* 2016; 21 (2): 356-62. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.11.017>
24. Kurkov SV, et al. Cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* 2013; 453 (1): 167-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.055>
25. Carrouel F, et al. Nanoparticles as anti-microbial, anti-inflammatory, and remineralizing agents in oral care cosmetics: a review of the current situation. *Nanomaterials (Basel)* 2020; 10 (1): 140. <https://doi.org/10.3390/nano10010140>
26. Pratelli A, et al. Role of the lipid rafts in the life cycle of canine coronavirus. *J. Gen. Virol.* 2015; 96 (Pt. 2): 331-7. 10.1099/vir.0.070870-0
27. Tait S, et al. Antiviral activity of substituted homo isoflavonoids on enteroviruses. *Antiviral Res.* 2006; 72 (3): 252-5. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.07.003>
28. Carrouel, et al. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (5): 479-90. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>
29. Santos-López M, et al. Mouthwashes and Nasal Sprays as a Way to Prevent the Spread of SARS-CoV-2. *Int. J. Odontostomat.* 2020; 14 (3): 338-41.

## Tratamiento farmacológico antiviral para SARS-CoV-2 COVID-19

Mercedes Macías Parra, María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval, Sandra Guadalupe Bautista García

### ANTECEDENTES

A pesar de la gravedad de la pandemia y del progresivo incremento en la producción científica, aún se conoce poco acerca de la efectividad de las opciones terapéuticas para disminuir la mortalidad y detener la evolución de la enfermedad a estadios de gravedad. En la actualidad no se dispone de un tratamiento específico para esta enfermedad y, por lo tanto, es fundamental asegurar un tratamiento temprano de soporte.

La OMS publicó una guía de recomendaciones de tratamiento fundamentada en la evidencia del tratamiento de pacientes con SARS, MERS-CoV o gripe grave.<sup>1</sup> Esta información se proporciona, simplemente, como antecedente y ayuda tomando en cuenta la experiencia de otros países que han tenido la oportunidad de indicar fármacos a pacientes infectados con COVID-19.<sup>2</sup>

La búsqueda de información se emprendió en las bases de datos de PubMed, EMBASE y consultas en Cochrane library, New England Journal of Medicine, The Lancet, JAMA, y Elsevier.

### Lopinavir-ritonavir y otros antirretrovirales

Lopinavir-ritonavir, un agente de combinación oral aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) para tratar el VIH, demostró actividad in vitro contra otros nuevos coronavirus mediante la inhibición de la proteasa similar a 3-quimotripsina.<sup>3,4,5</sup> No existen datos in vitro publicados de SARS-CoV-2 para lopinavir-ritonavir.<sup>6</sup>

Una revisión sistemática, a partir de experiencias previas con los virus SARS y MERS,<sup>7,8</sup> reporta eficacia de este medicamento cuando se indica solo o combinado

con ribavirina en la disminución de síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte.<sup>5</sup> El reporte preliminar de una revisión sistemática para COVID-19,<sup>9</sup> no incluida en este capítulo, sugiere que lopinavir-ritonavir podría tener un efecto positivo en la reducción de la mortalidad y del síndrome de dificultad respiratoria. En contraposición, una revisión reciente<sup>10</sup> valoró la efectividad y seguridad de los antivirales en SARS, MERS, COVID-19 e infecciones por coronavirus inespecíficos, sin encontrar evidencia a favor o en contra del tratamiento con ribavirina, oseltamivir y lopinavir-ritonavir.

Los primeros informes de lopinavir-ritonavir para el tratamiento de COVID-19 son, principalmente, de casos y pequeños estudios de cohorte retrospectivos, sin asignación al azar, lo que dificulta determinar el efecto del tratamiento directo de lopinavir-ritonavir.<sup>3,11,12</sup>

Los estudios clínicos en SARS se asociaron con tasas reducidas de mortalidad e intubación, pero su naturaleza retrospectiva y observacional impide conclusiones definitivas. El momento de la administración durante la fase de replicación viral pico temprana (7-10 días iniciales) parece ser importante porque el inicio tardío de la terapia con lopinavir-ritonavir no tuvo efecto en los desenlaces clínicos.<sup>11,12</sup>

Aunque el inicio tardío del tratamiento puede explicar parcialmente la ineficacia de lopinavir-ritonavir para tratar pacientes con COVID-19, un análisis de subgrupos no encontró un tiempo más corto para la mejoría clínica de los pacientes que recibieron tratamiento en los primeros 12 días (HR, 1.25 [IC95%: 0.77-2.05]).<sup>13</sup>

El régimen de dosificación de lopinavir-ritonavir más indicado y estudiado para el tratamiento de la infección por COVID-19 es de 400 a 100 mg dos veces al día durante un máximo de 14 días.<sup>14</sup> En virtud de las importantes interacciones farmacológicas y las posibles reacciones adversas a los medicamentos (**Cuadro 1**). Los efectos adversos de lopinavir-ritonavir incluyen: náuseas, diarrea (incluso en 28% de los pacientes) y hepatotoxicidad (2-10%).<sup>15</sup> En pacientes con COVID-19 estos efectos adversos pueden exacerbarse con el tratamiento combinado porque 20 a 30% de los pacientes tienen transaminasas elevadas.<sup>16</sup>

Un estudio clínico reciente, con asignación al azar, mostró que, aproximadamente, 50% de los pacientes tratados con lopinavir-ritonavir experimentaron un efecto adverso y 14% interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos gastrointestinales.<sup>14</sup> La transaminitis inducida por fármacos es muy preocupante porque puede exacerbar la lesión hepática resultante de COVID-19. Es importante destacar que las elevaciones de alanina transaminasas son un criterio de exclusión en varios ensayos de investigación de COVID-19, lo que significa que la hepatotoxicidad inducida por lopinavir-ritonavir podría limitar la capacidad de los pacientes para acceder a estos medicamentos.<sup>17</sup>

**Cuadro 1.** Medicamentos con evidencia de potencial efectividad

Medicamento	Posología	Precauciones	Desenlace
Lopinavir con ritonavir	400 a 100 mg por vía oral, cada 12 h por 7 a 14 días	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilancia de la función hepática (transaminitis sobre todo alanina transaminasas)</li> <li>• Hepatotoxicidad (2-10%)</li> <li>• Alteraciones gastrointestinales (náuseas y diarrea incluso en 28%)</li> <li>• Anemia 45% leucopenia 40%</li> <li>• Hiperbilirrubinemia 100%<sup>42</sup></li> </ul>	Disminución de días de estancia en cuidados intensivos (5 días). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la mortalidad en pacientes tratados en los primeros 12 días de inicio de los síntomas</li> </ul>
Favipiravir	Primer día 1600 mg cada 12 h a partir del segundo día y hasta el día 14 la dosis es de 600 mg cada 12 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilancia de la función hepática</li> <li>• Intolerancia gástrica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de los síntomas clínicos</li> <li>• Mejoría en los cambios tomográficos (desenlace intermedio)</li> <li>• Aclaramiento viral (desenlace intermedio)</li> </ul>

Las recomendaciones para la indicación de estos medicamentos están fundamentadas en la evidencia de baja calidad y las existentes para su prescripción son débiles a favor.

## Favipiravir

Favipiravir, anteriormente conocido como T-705, es un profármaco de un nucleótido de purina, favipiravir ribofuranosil-5'-trifosfato. El agente activo inhibe la ARN polimerasa y detiene la replicación viral. La mayor parte de los datos preclínicos de favipiravir se derivan de su actividad en la influenza y ébola.<sup>3,18,19</sup>

Se han propuesto varios regímenes de dosificación basados en el tipo de indicación infecciosa. Es probable que las variaciones de dosis se deban a los valores más bajos<sup>20</sup> de favipiravir descritos contra la influenza en comparación con el ébola y el SARS-CoV-2<sup>21,22</sup> para el tratamiento de COVID-19.<sup>21</sup> Se recomienda una dosis de carga (2400 a 3000 mg cada 12 horas, solo dos dosis) seguida de una dosis de mantenimiento (1200 mg a 1800 mg cada 12 horas). La vida media es de aproximadamente 5 horas.<sup>23</sup> El agente tiene un perfil de efectos adversos leves y, en general, es bien tolerado, aunque el perfil de eventos adversos para los regímenes de dosis más altas es limitado.<sup>24,25</sup> Favipiravir está actualmente disponible en Japón para el tratamiento de la influenza, pero no está disponible en Estados Unidos ni en México.



**A partir de experiencias previas con lopinavir-ritonavir los virus SARS y MERS son susceptibles a su acción antiviral.**

## Umifenovir (Arbidol)

Es uno de los agentes antivirales, reutilizado, más prometedores. Su mecanismo de acción es único y está dirigido a la interacción de la proteína S-ACE2 y a inhibir la fusión de la membrana de la envoltura viral.<sup>26</sup> El agente está aprobado actualmente en Rusia y China para el tratamiento y profilaxis de la gripe y es de creciente interés para el tratamiento de pacientes con COVID-19 según los datos in vitro que sugieren actividad contra el SARS.<sup>27</sup> La dosis actual de 200 mg por vía oral cada 8 horas para la influenza se está estudiando para el tratamiento del COVID-19 (NCT04260594). La experiencia clínica limitada con umifenovir para COVID-19 solo está descrita en China. Un estudio, sin asignación al azar, con 67 pacientes con COVID-19 mostró que el tratamiento con umifenovir durante 9 días se asoció con tasas de mortalidad más bajas (0 [0/36] vs 16% [5/31]) y tasas de alta hospitalaria mayores que las de pacientes que no recibieron el agente.<sup>3,28</sup>

## Ribavirina

La ribavirina, un análogo de guanina, inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN viral. Su actividad contra otros coronavirus en CoV la hace idónea para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Sin embargo, su actividad in vitro contra el SARS-CoV fue limitada y requirió altas concentraciones para inhibir la replicación viral; se requieren dosis altas (1.2 a 2.4 g por vía oral cada 8 horas) y terapia combinada. En estudios previos los pacientes recibieron administración intravenosa o enteral.<sup>29</sup> No existe evidencia de la ribavirina inhalada para el tratamiento de pacientes con coronavirus y los datos con el virus sincitial respiratorio sugieren que la administración inhalada no ofrece ventaja alguna en relación con la enteral o intravenosa.<sup>30</sup>

Una revisión sistemática de la experiencia clínica con ribavirina para el tratamiento del SARS reveló resultados no concluyentes en 26 de los 30 estudios revisados, con cuatro estudios que demostraron posibles daños debido a efectos adversos, incluida la toxicidad hematológica y hepática. En el tratamiento de MERS, la ribavirina, generalmente en combinación con interferones, no demostró ningún efecto discernible en relación con los resultados clínicos o el aclaramiento viral.<sup>3,31,32</sup> La escasez de datos clínicos con ribavirina para el SARS-CoV-2 significa que su papel terapéutico debe extrapolarse de otros datos de nCoV.

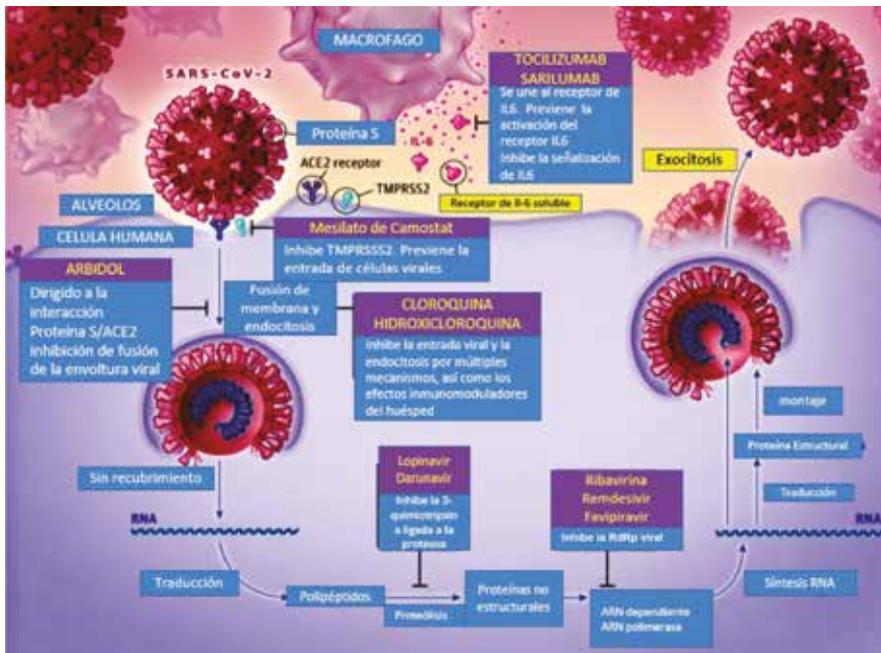
La ribavirina causa toxicidad hematológica grave dependiente de la dosis. Las altas dosis utilizadas en los ensayos de SARS resultaron en anemia hemolítica en más de 60% de los pacientes.<sup>30</sup> Se observaron preocupaciones de seguridad similares en el ensayo observacional MERS más grande, con aproximadamente 40% de los pacientes que tomaban ribavirina más interferón que requerían transfusiones de sangre. El 75% de los pacientes que tomaron ribavirina para el SARS experimentaron elevación de transaminasas. La ribavirina también es un teratógeno conocido y está contraindicado en el embarazo.<sup>20</sup>

## Remdesivir

Conocido también como GS-5734, es un profármaco de monofosfato que se metaboliza en análogo activo de nucleósido trifosfato de C-adenosina. La investigación y el desarrollo del agente mostraron ser prometedores durante el apogeo del brote del virus del Ébola debido a su baja  $EC_{50}$  y la selectividad de la polimerasa del huésped contra el virus del Ébola.<sup>30</sup> En la actualidad, remdesivir es una terapia potencial prometedora para COVID-19 debido a su potente actividad in vitro de amplio espectro contra varios nCoV, incluido el SARS-CoV-2.<sup>33</sup> En los modelos de infección pulmonar murina con MERS-CoV, remdesivir previno la hemorragia pulmonar y redujo los títulos virales de pulmón más que los agentes con los que se comparó.<sup>34</sup> **Figura 1**

La seguridad y la farmacocinética de remdesivir se evaluaron en ensayos clínicos de fase 1 de dosis única y dosis múltiples.<sup>35</sup> Las infusiones intravenosas entre 3 y 225 mg fueron bien toleradas sin ninguna evidencia de toxicidad hepática o re-

**Figura 1.** Representación simplificada del ciclo de vida viral del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo y posibles objetivos farmacológicos



El esquema representa la respuesta del sistema inmunitario del huésped inducida por virus y el procesamiento viral dentro de las células diana. Se anotan los objetivos propuestos de los productos seleccionados reutilizados y en investigación. ACE2, enzima convertidora de angiotensina 2; proteína S, proteína espiga; y TMPRSS2, serina proteasa transmembrana tipo 2.

Modificado de James M. Sanders et al. Pharmacologic treatments for Coronavirus disease 2019 (COVID-19). A Review. JAMA. 2020; 323 (18): 1824-36. doi:10.1001/jama.2020.6019

nal. Remdesivir demostró una farmacocinética lineal dentro de este rango de dosis y una vida media intracelular de más de 35 horas.

El primer uso clínico de remdesivir fue para el tratamiento del Ébola,<sup>3,36</sup> sin embargo, se han informado casos exitosos que describen la prescripción de remdesivir en pacientes con COVID-19.<sup>37,38</sup> Se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la actividad antiviral de remdesivir en pacientes con COVID-19 leve a moderado o severo. De particular importancia, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos están patrocinando un ensayo adaptativo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que arrojará luz en torno a la efectividad de remdesivir en comparación con la atención de apoyo (NCT04280705). Como se anticipan los resultados de los estudios con asignación al azar puede considerarse la inclusión de este agente para el tratamiento de COVID-19. En particular, hoy remdesivir no está aprobado por la FDA y debe obtenerse a través de permiso (solo para niños menores de 18 años y mujeres embarazadas), acceso ampliado o inscripción en un ensayo clínico.

### **Darunavir**

Inhibidor de proteasas aprobado para pacientes con VIH. Los experimentos celulares indicaron que darunavir inhibió, significativamente, la replicación viral en una concentración de 300  $\mu\text{M}$  in vitro y que la eficiencia de su inhibición fue 280 veces mayor que en el grupo no tratado.<sup>7,39</sup>

Se informaron 30 agentes con potencial actividad antiviral contra SARS-CoV-2.<sup>40</sup> Estos agentes son: indinavir, saquinavir, lopinavir, carfilzomib, ritonavir, remdicivir, atazanavir, darunavir, tipranavir, fosamprenavir, enzaplatovir, presatovir, abacavir, bortezomib, elvitegravir, maribavir, raltegravir.

### **Otros antivirales**

El oseltamivir, un inhibidor de la neuraminidasa aprobado para el tratamiento de la gripe, no tiene actividad in vitro documentada contra el SARS-CoV-2. El brote de COVID-19 en China se produjo, inicialmente, durante la temporada alta de influenza, por lo que una gran proporción de pacientes recibió tratamiento empírico con oseltamivir hasta el descubrimiento del SARS-CoV-2 como la causa de COVID-19.<sup>41</sup> Varios de los ensayos clínicos actuales incluyen oseltamivir en el grupo de comparación, pero no como una intervención terapéutica propuesta.<sup>7,17</sup> Este agente no tiene ningún efecto en el tratamiento de pacientes con COVID-19, una vez que se ha excluido la influenza.

### **Estudios en investigación**

En la búsqueda *COVID O coronavirus O SARS-COV-2* en *ClinicalTrials.gov* se encontraron 351 ensayos activos, con 291 ensayos específicos para COVID-19 al 2 de abril de 2020.

La OMS anunció, recientemente, planes para lanzar un “megaensayo” global llamado SOLIDARIDAD, con un diseño de ensayo pragmático que asignará al azar los casos confirmados en atención convencional o en 1 de 4 brazos de tratamiento activo (remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir).<sup>42</sup>

## CONCLUSIÓN

No se ha demostrado, hasta la fecha, que las terapias antivirales sean efectivas contra COVID-19.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
2. Informe técnico. Nuevo coronavirus 2019 n-CoV. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. 10 febrero 2020
3. Sanders JM, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA* 2020; 323 (18): 1824-36. doi:10.1001/jama.2020.6019
4. Chu CM, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-56. doi:10.1136/thorax.2003.012658PubMedGoogle ScholarCrossref
5. De Wilde AH, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (8): 4875-84. doi:10.1128/AAC.03011-14PubMedGoogle ScholarCrossref
6. Dong L, et al. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020; 14 (1): 58-60. doi:10.5582/ddt.2020.01012
7. Marcela Vélez MD, et al. Tratamiento farmacológico de la infección COVID-19 en adultos. Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina . <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
8. Pang J, et al. potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A systematic review. *J Clin Med*. 2020; 9 (3): 623. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25707>
9. Wang Y, et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020; 0-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32134116>
10. Rios P, et al. Effectiveness and safety of antiviral or antibody treatments for coronavirus. *medRxiv*. 2020;2020.03.19.20039008.
11. Yao TT, et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25729PubMedGoogle Scholar
12. Han KS, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multi-center retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003; 9 (6): 399-406.
13. Cao B, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. Published online March 18, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282
14. Cao B, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. March 18, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282
15. Lopinavir/ritonavir [database online]. Hudson (OH): Lexicomp Inc; 2016. Accessed March 17, 2020. <http://online.lexi.com>
16. Wu C, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. Published March 13, 2020. PubMedGoogle Scholar

17. ClinicalTrials.gov. Accessed March 18, 2020. <https://clinicaltrials.gov/>
18. Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30 (3): 269-71. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
19. Altınbaş S, et al. Hepatitis C virus infection in pregnancy: an update. *Gastroenterol Nurs.* 2020; 43 (1): 12-21. doi:10.1097/SGA.0000000000000404.
20. Mentré F, et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(2):150-151. doi:10.1016/S1473-3099(14)71047-3.
21. Sissoko D, et al; JIKI Study Group. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea [published correction appears in *PLoS Med.* 2016; 13 (4): e1002009]. *PLoS Med.* 2016; 13 (3): e1001967. doi:10.1371/journal.pmed.1001967PubMedGoogle Scholar
22. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. [published online February 22, 2020]. *Pharmacol Ther.* 2020; 107512. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512PubMedGoogle Scholar
23. Chinello P, et al; INMI Ebola Team. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11 (12): e0006034. doi:10.1371/journal.pntd.0006034PubMedGoogle Scholar
24. Kumagai Y, et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; 53 (10): 866-74. doi:10.5414/CP202388PubMedGoogle ScholarCrossref
25. Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114 (2): 206-14. doi:10.1073/pnas.1617020114PubMedGoogle ScholarCrossref
26. Borisevich SV, et al. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures [in Russian]. *Vopr Virusol.* 2008; 53 (4): 9-13.
27. Wang Z, et al. Clinical Features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* Published online March 16, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa272PubMedGoogle Scholar
28. Stockman LJ, et al SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006; 3 (9): e343. doi:10.1371/journal.pmed.0030343PubMedGoogle Scholar
29. Foolad F, et al. Oral versus aerosolized ribavirin for the treatment of respiratory syncytial virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2019; 68 (10): 1641-49. doi:10.1093/cid/ciy760PubMedGoogle ScholarCrossref
30. Morra ME, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2018; 28 (3): e1977. doi:10.1002/rmv.1977PubMedGoogle Scholar
31. Arabi YM, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis.* Published online June 25, 2019. doi:10.1093/cid/ciz544PubMedGoogle Scholar
32. Al-Tawfiq JA, et al. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis.* Published online March 5, 2020. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101615PubMedGoogle Scholar
33. Sheahan TP, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 222. doi:10.1038/s41467-019-13940-6PubMedGoogle ScholarCrossref
34. World Health Organization. WHO R&D blueprint: ad-hoc expert consultation on clinical trials for Ebola therapeutics. Published October 2018. <https://www.who.int/ebola/drc-2018/summaries-of-evidence-experimental-therapeutics.pdf>
35. Jacobs M, et al. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet.* 2016; 388 (10043): 498-503. doi:10.1016/S0140-6736(16)30386-5PubMedGoogle ScholarCrossref
36. Holshue ML, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 382 (10): 929-36. doi:10.1056/NEJMoa2001191PubMedGoogle ScholarCrossref
37. Kujawski SA, et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. medRxiv. Preprint posted March 9, 2020. doi:10.1101/2020.03.09.20032896

38. Ritesh Maharaj. This is not a clinical guideline or Standard Operatinf Procedure, This is a summary of the evidence available internationally on the management of COVID-19 disease which clinicians may find useful. *King's Critical Care – Evidence Summary Clinical Management of COVID-19*. 9th March 2020; 1-24
39. Lagier JC, Raoult D. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31 (6): 463-70. doi: 10.1097/QCO.0000000000000489.
40. Kalil AC. Treating COVID-19 -off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. Published March 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742
41. Jaegyun Lim, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: The Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020; 35 (6): e79. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>
42. Kupferschmidt K, Cohen J. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments. *Science*. Published March 22, 2020. Accessed March 23, 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments#>





## Azitromicina

Leyla María Arroyo Cabrales, Gerardo Tiburcio López Pérez

### ANTECEDENTES

La azitromicina es un antibiótico macrólido, derivado sintético de la eritromicina, con actividad *in vitro* contra los virus Zika y Ébola. A las 24 h después de su ingestión disminuye significativamente la carga viral del rinovirus-16 en las células epiteliales bronquiales; esto se consigue mediante la inducción de la expresión de interferones tipo I y III en las células de donantes que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>1,2</sup> Además, la azitromicina aumenta la expresión del ARN mensajero del interferón inducido por los rinovirus 1 y 16 y la producción de proteínas.<sup>3</sup>

Posterior a su administración oral, la azitromicina se absorbe rápidamente. Su vida media en suero es de 68 horas, la biodisponibilidad de la formulación oral es de 37% y tiene un elevado volumen de distribución (31 L/kg).<sup>4</sup> Los leucocitos alcanzan concentraciones aproximadamente 300 veces más altas que en plasma.<sup>5</sup> En tejidos infectados, las concentraciones son más altas que en plasma. La excelente penetración al tejido pulmonar permite el tratamiento de infecciones respiratorias. Una vez en el pulmón, las concentraciones de la azitromicina persisten durante varios días después de que las concentraciones plasmáticas se vuelven indetectables.<sup>6,7</sup> La vida media terminal estimada en el tejido pulmonar y lavados bronquiales es de 133 y 74 horas, respectivamente. Tiene metabolismo y eliminación hepática.

### Mecanismo de acción en COVID-19

Al aumentar el pH de las vesículas lisosómicas, la azitromicina se limita a la replicación viral al bloquear la endocitosis o a la eliminación genética viral, además de que impide el recubrimiento de los VIH y Coronavirus.<sup>8,9</sup> Impide la replicación al inducir receptores de reconocimiento de patrones que generan interferón.<sup>10,11,12</sup>

Actúa directamente en las células epiteliales bronquiales para mantener su función y reducir la secreción de moco y facilitar la función pulmonar.<sup>13</sup>

La azitromicina puede interferir con la entrada viral a través de la interacción de la unión entre la proteína espiga y la proteína del receptor del huésped ACE2. Además, CD147 es una ruta alterna para la invasión del SARS-CoV-2. La reducción de la carga viral que se observa con la azitromicina puede ser, también, por la interferencia de las interacciones ligando-receptor CD147.<sup>14,15,16</sup>

## Combinaciones terapéuticas en COVID-19

Cuando se agrega azitromicina a la hidroxicloroquina, la eficacia de la eliminación del SARS CoV-2 mejora significativamente.<sup>17</sup> En conjunto, la ivermectina y la azitromicina comparten una potencial similitud estructural y, lo que es más importante, ambos fármacos potencian la respuesta inmune de los interferones, que es decisiva en el combate de las infecciones virales.

En ensayos clínicos con la vacuna BCG se demostró que cuando se administra una vez al mes durante 3 meses consecutivos se reduce, significativamente, la prevalencia de infecciones respiratorias superiores en adultos mayores.<sup>17</sup> Por esto se cree que puede coadyuvar con la azitromicina al tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2.

La nitazoxanida es un profármaco antiparasitario y antiviral de amplio espectro de nitrotiazoli-salicilamida oralmente activo, que se convierte rápidamente en metabolitos activos conjugados tizoxanida y tizoxanida que parecen ser más seguros y libres de efectos mutagénicos. La nitazoxanida potencia la producción de interferón alfa y beta y ha demostrado actividad *in vitro* contra MERS-CoV y otros coronavirus.<sup>18</sup> La administración de 600 mg dos veces al día durante 5 días reduce la duración de los síntomas en pacientes con influenza aguda no complicada; sus efectos adversos son menores.<sup>19</sup> Este régimen de dosis puede, razonablemente, indicarse en combinación con azitromicina y reemplazar la combinación de hidroxicloroquina-azitromicina como un cuidado estándar para COVID-19 en fase temprana.

También está la recomendación de asociarla con IFN- $\gamma$  humano recombinante, interferón alfa-1, interferón beta recombinante, con efectos similares a los que se alcanzan con el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV).<sup>20,21</sup>

## Dosis

Adultos: 500 mg el primer día y 250 mg durante los cuatro días siguientes, para un total de 1.5 g para adultos mayores de 18 años.

Niños de 5 a 18 años: 10 mg/kg el primer día y 5 mg/kg durante los siguientes cuatro días.<sup>22</sup>

## Interacciones farmacológicas

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a la taquicardia heliocoidal. En sujetos con insuficiencia renal grave, el área bajo la curva media y la  $C_{max}$  aumentan 35 y 61%, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal; por lo tanto, debe tenerse precaución al administrar azitromicina a este grupo de edad.<sup>15</sup>

La azitromicina no suele dar lugar al alargamiento del intervalo QT, pero cuando se indica en combinación con cloroquina o hidroxicloroquina puede, teóricamente, incrementar el riesgo de arritmia cardiaca. En pacientes con malaria esta combinación se ha indicado sin problemas. Al ser poca la experiencia en infectados con COVID-19 se sugiere que en quienes padecen enfermedad cardiaca o que tomen algún otro medicamento que retarde la repolarización, se vigile el QT desde el inicio del tratamiento, todos los días, hasta que éste termine; sobre todo cuando están combinados con azitromicina. Se recomienda evitar o minimizar el consumo de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.<sup>23,24</sup>



**Cuando se agrega azitromicina a la hidroxicloroquina, la eficacia de la eliminación del SARS CoV-2 mejora significativamente.**

## Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes, asociados con el tratamiento con azitromicina, son generalmente de naturaleza gastrointestinal e incluyeron: diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. También se ha reportado prurito, pero secundario a la cloroquina. En el tratamiento con macrólidos, incluida la azitromicina, se ha observado repolarización cardiaca prolongada y el intervalo QT, que pueden favorecer un riesgo de taquicardia heliocoidal. En un estudio con más de 2000 sujetos expuestos a regímenes de combinaciones de azitromicina y cloroquina de 3 días, no se informaron efectos adversos cardiovasculares relevantes de interés. Los datos disponibles acerca de la indicación concomitante de azitromicina y cloroquina en estos estudios indicaron que no hubo mayor riesgo de prolongación del intervalo QT por encima de lo observado solo con cloroquina.

Si bien se ha demostrado que la azitromicina es un inhibidor de la glicoproteína p (Pgp) que actúa como bomba de expulsión cuando se acopla a una molécula de ATP, es poco probable que afecte la penetración pulmonar de la hidroxicloroquina, porque ésta es altamente permeable.<sup>25</sup>

En 1438 pacientes hospitalizados en el área metropolitana de Nueva York, con COVID-19, en 59.7% de los hombres con edad media de 63 años la mortalidad hospitalaria general fue de 20.3% (IC95%: 18.2-22.4%). Para quienes recibieron hidroxiclороquina-azitromicina fue 189/735 (25.7% [IC95%: 22.3-28.9%]), hidroxiclороquina sola, 54/271 (19.9% [IC95%: 15.2-24.7%]), azitromicina sola, 21/211 (10.0% [IC95%: 5.9-14.0%]), y ninguno de los medicamentos, 28/221 (12.7% [IC95%: 8.3-17.1%]). Se concluye que el tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina vs ninguno de los tratamientos, no se asocia significativamente con diferencias en la mortalidad hospitalaria.<sup>26</sup>

La azitromicina tiene actividad antiinflamatoria, efecto que se describe como inhibición de la fase aguda de la inflamación y fase tardía de alivio de la forma crónica. La hidroxiclороquina también tiene propiedades antiinflamatorias y está aprobada para tratar a pacientes con lupus eritematoso y artritis reumatoide.<sup>27,28</sup>

## REFERENCIAS

1. Gautret P, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> [published Online First: 2020/03/25].
2. Menzel H, et al. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. *Sci Rep* 2016. <https://doi.org/10.1038/srep28698> 28698-98.
3. Gielen V, et al. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2010; 36 (3): 646-54, <https://doi.org/10.1183/09031936.00095809>.
4. Rapp RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 785-93.
5. Liu P. et al. Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen. *Antimicrob. Agents Chemother* 2007; 51:103-9. Doi. 10.1128/AAC.00852-06
6. Danesi, R. et al. Comparative distribution of azithromycin in lung tissue of patients given oral daily doses of 500 and 1000 mg. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 939-45. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg138>
7. Matzneller, P. et al. Blood, tissue, and intracellular concentrations of azithromycin during and after end of therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:1736-42. doi: 10.1128/AAC.02011-12
8. Homolak J, et al. Widely available lysosome targeting agents should be considered as a potential therapy for COVID-19. Preprints 2020 <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0345.v2>.
9. Greber UF, et al. Mechanisms of virus uncoating. *Trends Microbiol* 1994;2: 52-56.
10. Li C. et al. Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e00394-e00419
11. Gielen V, et al. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2010; 36:646-54. DOI: 10.1183/09031936.00095809
12. Menzel, M., Akbarshahi, H., Bjermer, L. & Uller, L. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. *Sci Rep* 2016; 6: 28698
13. Cramer CL, et al. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med* 2017; 129: 493-99.
14. Sandeep, S. & McGregor, K. Energetics based modeling of hydroxychloroquine and azithromycin binding to the SARSCoV- 2 spike (S) protein – ACE2 complex. *ChemRxiv* <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12015792.v2>.
15. Damle M, et al. Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin and use in COVID-19, *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020) <https://doi.org/10.1002/cpt.1857>(cpt.1857).

16. Ulrich H et al. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Reviews and Reports* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>
17. Kelleni T. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early Management. Los enlaces de autor abren el panel de superposición <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104874>
18. Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus, *J. Infect. Public Health* 2016; 9(3): 227-30, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.04.001>.
19. Haffizulla JA, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial, *Lancet Infect Dis* 2014;14 (7): 609-18. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70717-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70717-0) [published Online First: 2014/05/24]
20. Rossignol JF, Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res* 2014;110: 94-103. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.07>.
21. Zumla JF, et al. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15 (5): 327-47. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37> [published Online First: 2016/02/12].
22. Schwartz RA. Azithromycin and COVID-19 Prompt Early Use at First Signs of this Infection in Adults and Children An Approach Worthy of Consideration. doi:10.1111/dth.13785
23. Li, C. et al. Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e00394–e00419.
24. Retallack H, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci* 2016; 113: 14408-13. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618029113>
25. Gupta, S. et al. Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when co-administered with azithromycin: a randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2001; 23: 451-66. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80049-7](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80049-7)
26. Rosenberg ES. Association of treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.8630
27. Jaffe A, et al. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 464-73. <https://doi.org/10.1002/ppul.1076>
28. Gibson PG, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled Asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 659-68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)





## Celecoxib

Karime Berenice Hernández García

### ANTECEDENTES

Celecoxib es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades analgésicas y antipiréticas. Lo aprobó la FDA en 1998 para tratamiento de los signos y síntomas de osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y dolor agudo en adultos.<sup>1</sup>

Sus propiedades antiinflamatorias y de alivio del dolor son resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandina por la inhibición selectiva de PG G/h sintasa 2. Se subclasiifica en el grupo de los AINEs inhibidores selectivos de COX-2 que, frecuentemente, se conocen como coxibs.<sup>2</sup>

### Farmacocinética

En lugar del grupo carboxil de los ácidos antiinflamatorios no esteroides, la estructura del celecoxib contiene un grupo sulfonamida; este anillo se une a COX-2 con pobre interacción con COX-1.<sup>3</sup>

Se absorbe rápidamente después de su administración oral, alcanza su máxima concentración en suero a las 3 horas. Su vida media es de 11 horas. Solo se metaboliza en el hígado y 3% se elimina sin cambios. La mayor parte se excreta en las heces y orina. Se metaboliza, primeramente, mediante metilhidroxilación para formar hidrocelecoxib, acción catalizada por CYP2C (Incluso 25% se cataliza por CYP3A4). Después se oxida para formar carbocelecoxib por medio de deshidrogenasas citosólicas alcohólicas (ADH1 y ADH2), más adelante se conjuga con ácido glucurónico por la UDP glucuronosiltransferasa. Forma 1-O-glucorónido y, así, se excreta en la bilis. Ninguno de sus metabolitos es activo farmacológicamente.<sup>4</sup>

## Farmacodinamia

El efecto antiinflamatorio de celecoxib se relaciona, sobre todo, con la reducción de la biosíntesis de prostaglandinas relacionadas con COX-2. Su efecto antipirético está mediado por la inhibición de la prostaglandina hipotalámica derivada de COX-2. Puesto que tiene poco efecto en la producción plaquetaria de TX2 no prolonga los tiempos de sangrado ni tiene efecto en la agregación plaquetaria.<sup>1,2,4</sup>

El mecanismo de acción común de los antiinflamatorios no esteroideos es la inhibición de la ciclooxigenasa, con lo que bloquea la formación de prostaglandinas, que son liberadas casi por cualquier tipo de estímulo mecánico o químico.

La ciclooxigenasa (COX) tiene dos sitios catalíticos. El primero convierte el ácido araquidónico en endoperóxido (PGG2). El segundo sitio activo es una peroxidasa que convierte el PGG2 a otro endoperóxido (PGH2); éste se procesa por una sintetasa específica a prostaciclina y tromboxano A. La ciclooxigenasa tiene dos isoformas: COX-1 y COX-2.<sup>5</sup>

COX-1 se expresa en gran cantidad de tejidos y se relaciona con la síntesis de prostaglandinas en situaciones fisiológicas en las que protegen la mucosa gástrica y mantienen la función renal y plaquetaria normal. En contraste, COX-2 es inducida en tejidos inflamatorios y se relaciona con prostaglandinas asociadas con inflamación. Los principales efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroideos, particularmente en la vía gastrointestinal superior, se deben a la inhibición de COX-1, que se relaciona con la protección de la mucosa gástrica, razón por lo que se crearon los inhibidores de la COX-2.<sup>6</sup>

El aparato gastrointestinal humano contiene múltiples células que pueden expresar COX2: macrófagos, neutrófilos, miofibroblastos y células endoteliales.<sup>7</sup>

## Indicación en COVID-19

Hasta el momento no hay evidencia científica que demuestre el beneficio o riesgos del celecoxib en comparación con otros antiinflamatorios no esteroideos con los que se trata a pacientes con COVID-19.<sup>8</sup> La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) declaró, en marzo de 2020, que al iniciar el tratamiento para la fiebre o el dolor en COVID-19, los pacientes y los profesionales de la salud deben considerar todas las opciones de tratamiento disponibles, incluidos el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos.<sup>9,10</sup>

Con base en lo anterior, celecoxib podría ser una alternativa para pacientes con antecedentes de efectos adversos gastrointestinales o intolerancia a otros AINES y en quienes se encuentran con terapia de anticoagulación porque no tiene actividad antiplaquetaria.

## Dosis

Las dosis autorizadas por la FDA son de: 100-400 mg al día en pacientes adultos y en pacientes pediátricos: menores de 2 años y con 10-25 kg: 50 mg cada 12 horas. Los mayores de 2 años y con más 25 kg: 100 mg cada 12 horas.

## Efectos adversos

Foeldaviri y su grupo llevaron a cabo un estudio prospectivo con asignación al azar, que comparó celecoxib vs naproxeno en 242 pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil. Gran parte de los eventos adversos fueron leves: cefalea, fiebre, dolor abdominal, tos, nasofaringitis, náuseas, artralgia, diarrea y vómito.<sup>11</sup>

En adultos, los efectos adversos que más se reportan son: cefalea, hipertensión, fiebre, dispepsia, eventos cardiovasculares, retención de sodio y daño hepático. Las principales contraindicaciones de celecoxib son: enfermedad cardiovascular establecida, se recomienda indicarlo con precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Debe ajustarse la dosis en pacientes renales o con disfunción hepática.<sup>2,3</sup>



**Para tratar la fiebre y el dolor de los pacientes con COVID-19 deben considerarse todas las opciones disponibles, desde el paracetamol hasta los AINEs.**

## REFERENCIAS

1. Effect of celebrex pre-medication on the intra and post-treatment endodontic pain in teeth with symptomatic irreversible pulpitis (double blind randomized clinical trial). *Opin. Pharmacother.* 2007; 8 (11): 1719-32.
2. Fitzgerald GA, Patrono C. The Coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *Engl J Med* 2001; (6) 345. DOI: 10.1056/NEJM200108093450607
3. Kurumbail RG, et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996; 384: 644-48.
4. Gong L, et, al. Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22 (4): 310-18. 10.1097/FPC.0b013e32834f94cb
5. Botting RM. Inhibitors of cyclooxygenases mechanisms, selectivity and uses. *Journal of physiology and pharmacology.* 2006; (57): 113-124.
6. Sakamoto D, Soen S. Efficacy and safety of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in Japan. *Digestion.* 2011; (83): 108-23. <https://doi.org/10.1159/000318746>
7. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *The Lancet* 1999; (353) 309-312.
8. Capurano A, et al. NSAIDs in patients with viral infections, including COVID19: Victims or perpetrators? *Pharmacological Research.* 2020; 157. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104849>
9. Fitzgerald G. Misguided drug advice for COVID-19, 20 MAR, <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/19/science.abb8034>.

10. Licciardi F, et al. COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: A review from a highly affected country. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020; 18-35. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00422-z>
11. Foeldvari I, et al. A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009; 36:174-82. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080073>

## Corticosteroides inhalados y COVID-19

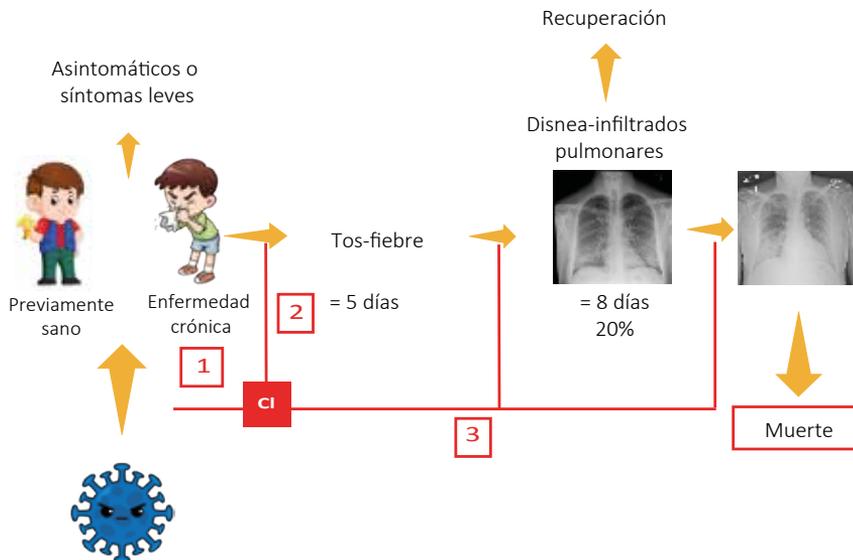
Luis Carlos Cruz Sánchez, Gerardo Tiburcio López Pérez

### ANTECEDENTES

En el caso de la pandemia infecciosa viral mundial es necesario conocer los cambios en el tratamiento ambulatorio indicado por médicos de primer contacto. La COVID-19 causa una infección grave que puede conducir al síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2), por eso se plantean preguntas importantes de si la indicación premórbida o la administración continua de corticosteroides inhalados afecta los desenlaces de las infecciones respiratorias agudas debido al coronavirus. Muchos médicos están preocupados acerca de si las personas positivas para SARS-CoV-2 y que toman corticosteroides inhalados deben continuarlos o suspenderlos, porque a menudo los consideran inmunosupresores. Surgen varias preguntas clave: ¿las personas con asma o EPOC tienen mayor riesgo de padecer COVID-19? ¿Los corticosteroides inhalados modifican este riesgo incrementándolo o disminuyéndolo? e ¿Influyen los corticosteroides inhalados en el curso clínico de COVID-19? También debe considerarse si los corticosteroides inhalados modifican el riesgo de padecer COVID-19 o el curso clínico de COVID-19 en personas que no tienen enfermedad pulmonar.

En teoría, los pacientes asmáticos son más susceptibles a la infección y la gravedad de ésta es mayor debido a la respuesta inmune antiviral deficiente y a la tendencia a la exacerbación provocada por los virus respiratorios comunes. Ciertos aspectos de la respuesta inmune tipo 2, incluidas las citocinas tipo 2 (IL-4, IL-13, etc.) y la acumulación de eosinófilos, pueden proporcionar posibles efectos protectores contra COVID-19. Además, el tratamiento convencional para el asma, incluidos los corticosteroides inhalados, la inmunoterapia con alérgenos y el anticuerpo monoclonal anti-IgE, también podrían reducir el riesgo de que los asmáticos sufran infección del virus y alivie la inflamación o mejore la defensa antiviral.<sup>1</sup>

La evolución clínica en COVID-19, donde existen pacientes previamente sanos y otros con comorbilidades pulmonares crónicas, que durante la enfermedad pueden ser asintomáticos o con síntomas leves, inician con tos y fiebre, de ellos la mayoría se recupera, y 20% en los siguientes 8 días tendrán disnea con infiltrados pulmonares. El 25% de estos pacientes se hospitalizan por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de 10.5 días de haber iniciado los síntomas, de ellos un porcentaje bajo fallece.<sup>2</sup> En las etapas iniciales de la enfermedad están indicados los corticosteroides inhalados para disminuir la inflamación y la replicación viral, justamente entre la infección y la aparición de los síntomas. **Figura 1**



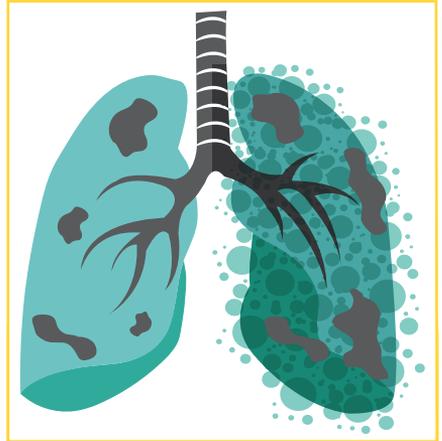
**Figura 1.** Posibles pasos de la evolución de la infección por SARS-CoV-2 que puede verse afectada de manera benéfica o adversa con los corticosteroides inhalados (CI): 1: infección por SARS-CoV-2; 2: evolución de la enfermedad COVID-19; 3: progresión de COVID-19.

Los estudios in vitro sugieren que hay disminución en la producción de interferón y de las respuestas innatas inmunitarias antivirales a la infección experimental por rinovirus e influenza en las enfermedades con afectación respiratoria, lo que podría aumentar la susceptibilidad a las infecciones virales, incluida la COVID-19. Sin embargo, no todos los estudios refieren lo mismo. Por ejemplo, un estudio de la respuesta de niños asmáticos a los resfriados naturales, incluidos algunos debidos al coronavirus, mostró una respuesta innata adecuada.<sup>3</sup> Esos desenlaces contrastantes pueden reflejar la heterogeneidad en las respuestas inmunes innatas entre individuos o la variabilidad en la respuesta a diferentes virus.<sup>4</sup>

Sorprendentemente, la prevalencia de enfermedad respiratoria crónica entre pacientes con SARS y COVID-19 parece ser menor que entre la población general. Este no es el caso de otras enfermedades crónicas y conduce a plantear la hipóte-

sis de que la enfermedad pulmonar, el comportamiento de los pacientes o, lo más probable, su tratamiento puede tener algún efecto protector. Por desgracia, los pacientes con enfermedad pulmonar subyacente que padecen COVID-19 y que se hospitalizan tienen peores desenlaces, con una tasa de letalidad de 6.3 vs 2.3% en general en China.<sup>5</sup> Estos individuos pueden tener menos reserva para hacer frente a los efectos pulmonares de una infección grave o sus anomalías inmunopatológicas pueden hacerlos más susceptibles a la inflamación pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Hay una serie de contradicciones acerca de los efectos en las infecciones virales y las tasas de exacerbación que son relevantes cuando se considera el uso de corticosteroides inhalados durante la pandemia de COVID-19. El uso de corticosteroides inhalados en el asma y la EPOC se asocia con mayor riesgo de infecciones de la vía respiratoria superior.<sup>6</sup> Los estudios *in vitro* sugieren que los corticosteroides pueden afectar las respuestas inmunitarias innatas antivirales y que los corticosteroides inhalados conducen a la eliminación retardada del virus.<sup>7</sup> Otros estudios, sin embargo, han mostrado respuestas normales en pacientes con corticosteroides inhalados.<sup>8</sup> Es importante tener en cuenta que la mayor parte de los estudios se han llevado a cabo con rinovirus y puede haber diferencias en la respuesta a otros virus.



**Los pacientes con enfermedad pulmonar subyacente que contraen COVID-19 y se hospitalizan tienen peor desenlace que quienes no la padecían.**

Por el contrario, hay evidencia que sugiere que tomar corticosteroides inhalados puede ser benéfico para tratar infecciones de virus, específicamente las debidas a coronavirus. El pretratamiento de células epiteliales respiratorias humanas *in vitro* con budesonida, en combinación con glicopirronio y formoterol, tiene acciones inhibitorias en la replicación del coronavirus HCoV-229E y la producción de citocinas.<sup>9</sup> Además, los datos iniciales, aún no revisados, sugieren que la ciclesonida bloquea la replicación del ácido ribonucleico del SARS-CoV-2 *in vitro*<sup>10</sup> e inhibe la actividad citopática del SARS-CoV-2<sup>11</sup> que puede ser de gran relevancia para reducir el riesgo de COVID-19 en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 o disminuir la gravedad de la enfermedad.

Los corticosteroides inhalados, indudablemente, reducen la tasa de exacerbaciones en pacientes con asma o con EPOC. Si los pacientes con asma, estables, detienen o reducen los corticosteroides inhalados de manera inapropiada, en respuesta a las preocupaciones de inmunosupresión e inicio de COVID-19, pueden tener un riesgo significativo de exacerbación. Alrededor de 40 a 60% de la EPOC e,

incluso, 80% de las exacerbaciones de asma se deben a infecciones virales, incluidos los coronavirus comunes.<sup>12</sup> Por lo tanto, los corticosteroides inhalados deben reducir el riesgo de infectarse o modificar la respuesta inflamatoria posterior y el daño pulmonar.

A los pacientes con asma se les aconseja aumentar la dosis de corticosteroides inhalados al inicio de una exacerbación para reducir el riesgo de evolución a un evento grave y reducir la necesidad de corticosteroides orales. En personas con COVID-19, los corticosteroides pueden modular, en teoría, la respuesta inflamatoria y reducir el riesgo de síndrome respiratorio agudo. Los corticosteroides sistémicos se indicaron ampliamente durante brotes previos de coronavirus (síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS)); sin embargo, una revisión sistemática publicada a propósito de su indicación en el SARS no pudo concluir que el tratamiento fue benéfico y hubo alguna evidencia de posible daño.<sup>13</sup> La orientación provisional actual de la Organización Mundial de la Salud acerca de la conducta clínica en pacientes con COVID-19 desaconseja la prescripción de corticosteroides sistémicos fuera de los ensayos clínicos. En la actualidad se dispone de evidencia de muy baja calidad de un informe de serie de casos de Japón de mejoría en tres pacientes con COVID-19 que requirieron oxígeno, pero no soporte ventilatorio, después de recibir ciclesonida inhalada.<sup>14</sup> No hubo grupo de control y no se sabe si los pacientes habrían mejorado espontáneamente.

Existe un estudio de metanálisis donde realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE, Scopus y Google Scholar para obtener estudios relevantes de COVID-19 o SARS o MERS o coronavirus y corticosteroides. Tras el examen de los textos completos, incluidas las traducciones de los textos en chino, no se identificaron publicaciones con datos de la indicación previa de corticosteroides inhalados en pacientes con infección por SARS, MERS o COVID-19. No hubo datos disponibles para una respuesta cualitativa o narrativa a la pregunta de revisión.<sup>15</sup>

Algunos estudios informaron la prevalencia de comorbilidades, incluidas las enfermedades respiratorias crónicas y, en ocasiones, específicamente el asma o la EPOC pero, en general, proporcionaron poca o ninguna información al respecto.

En realidad, no hay evidencia clínica de si la indicación premórbida o la administración continua de corticosteroides inhalados es un factor para desenlaces adversos o benéficos en infecciones respiratorias agudas debido a coronavirus. Hace falta reunir más datos y estudios. Para empezar, es esencial que los estudios epidemiológicos de COVID-19 incluyan información detallada de las comorbilidades de los pacientes y la medicación previa para permitir el análisis de posibles beneficios o daños de los corticosteroides inhalados u otra terapia. Hacen falta estudios de intervención, controlados, con asignación al azar (que ya se iniciaron) para evaluar las ventajas de los corticosteroides inhalados en el tratamiento de pacientes con COVID-19 con y sin enfermedad respiratoria crónica.<sup>16</sup>

En esta pandemia de COVID-19 debemos ser conscientes de que no hay evidencia que respalde la suspensión de los corticosteroides inhalados en pacientes tratados con estos medicamentos, y es probable que sea perjudicial. Los pacientes con asma y EPOC que están estables mientras se administran los corticosteroides inhalados; por lo tanto, deben continuar con su tratamiento. Si existiera incertidumbre acerca del diagnóstico deberá tenerse más cuidado al iniciar los corticosteroides inhalados o corticosteroides inhalados- LABA en pacientes sin evidencia objetiva clara de asma, enviándolos a consulta con un médico especialista, para su valoración y tratamiento.

## Corticosteroides inhalados

Los corticosteroides inhalados se han ido modificando en el transcurso de los años, en búsqueda de mayor potencia terapéutica y, a su vez, menor cantidad de efectos adversos. La primera generación de corticosteroides inhalados correspondió al dipropionato de beclometasona, medicamento que se metaboliza a su forma más activa, que es el monopropionato de beclometasona. En este grupo de corticosteroides inhalados de primera generación también se incluye a la budesonida. Los corticosteroides inhalados de primera generación demostraron su utilidad clínica, pero daban lugar a efectos adversos al administrarse en dosis moderadas-altas o por tiempos prolongados. La segunda generación correspondió al propionato de fluticasona y furoato de mometasona, con menor biodisponibilidad sistémica y mayor potencia, con el consecuente mejor índice terapéutico. Los estudios clínicos efectuados en estos corticosteroides inhalados de segunda generación han demostrado su capacidad para producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, alteración del crecimiento y aumento de peso a dosis altas. Hace poco apareció un corticosteroide inhalado de tercera generación, que es la ciclesonida, con mayor perfil de seguridad. La ciclesonida es una prodroga con baja actividad en la orofaringe. Es activada por esterasas pulmonares al medicamento activo, la des-isobutiril-ciclesonida (DES-ciclesonida). Ésta tiene una actividad similar a la de la fluticasona y budesonida, pero se caracteriza por ser altamente lipofílica, lo que permite su dosificación una vez al día. Este medicamento tiene autorización para indicación en niños mayores de 12 años, sustentada en estudios que demuestran su utilidad en niños de 6 a 15 años.<sup>17</sup> La cuarta generación está en progreso, con al menos dos medicamentos en estudio: corticoides disociados RU24858 y RU40066, que tendrían la ventaja de menores efectos adversos.

En la evaluación comparativa de las características farmacodinámicas y farmacológicas de los distintos corticosteroides inhalados deben incluirse:

- 1) Afinidad al receptor de GC y la capacidad de blanqueo de la piel, que indirectamente refieren mayor o menor efecto farmacológico.
- 2) Actividad local, en la orofaringe y en el pulmón.
- 3) Biodisponibilidad oral, que se refiere al porcentaje del medicamento que es deglutido y que finalmente se absorbe, ejerciendo efectos sistémicos.

4) Porcentaje de depósito pulmonar, que dependerá de la edad del paciente, espaciador utilizado, formas de presentación (suspensión, solución o polvo) y propelente utilizado. Las nuevas presentaciones de corticosteroides inhalados que vienen con hidrofluoroalcanos como propelente y en forma de solución, han aumentado el depósito pulmonar del medicamento. El tamaño de la partícula generada es menor a la de los corticosteroides inhalados con clorofluorocarbono (CFC). La beclometasona y ciclesonida están disponibles en forma de solución, con hidrofluoroalcanos como propelente que alcanzan un depósito pulmonar superior a 50% de la dosis administrada en adultos.

5) Capacidad de esterificación que permite que el corticosteroide inhalado se almacene dentro del territorio bronquial-pulmonar, se libere lentamente, aumentando el tiempo de efecto terapéutico local. La budesonida, junto con ciclesonida, son los corticosteroides inhalados con capacidad de esterificación que, teóricamente, pueden administrarse una vez al día.

6) La magnitud de la obstrucción bronquial es un claro determinante del potencial efecto terapéutico y de la biodisponibilidad sistémica del medicamento. En un estudio de adultos con asma y voluntarios sanos se demostró que los asmáticos con obstrucción bronquial tenían una biodisponibilidad sistémica mucho menor que los voluntarios sanos. Por tanto, los pacientes asmáticos, con mejoría clínica y espirométrica, aumentan el riesgo de tener de efectos adversos si se mantienen las mismas dosis de corticosteroides inhalados una vez controlada la enfermedad.

7) Porcentaje de unión a proteínas y velocidad de depuración (*clearance*) del medicamento en sangre. Los de mayor unión a proteínas y mayor velocidad de depuración deberían tener menores efectos sistémicos.

## Eficacia clínica

Las superiores características farmacocinéticas y farmacológicas de un corticosteroide inhalado en relación con otro, no siempre se traducen en superioridad terapéutica o menores efectos adversos. La revisión Cochrane del año 2005,<sup>18</sup> que comparó dosis nominales de fluticasona con budesonida-beclometasona en adultos y niños, en una relación de 1 a 2, solo demostró una leve mayor capacidad vital forzada, posterior a la terapia en el grupo de fluticasona, sin diferencias en VEF<sub>1</sub>, PEF, variabilidad de PEF, síntomas asmáticos o de calidad de vida, uso de beta-2 o cantidad de exacerbaciones. Al efectuar la misma comparación en una dosis nominal de 1:1, demostró marginalmente mayores valores de VEF<sub>1</sub> y CVF de PEF matinal como vespertino, pero no se demostraron menos exacerbaciones o uso de beta-2. En un estudio recientemente publicado que comparó 160 mcg al día deciclesonida con 176 mcg al día de fluticasona, ambos administrados con HFA como propelente en niños entre 6 -15 años, se demostraron similares efectos terapéuticos en ambos grupos.

## Efectos adversos de los corticosteroides inhalados

Los efectos adversos están directamente relacionados con la susceptibilidad individual, tipo de corticosteroides inhalados, dosis, forma de administración, biodisponibilidad sistémica y local. Los efectos adversos pueden dividirse en locales (orofaríngeos) y sistémicos. Los primeros corresponden a disfonía, candidiasis orofaríngea, tos e irritación orofaríngea. Suelen ser más frecuentes con corticosteroides inhalados en forma de polvo y cuando no se practica un adecuado enjuague bucal. La disfonía puede encontrarse incluso en 33% de los pacientes tratados. La mayor parte de las veces se revierte con la suspensión del medicamento. La incidencia de candidiasis orofaríngea reportada para ciclesonida con dosis de 160 y 320 mcg al día fue de 4.1%.

Los efectos adversos sistémicos están determinados por la biodisponibilidad sistémica de los corticosteroides inhalados. Lo anterior es la suma del corticosteroide inhalado absorbido en el pulmón, más el porcentaje del corticosteroide inhalado que se deglute, absorbe y que, finalmente, pasa a la circulación sistémica. Los potenciales efectos adversos sistémicos de los corticosteroides inhalados son múltiples. Destacan entre los más importantes los que repercuten en la talla, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), efectos en el metabolismo óseo. Otras complicaciones potenciales son las alteraciones en el tejido conectivo y en el sistema nervioso central (psicosis), que son muy poco frecuentes. Los corticosteroides inhalados a dosis terapéuticas no son causantes de cataratas o alteraciones metabólicas significativas.

Los corticosteroides inhalados son medicamentos efectivos en el tratamiento del asma. Si se indican a dosis terapéuticas bajas, la incidencia de efectos adversos es mínima. Cuando se prescriben a dosis moderadas altas debe considerarse el potencial riesgo de insuficiencia suprarrenal, como el efecto adverso más probable y tomar las medidas para su diagnóstico y prevención. Las dosis de corticosteroides inhalados recomendadas por las empresas farmacéuticas para indicación en niños corresponden a 400 mcg al día para



**Las superiores características farmacocinéticas y farmacológicas de un corticosteroide inhalado, en relación con otro, no siempre se traducen en superioridad terapéutica o menores efectos adversos.**

beclometasona, 800 mcg al día para budesonida en niños menores de 12 años y 400 mcg al día de fluticasona para niños de 4-16 años. La dosis de ciclesonida en niños es de 160 mcg al día. Si se mantiene en los límites recomendados, agregando terapias combinadas, descartando problemas de técnica inhalatoria, quizá no haya efectos secundarios y se consiga la mejoría de estos pacientes.

## Ciclesonida y mometazona

Se espera que los compuestos esteroideos tengan funciones duales en el bloqueo de la replicación del coronavirus y de la inflamación del huésped. El efecto citopático causado por la infección MERS-CoV-2 se midió para evaluar la replicación viral. Con cuatro compuestos esteroideos: ciclesonida, furoato de mometazona, mifepristona y acetofenuro de algestona conferían una tasa de supervivencia celular superior al 95%.

En un estudio evaluaron la supresión del crecimiento viral dependiente de la concentración y la citotoxicidad del fármaco. La ciclesonida exhibió una baja citotoxicidad y una potente supresión del crecimiento viral. La cortisona y la prednisolona, que se indican comúnmente para el tratamiento con esteroides sistémicos, la dexametazona, que tiene fuertes efectos inmunosupresores, y la fluticasona, un esteroide inhalado, no suprimieron el crecimiento viral.<sup>8,13</sup>

Los efectos antivirales de los esteroides contra diversas especies de virus se probaron cuantificando el virus propagado en un medio de cultivo. La ciclesonida y la mometazona también suprimieron la replicación de otros coronavirus, HCoV-229E y SARS-CoV-2, pero no la del virus RS o del virus de la influenza. Además, la ciclesonida inhibió leve pero significativamente la replicación del virus de la rubéola (que tiene genoma de ARN de cadena positiva), lo que sugiere que la ciclesonida interactuó con el sitio de replicación del virus de ARN de cadena positiva por vía intracelular.

La ciclesonida, un corticosteroide inhalado, suprime la replicación del coronavirus humano en células in vitro pero no del virus sincitial respiratorio o el virus de la influenza. La ciclesonida bloquea la replicación de SARS-CoV-2 (la causa del COVID-19) y genera una mutación resistente, que resultó en una sustitución de aminoácidos (A25V) en la proteína no estructural (NSP).<sup>15</sup> Un virus recombinante con la mutación también fue resistente a la supresión de la replicación viral por ciclesonida. Estas observaciones sugieren que el efecto de la ciclesonida fue específico del coronavirus.<sup>19</sup>

La ciclesonida es un fármaco seguro que puede administrarse a lactantes en altas concentraciones. Se espera que la ciclesonida inhalada reduzca la replicación viral y la inflamación del huésped en los pulmones, con menores efectos inmunosupresores en comparación con los corticosteroides sistémicos, porque la ciclesonida permanece, sobre todo, en el tejido pulmonar y no ingresa de manera tan im-

portante al torrente sanguíneo. El tratamiento con ciclesonida debe evaluarse cuidadosamente, considerando el equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se propone como un fármaco indicado en el tratamiento de pacientes con MERS o COVID-19.

## REFERENCIAS

1. Liu S, et al. COVID-19 and Asthma: Reflection during the pandemic. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 May 28. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08797-3>
2. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Lewis TC, et al. Nasal cytokine responses to natural colds in asthmatic children. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42 (12): 1734-44. <https://doi.org/10.1111/cea.12005>
4. Wark PA, et al. Diversity in the bronchial epithelial cell response to infection with different rhinovirus strains. *Respirology*. 2009; 14 (2): 180-6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01480.x>
5. Halpin DMG, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3)
6. Yang M, et al. Inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in patients with asthma: a meta-analysis. *Infection*. 2019;47(3):377-85. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1229-y>
7. Davies JM, et al. Budesonide and formoterol reduce early innate anti-viral immune responses in vitro. *PLoS ONE*. 2011; 6 (11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027898>
8. Simpson JL, et al. Reduced Antiviral Interferon Production in Poorly Controlled Asthma Is Associated With Neutrophilic Inflammation and High-Dose Inhaled Corticosteroids. *Chest*. 2016; 149 (3): 704-13. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.018>
9. Yamaya M, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005>
10. Matsuyama S, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv*. 2020:2020.03.11.
11. Jeon S, et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *bioRxiv*. 2020:2020.03. DOI: 10.1128/AAC.00819-20
12. Johnston SL. Overview of virus-induced airway disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2 (2): 150- 6.
13. Stockman LJ, et al. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
14. Keisuke Iwabuchi, et al. [COVID-19 Three cases improved with inhaled ciclesonide in the early to middle stages of pneumonia] [Japanese]. 2020. [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_200310](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200310).
15. Moher D, et al Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7): Epub 2009/07/22
16. Protective Role of Inhaled Steroids for Covid-19 Infection (INHASCO). 2020; Available from: <https://clinicaltrials.gov>
17. Pedersen S, et al. Ciclesonide is as effective as fluticasone in the treatment of children with persistence asthma. *Allergy* 2004; 113:s921.
18. Adams N, et al. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children (Review). *The Cochrane Library* 2005; 3: 1-16. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002310.pub4>
19. Shutoku Matsuyama .The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. <https://doi.org/2020.03.11>.



## Perspectiva farmacológica

Los glucocorticoides, como toda hormona esteroidea, se derivan del colesterol a través de una serie de pasos enzimáticos en la corteza suprarrenal. Todo glucocorticoide consta de una estructura de 21 carbonos y es un grupo hidroxilo en el carbono 11 el que le da su actividad biológica. El glucocorticoide biológicamente activo es el cortisol (hidrocortisona) y su estado inactivo es la cortisona, que pierde este grupo hidroxilo.

La liberación de cortisol la controla el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal en donde por medio de mecanismos de retroalimentación negativa y positiva se controla la liberación hipotalámica de hormona liberadora de corticotropina que, a su vez, actúa en la adenohipófisis en donde estimula la liberación de hormona adenohipofisaria (ACTH) que, por su parte, regula la síntesis y liberación de cortisol en las células de la corteza suprarrenal.

En el adulto sano, en condiciones normales, la tasa de secreción de cortisol es de 10 mg al día con un ritmo diurno de secreción con un pico de concentración a las 8 de la mañana con su punto más bajo de concentración hacia las 4 de la madrugada. Además del ciclo circadiano, el estrés físico y psicológico, algunas citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF) así como la activación directa de receptores de tipo Toll (TLR2, TLR4) en las células de la corteza suprarrenal estimulan la liberación de cortisol.

En condiciones de estrés, la secreción de cortisol puede alcanzar incluso 200 mg al día y, al encontrarse en el torrente sanguíneo, ejerce funciones reguladoras en prácticamente todos los sistemas del cuerpo, sobre todo el sistema inmune, el aparato cardiovascular, el hígado, tejido adiposo, sistema musculoesquelético e,

incluso, el sistema nervioso central. Al ser secretado el cortisol se encuentra fijo en la globulina fijadora de esteroides (CBG) en 90% y solo 5% se encuentra libre en su forma bioactiva. Al llegar a su sitio de acción, la cortisona es activada por la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 $\beta$ -HSD) tipo 1 hacia cortisol y éste, a su vez, puede unirse al receptor para glucocorticoide; sin embargo, también tiene gran afinidad con el receptor mineralocorticoide, incluso mayor que la aldosterona. Al encontrarse en células de los túbulos colectores en la nefrona, otra enzima, la 11 $\beta$ -HSD tipo 2 inactiva al cortisol, convirtiéndolo nuevamente en cortisona. Por eso, en estados fisiológicos la hidrocortisona no se une al receptor mineralocorticoide, más aún al elevarse las concentraciones de cortisol en plasma, ya sea en respuesta al estrés o por administración farmacológica, una cantidad muy elevada de éste podría superar la actividad de la 11 $\beta$ -HSD tipo 2 y activar el receptor mineralocorticoide, ejerciendo efectos similares a los de la aldosterona e, incluso, puede desencadenar clínica o bioquímica de hiperaldosteronismo. El GR es codificado por el gen de glucocorticoide humano localizado en el cromosoma 5, que traduce una gran variedad de glucocorticoides. El más estudiado es el receptor para glucocorticoide humano (hGR) tipo A, que es la forma activa de éste. El receptor hGR tipo b es la forma inactiva y su expresión es inducida por citocinas proinflamatorias: IL-1 y TNF- $\alpha$ . Los glucocorticoides interactúan incluso con 20% del genoma humano, de ahí la amplia variedad de efectos que pueden tener.

Puesto que los glucocorticoides son muy lipofílicos pueden atravesar la membrana celular sin ayuda de canales ni cotransportadores. Al llegar al citoplasma celular se unen al GR, que se dirige hacia el núcleo celular donde ejerce sus efectos genómicos. Existen tres mecanismos de efectos genómicos: la cis-represión, la trans-represión y la trans-activación. Este último es el mecanismo de mayor participación en los efectos adversos de los glucocorticoides. Consiste en la unión del GR a regiones promotoras de diversos genes, estimulando su transcripción para promover la expresión de moléculas antiinflamatorias y para estimular la lipogénesis y la gluconeogénesis.

La trans-represión consiste en la unión del glucocorticoide a factores de transcripción proinflamatorios como el nf- kappa B, (nf- $\kappa$ B) que así bloquea su unión a los genes blanco de estos, evita la transcripción y expresión de citocinas proinflamatorias: IL-1, IL-6 y TNF. Este último mecanismo es el clásicamente relacionado con los efectos antiinflamatorios clínicos de los glucocorticoides; sin embargo, al intentar producir moduladores selectivos de los GR se ha dilucidado que ambos mecanismos son necesarios para los efectos deseados y que la trans-represión, a su vez, puede desencadenar efectos secundarios como la osteopenia.

La cis-represión controla la retroalimentación negativa de los glucocorticoides en el EHHS. Los mecanismos genómicos se producen lentamente, inician su acción a los 30 minutos de la unión del GR, aunque alcanzan efectos máximos en días e, incluso, semanas del inicio. Los mecanismos no genómicos de los glucocorticoides son dependientes de la dosis, inician con rapidez antes de 5 minutos y se carac-

terizan por el intercalamiento de membranas celulares y de organelos, transporte catiónico alterado, aumento de la fuga de protones en la mitocondria, interrupción de la traducción y complejos de señalización celular e, inclusive, inducción de la apoptosis, sobre todo en células del sistema inmune.

Aparte de su clasificación en genómicos y no genómicos, los efectos genómicos de los glucocorticoides se dividen en efectos antiinflamatorios agudos y crónicos. Los efectos en la inflamación aguda consisten en la supresión de la expresión de mediadores inflamatorios como IL-1, IL-6, TNF, prostaglandinas, leucotrienos e histamina. A su vez, también disminuye la expresión de quimiocinas y moléculas de adhesión, como las selectinas e integrinas e, inclusive, promueve la síntesis de endotelina y angiotensina II con efectos vasoconstrictores. Esto disminuye la permeabilidad vascular e impide la migración leucocitaria a los sitios de inflamación.

Los glucocorticoides inducen la fase de resolución inflamatoria al generar la expresión de citocinas antiinflamatorias, como IL-10 y TGF $\beta$  y la activación de los macrófagos M2c con perfil antiinflamatorio. En la fase de curación de heridas disminuyen la angiogénesis y la reepitelización y el depósito de colágeno. Entre los efectos antiinflamatorios crónicos los glucocorticoides suprimen la activación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, ya sea indirectamente al inhibir la expresión de la presentación de antígenos y moléculas co-estimuladoras por las células dendríticas, como directamente al inhibir las vías de señalización por cinasas en el linfocito e inhibir los factores de transcripción de éste. Clásicamente los glucocorticoides se han considerado solo supresores del sistema inmune adaptativo. No obstante, hace poco se describieron sus efectos potenciadores del sistema inmune innato porque inducen la expresión de receptores de reconocimiento de patógenos, receptores de citocinas y de complemento, incluso funcionando como alarma para el sistema inmune. En modelos carentes de glucocorticoides, al inducir una respuesta inflamatoria a través de un evento agresor, se ha descrito que esta respuesta se inicia más lentamente con una meseta más prolongada; sin embargo, cuando hay concentraciones adecuadas de glucocorticoides la respuesta inflamatoria se inicia de manera más rápida y eficaz, con una meseta más corta y de pronta resolución.



**Los glucocorticoides, gracias a sus efectos antiinflamatorios crónicos, suprimen la activación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>.**

En cuanto a la dosis de glucocorticoides para obtener mecanismos genómicos, la unidad farmacológica es la prednisona, de la que se consiguen efectos antiinflamatorios con dosis menores a 1 mg/kg y efectos inmunosupresores a dosis

mayores de 1 mg/kg, con un máximo de 60 mg al día. Está debidamente descrito que los efectos genómicos máximos de los glucocorticoides se alcanzan a esta dosis y posterior a ésta solo se exacerban los efectos secundarios. Se recomienda administrarlos a las 8 AM para remedar el ritmo diurno de secreción normal, aunque si se requiere potenciar sus efectos se puede dividir la dosis, que también incrementa la supresión del EHHS y los efectos secundarios. La absorción de los glucocorticoides es adecuada por vía oral llegando al 90%, y la unión a proteínas de la prednisona es dependiente de la concentración, casi siempre menor al 50%. Tiene metabolismo hepático hacia metabolitos activos, como la prednisolona, inicia su acción a las 2 horas y su excreción es urinaria.

En adultos y niños mayores de 12 años las dosis bajas son las menores de 7.5 mg al día, lo que satura en 40% al GR con efectos secundarios leves. Las dosis medias van de 7.5 a 30 mg al día, saturando al GR más de 50%. Las dosis altas son las mayores a 30 hasta 60 mg, con saturación del GR del 100% y efectos adversos importantes.

Los efectos genómicos máximos se alcanzan alrededor de los 50 mg al día y posterior a esto se produce una meseta de efectos deseados. Los efectos no genómicos inician con dosis superiores a los 100 mg al día y alcanzan un máximo con los pulsos de esteroide. Los efectos adversos de los glucocorticoides pueden categorizarse con el término inglés *cushingoid* (cataratas, úlceras gástricas, estrías y adelgazamiento cutáneo, hipertensión e hirsutismo, inmunosupresión e infecciones, necrosis de la cabeza femoral, elevación de la glucosa, osteoporosis y obesidad). Se recomienda dar siempre recomendaciones higiénico-dietéticas a los pacientes para disminuir los efectos secundarios como ingesta baja de sodio y carbohidratos, aumento de la actividad física. Además, prescribir siempre suplementos de vitamina D, calcio elemental y valorar siempre el crecimiento de los pacientes pediátricos. La detención del crecimiento es temporal y hay una fase de recuperación de la talla al suspender el tratamiento esteroideo. Al término del tratamiento es imperante hacer un descenso escalonado de la terapia esteroidea porque el descenso inadecuado puede conducir a la insuficiencia suprarrenal aguda y la reactivación de la enfermedad.

Se recomienda que después de 10 a 14 días de terapia esteroidea se realice una reducción del 20% de la dosis total cada 5 a 7 días. Los pulsos de metilprednisolona tienen como objetivo mejorar el efecto terapéutico de los glucocorticoides, disminuir sus efectos secundarios y obtener resultados rápidos, disminuyendo la dosis de esteroide a largo plazo.

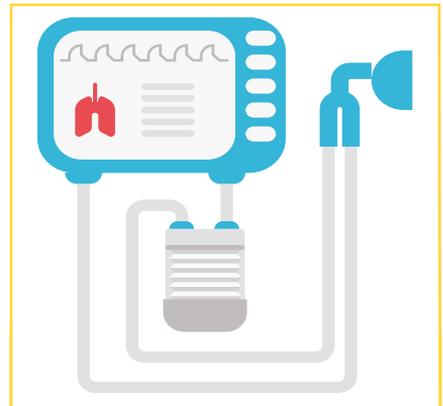
Están indicados cuando la vida del paciente está en peligro o el deterioro progresivo de la función de un órgano potencialmente reversible. El fármaco más prescrito para administración en pulsos es la metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg con un máximo de 1 gramo. En adultos la dosis mínima es de 250 mg. Se diluye en 100 mL de solución fisiológica al 0.9% y se infunde en 1 a 3 horas, vigilando estrechamente los signos vitales. La concentración máxima de la dilución puede ser incluso de 20 mg/mL.

Los efectos tóxicos de los pulsos pueden ser: arritmias cardíacas (hipokalemia), hipertensión, psicosis aguda, convulsiones, hiperglucemia, anafilaxia, infección y osteonecrosis.

Sus contraindicaciones son las infecciones sistémicas activas, crisis hipertensivas, desequilibrios metabólicos, sobrecarga hídrica, alergia al fármaco y diabetes descontrolada. No hay un número determinado de pulsos, por lo general se administran 3; sin embargo, está dictado por la gravedad de la enfermedad y la respuesta clínica. Excepcionalmente se han utilizado más de 10 pulsos sin complicaciones; sin embargo, se eleva exponencialmente el riesgo de infecciones fatales.<sup>1,2,3</sup>

## Recomendaciones en COVID-19

Los corticoesteroides pueden tener efecto en la disminución de la respuesta inflamatoria descontrolada que el virus provoca en algunos pacientes luego de la primera fase de la infección, transcurridos unos días en los que el tratamiento podría inhibir la respuesta inmunitaria. En virtud del estado hiperinflamatorio en pacientes con COVID-19, se evaluaron los enfoques inmunomoduladores, incluidos los esteroides, en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda e inflamación sistémica. El síndrome de dificultad respiratoria aguda, derivado de la inflamación sistémica desregulada, puede traducirse en demanda ventilatoria prolongada y mortalidad hospitalaria. En entornos con síndrome de dificultad respiratoria aguda no virales existe un apoyo cada vez mayor para el papel de los esteroides en el tratamiento de pacientes con este síndrome.<sup>4</sup>



**El síndrome de dificultad respiratoria aguda, derivado de la inflamación sistémica desregulada, puede traducirse en demanda ventilatoria prolongada y mortalidad hospitalaria.**

En un estudio retrospectivo con 401 pacientes con SARS, internados en cuidados intensivos, tratados con corticoesteroides se redujo la mortalidad (ORa 0.372; IC95%: 0.139 a 0.998,  $p = 0.05$ ) y la estancia hospitalaria (OR de alta temprana 1,74, IC95%: 1025-2964;  $p = 0.04$ ), sin repercusión en otras complicaciones.<sup>5</sup> Se valoró una cohorte de manera prospectiva de 2141 pacientes con neumonía viral por el virus de la gripe A (H1N1), y con una dosis moderada de metilprednisolona (entre 25 y 150 mg diarios o dosis equivalentes de otros corticoesteroides) se redujo la mortalidad en pacientes con concentraciones de oxígeno inferiores a 300 mmHg a los 30 (HRa 0.49, IC95%: 0.32-0.77) y 60 días (HRa 0.51, IC95%: 0.33-0.78). Este desenlace no se observó para dosis más altas o en pacientes con concentraciones de oxígeno superiores a 300 mmHg.<sup>6</sup> Por último, en una re-

visión sistemática se mostró que los corticoesteroides podrían reducir el riesgo de muerte (RR 0.67; IC95%: 0.45 a 1.01) y la necesidad de ventilación mecánica (RR 0.45; IC95%: 0.26 a 0.79) en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.<sup>7</sup>

Hasta ahora no existe unanimidad en la propuesta de recomendaciones para indicar corticoesteroides. La American Thoracic Society publicó un protocolo para tratar a pacientes con COVID-19 sin haber llegado al consenso necesario para formular una recomendación, ni a favor ni en contra del tratamiento, debido a los resultados contradictorios registrados en la bibliografía científica. La OMS y el CDC estadounidense consideran su indicación cuando hay exacerbación de la EPOC o en pacientes con choque séptico.<sup>8,9,10</sup>

El Centro Cochrane Iberoamericano concluyó que:<sup>11</sup>

- No se dispone de estudios fiables que hayan evaluado la eficacia y seguridad de los corticoesteroides en pacientes con COVID-19.
- Los datos disponibles de estudios en pacientes afectados por otras infecciones virales son contradictorios y, en algunos casos, están sujetos a múltiples sesgos, aunque muchos destacan que el tratamiento podría desencadenar diversos efectos no deseados en los pacientes.
- A pesar de estos datos, algunas sociedades científicas han definido situaciones para aminorar la respuesta inflamatoria descontrolada provocada por el virus, aunque en ningún caso existe unanimidad en las propuestas.

La Sociedad Médica de Tórax de China señala:<sup>12</sup>

- La necesidad de hacer un balance entre riesgo y beneficio.
- Deben restringirse en pacientes con hipoxemia o habitualmente tratados con corticoesteroides por alguna enfermedad crónica de base.
- Restringido en pacientes adultos con confirmación por PCR de la infección, con una evolución sintomática rápida durante diez días y diagnóstico por imagen de neumonía,  $SPO_2 = 93\%$  y concentraciones de oxígeno = 300 mmHg.
- Precaución en pacientes con comorbilidades: diabéticos tratados con insulina, con alergia conocida a los corticoesteroides, hipertensión resistente, epilepsia, delirio, glaucoma, sangrado gastrointestinal en los últimos 3 meses, hipocalemia, infección fúngica o bacteriana secundaria, inmunosupresión, o linfopenia grave.
- Las dosis deben ser bajas o moderadas (metilprednisolona entre 0.5 y 1 mg/kg al día, o equivalente) con duración máxima de siete días.

Hace poco se llevó a cabo un estudio con 2104 participantes asignados al azar para recibir dexametasona (6 mg al día durante máximo 10 días) y 4321 asignados al azar a la atención habitual. El ensayo informó los desenlaces de mortalidad y alta hospitalaria. Los participantes y el personal del estudio no estaban cegados a los brazos de tratamiento. En los pacientes hospitalizados, la mortalidad a los 28 días fue 17% menor en el grupo que recibió dexametasona que en el grupo que no la recibió (RR 0.83; 0,74-0.92; certeza de evidencia moderada). Además, a los 28 días, los pacientes tratados con dexametasona tuvieron más probabilidades de ser dados de alta del hospital (RR: 1.11; IC95%: 1.04-1.19; certeza de evidencia moderada). Sin embargo, en los análisis de subgrupos de pacientes sin hipoxia que no recibieron oxígeno suplementario, no hubo evidencia de beneficio y una tendencia hacia el daño con dexametasona en los participantes que no recibieron oxígeno suplementario (RR 1.22; 0.86, 1.75; con certeza de evidencia). Se sugiere que los glucocorticoides se indiquen a pacientes con COVID-19 grave y no a los que tienen COVID-19 sin hipoxemia que requiera oxígeno suplementario.<sup>13</sup>

Los pacientes que reciben un ciclo corto de esteroides pueden experimentar hiperglucemia, efectos secundarios neurológicos (agitación-confusión), supresión suprarrenal y riesgo de infección bacteriana y fúngica.<sup>14</sup>

Su indicación está justificada en pacientes con **infección grave asociada a un proceso de exacerbación del asma o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica** o en caso de choque séptico.<sup>15</sup>

Una **guía de práctica clínica** del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists acerca de infección por COVID-19 y embarazo plantea que no hay evidencia para prescribirlos y que se indican, como en otras circunstancias, sin retraso, en pacientes en quienes es necesaria la finalización urgente del embarazo.<sup>16</sup>

En un **metanálisis** que incluyó 15 estudios con 5270 pacientes con infección por coronavirus, 3176 se trataron con corticosteroides y 1780 no los recibieron. Se concluye que los corticosteroides no se recomiendan en pacientes con afecciones leves. En dosis moderadas podrían indicarse a pacientes con afecciones graves para suprimir la respuesta inmune y reducir los síntomas.<sup>17</sup>

## Referencias

1. Wandewalle J. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2018; 29: 42-54. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.10.010>
2. Panettieri RA. Non-genomic effects of glucocorticoids. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40 (1): 38-49. doi: 10.1016/j.tips.2018.11.002.
3. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respiratory Care*. 2018, 63 (6): 655-70. <https://doi.org/10.4187/respcare.06314>
4. Laurent A, et al. Emotional Impact of End-of-Life Decisions on Professional Relationships in the ICU: An Obstacle to Collegiality? *Crit Care Med* 2017; 45 (12): 2023-30.
5. Chen RC, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience. *Chest*. 2006; 129 (6): 1441-52

6. Li H, et al. National Influenza A(H1N1)pdm09 Clinical Investigation Group of China. Effect of low-to-moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A(H1N1)pdm09 viral pneumonia. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017; 11 (4): 345-54. doi: 10.1111/irv.12456.
7. Siemieniuk RA, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 163 (7): 519-28. doi: 10.7326/M15-0715
8. Zhao JP, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43(3): 183-4. doi:10.3760/cma.j.isn.1001-0939.2020.03.008.
9. International Task Force on COVID-19. COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. From an American Thoracic Society-led International Task Force, Updated April 3, 2020. <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/covid-19-guidance.pdf>
10. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim Guidance. 13 March 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
11. Está justificado el uso de corticoesteroides en el manejo de pacientes con COVID-19?. Respuestas COVID-19. Centro Cochrane Iberoamericano, 8 de abril de 2020. [<https://es.cochrane.org/es/%C2%BFest%C3%A1-justificado-el-uso-de-corticoesteroides-en-el-manejo-de-pacientes-con-covid-19>]
12. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 3 April 2020.<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
13. Adarsh Bhimraj A, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. [www.idsociety.org/COVID19guidelines](http://www.idsociety.org/COVID19guidelines).
14. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization, 2020. (2020) [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)]
15. BMJ Best Practice: COVID-19. Last updated: March 2020. <https://bestpractice.bmj.com/>
16. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 18 March 2020. [<https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>]
17. Yang Z, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81 (1): e13-e20. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.062>

## Extracto dializado de leucocitos y sus efectos inmunomoduladores en enfermedades infecciosas humanas

Edgar Cervantes-Trujano, María C. Jiménez-Martínez, Sonia Mayra Pérez-Tapia

### ANTECEDENTES

El extracto dializado de leucocitos es una mezcla compleja de péptidos de bajo peso molecular que se obtienen a partir de concentrados leucoplaquetarios lisados<sup>1,2</sup> objeto de un proceso farmacéutico controlado que, en su etapa temprana, implica un proceso de diálisis y subsecuentes procesos de ultrafiltración y purificación (10 kDa). En virtud de la mezcla de péptidos que lo conforman, su forma de obtención y la imposibilidad de contar con un perfil farmacocinético y farmacodinámico tradicional, este producto entra en la clasificación regulatoria de medicamento biológico complejo.<sup>3</sup>

Los extractos dializados de leucocitos humanos se denominan factor de transferencia. Este término no es del todo adecuado porque puede orientar al personal de la salud a los productos descritos por Lawrence y su grupo en sus investigaciones del decenio de 1950,<sup>4,5</sup> que no tienen relación con el extracto dializable de leucocitos descrito en la *Farmacopea Mexicana* y el producto politécnico Transferon® y Transferon oral® que conocemos hoy en día. En este mismo sentido es relevante entender que las características fisicoquímicas y biológicas de los medicamentos biológicos complejos son dependientes de su método de producción; tal es el caso de este tipo de extractos. El producto final es marca y método dependiente; es decir, el proceso de producción es específico para cada producto, no hay equivalentes genéricos y el método de obtención definitivamente repercute en la calidad, el mecanismo de acción y en los efectos clínicamente observables. Los hallazgos científicos relacionados con la caracterización del producto, sus modelos preclínicos y sus efectos clínicos no deben, ni pueden, generalizarse. Tampoco son aplicables a todos los productos que se denominen extractos dializados o dializables de leucocitos humanos o factor o factores de transferencia. Hecha esta aclaración, los hallazgos científicos que enseguida se describen corresponden, exclusivamente, a los extractos dializa-

bles de leucocitos humanos del producto Transferon® y Transferon oral® producidos en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

## Descripción del producto

Transferon® y Transferon oral® se producen en el Laboratorio de Investigación Científica (Pharma-FT) de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional siguiendo la NOM-059-SSA, con la aplicación de un método con patente otorgada y vigente en México (Exp. MX/a/2011/013852), en Estados Unidos (No. US9328152B2), en la Unión Europea (Ref. EPA-126 128), en Canadá (No. 2,860,260), en Perú (Exp. 000969-2014/DIN) y en Colombia (Exp. 14138326); está incorporado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos a partir de 2015.

## Características fisicoquímicas relevantes

La naturaleza heteromolecular de este producto hace que su caracterización fisicoquímica requiera el uso de técnicas analíticas precisas, exactas y robustas capaces de evaluar las características globales del producto; es decir, de toda la polidispersión. Las técnicas empleadas con este propósito son: tamaño molecular por cromatografía de exclusión de tamaño molecular (SE-UPLC), electroforesis en geles de poliacrilamida (SDS-PAGE), naturaleza peptídica, aminogramas o abundancia relativa del contenido de aminoácidos por cromatografía de fase reversa con detección (RP-UPLC-UV) y perfil de ionización por espectrometría de masas.<sup>1,2</sup>

## Estudios en líneas celulares, preclínicos y muestras humanas a partir de pacientes

Los estudios en líneas celulares, en modelos preclínicos y en ensayos ex vivo a partir de muestras humanas obtenidas de pacientes durante los estudios clínicos han estado orientados a conocer el mecanismo de acción de Transferon® y Transferon oral® y a identificar marcadores biológicos subrogados de farmacodinamia indirecta. Enseguida se mencionan los más relevantes para el contexto de este capítulo.

## Efectos de los extractos dializables de leucocitos humanos en algunas citocinas

### A. *IFN-gama*.

**A.1. Línea celular Jurkat.** En una línea celular de linfocitos T inmortalizados (células Jurkat), el extracto dializable de leucocitos humanos fue capaz de inducir la producción de IFN- $\gamma$  a las 72 h de cultivo.<sup>1</sup>

**A.2. Modelo murino de herpes simple.** En un modelo animal de herpes utilizando ratones Balb/c que fueron inoculados con HSV-1, se evaluó la producción de IFN- $\gamma$ ,

después de 7-9 días postinfección. En ese estudio los animales se dividieron en dos grupos, uno de ellos recibió aciclovir y placebo y otro aciclovir y extracto dializable de leucocitos humanos. En el grupo al que se le agregó el extracto dializable de leucocitos humanos se observó un incremento significativo en la producción de IFN- $\gamma$ .<sup>6</sup>

**A.3. Estudio clínico en pacientes con herpes zoster.** En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con herpes zoster se observó que los pacientes tratados con extracto dializable de leucocitos humanos tuvieron un incremento significativo de IFN- $\gamma$  en suero.<sup>7</sup>

**A.4. Estudio clínico en pacientes con queratitis herpética.** En este estudio clínico Luna Baca y colaboradores<sup>8</sup> evaluaron la producción de citocinas Th1 (IFN- $\gamma$ ) vs Th2 (IL-4) en pacientes con queratitis herpética tratados con aciclovir y extracto dializable de leucocitos humanos. Se obtuvieron muestras de sangre periférica, se aislaron las células mononucleares y se estimularon con PMA-ionomicina durante 6 h. Posteriormente se marcaron con anticuerpos anti CD4, IFN- $\gamma$  e IL-4 y se analizaron con citometría de flujo. Encontraron que después del tratamiento con extracto dializable de leucocitos humanos hubo un incremento significativo en el porcentaje de linfocitos T CD4+ IFN- $\gamma$  + y disminución de linfocitos T CD4+IL-4+ ( $p = 0.01$ ).

#### B. TNF- $\alpha$ e IL-6

**Modelo murino de herpes simple.** En el mismo modelo animal de herpes mencionado se evaluó la producción de TNF- $\alpha$  e IL-6 después de 7-9 días postinfección, en ese estudio los animales se dividieron en dos grupos, uno de ellos recibió aciclovir y placebo y otro aciclovir y extracto dializable de leucocitos humanos. En el grupo al que se agregó el extracto dializable se observó disminución significativa en la producción de las citocinas proinflamatorias e TNF- $\alpha$  e IL-6.<sup>6</sup>



**El extracto dializable de leucocitos ha demostrado efectos inmunomoduladores en pacientes con enfermedades infecciosas.**

### **Efectos del extracto dializable de leucocitos humanos en algunas células humanas**

**Células CD34+.** En un estudio en el que se obtuvieron células CD34+ a partir de sangre de cordón umbilical y médula ósea humanas y se cultivaron durante 72 h con el extracto dializable y bromo-2'-deoxiuridina (BrdU), al concluir el cultivo se recuperaron y marcaron contra CD34 y BrdU y al final se analizaron con citometría

de flujo. Ese estudio demostró que las células CD34+ en cultivo con el extracto dializable fueron capaces de proliferar significativamente.<sup>9</sup>

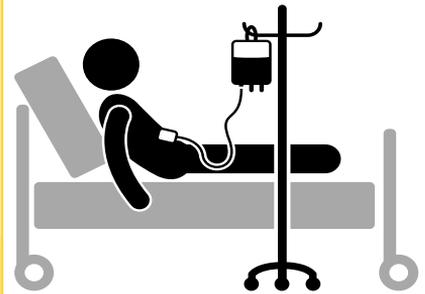
**Linfocitos NK.** En un estudio en el que se realizaron cocultivos con células estromales MS-5 con células CD34+ se observó un incremento significativo en el número de células CD56+ cuando las MS-5 o las células CD34+ recibían un pretratamiento de 24 h con extracto dializable de leucocitos humanos previo al cocultivo. La diferenciación de células NK se evaluó a los 30 días del cocultivo en condiciones de linaje linfóide. Además, las células NK CD56+CD11+ diferenciadas por el extracto dializable en cocultivo con linfocitos T- $\gamma\delta$  humanos obtenidas de sangre periférica, fueron capaces de inducir la proliferación de linfocitos T- $\gamma\delta$ .<sup>10</sup>

## **Desenlaces clínicos en pacientes con enfermedades infecciosas**

La primera evidencia de la eficacia clínica del extracto dializable de leucocitos humanos en el tratamiento de infecciones fueron los estudios de Cabezas-Quiroga y sus coautores, quienes la investigaron en el tratamiento de herpes zoster activo comparándolo con el tratamiento convencional. Los pacientes tratados con el extracto dializable tuvieron regresión de las lesiones significativamente más rápida que con el tratamiento convencional y menor tiempo de neuropatía herpética (5.9 vs 21.3 días para lesiones y 7.3 vs 26.1 días para neuropatía,  $p < 0.001$ ).<sup>10</sup> Más tarde, Estrada y su equipo<sup>7</sup> compararon la eficacia del extracto dializable con la del aciclovir en un estudio doble ciego en pacientes con infección aguda por virus herpes zoster, el grupo tratado con el extracto dializable tuvo una reducción de la duración del dolor mayor estadísticamente significativa comparada con el grupo tratado con aciclovir (duración  $7.85 \pm 3.1$  días grupo Transferon y  $12.71 \pm 6.3$  días grupo aciclovir,  $p < 0.015$ ). El extracto dializable de leucocitos humanos mostró superioridad para el control del dolor neuropático postherpético en comparación con aciclovir, y reducción significativa de las recurrencias de virus herpes simple tipo I después de un mes de tratamiento ( $p = 0.0005$ ). Así mismo, el tiempo de duración de los episodios agudos fue menor en el grupo de pacientes tratados con el extracto dializable. En un estudio clínico efectuado en pacientes con queratitis herpética, Luna Baca y su grupo<sup>9,11</sup> evaluaron la producción de citocinas Th1 (IFN- $\gamma$ ) vs Th2 (IL-4) en pacientes con queratitis herpética tratados con aciclovir y extracto dializable de leucocitos humanos (ver efectos del extracto dializable en las citocinas) y además evaluaron los cambios clínicos oculares. La dosis administrada en ese estudio fue de 2 mg diarios durante 10 días, seguido de 2 mg cada 48 h durante 2 semanas, seguido de 2 mg cada 72 h por espacio de 3 semanas, para concluir con 2 mg a la semana durante 17 semanas. Al término de 24 semanas de tratamiento los investigadores concluyeron que los pacientes a los que se adicionó Transferon® al tratamiento estándar tuvieron mejor respuesta clínica con recuperación de la superficie ocular en contraste con los sujetos que solo recibieron aciclovir, quizá asociado a la respuesta celular eficiente en el control de la infección viral.

En el caso de las infecciones de la vía respiratoria se conoce que la causa viral es responsable de 90-95% de los casos. Entre los virus comúnmente encontrados están: rinovirus (~50%), coronavirus humanos (~10%), adenovirus, virus sincitial respiratorio, virus influenza y parainfluenza (que en común suman entre 10 y 15%), metaneumovirus humano (menos de 5%).<sup>13</sup> En este sentido, las primeras evidencias de que el extracto dializable de leucocitos humanos pudiera tener algún efecto terapéutico surgieron del análisis de una serie de casos (pacientes 36 adultos y 63 niños) con rinitis alérgica que recibieron el extracto dializable agregado al tratamiento estándar. El 11% de los adultos y 25.4% de los niños reportaron disminución en la frecuencia de infecciones respiratorias. De la misma manera, en una serie de 70 adultos y 54 niños con asma alérgica moderada persistente que recibieron tratamiento con el extracto dializable como terapia coadyuvante, 44% de los adultos y 31% de los niños reportaron disminución en la frecuencia de infecciones respiratorias durante el tratamiento con el extracto dializable, además de disminución notoria de los síntomas del cuadro alérgico.<sup>14</sup>

En otro estudio no controlado en el que participaron 52 pacientes (67.3% niños y 36.7% adultos), se evaluó la eficacia del extracto dializable de leucocitos humanos por medio de la disminución de la severidad o frecuencia de los cuadros infecciosos. El esquema de tratamiento indicado en niños fue de 1 a 2 veces por semana por un periodo promedio de 4 meses y, además, 1 dosis (2 mg) al día por 4-5 días al inicio del tratamiento en 42.9% de ellos. Ese estudio demostró que 77.1% de los pacientes experimentaron disminución en la frecuencia o en la severidad de los cuadros infecciosos respiratorios. El esquema utilizado en los adultos fue de 1 a 2 veces por semana por un periodo promedio de  $4 \pm 1$  meses, 35.3% recibieron, además, una dosis adicional de 2 mg al día durante 4 a 5 días al inicio del tratamiento. Los desenlaces mostraron que 82.4% de los pacientes adultos tuvieron disminución en la frecuencia o en la severidad de los cuadros infecciosos respiratorios.<sup>15</sup> Más reciente, Castrejón-Vázquez y su grupo<sup>15</sup> reportaron el seguimiento clínico de pacientes pediátricos con sepsis a los que se agregó al tratamiento convencional el extracto dializable vs pacientes pediátricos con tratamiento convencional. Estos autores observaron disminución de las concentraciones de proteína C reactiva, en la cuenta de neutrófilos durante las primeras 72 horas posteriores a la hospitalización y un incremento de la tasa de supervivencia de 30%.



**En algunos estudios de pacientes pediátricos con sepsis, en quienes se agregó el extracto dializable al tratamiento convencional, tuvieron menores concentraciones de proteína C reactiva que quienes no lo recibieron.**

## Reacciones adversas

Los riesgos potenciales con el tratamiento con extracto dializable de leucocitos humanos se describieron en un estudio en el que 3844 sujetos estuvieron expuestos al extracto y encontraron una tasa de eventos adversos de 1.9 por cada 100 expuestos. Los eventos adversos reportados no fueron serios, solo: cefalea (15.7% de los casos de eventos adversos), erupción cutánea (11.4%), aumento de las molestias de la enfermedad de base (10%), rinorrea (7.1%), tos (5.7%) y fatiga (5.7%). La mayor parte de los eventos ocurrieron en los primeros 4 días de la toma del medicamento y el tiempo promedio a la desaparición de los síntomas fue de 14 días.<sup>17</sup> Es importante señalar que, como cualquier otro medicamento, existe la posibilidad que algún paciente experimente eventos inesperados que no se han observado con anterioridad en cualquier momento del tratamiento.

## Argumento para la indicación del extracto dializable de leucocitos humanos en pacientes con COVID-19

Durante las neumonías ocasionadas por Sars-Cov-2 se ha reconocido que el daño pulmonar significativo es por la actividad inflamatoria no controlada y desregulada inducida durante la infección viral. Cuando hay manifestaciones clínicas los cambios inmunológicos están subyacentes. Por ejemplo, en un estudio con 99 pacientes se reportó incremento total de neutrófilos (38%), disminución de linfocitos (35%), incremento en IL-6 sérica (52%) y proteína C reactiva (84%).<sup>18</sup> En otro estudio con 41 pacientes se reportaron altas concentraciones de citocinas y quimiocinas, incluyendo linfopenia y la “tormenta de citocinas” coinciden con los cambios inmunológicos reportados para SARS y MERS.<sup>19</sup> De acuerdo con de Wit y su grupo los cambios inmunológicos reportados en SARS tuvieron diferencias en la respuesta inmunológica entre los sujetos convalecientes y los que murieron. En todos los casos afectados por SARS se reportó una expresión temprana del interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$ , CXCL10, CCL2 y las proteínas que se codifican por los genes estimulados por interferón (ISGs), pero solo los supervivientes tuvieron perfiles de expresión génica indicativos del desarrollo de respuesta inmune adaptativa; por el contrario, los pacientes que fallecieron mantuvieron concentraciones elevadas de CXCL10, CCL2 y las proteínas codificadas por ISG.<sup>19</sup> De la misma manera, en la infección por SARS-Cov-2 se ha demostrado una disminución en la producción de interferones tipo I y II<sup>21</sup> con poblaciones NK funcionalmente exhaustas.<sup>22</sup> En ambas enfermedades se ha demostrado que estos cambios causan un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda que conduce a un estado de choque sistémico, con insuficiencia orgánica múltiple y que, potencialmente, conduce a la muerte.<sup>21,23</sup>

En este sentido, se ha sugerido la indicación de medicamentos inmunomoduladores para controlarla<sup>24</sup> por lo que los efectos de Transferon® y Transferon oral® señalados antes tanto en los modelos celulares, preclínicos, ex vivo y en estudios clínicos apoyan la capacidad inmunomoduladora del extracto dializable de

leucocitos humanos como potencial terapéutico en enfermedades infecciosas respiratorias agudas con importante componente inflamatorio o, al menos, en casos especiales en donde la comorbilidad alérgica pudiera tener algún efecto sumatorio a la fisiopatología infecciosa, por SARS-CoV-2, como lo han señalado algunos autores.<sup>25,26</sup>

## CONCLUSIONES

Es por todos conocido que a la fecha de la escritura de este capítulo no existe un tratamiento específico para COVID-19. La necesidad de contar con alguno que resuelva o disminuya esta problemática de salud mundial o al menos en nuestro país, nos obliga a realizar investigación basada en evidencias. Los datos que conocemos de Transferon® y Transferon oral® sustentan, desde la perspectiva científica, la indicación experimental del extracto dializable de leucocitos humanos como una opción más de tratamiento en esta enfermedad. Con la finalidad de generar evidencia objetiva de su eficacia estamos desarrollando varios ensayos clínicos propios y en colaboración con instituciones e investigadores clínicos de reconocido prestigio que han compartido nuestra preocupación al respecto:

1. “Evaluación del efecto clínico del extracto dializable de leucocitos (EDL) en sujetos con infección respiratoria aguda (casos sospechosos o confirmados de covid-19”, se trata de un ensayo clínico doble enmascarado, placebo controlado con número de registro en clinicaltrials.gov NCT04379479.
2. “Efecto protector del factor de transferencia humano en personal de riesgo de contagio por SARS-CoV-2 en el Hospital Juárez de México”, se trata de un ensayo clínico doble enmascarado, placebo controlado dirigido al personal de la salud.
3. “Evaluación de Transferon oral en la profilaxis de profesionales de la salud en estrecho contacto con pacientes diagnosticados como casos sospechosos o confirmados de Covid-19”. Hospital Regional “1º de Octubre” ISSSTE. Se trata de un estudio abierto dirigido a los profesionales de la salud en contacto con pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19.
4. “Evaluación del efecto clínico del extracto dializable de leucocitos (EDL) en sujetos con infección respiratoria aguda moderada a grave (casos sospechosos o confirmados de Covid-19)”. Se trata de un ensayo clínico abierto y



**Al igual que cualquier otra opción terapéutica para pacientes con COVID-19, el extracto dializable requiere investigación en grupos específicos para determinar, con base en la evidencia, su efectividad en esta indicación.**

comparativo entre dos grupos de pacientes, uno que recibe EDL adicional al tratamiento hospitalario y otro grupo exclusivamente con tratamiento hospitalario. Hospital Regional de Tlanepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM).

5. Por último, el servicio de Inmunología Clínica de la Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica (USEIC) de la ENCB-IPN se encuentra dando seguimiento a pacientes con sospecha o confirmados de infección por SARS-CoV-2, a los que se ha indicado EDL bajo criterio médico independiente. A la fecha, se ha realizado el seguimiento de 49 pacientes con resultados que indican una aparente reducción en los días de fiebre, diarrea, dolor articular, muscular y torácico; con menos efectividad para reducir los días con dificultad respiratoria, cansancio extremo y malestar general.

Si bien aún es prematuro concluir los efectos clínicos del extracto dializable de leucocitos humanos como herramienta terapéutica en COVID-19, los resultados obtenidos en el seguimiento de los casos y los desenlaces clínicos preliminares conocidos de algunos de los estudios mencionados tienden a ser promisorios. Sin embargo, se requiere la conclusión de estos ensayos clínicos para tener una evidencia objetiva del efecto benéfico del extracto dializable de leucocitos humanos en pacientes con COVID-19.

## REFERENCIAS

1. Medina-Rivero E, et al. Batch-to-batch reproducibility of Transferon™. *J Pharm Biomed Anal.* 2014; 88:289-94. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.09.004>
2. Medina-Rivero E, et al. Physicochemical Characteristics of Transferon™ Batches. *Biomed Res Int.* 2016;2016:7935181. <https://doi.org/10.1155/2016/7935181>
3. Hussaarts L, et al. Equivalence of complex drug products: advances in and challenges for current regulatory frameworks. *Ann N Y Acad Sci.* 2017; 1407 (1): 39-49. doi: 10.1111/nyas.13347
4. Lawrence HS. The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 516-19.
5. Lawrence HS. The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leukocytes. *J Clin Invest* 1955; 34: 219.
6. Salinas-Jazmín N, et al. Herpes murine model as a biological assay to test dialyzable leukocyte extracts activity. *J Immunol Res.* 2015; 2015:146305. <https://doi.org/10.1155/2015/146305>
7. Estrada-Parra S, et al. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Int J Immunopharmacol.* 1998; 20 (10): 521-35.
8. Luna-Baca GA, et al. Immunological study of patients with herpetic stromal keratitis treated with Dialyzable Leukocyte Extracts. *Proceedings Immunology* 2007; 21-25.
9. Ramírez-Ramírez D, et al. Early differentiation of human CD11c<sup>+</sup>NK Cells with  $\gamma\delta$  T Cell activation properties is promoted by dialyzable leukocyte extracts. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 4097642. <https://doi.org/10.1155/2016/4097642>
10. Cabezas Quiroga R, et al. Inmunoterapia con Factor de Transferencia en pacientes con herpes zoster TT - Immunotherapy with transfer factor in patients with herpes zoster. *Biotechnol Apl.* 1990; 7 (1): 52-7.
11. Luna-Baca GA, et al. Adjuvant treatment using dialyzable leukocyte extract for herpetic keratitis. *IOVS* 2007; 48 (13): 2666-667.
12. Lee F, Treanor JJ. Viral infections. In: Mason R, Broaddus VC, Martin T, King T, Schraufnagel D, Murray J, et al., editors. *Textbook of respiratory medicine.* 5th ed. Philadelphia, PA.: Saunders Elsevier Inc; 2010; 661-98.

13. USEIC, ENCB, IPN. Reporte de cierre protocolo IC 12-001. 2019.
14. USEIC, ENCB, IPN. Reporte de cierre protocolo IC 12-002. 2020.
15. Castrejón Vázquez MI, et al. Dialyzable Leukocyte Extract (Transferon™) Administration in Sepsis: Experience from a Single Referral Pediatric Intensive Care Unit. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 8980506. <https://doi.org/10.1155/2019/8980506>
16. Homberg T, et al. The Adverse Event Profile in Patients Treated with Transferon™ (Dialyzable Leukocyte Extracts): A Preliminary Report. *Pharmacol Pharm.* 2015; 6: 65-74. 10.4236/pp.2015.62009
17. Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579: 1-4. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
18. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
19. de Wit E, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14 (8): 523-34.
20. Blanco-Melo D, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
21. Zheng M, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17 (5): 533-35. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
22. Nicholls JM, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 361 (9371): 1773-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13413-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13413-7)
23. Ingraham NE, et al. Immunomodulation in COVID-19. *The Lancet Resp Med* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30226-5)
24. Shaker MS, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (5): 1477-88.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.012>
25. Bansal P, et al. Clinician Wellness During the COVID-19 Pandemic: Extraordinary Times and Unusual Challenges for the Allergist/Immunologist. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (6): 1781-90.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.001>



## ANTECEDENTES

Los antimaláricos se han indicado como agentes medicinales por más de 500 años y sus usos potenciales continúan en estudio. La cloroquina se sintetizó por primera vez en 1943 y la hidroxicloroquina salió al mercado en 1955.<sup>1</sup>

## Farmacocinética

Los antimaláricos se dividen en diferentes clases dependiendo de su estructura. La hidroxicloroquina y cloroquina pertenecen al grupo de las 4-aminoquinolinas, ambas tienen una estructura central aromática plana y son bases débiles debido a la coexistencia de una cadena lateral básica. Se cree que la cadena lateral básica contribuye a la acumulación de estos fármacos en los compartimentos intracelulares, sobre todo los compartimentos lisosomales, lo que parece ser decisivo en su actividad y la posible interacción de estos fármacos con el ácido nucleico.<sup>2</sup>

La hidroxicloroquina se administra como sulfato y la cloroquina como sal de fosfato. Se absorben en la vía intestinal superior. Su biodisponibilidad es de 0.7-0.8. La vida media de ambos medicamentos es larga: de 40 a 60 días. Pueden detectarse en los tejidos hasta por 5 años. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450. Se excreta 40-50% por la orina y pequeñas cantidades en las heces, a través de la piel y la leche humana. La hidroxicloroquina se acumula en las vesículas ácidas como el compartimento lisosomal. Se une, también, estrechamente a la melanina y puede depositarse en los tejidos que la contengan: los ojos y la piel. La hidroxicloroquina se asocia con menor riesgo de retinopatía que la cloroquina; esto podría explicarse por el poco volumen de distribución que tiene comparado con la cloroquina.<sup>3</sup>

## Farmacodinamia

Los antimaláricos tienen funciones en múltiples vías moleculares. Entre las principales está la interferencia con la función lisosomal: vesículas esféricas que contienen enzimas hidrolíticas que se activan por un pH ácido. Las altas concentraciones de hidroxiclороquina alcalinizante en los lisosomas aumentan el pH de 4.7 a 6. Esta alcalinización da como resultado la expansión y vacuolización de lisosomas con la consecuente inhibición de sus concentraciones.<sup>4</sup> En las células T, los lisosomas tienen una función en la degradación de material fagocitado y la participación en la apoptosis con la presentación de antígenos. Si se alteran estas funciones pueden tener otros efectos: inhibición en la producción de citocinas, sobre todo IL-1, IL-7, TNF e IL-6 en una citocina proinflamatoria que estimula la diferenciación de células B, con la subsecuente producción de anticuerpos. Producen también un efecto antagonista en los receptores *Toll like* (TLRs) que son receptores transmembrana que participan como mecanismo de defensa temprano contra organismos externos. Estos receptores se forman para reconocer patrones moleculares que se asocian con patógenos específicos. Después de la exposición a un patógeno, los TLR activan vías específicas de respuesta inmune adquirida. Estos receptores se activan solo cuando hay material externo por células especializadas (receptores Fc  $\gamma$  de las células dendríticas o receptores de las células B). Los receptores *Toll like* activados estimulan la producción de interferón tipo I y citocinas proinflamatorias. Los antimaláricos bloquean la activación de los receptores *Toll like*. Si bien la hidroxiclороquina no es un anticoagulante sí tiene efectos vasculares protectores que previenen complicaciones trombóticas mediante la inhibición de la agregación plaquetaria; por eso se le asocia con mejoramiento de la función endotelial.<sup>5</sup>

Se ha relacionado a la hidroxiclороquina con el aumento en la producción de insulina con un consecuente descenso de la glucosa en sangre y la hemoglobina glucosilada A1c. También de reducir la depuración del receptor de insulina y facilitar la transferencia de glucosa por la insulina; puede regular el perfil de lípidos, y disminuir el riesgo de diabetes mellitus.<sup>6</sup>

Se ha demostrado que ambos medicamentos tienen actividad antiviral in vitro; uno de los mecanismos sugeridos mediante el que la cloroquina puede afectar la entrada del virus es por la inhibición de reductos quinona 2, que se requiere para la biosíntesis del ácido siálico, que tiene participación en la unión y entrada a la célula huésped en múltiples virus.<sup>7</sup>

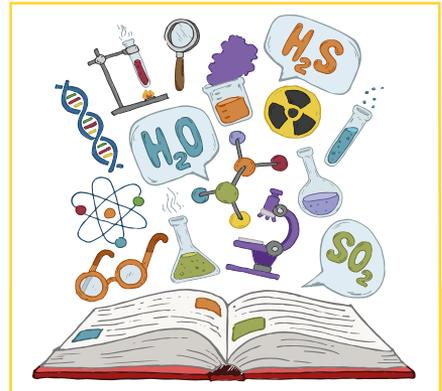
La cloroquina demostró inhibición potencial de la entrada de SARS-CoV2 a las células interfiriendo con la glicosilación de sus receptores celulares de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). SARS-CoV-2 también utiliza ACE2 como receptor para entrar a la célula, lo que sugiere un efecto similar de la cloroquina en SARS-CoV-2 en este paso de replicación del virus. La cloroquina inhibe la fusión endosómica al aumentar el pH.<sup>8</sup> La hidroxiclороquina tiene efectos similares por-

que interfiere con la glicosilación de ACE2 al bloquear la fusión del virus-celular e inhibir la actividad lisosomal al incrementar el pH.<sup>8</sup> Al prevenir el procesamiento antigénico y la presentación de auto-antígenos a las células T por el complejo mayor de histocompatibilidad clase II reduce la actividad de células T, la diferenciación y expresión de proteínas estimuladoras y citocinas producidas por células T y B (IL-1, IL-6 e TNF alfa). Interfiere, también, con la interacción de ADN-ARN con los receptores *toll-like* (TLRs) y el sensor sintetasa cíclico GM-AMP (cGAMP) por lo que no estimula la transcripción de genes proinflamatorios.<sup>9</sup>

Un punto que debe considerarse en pacientes gravemente enfermos es la tormenta de citocinas que se asocia con SARS-CoV-2 severo: la hidroxicloroquina podría disminuir la reducción de marcadores proinflamatorios.<sup>10</sup>

### Estudios en adultos

Gautret y colaboradores<sup>11</sup> llevaron a cabo un estudio en marzo de 2020 en pacientes confirmados con COVID-19. Se incluyeron 36 pacientes: 26 recibieron 600 mg de hidroxicloroquina al día. Los 10 pacientes restantes fungieron como controles. Todos los días se midió la carga viral en la nasofaringe. Dependiendo de su gravedad clínica se agregó azitromicina al tratamiento. La edad media de los pacientes tratados con hidroxicloroquina fue de 51.2 años. El 70% de esos pacientes tuvo una prueba negativa a los 6 días de iniciado el tratamiento *versus* los controles (12.5%). Se concluyó que la hidroxicloroquina se asocia con la reducción de la carga viral en pacientes con COVID-19, y su efecto se refuerza con la azitromicina. Se trató de una muestra pequeña y con un seguimiento de pacientes limitado; sin embargo, el estudio se tomó como base para iniciar el tratamiento en la población francesa.



**Lo prudente será, por ahora, esperar resultados de estudios mejor diseñados y con tamaño de muestra más representativo, para saber si la hidroxicloroquina está o no indicada en el tratamiento de los pacientes con COVID-19.**

En marzo de 2020 la FDA expidió una autorización de emergencia para la prescripción de cloroquina e hidroxicloroquina a pacientes hospitalizados con COVID-19, en Estados Unidos.

Galeris y colaboradores<sup>12</sup> llevaron a cabo un estudio observacional en Nueva York, de marzo a abril del 2020, examinaron la asociación entre hidroxicloroquina y la intubación o muerte. El régimen de hidroxicloroquina utilizado fue una dosis de carga de 600 mg dos veces al día el primer día; posteriormente 400 mg cada 24 h durante 4 días. De los 1446 pacientes se excluyeron 70 por intubación, muerte o

egreso hospitalario. De los 2376 pacientes, la media de seguimiento fue de 22.5 días, 811 recibieron hidroxyclo-roquina. Estos pacientes tuvieron una enfermedad más severa al inicio *versus* quienes no recibieron hidroxyclo-roquina. Se intubaron 180 pacientes y de ellos 66 murieron y 166 pacientes murieron sin intubación. No se encontró asociación significativa entre el tratamiento con hidroxyclo-roquina y la disminución o aumento del riesgo de intubación o muerte. Si bien fue un estudio observacional no se demostró superioridad de la hidroxyclo-roquina en la supervivencia para recomendar su indicación.

En mayo del 2020, Mehra y colaboradores<sup>13</sup> hicieron un análisis multinacional de la hidroxyclo-roquina o clo-roquina con un macrólido en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se incluyeron pacientes de 671 hospitales en 6 continentes, desde diciembre de 2019 hasta abril del 2020, con una prueba positiva para SARS COV-2. Los pacientes control fueron los que no recibieron tratamiento con estos medicamentos. No se incluyeron pacientes con remdesivir ni tratados 40 horas después del inicio del cuadro o si se encontraban con ventilación mecánica. Los principales objetivos fueron la mortalidad hospitalaria y la incidencia de arritmias ventriculares. Los pacientes en tratamiento con un antimalárico o macrólido tuvieron mayor riesgo de arritmias y aumento de mortalidad hospitalaria *vs* el grupo control. Con estos resultados desalentaron la combinación de hidroxyclo-roquina-macrólidos por el aumento de arritmias ventriculares y disminución en la supervivencia intrahospitalaria.

Semanas después de publicado este artículo, la comunidad médica externó su preocupación debido a las inconsistencias metodológicas y estadísticas. Se solicitó tomar con cautela los resultados y esperar los desenlaces de otras investigaciones. El 15 de junio de 2020 la FDA expidió un nuevo comunicado de emergencia donde revocaba su decisión de marzo 28, donde autorizaba la prescripción de hidroxyclo-roquina y clo-roquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19 hospitalizados. Advirtió los efectos adversos cardiovasculares y las potenciales interacciones con remdesivir, fármaco que, recientemente, recibió autorización para el tratamiento de pacientes con COVID-19.<sup>14</sup>

## Estudios en niños

Hasta ahora no hay estudios de tratamiento con hidroxyclo-roquina en pacientes pediátricos con COVID-19. La experiencia parte de los estudios efectuados en adultos. Las guías de tratamiento para pacientes con COVID-19 incluyen a la hidroxyclo-roquina en pacientes graves.<sup>15,16</sup>

## Dosis

Las dosis previamente recomendadas para adultos por la FDA son: 400 mg dos veces al día el primer día, seguido de 400 mg al día en dos dosis. Con una duración de 5 días de tratamiento u 800 mg el primer día, seguido de 400 mg al día como dosis única o dividida en dos dosis durante 4-7 días.<sup>15</sup>

Niños: hidroxycloroquina 7-8 mg/kg/dosis dos veces al día, el primer día, seguido de 7-8 mg/kg/día durante 7 días.<sup>14</sup>

## Efectos adversos

Está contraindicada en pacientes con retinopatía preexistente o hipersensibilidad. Algunos efectos comunes: cefalea, molestias gastrointestinales (diarrea, anorexia, náusea, dolor abdominal y vómito). Visión borrosa, prurito, exantema, hiperpigmentación, fotosensibilidad, vértigo, alteración en las pruebas de función renal, alteraciones motoras, prolongación de intervalos PR, QRS y QT, sobre todo en pacientes con factores de riesgo o que consuman otros medicamentos que prolongan el intervalo. Es un medicamento que puede indicarse de forma segura en pacientes embarazadas. Se excreta en la leche humana. Debe considerarse el riesgo-beneficio en estas pacientes.<sup>17</sup>

## Nombre comercial

Plaquenil de 400 mg distribuido por Sanofi; precio 900-1800 pesos.

## REFERENCIAS

- Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus* 1996; 1: S2–S3
- Wallace DJ, et al. Implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012.
- Rempenault C, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77: 98-103. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211836>.
- Ponticelli C, Moroni P. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opinion On Drug Safety* 2017; 16 (3): 411-19. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1269168>
- Schrezenmeier E, Dornier T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16: 155-66. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
- Fahimeh S, et al. The effect of hydroxychloroquine on glucose control and insulin resistance in the prediabetes condition. *Adv Biomed Res.* 2018; 6: 146. [10.4103/2277-9175.187401](https://doi.org/10.4103/2277-9175.187401)
- Kwiek JJ, et al. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry* 2004; 43: 4538-47. <https://doi.org/10.1021/bi035923w>
- Sun X, et al. Rheumatologists' view on the use of hydroxychloroquine to treat COVID-19. *Emerging Microbes & Infection.* 2020; 9;1, 831-832
- Singh AK, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (3): 241-46. [doi:10.1016/j.dsx.2020.03.011](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.011)
- Hashem AM, et al. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: a narrative review. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101735>
- Gautret P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Galeris J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (25): 2411-18. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2012410>

13. Mehra M, et al. Hydroxicloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
14. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine.
15. Sankar J, et al. COVID-19 in children: Clinical approach and management. *Indian J Peiatr*. 2020; 87 (6): 433-42. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03292-1>
16. EUA Hydroxychloroquine sulfate health care provider fact Sheet. Version: 4/27/2020 [Comunicación revocada]
17. Moroni G, Ponticelli C. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE): 2017; 16 (3): 411-19. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1269168>

## Inmunomoduladores en COVID-19

Gerardo Tiburcio López Pérez, María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

### ANTECEDENTES

Un recurso terapéutico prometedor son los inmunoestimulantes, que de forma directa o indirecta restauran la actividad inmunológica con lo que se consigue un efecto terapéutico benéfico. Se conocen con varias denominaciones: inmunoincrementadores, inmunorreguladores, inmunomodificadores e inmuno restauradores. Recientemente se les denomina con el término genérico de modificadores de la respuesta biológica. Actúan a través de varios mecanismos: estimulación de la quimiotaxis y fagocitosis, aumento de la actividad citotóxica de las células asesinas naturales (NK), en la proliferación linfocitaria y normalización de la relación CD4-CD8 y mediante la estimulación de la producción de citocinas. Su perfil de seguridad clínico es bueno. Existe un cuantioso número de ellos en el mercado: lisados bacterianos (OM-85BV), fracciones ribosomales y de membrana (D53), extractos de plantas (*Pelargonium sidoides*), productos sintéticos (glicofosfopeptical, pidotimod, isoprinosine) y factor de transferencia.

La gama de trastornos clínicos a los que se enfrenta un profesional médico en su práctica cotidiana y que va desde infecciones agudas o recurrentes, hasta trastornos alérgico-inmunológicos y que muy frecuentemente están expresados en un mismo sujeto, obligan a tener un conocimiento de los conceptos básicos de inmunología y de un panorama epidemiológico integral, que le permita la toma de decisiones certeras. Con base en la evidencia actual se sugiere que el clínico utilice a los inmunoestimulantes como elementos coadyuvantes en la terapéutica integral de la pandemia de COVID-19. Enseguida se describen dos de ellos que, por las evidencias demostradas en la bibliografía, pueden tener gran utilidad.

## Fundamento teórico para valorar la indicación de pidotimod a pacientes con COVID-19

Pidotimod es una molécula de dipéptido sintético (ácido 3-1-piroglutamil-1-tiazolidina-4 carboxílico) con actividad inmunomoduladora que afecta las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. El efecto clínico de pidotimod se ha analizado en varios estudios en los que se arrojan los siguientes resultados vs placebo: eficacia clínica y tolerabilidad en el tratamiento y profilaxis de las infecciones recurrentes en niños entre 2 y 14 años. Disminución de los días de fiebre, estancia hospitalaria e inasistencia a la escuela. Con una apreciación de mejoría de los padres de 87.5 vs 17.5% del grupo placebo.

Los estudios en diferentes áreas han demostrado las ventajas de pidotimod en hepatitis C, infección genital por VPH, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome nefrótico e individuos inmunodeprimidos como niños y ancianos. El estímulo de las células inmunitarias que actúan en la inmunidad adaptativa e innata da lugar a mejores condiciones clínicas de los pacientes.<sup>1</sup>

### Efecto en la inmunidad innata

El reconocimiento de los patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) a través de receptores tipo Toll (TLR) da como resultado la activación del NF- $\kappa$ B, que controla la transcripción del ADN en respuesta a estímulos variables, incluidas las infecciones virales y bacterianas. La activación de NF- $\kappa$ B conduce a la internalización y fagocitosis de los patógenos unidos, como los virus. Regula, al alza, la expresión de HLA-DR y marcadores coestimuladores de superficie CD83 y CD88.<sup>2-5</sup> Al propiciar la maduración de células dendríticas epiteliales permite la liberación de mediadores proinflamatorios: TNF- $\alpha$ , activación de linfocitos T vírgenes con proliferación y polarización hacia el fenotipo Th1. Además, mejora la actividad citotóxica de las células asesinas naturales (NK) y la fagocítica de los neutrófilos.<sup>6</sup>

### Efecto en la inmunidad adaptativa

Mejora de la secreción del IFN- $\gamma$  y otras citocinas Th1 como la IL-12 a través de la que Th1 media sus reacciones inflamatorias.<sup>7</sup> El aumento de las citocinas Th1 no solo mejora las capacidades del sistema inmune para combatir infecciones de tipo viral, sino que también tiene un papel protector en contra de la atopía. En las sucesivas investigaciones también se encontró que el pidotimod regula, a la baja, la expresión de CD30 en las células unidas a Th2.<sup>8</sup>

También se ha demostrado que favorece mayor producción de IgA secretora en la nasofaringe y saliva (sIgA) en niños con infecciones respiratorias por efecto directo sobre los linfocitos.<sup>9</sup> Esta propiedad es muy útil porque el inicio de la infección por coronavirus es en la faringe y en las glándulas salivales

## Infecciones virales

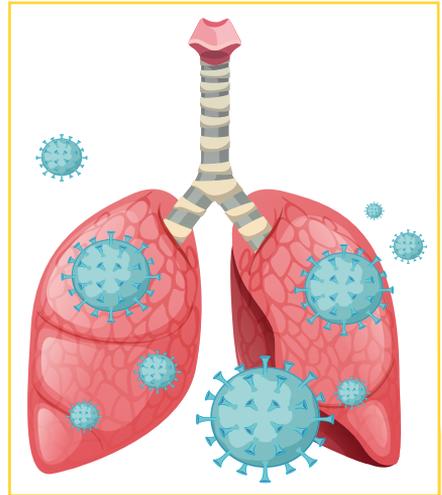
Las causas más comunes de las infecciones respiratorias son virales, sobre todo los rinovirus humanos, adenovirus, virus de parainfluenza, virus sincitial respiratorio, enterovirus, metaneumovirus humano y coronavirus, además de los virus de la influenza.<sup>10,11</sup> Los virus tienden a invadir directamente a la célula epitelial en la vía respiratoria, a través de diversos receptores, como la molécula de adhesión intercelular (ICAM -1 en HRV). Para tener acceso a las células humanas<sup>12</sup> estimula la producción de procitocinas inflamatorias: I-L8, IL-6, MCP-1 (una quimiocina que recluta monocitos) que conduce a la generación de respuesta inflamatoria, necrosis de células infectadas por el huésped,<sup>13,14</sup> disminución del aclaramiento ciliar y aumento de las secreciones mucosas que incrementan la gravedad de la enfermedad.<sup>15</sup>

El sistema inmunitario del huésped tiende a controlar las infecciones virales a través de la inducción de apoptosis de las células infectadas utilizando diferentes mecanismos que incluyen: aumento de la secreción de TNF- $\alpha$ , estimulación de las células NK naturales para secretar perforina y la estimulación de macrófagos y neutrófilos para producir especies reactivas de oxígeno que causan la oxidación de las proteínas, los lípidos y el ADN de la célula huésped infectada, lo que conduce a su muerte.<sup>16,17</sup> Pidotimod incrementa la expresión de una molécula que funciona como identificador de patrones moleculares asociados con patógenos TLR2, sin aumento en las concentraciones de ICAM o IL-8, por lo que juega un papel protector en la disminución de la susceptibilidad a la infección por HRV y otros virus generada por el daño mediado por neutrófilos en la superficie de las vías respiratorias.<sup>18</sup>

Además, es capaz de sobrerregular NLRP12, que es una molécula protectora contra la respuesta inflamatoria anormal inducida por virus.<sup>19</sup>

## Infecciones en la vía respiratoria inferior

En los cuadros neumónicos se observó que pidotimod también indujo la eficacia del sistema inmunitario al estimular algunas proteínas: lactoferrina, catepsina G y mieloperoxidasa, que se sabe que están dotadas de un potente antibacteriano; se asoció con una producción reducida de TNF- $\alpha$ , una citocina proinflamatoria cuya



**Los virus tienden a invadir directamente a la célula epitelial en la vía respiratoria, a través de diversos receptores, como la molécula de adhesión intercelular.**

producción excesiva se conoce como factor pronóstico negativo en la neumonía adquirida en la comunidad. Por último, el hallazgo de que pidotimod aumentó la expresión de CD80 y CD86 en células dendríticas, que confirma su papel en desencadenar la respuesta de inmunidad adaptativa<sup>20</sup> y aumento de la secreción de TNF $\alpha$  e IL-12. Se descubrió que también determina una mejora, a largo plazo, de la actividad del sistema inmune, regulando al alza la expresión de genes CCL3, CXCL1, CXCL2, IL-18, IL-1b, IL-6, IL-8, NF $\kappa$ B1 y NLRP3 implicados en la inflamación y quimiotaxis, además de genes que participan en la actividad antimicrobiana (AMPc, lactoferrina, catepsina G y mieloperoxidasa), con lo que se reduce el riesgo de recurrencias tempranas durante la neumonía adquirida en la comunidad.<sup>21</sup>

Al mismo tiempo disminuye, significativamente, la duración de la tos y la fiebre y mejora las concentraciones de inmunoglobulina sérica (IgG, IgA o IgM) y los subtipos de linfocitos T (CD3 +, CD4 +).

## Efectos secundarios

En términos generales es bien tolerado pero, por excepción, puede provocar diarrea en algunos pacientes. A dosis altas y con base en la experiencia con animales puede dar lugar a sedación, ataxia, disnea y cianosis.

## Dosificación

En la fase aguda de la infección pueden indicarse a niños menores de 12 años 400 mg cada 12 h durante 2 semanas y en adultos 800 mg cada 12 h, por el mismo tiempo. En fase preventiva o de mantenimiento se recomiendan 400 u 800 mg al día, tanto en niños menores, como mayores de 12 años, respectivamente, durante 2 meses.

## Interacciones medicamentosas

Solo se ha observado interferencia en su biodisponibilidad en 50% si hay alimento, por lo que debe espaciarse su administración a 2 horas antes, o después de los mismos.

## Fundamento teórico para valorar la indicación de isoprinosine a pacientes con COVID-19

La inosina pranobex es un compuesto sintético, formado a partir del p-acetamido sal de benzoato de N-N dimetilamino-2-propanol e inosina, en una relación molar 3:1. Es un medicamento antiviral, inmunomodulador, que se autorizó en 1971 en varios países para tratamiento de infecciones virales. Estimula una respuesta inmune inespecífica, independiente del antígeno viral específico responsable de la enfermedad similar a la gripe. En estudios clínicos se ha demostrado que la inosina pranobex:

1. Induce una respuesta de células T auxiliares tipo 1 en células activadas por antígeno o mitógeno. Esta respuesta inicia la maduración y diferenciación de linfocitos T y potencia las respuestas linfoproliferativas inducidas.
2. Modula la citotoxicidad de los linfocitos T y las células asesinas naturales y las funciones de las células supresoras de CD8+ y CD4+ y aumenta la cantidad de inmunoglobulina G y de marcadores de superficie del complemento.
3. Aumenta la producción de citocinas, IL-1 y la producción de IL-2 e in vitro regula al alza la expresión del receptor de IL-2.<sup>22</sup>

En resumen: tiene efectos clínicos benéficos en varias enfermedades e infecciones, incluidas las infecciones mucocutáneas por herpes simple, esclerosis subaguda, panencefalitis, verrugas genitales, influenza, herpes zoster y hepatitis viral tipo B. Inosina pranobex puede ser un tratamiento valioso e innovador en una serie de enfermedades e infecciones para las que, hasta ahora, no existe una terapia satisfactoria.<sup>23</sup>

### Efecto en los linfocitos

La isoprinosina (Inosine pranobex) induce la diferenciación de células T a través de un factor liberador de un sistema celular no tímido.<sup>24</sup> Aumenta la cantidad total de linfocitos T CD4 y CD8, pero no son efectivos en la prevención de infecciones respiratorias en niños.<sup>25</sup>

### Efecto en la función de monocitos y macrófagos

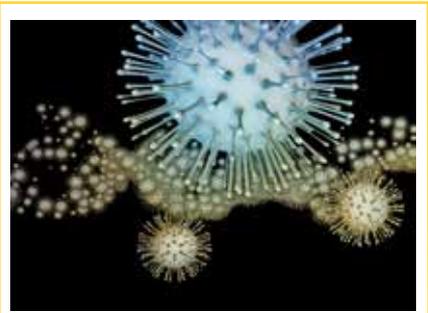
Se ha demostrado que estimula varios índices de actividad metabólica de macrófagos y monocitos y quimiotaxis de monocitos inducida por concaivalina A en las células de pacientes con cáncer; la incubación con inosina pranobex in vitro estimuló la producción de interleucina-1 (factor activador de linfocitos) en monocitos humanos y macrófagos alveolares humanos, y aumentó las concentraciones de enzimas lisosomales en este último.<sup>26</sup>

### Efecto en la función de la célula asesina natural (NK)

En varios estudios se ha demostrado que aumenta la actividad de las células NK.<sup>27</sup>

### Efecto en neutrófilos

Está demostrado que mejora o restaura a concentraciones normales la quimiotaxis deteriorada y la fagocitosis de neutrófilos de pacientes con enfermedad de Hodgkin o hepatitis viral aguda tipo B.<sup>28</sup>



**La isoprinosina es capaz de inhibir el crecimiento de los virus de ADN y ARN y potenciar la respuesta inmunológica mediada por las células.**

El tratamiento con isoprinosine, indicado a sujetos mayores de 64 años con disminución de la actividad inmunológica, demostró que la proliferación de linfocitos inducida por ConA se restableció en 50 de los 55 (90.0%), la actividad de NK en 35 de los 41 (85.3%), con la quimiotaxis de neutrófilos 44 de los 52 (84.6%) y con la producción de IL-2 se reestableció en 25 de los 35 (71.4%) y alcanzó concentraciones normales o casi normales; esto indica que actuó como un potenciador inmune en estos ensayos in vitro.<sup>29</sup>

## Otros efectos inmunológicos

En suero humano in vitro activa el sistema de complemento por vía alterna e inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno.<sup>28</sup>

## Actividad antiviral

La actividad antiviral que ha demostrado in vivo en varios modelos animales de infección ha sido en forma experimental contra influenza y citomegalovirus, aunque se considera que fue en forma secundaria a su inmunopotenciación. En la actividad antiviral in vitro inhibe la replicación de varios ARN y virus de ADN, incluidos: herpes simple, citomegalovirus, adenovirus, vaccinia, poliovirus, influenza tipos A y B, rinovirus, ECHO, rabia, encefalomiocarditis y virus de la encefalitis equina del Este.<sup>30</sup>

Los estudios preclínicos han demostrado que la isoprinosina puede inhibir el crecimiento de los virus de ADN y ARN, y potenciar, in vitro e in vivo, la respuesta inmune mediada por células. Los estudios clínicos con infección por rinovirus, herpes virus y virus de la influenza en el hombre han demostrado que el tratamiento con isoprinosina reduce los síntomas clínicos y mejora ciertas respuestas inmunes mediadas *versus* los controles tratados con placebo.<sup>31</sup>

El mecanismo de acción antiviral resulta de una mejora de las respuestas inmunes del huésped debido al fármaco que no estimula por sí solo linfocitos en reposo, pero aumenta sus procesos cuando han sido desencadenados por mitógenos o antígenos virales. La acción en los linfocitos es por aumento de la síntesis de ARN ribosomal y de proteínas. Además, se ha demostrado que el fármaco mejora la síntesis de ARN y la actividad enzimática en embriones de ratas y ratones infectados y no infectados con virus. Mientras se estimula la síntesis de ARN de la célula huésped, la síntesis de ARN viral disminuye y es por modificación estérica lo que brinda una ventaja al ARN celular sobre ARN viral. La consecuencia sería una lectura incorrecta o no lectora de ARN viral, con transcripción incorrecta del código genético viral.<sup>28</sup>

Se ha observado incremento del interferón en sujetos animales de estudio.<sup>32</sup>

Su acción inmunoestimuladora es en la producción de citocinas que desencadenan eventos moleculares que conducen a la expresión alterada de la función inmune.<sup>28</sup>

## Infecciones por influenza y rinovirus

La dosis diaria de 4 g produjo mejoría clínica en la gravedad de la infección por rinovirus 21 *versus* placebo.<sup>21</sup>

En otro ensayo con infección por rinovirus e isoprinosine hubo una reducción en la duración de la eliminación del virus y menor cantidad de enfermos: 14 de 20 del grupo placebo.<sup>33</sup>

Los linfocitos obtenidos de ratones inmunizados con virus de influenza y tratados con isoprinosine confieren resistencia contra la infección. En un sistema de transferencia celular adoptivo, el tratamiento de los donantes de células T potenciaba la producción de anticuerpos cuando se usaba un vehículo no inmunosupresor (albúmina sérica humana). Cuando se utilizó un portador e inmunosuprimido por virus de influenza, el tratamiento con isoprinosine de donantes de células B o de células T aumentó la producción de anticuerpos.<sup>26</sup>

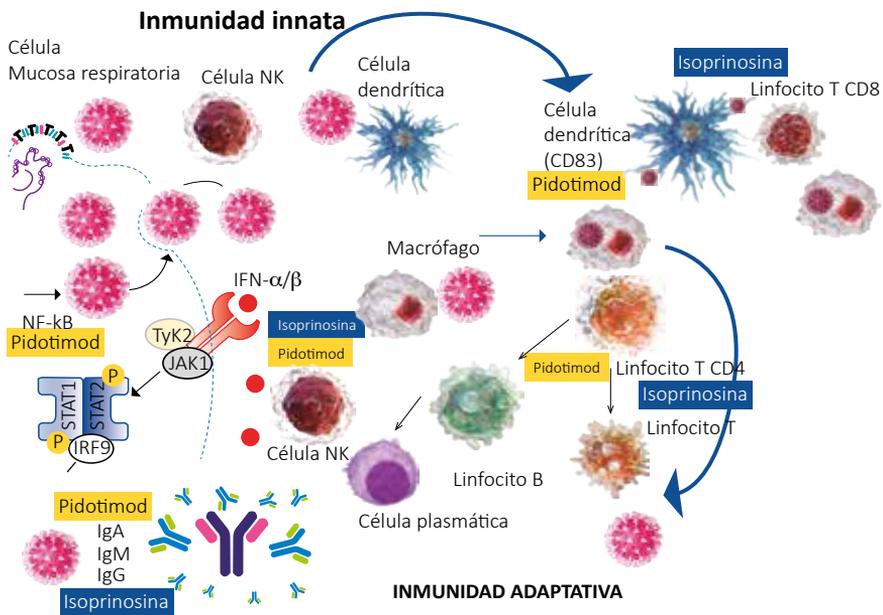
## Efectos secundarios

Estudios de tolerancia efectuados en individuos sanos y en pacientes han demostrado de manera uniforme que la inosina pranobex no tiene efectos secundarios graves. La administración continua de medicamento durante incluso 7 años, en dosis que varían de 1 a 8 g al día, ha producido solo ocasionalmente náuseas transitorias. Esta náusea se ha asociado con la gran cantidad de tabletas ingeridas. Además, se ha reportado un aumento transitorio en suero y orina de ácido úrico. Esto debido a la degradación de la inosina a ácido úrico como ocurre en el metabolismo de la purina natural. Este aumento en la concentración sérica de ácido úrico es mayor en pacientes masculinos que en mujeres.<sup>28</sup>

## Dosis y administración

La dosis oral de inosina pranobex recomendada para adultos es de 4 g (2 tabletas de 500 mg 4 veces al día). Debe tenerse precaución al tratar pacientes con gota, urolitiasis o disfunción renal debido a los ligeros aumentos transitorios de concentración de ácido que puede producir el medicamento. En estos pacientes se recomienda el monitoreo de las concentraciones séricas de ácido úrico.<sup>28</sup>

En la **Figura 1** se ubican los principales sitios en los que isoprinosine y pidotimod pudieran actuar durante la infección por SARS-CoV-2.



**Figura 1.** Los principales mecanismos de acción del pidotimod e isoprinosina, en ambos niveles de inmunidad innata y adaptativa y posible acción sobre la infección por SARS-CoV-2.

## REFERENCIAS

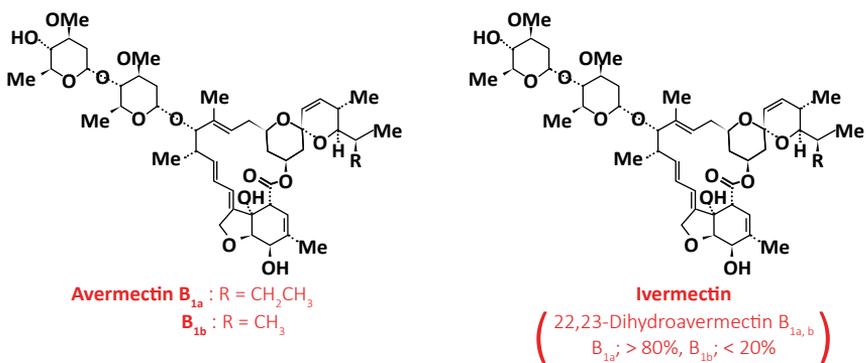
1. Ferrario BE, et al. Pidotimod: the state of art. *Clin Mol Allergy*. 2015; 13: 8. <https://doi.org/10.1186/s12948-015-0012-1>
2. Akira S, et al. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*. 2001; 2: 675-80. <https://doi.org/10.1038/90609>
3. Akira S, et al. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4: 499-511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
4. Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene*. 2006; 25: 6680-4. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209954>
5. Brasier AR. The NF-kappaB regulatory network. *Cardiovasc Toxicol*. 2006;6: 111-30. <https://doi.org/10.1385/CT:6:2:111>
6. Pugliese A, et al. Evaluation of the effect of pidotimod on the in vitro production of interferons. *Int J Immunother*. 1995; 11: 71-6.
7. Zhou Y, Dai Y. Comparison of effects of Pidotimod and spleen aminopeptide on clinical symptoms and Th1/Th2 cytokines in children with RRI. *Chin J Bioch Pharm*. 2012; 33: 64-9.
8. Gourgiotis D, et al. Immune modulator pidotimod decreases the in vitro expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatic and normal children. *J Asthma*. 2004; 41: 285-7. <https://doi.org/10.1081/JAS-120026085>
9. Lokshina EE, et al. Pidotimod in treatment of children with acute respiratory infection with concomitant recurrent obstructive syndrome. *Curr Paediatr*. 2011; 10: 34-41.
10. Lozano R, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095-128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
11. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003; 361: 51-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12162-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12162-9)

12. Othumpangat S, et al. Nerve growth factor modulates human rhinovirus infection in airway epithelial cells by controlling ICAM-1 expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012; 302: 1057-66. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00365.2011>
13. De Jong MD, et al. Fatal outcome of human influenza a (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med.* 2006; 12: 1203-7. <https://doi.org/10.1038/nm1477>
14. Kobasa D, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature.* 2007; 445: 319-23. <https://doi.org/10.1038/nature05495>
15. Smith AM, McCullers JA. Secondary bacterial infections in influenza virus infection pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014; 385: 327-56.
16. Topham NJ, Hewitt EW. Natural killer cell cytotoxicity: how do they pull the trigger? *Immunology.* 2009; 128: 7-15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03123.x>
17. Kash JC, Taubenberger JK. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol.* 2015; 185: 1528-36. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.08.030>
18. Carta S, et al. Modulation of airway epithelial cell functions by Pidotimod: NF-kB cytoplasmic expression and its nuclear translocation are associated with an increased TLR-2 expression. *Ital J Pediatr.* 2013; 39: 29. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-29>
19. Fogli M, et al. The immunomodulatory molecule pidotimod induces the expression of the NOD-like receptor NLRP12 and attenuates TLR-induced inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014; 28: 753-66.
20. Esposito S, et al. Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia. *J Transl Med.* 2015; 13: 288. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0649-z>
21. Trabattoni D, et al. Immunomodulatory effects of pidotimod in adults with community acquired pneumonia undergoing standard antibiotic therapy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017; 44: 24-9. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.03.005>
22. Isoprinosine for COVID 19 Treatment. MaHTAS COVID-19 rapid evidence updates 3 april 2020.
23. Richards C, et al. Inosine Pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy. *Drugs* 1986; 32: 384-424.
24. Renoux G, et al. Differentiation and Regulation of Lymphocyte Populations: Evidence for Immunopotentiator-Induced T Cell Recruitment. *J Immunopharm* 1979; 1: 415-22.
25. Litzman J, et al. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur J Ped* 1999; 158: 32-37.
26. Ohnishi H, et al. Mechanism of host defense suppression induced by viral infection: Mode of action of inosiplex as an antiviral agent. *Infection and Immunity* 1982; 38: 243-50.
27. Hersey P, et al. Effect of isoprinosine on natural killer cell activity of blood mononuclear cells in vitro and in vivo International. *J Immunopharm.* 1984; 6: 315-20.
28. Deborah M, et al. Inosine Pranobex a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1986; 32: 383-424.
29. Tsang K, et al. In vitro restoration of immune responses in aging humans by isoprinosine. *Int J Immunopharm* 1985; 7: 199-206.
30. Muldoon R, et al. Effect of isoprinosine against influenza and some other viruses causing respiratory diseases. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 2; 224-28.
31. Simon LN, Glasky AJ. Isoprinosine: an overview. *Cancer Treatment Reports* 1978; 62 (11): 1963-69.
32. Ohnishi H, et al. The immunomodulatory action of Inosiplex in relation to its effects in experimental viral infections. *Intern J Immunopharm.* 1983; 5: 3181-196.
33. Waldman R, et al. Therapeutic efficacy of Inosiplex (Isoprinosine®) In Rhinovirus Infection. *Ann N York Acad Sciences.* 1977; 153-60



## ANTECEDENTES

La ivermectina es un derivado semisintético de la avermectina, lactona producida por *Streptomyces avermitilis*. Es muy eficaz contra las microfilarias del *Onchocerca volvulus* y reduce la cantidad de microfilarias sin los efectos tóxicos de la dietilcarbamaína. También es activa contra la filarisis linfática. Una dosis única elimina rápidamente las microfilarias de la piel y gradualmente las que se encuentran en la córnea y en la cámara anterior del ojo. Tiene poco efecto en los gusanos adultos pero suprime la liberación de microfilarias por numerosos ciclos, acción que valida su actividad prolongada.<sup>1,2</sup> **Figura 1**



**Figura 1.** Diagramas moleculares de avermectina y el derivado dihidro, ivermectina. (Crump 2011)

La descubrió Omura (1975), a partir de las avermectinas aisladas por fermentación de *Streptomyces avermitilis*, la ivermectina se une selectivamente a los canales de cloro regulados por glutamato de las células nerviosas y musculares de los in-

vertebrados, aumenta su permeabilidad y provoca parálisis y muerte. Es activa frente a nematodos intestinales: *Ascaris* y *trichuris* y tisulares: *Gnathostomas*, larva *migrans* cutánea. Contra las formas intestinales de *Strongyloides stercoralis* es el tratamiento de elección al igual que en las forma inmaduras de *Oncocerca volvulus* (fase de microfilaremia tisular) y en filarias linfáticas. Es eficaz también frente a sarna y piojos.<sup>3</sup>

Este endo-ecto-parasiticida de amplio espectro ha exhibido potentes efectos antivirales contra varios virus del ácido ribonucleico (ARN), como el virus Zika, el de la gripe A, el de la encefalitis equina venezolana, el virus del Nilo Occidental, el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino, virus de la enfermedad de Newcastle, virus chikungunya, virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1), virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, virus de la encefalitis japonesa y virus de la encefalitis transmitida por garrapatas.<sup>4</sup>

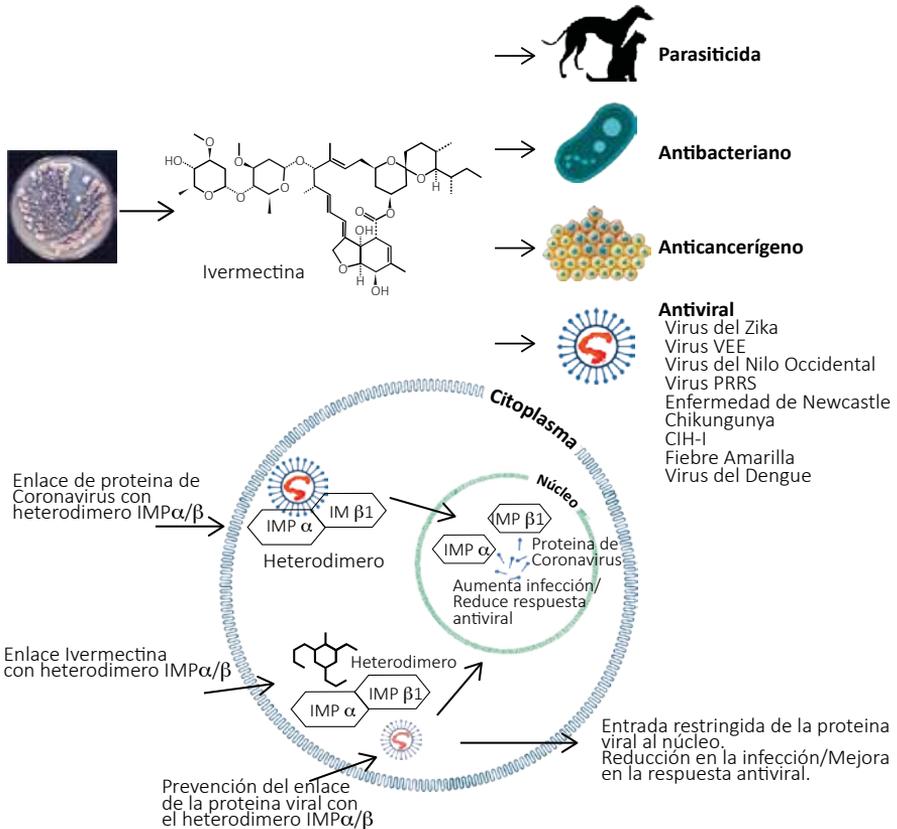
Se han llevado a cabo estudios en modelos in vivo solo contra el virus del Nilo Occidental y el virus de la enfermedad de Newcastle.<sup>5,6</sup>



**El tratamiento con ivermectina resultó en la pérdida efectiva de todo el material viral, en tan solo 48 h.**

El potencial antiviral de amplio espectro de la ivermectina contra varios virus de ARN se debe a su capacidad para inhibir, específicamente, el transporte nuclear mediado por  $\alpha/\beta$  de importina que, a su vez, bloquea el tráfico nuclear de proteínas virales.<sup>7</sup> Varios virus de ARN dependen de Imp $\alpha$ - $\beta$ 1 durante el proceso de infección. Esto evita que las proteínas virales entren en el núcleo, lo que reduce la inhibición de las respuestas antivirales y conduce a una respuesta antiviral eficiente.<sup>8,9</sup> **Figura 2**

Caly y su grupo<sup>10</sup> probaron la actividad antiviral de la ivermectina hacia el SARS-CoV-2, infectando las células Vero-hSLAM con el aislado SARS-CoV-2 Australia-VIC01-2020 a un MOI de 0.1 durante 2 h, seguido de la adición de 5  $\mu$ M de ivermectina. El sobrenadante y los sedimentos celulares se recogieron en los días 0-3 y se analizaron por RT-PCR para la replicación del ARN del SARS-CoV-2. A las 24 h hubo una reducción de 93% en el ARN viral encontrado en el sobrenadante de las muestras tratadas con ivermectina. A las 48 h este efecto aumentó a una reducción de  $\sim$  5000 veces del ARN, lo que indica que el tratamiento con ivermectina resultó en la pérdida efectiva de todo el material viral en 48 h. No se observó toxicidad derivada de la ivermectina en ninguno de los puntos de tiempo analizados, ni en los pocillos de muestra ni en muestras de fármaco analizadas en paralelo.



**Figura 2.** Posibles modos de acción antiviral de la ivermectina. Sharun 2020 [9]

Tan pronto como se publicaron los hallazgos in vitro, Schmith y colaboradores<sup>11</sup> reportaron que la reutilización de medicamentos para tratar pacientes con COVID-19 es una estrategia ideal, aunque solo es factible si la seguridad del producto se establece en las concentraciones de dosis eficaces. Por lo tanto, los experimentos in vitro de medicamentos reutilizados deben efectuarse a concentraciones clínicamente relevantes.

Patel y colaboradores<sup>12</sup> llevaron a cabo un estudio observacional de casos y controles cuyo objetivo principal fue: evaluar la asociación de la administración de ivermectina con la supervivencia en COVID-19. La cohorte (que incluyó 704 pacientes tratados con ivermectina y 704 controles) se obtuvo de 169 hospitales en 3 continentes con enfermedad COVID-19. Los pacientes se emparejaron por edad, sexo, raza u origen étnico, comorbilidades y un puntaje de gravedad de la enfermedad (qSOFA). De quienes requirieron ventilación mecánica, menos pacientes murieron en el grupo de ivermectina (7.3 vs 21.3%) y las tasas de mortalidad general fueron más bajas con este fármaco (1.4 vs 8.5%; HR 0.20; IC95%: 0.11-0.37,  $p < 0.0001$ ).

## Nuevo esquema de tratamiento con ivermectina para COVID-19

<b>N D</b>	FRASCO 6 mg por mL (1 gota = 200 mcg)	<b>TABLETAS</b> de 6 mg (Dosis para adultos con más de 80 kg)
<b>LEVE</b>	1 gota x kg. Dosis	2 tab. Dosis única. <i>(para pac. hasta 80 kg) Si pesa más de 80 Kg. dar 3 tab.</i>
<b>MODERADO</b>	1 gota x kg 1 vez al día por 2 días.	2 tabletas al día durante 2 días. <i>(hasta 80 kg) Si pesa más de 80 kg 3 tabletas al día</i>
<b>SEVERO y CRÍTICO</b>	Primer día: 2 gotas por kg (dosis inicial). Segundo día 1 gota por kg Tercer día: sin tratamiento con Ivermectina. Cuarto día: si aún persisten síntomas o signos de enfermedad pulmonar agregar una o dos dosis. Séptimo día: si aún persisten síntomas o signos de enfermedad pulmonar agregar una o dos dosis más.  Evaluar el tratamiento hasta la desaparición de los síntomas o cuando no ha habido mejoría.	Primer día: 4 tabletas (dosis inicial) Segundo día: 2 tabletas (hasta 80 kg) Tercer día: sin tratamiento  Cuarto día: ante la persistencia de signos y síntomas pulmonares agregar 1 o dos dosis Séptimo día: si persiste los signos y síntomas de enfermedad pulmonar agregar 1 o 2 dosis más  <i>Si el paciente pesa más de 80 kg a partir del segundo día administrar 3 tabletas, en vez de 2.</i>
No tomarlo junto con jugos (reduce su efecto), mejor solo y después de un vaso de agua. No tomarlo junto con alimentos sino al menos 2 horas distante de ellos (antes y después). En caso de antecedente de gastritis, malestar gástrico, náuseas o de algún motivo de mayor intolerancia oral, dar la dosis fraccionada en 2 partes con una diferencia de 3 horas, esto para reducir los efectos secundarios (con más frecuencia gastro-intestinales) que pudiera ocasionar.		

Chang 2020<sup>13</sup>

Con base en los estudios y experiencias mencionadas, un grupo de médicos egresados de la Promoción 83 de la Facultad de Medicina de San Fernando de la UNMSM, en Lima Perú, revisaron la seguridad de la ivermectina. Reportaron muy pocos y leves efectos adversos: malestar o dolor estomacal, mareos, náuseas, visión borrosa, diarrea y disminución del apetito. Se procedió, entonces, a elaborar un primer esquema de tratamiento con ivermectina para COVID-19.<sup>13</sup>

El desarrollo de un antiviral eficaz contra SARS-CoV-2, si se administra a los pacientes en una etapa temprana de la infección, podría ayudar a limitar la carga viral, prevenir la evolución grave de la enfermedad y limitar la transmisión persona-persona. Las pruebas de evaluación comparativa de la ivermectina contra otros antivirales potenciales para el SARS-CoV-2, con mecanismos de acción alternativos, serán importantes tan pronto como sea posible. Este breve informe plantea la posibilidad de que la ivermectina pueda ser un antiviral útil para limitar el SARS-CoV-2, como lo hace en otros procesos infecciones virales.

## REFERENCIAS

1. Crump A, et al. Ivermectin, 'wonder drug' from Japan: the human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011; 87 (2): 13-28. doi:10.2183/pjab.87.13
2. Omura S. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 31 (2): 91-98. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.08.023
3. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Revista en línea. Febrero 2020. <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ivermectina>
4. Sharun K, et al. Ivermectina, un nuevo candidato terapéutico contra el SARS-CoV-2 / COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020; 19 (1): 23. doi: 10.1186 / s12941-020-00368-w
5. Nguyen C, et al. Ivermectin for the control of west nile virus transmission. *New Horizons Transl Med.* 2015; 2 (4): 127. <https://doi.org/10.1016/j.nhtm.2015.07.043>
6. Azeem S, et al. Evaluation of cytotoxicity and antiviral activity of ivermectin against Newcastle disease virus. *Pak J Pharm Sci.* 2015; 28 (2): 597-602.
7. Yang SNY, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin  $\alpha/\beta 1$  heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177:104760 doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760
8. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020; 1-4. doi:10.1007/s00210-020-01902-5.
9. Sharun K, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020; 19 (1): 23. doi:10.1186/s12941-020-00368
10. Caly L, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178: 104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
11. Schmith VD, et al. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 10: 1002/cpt.1889. doi:10.1002/cpt.1889
12. Patel A. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness (April 19, 2020). <https://ssrn.com/abstract=3580524>
13. Chang AG. Inclusión de la ivermectina en la primera línea de acción terapéutica para covid-19. [Revista en línea]. 2 mayo del 2020. Consultado el 9 de junio del 2020: Disponible en: <https://megalabs.global/wp-content/uploads/2020/05/ivermectina-como-primer-accio%cc%81n-terape%cc%81utica-para-covid-19-02.05.20e-Gustavo-Aguirre-Chang.pdf>



## ANTECEDENTES

Mientras no se disponga de una vacuna efectiva y segura, o de un tratamiento adecuado, las medidas de prevención son lo más importante para evitar la infección por COVID-19.<sup>1</sup> El sistema inmunológico saludable es lo más importantes en la prevención de enfermedades. Existen múltiples vitaminas, minerales y oligoelementos esenciales para el funcionamiento normal del sistema inmunológico. La nutrición es un factor decisivo en la modulación de la homeostasis inmunitaria.

- Una nutrición equilibrada que pueda contribuir al mantenimiento de la inmunidad es esencial para prevenir y tratar procesos infecciosos virales.
- Gran parte de los micronutrientes tienen funciones pleiotrópicas en la función inmune. En cuanto a la inmunidad innata, las vitaminas y minerales, colectivamente, funcionan para apoyar el desarrollo y mantenimiento de las barreras físicas, producción y actividad de proteínas antimicrobianas, crecimiento, diferenciación y movilidad (quimiotaxis) de células innatas, actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, promoción y recuperación de la inflamación. También apoyan la inmunidad adaptativa mediante la diferenciación y proliferación linfocitaria, producción de citocinas, de anticuerpos y generación de células de memoria.
- La inflamación es un componente básico de la respuesta inmunitaria causada por una variedad de mediadores proinflamatorios producidos por diferentes tipos de células que resulta en una afluencia de líquido, células inmunitarias y otros mediadores encargados de eliminar la infección. Debido a la activación de mecanismos específicos de retroalimentación negativa, la inflamación suele desaparecer rápidamente al final de la respuesta inmunitaria. Los ácidos grasos omega 3, ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), que se encuentran en el sitio de

la inflamación, por medio de las enzimas se convierten en mediadores especializados pro-resolutivos (resolvinas, protectinas y maresinas). Junto con otras sustancias funcionan juntas para deshacer la inflamación y apoyar la recuperación de los tejidos, incluido el respiratorio. Esta función adquiere mayor importancia en el contexto de COVID-19: se manifiesta como inflamación incontrolada (tormenta de citocinas) unida al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.<sup>2</sup>

En la composición bioquímica del ser humano hay muchos elementos de la tabla periódica, sobre todo: carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, cloro, fósforo y azufre, que representan casi 98.1% del peso total, mientras que el 1.9% restante lo constituyen dos grupos de elementos: minerales y oligoelementos (elementos traza). La diferencia entre uno y otro depende de su función y de las necesidades dietéticas diarias o, bien, de su concentración en el suero o plasma.

- Los minerales son los elementos que el ser humano requiere en cantidades mayores de 100 mg al día y se encuentran en concentraciones mayores de 100 mcg por mL en suero o plasma. El requerimiento de oligoelementos es de menos de 100 mg al día y sus concentraciones en suero o plasma son menores de 100 mcg/dL.
- Se denominan ultraoligoelementos los que se requieren en microgramos al día o que se encuentran en menos de 0.01 mcg/g.

Según esta clasificación, los minerales son: calcio, potasio, magnesio y sodio y representan, prácticamente, la totalidad de 1.9% restante del peso del cuerpo. Los oligoelementos suponen concentraciones menores de 0.01% del peso corporal. Pertenecen a este grupo: hierro, cobre, yodo y zinc. Los ultraoligoelementos tienen un contenido menor de 10 mg de peso corporal. A este grupo corresponden: aluminio, selenio, cromo, manganeso, litio, níquel, molibdeno, cadmio, plomo, cobalto, silicio y vanadio.

- Los oligoelementos son nutrientes esenciales, requeridos en mínimas cantidades para apoyar el crecimiento, desarrollo y función óptima del organismo. Según su importancia biológica se dividen en:
  - Esenciales para los animales superiores.
  - Posibles esenciales.
  - No esenciales o contaminantes.
  - Tóxicos para los seres vivos.

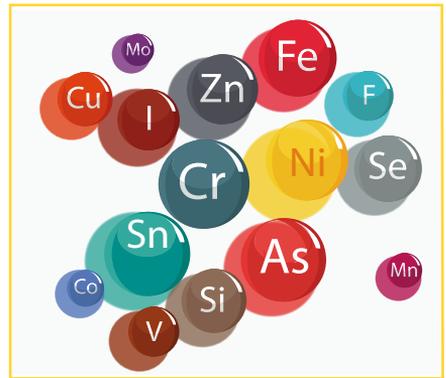
Los expertos de la Organización Mundial de la Salud, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y el Organismo Internacional de Energía Atómica (IAEA), consideran que un elemento es esencial para un organismo cuando la disminución de su ingreso, por debajo de cierto límite determina, consistentemente, el menoscabo de una función fisiológica importante, o cuando el elemento es una parte que integra una estructura orgánica (como una enzima) y desempeña una función vital.

Los oligoelementos tienen varias funciones y pueden clasificarse en dos grupos:

- Actividad catalítica.
- Configuración y regulación de múltiples estructuras: hormonas, enzimas, y membranas biológicas.

Debido a esto, su déficit o exceso causa síntomas generales, inespecíficos y sistémicos.

La principal fuente de oligoelementos es el ambiente (dieta, aire, agua), aunque su mayor o menor concentración en el organismo depende, fundamentalmente, de sus características fisicoquímicas. Los que en la actualidad se consideran esenciales para el ser humano son: cromo, cobre, cobalto, flúor, yodo, hierro, manganeso, molibdeno, selenio, vanadio, zinc, níquel, silicio, arsénico, y estaño. Otros elementos que se consideran en esta categoría son: bario, boro, bromo y estroncio. Algunos oligoelementos que no cumplen los criterios señalados se encuentran en los tejidos vivos, en concentraciones variables: aluminio, antimonio, germanio, rubidio, plata, oro, plomo, bismuto, titanio, circonio y otros. Estos elementos se adquieren como contaminantes ambientales y reflejan el contacto del organismo con su ambiente.



**Mantener el equilibrio de oligoelementos es decisivo para prevenir trastornos por deficiencia o por exceso (toxicidad).**

## Magnesio

El magnesio es el segundo catión intracelular más abundante del cuerpo, después del potasio. El cuerpo contiene aproximadamente 20-28 g de magnesio (60% en los huesos, 26% en los músculos y el resto en los líquidos corporales y tejidos blandos). Alrededor de la mitad del magnesio del plasma se encuentra libre, un tercio unido a la albúmina y el resto forma complejos con nitrato, fosfato u otros aniones.<sup>8</sup>

## Farmacodinamia

Inicio de acción por vía oral: 4 a 8 h. Su principal función es estabilizar la estructura del ATP en las reacciones enzimáticas dependientes del ATP. Es cofactor de más de 300 enzimas que participan en el metabolismo del alimento y en la síntesis de muchos productos metabólicos (síntesis de ácidos grasos y proteínas, fosforilación de la glucosa y reacciones de la transcetolasa). Es importante, también, para la formación del AMPc. Participa, además, en la transmisión y actividad neuromuscular como bloqueante fisiológico de los canales del calcio.

Tiene participación en la síntesis de proteínas, metaloenzimas, formación de 2,3- difosfoglicerato (2,3-DPG), en el metabolismo de la glucosa, contracción del músculo liso y componente óseo.

### ***Farmacocinética***

Se absorbe en todo el intestino delgado, sobre todo en el yeyuno, por mecanismos facilitados por el transportador y mediante difusión simple. Su absorción depende del estado del magnesio, cantidad en la dieta y composición de ésta. Una vez en las células, se une a las proteínas y a fosfatos ricos en energía.

Los riñones controlan el equilibrio del magnesio, sobre todo conservándolo en forma eficaz cuando la ingesta es baja.<sup>8</sup>

### ***Mecanismo de acción para COVID-19***

El magnesio tiene participación relevante en el control de la función inmunitaria al ejercer una marcada influencia en la síntesis de inmunoglobulinas, células inmunitarias de adherencia, citólisis dependiente de anticuerpos, enlaces linfocito-IgM, respuesta de macrófagos a las linfocinas, y adherencia entre células B y T cooperadoras.

Es cofactor de enzimas del metabolismo de ácidos nucleicos y estabiliza la estructura de ácidos nucleicos; tiene función en la replicación del ADN y su reparación, juega un papel en la unión de antígenos a los macrófagos, regula la activación de leucocitos y la apoptosis. Ayuda a la protección del ADN contra el estrés oxidativo y a altas concentraciones disminuye la producción de aniones superóxido.

### ***Estudios en adultos***

Si bien las investigaciones in vitro e in vivo sugieren que el magnesio puede jugar un papel en la respuesta inmunitaria contra las infecciones virales, en bibliografía no hay ensayos que demuestren efecto benéfico cuando se ingiere como complemento.

Si bien no se sugiere la ingesta de complementos con magnesio, sí debe encontrarse en la dieta completa que cumpla con los requerimientos. Las fuentes alimentarias de magnesio son: salmón, pollo, carne, vegetales verdes, leguminosas, nueces, semillas y granos enteros. El estrés físico o psicológico aumenta la necesidad de magnesio.

### ***Efectos adversos***

Diarrea; las concentraciones elevadas en suero (más de 3 mg/dL) pueden ocasionar depresión del sistema nervioso central, bloqueo de la transmisión neuromuscular periférica, rubor, somnolencia, hipotensión y dolor cólico abdominal.

**Nombre comercial y costo actual**

NC: Slow-Mag (contiene 64 mg de magnesio elemental); Mag-Deay (contiene 110 mg de magnesio elemental).

Magnesio (óxido de magnesio) 100 tabletas de 250 mg. Costo: \$122.00

**Fuentes alimenticias e ingesta**

Una dieta normal suele aportar cantidades adecuadas. Son buenas fuentes las semillas, frutos secos, legumbres, granos de cereal molidos, verduras de color verde oscuro y el tofu.

**Zinc****Farmacodinamia**

Actúa asociado más de 300 enzimas diferentes; en reacciones que suponen la síntesis o degradación de los principales metabolitos y ácidos nucleicos; tiene funciones estructurales importantes como componente de varias proteínas y actúa como señal intracelular en células neuronales; participa en la estabilización de la estructura de las proteínas y los ácidos nucleicos y en la integridad de organismos subcelulares; además, en procesos de transporte, función inmunitaria y expresión de información genética.

El zinc es abundante en el núcleo, donde estabiliza la estructura del ARN y del ADN, y es necesario para la actividad de las ARN polimerasas importantes en la división celular. También se encuentra en las proteínas de la cromatina que participa en la transcripción y la replicación.

Es el segundo oligoelemento más abundante en el organismo, después del hierro. La cantidad total almacenada en el cuerpo es de 1.4 a 2.4 g, y se distribuye de la siguiente manera: concentraciones plasmáticas 1%, intracelulares 99%. Por tejidos, el muscular contiene 50-60%, óseo 30%, tegumentario 8% y hepático 5%. Forma parte de más de 300 metaloenzimas, entre las que se incluyen: anhidrasa carbónica, fosfatasa alcalina, ARN y ADN polimerasa, transcriptasa inversa, ARNt sintetasa y del factor de alargamiento de cadenas proteínicas, timidina cinasas, carboxipeptidasa y alcohol deshidrogenasa. Es fundamental para el funcionamiento del sistema inmunitario, el crecimiento y desarrollo. También ayuda a mantener



el sentido del gusto y, por lo tanto, el apetito, y a facilitar la cicatrización de las heridas y para el desarrollo del feto.

### **Farmacocinética**

Su absorción tiene dos vías:

- 1) Mecanismo transportador saturable que actúa mejor con ingestas bajas de zinc.
- 2) Mecanismo pasivo que supone movimiento paracelular cuando la ingesta de zinc y su concentración intraluminal son elevadas.

Su paso de entrada, a través del borde en cepillo, es seguida por su unión a la metalotioneína y otras proteínas dentro del citosol. La metalotioneína transporta el zinc para su paso de la célula a la sangre.

Su absorción depende de la cantidad en la dieta y de la existencia de sustancias que interfieren, como los fitatos.

El zinc que se absorbe se capta de la circulación portal, inicialmente por el hígado, pero la mayor parte se redistribuye a otros tejidos.

La insuficiencia pancreática y la enfermedad de Crohn interfieren con su absorción. El cobre y el cadmio compiten con la misma proteína transportadora y reducen, también, su absorción. La ingesta elevada de calcio reduce su absorción, lo mismo que el ácido fólico y la fibra de la dieta.

Su absorción puede favorecerse por la glucosa o la lactosa y por las proteínas de la soja y por el vino de mesa.

Su transporte en la sangre es a través de albúmina, por lo que su cantidad también depende de la biodisponibilidad de ésta; otra parte es transportada por la transferrina y por la alfa 2 macroglobulina.

La mayor parte del zinc en la sangre se encuentra en los eritrocitos y los leucocitos y es metabólicamente activo.

Su concentración plasmática disminuye en 50% en la fase aguda de respuesta a una lesión, quizá debido al secuestro de zinc por el hígado. La excreción es casi total por las heces.<sup>8</sup>

### **Mecanismo de acción para COVID-19**

El zinc es un elemento traza elemental que juega un papel importante en el crecimiento, desarrollo y mantenimiento de la función inmunitaria. La deficiencia de zinc se ha asociado con aumento de la susceptibilidad a enfermedades infecciosas,

incluidas las virales. Hay estudios que demuestran que las concentraciones de zinc de un individuo son un factor crítico que puede influir en la inmunidad contra infecciones virales, en las que las poblaciones con deficiencia tienen un riesgo mayor de adquirir infecciones como VIH o virus de la hepatitis C.

El zinc participa en el proceso de desarrollo y en la función normal de los neutrófilos y las células NK. Influye, también, en ciertas funciones de los linfocitos T: activación, producción de citocinas Th1, desarrollo de linfocitos B y producción de anticuerpos IgG. Influye en la actividad de macrófagos, es regulador de la apoptosis de linfocitos y modulador del estrés oxidativo que se genera durante la respuesta inflamatoria.

### **Estudios en adultos**

Los complementos con altas dosis de zinc han mostrado mejoría inmunitaria en pacientes con torque teno virus (un virus de pequeño tamaño de ADN de cadena sencilla, desnudo y capsulado perteneciente a la familia *Anelloviridae*).

### **Estudios en niños**

Existe relación entre talla baja y bajas concentraciones de zinc en el cabello y asociación con la resistencia a la infección. Los niños con deficiencia grave de zinc tienen un aumento del riesgo de diarreas e infecciones respiratorias.

El estado adecuado de zinc es relevante no solo en el crecimiento y promoción de la salud, sino también en la prevención de enfermedades. En niños con neumonía se observa mejoría clínica en la frecuencia respiratoria y en la saturación de oxígeno cuando se administra zinc complementario, lo mismo que incremento de las concentraciones de interferón gamma y de interleucina 2. La dosis diaria recomendada es de 5 mg de zinc elemental al día para recién nacidos y lactantes de un año; 10 mg para los de 1 a 10 años; 15 mg para los mayores de 11 años y adultos.

### **Fuentes alimenticias e ingesta**

Casi 80% de la ingesta diaria proviene de la carne, pescado, carne de ave, cereales para el desayuno enriquecidos, leche y productos lácteos. También se encuentra en el ostión, otros mariscos, hígado, cereales de grano entero, alubias secas, frutos secos y productos de soja.

El contenido en zinc de la dieta típica de los adultos de países occidentales varía entre 10-15 mg al día.



## **Efectos adversos**

Hipotensión, taquicardia, hipotermia, náusea, vómito, neutropenia y leucopenia, edema pulmonar, diaforesis profusa.

## **Nombre comercial y costo**

Zinc (OptiZinc) 90 cápsulas de 50 mg. Costo: 180 pesos.

## **Selenio**

### **Farmacodinamia**

El selenio es otro elemento traza con amplio rango de efectos pleiotróficos: desde antioxidantes a propiedades antiinflamatorias.

Las bajas concentraciones de selenio se asocian con incremento del riesgo de mortalidad, pobre función inmunitaria y disminución cognitiva. Las altas concentraciones de selenio o se asocian con efectos antivirales.

Su administración en complementos incrementa las concentraciones plasmáticas de selenio y la actividad de la glutatión peroxidasa citosólica y de fosfolípidos de linfocitos, la respuesta inmune celular (aumento de interferón gamma y otras citocinas) con un pico temprano de proliferación de células T e incremento de células T cooperadoras. La respuesta humoral no se modifica. Los individuos que reciben complementos con zinc muestran un aclaramiento mas rápido de poliovirus.

### **Farmacocinética**

Su absorción se lleva a cabo en el segmento superior del intestino delgado (se absorbe más si hay deficiencia). Se excreta por la orina. El estado del selenio se evalúa midiendo el selenio o la GSH-Px en suero, sangre entera, eritrocitos o plaquetas.

### **Mecanismo de acción para COVID-19**

Las selenoproteínas son importantes para el sistema de defensa antioxidante; afectan la función de las células NK e incrementan la producción de interferón gamma; tienen un papel en la diferenciación y proliferación de células T y mejoran la cuenta de células Th; ayudan a mantener las concentraciones de anticuerpos.

Cuando se administran en suplementos incrementan la actividad de los fosfolípidos de los linfocitos y de la glutatión peroxidasa citosólica. Además, aumentan la respuesta inmunitaria a través de un incremento en la producción de interferón y otras citocinas.

### **Estudios en adultos**

El consumo de selenio en complementos tiene efectos en la piel: retarda la hipersensibilidad (DTH, incrementa la cantidad de células NK, retarda la respuesta de hipersensibilidad en la piel sana y bloquea la inducción de anergia.

La respuesta de los anticuerpos contra influenza no se afecta con la complementación con selenio.

### **Estudios en niños**

La administración de selenio a niños con neumonía grave acelera su recuperación.

### **Dosis**

Prevención de deficiencia: 50 mcg al día  
Tratamiento de deficiencia o en infecciones virales: 200 mcg al día.

### **Efectos adversos**

Sobrevienen si se sobrepasa la dosis diaria máxima tolerable de 400 mcg. Se manifiesta con trastornos gastrointestinales, pérdida de pelo, uñas blanquecinas, alteraciones neurológicas, aliento con olor a ajo y, en casos extremos, muerte.

### **Nombre comercial y costo actual**

Selenio con proteína: 45 cápsulas de 500. Precio: 129 pesos.

## **Cobre**

### **Farmacodinamia**

Es componente de muchas enzimas, y los síntomas de la deficiencia de cobre se pueden atribuir a insuficiencias enzimáticas.

### **Farmacocinética**

Su absorción se lleva a cabo en el intestino delgado. Dentro de la célula se une a la metalotioneína con mayor afinidad que otros iones. Su absorción varía de 25



**Las bajas concentraciones de selenio se asocian con incremento del riesgo de mortalidad, pobre función inmunitaria y disminución cognitiva. Y las altas con efectos antivirales.**

a 60% y disminuye al aumentar su ingesta. La fibra y el fitato pueden inhibir, ligeramente, su absorción. Se transporta en la sangre principalmente unido a albúmina.

La concentración sérica de cobre es máxima en el neonato y disminuye gradualmente durante el primer año de vida. En el hígado, el cobre se une a la metalotioneína que actúa como almacenamiento. El cobre se secreta como componente de la bilis (principal vía de excreción).

### ***Mecanismo de acción para COVID-19***

En los macrófagos, el cobre se acumula en los fagolisosomas para combatir ciertos agentes infecciosos; tiene influencia en neutrófilos y monocitos e incrementa la actividad de las células NK. Tiene propiedades intrínsecas antimicrobianas y un papel en la diferenciación y proliferación de células T. El cobre juega un papel decisivo en la inmunidad al participar en el desarrollo y diferenciación de las células inmunitarias.

### ***Estudios en adultos***

Han demostrado que la actividad de la ceruloplasmina, oxidasa bencilamina y superóxido dismutasa es mucho mayor cuando se ingieren 7.8 mg al día vs 1.6. Además, mejora el estado antioxidante.

### ***Fuentes alimenticias de cobre***

Mariscos (ostiones), vísceras (hígado y riñón), carnes rojas, chocolate, frutos secos, granos de cereales, legumbres secas.

### ***Efectos adversos***

Con la ingestión a concentraciones tóxicas puede originar cirrosis hepática y alterar la formación de eritrocitos. Cualquier hepatopatía que interfiera con la excreción de bilis puede contribuir a la retención de cobre.

### ***Nombre comercial y costo actual***

Solaray: citrato de cobre con 60 cápsulas de 2 mg. Precio: 185 pesos.

## **Quercetina**

Es el gran representante de los polifenoles, un subgrupo de los flavonoides. Se encuentra de manera natural en la cebolla, ajo, brócoli, manzana, uva, cereza, arándano, algunas hierbas, flores, semillas, té y vino.

## Farmacodinamia

Inhibe la liberación de histamina y la producción de leucotrienos, produce relajación de la contractilidad celular, suprime la actividad de eosinófilos y disminuye la actividad de fosfolipasa A2 y la antiproliferativa.

## Farmacocinética

Los glicósidos de quercetina se hidrolizan en el intestino y la quercetina se absorbe como tal en el intestino (52%) mediante la activación de transportadores en la pared del intestino, y escaso 20% por difusión pasiva, posteriormente se conjuga y en plasma se encuentran 4 metabólicos glucurónidos.

## Mecanismo de acción en contra de COVID-19

Su actividad principal es antioxidante, de barrido de radicales y antialérgica mediante la estimulación del sistema inmunológico a través de citocinas proinflamatorias, creación de leucotrienos y supresión de la producción de la interleucina IL-4. Estos mecanismos contribuyen a sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias.

## Estudios en adultos

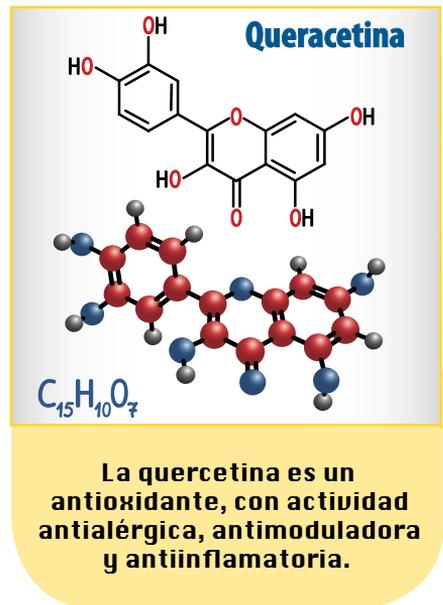
Con base en programas de cómputo de la proteína *spike* de COVID-19 se identificó a la quercetina vinculado para reducir las interacciones virus-huésped con ACE-2. También participa en la actividad senolítica.

Hay evidencia de que quercetina *7-rhamno-side* (Q7R), pero no otros antioxidantes comúnmente utilizados, es capaz de proteger a las células de la muerte inducida por PEDV (virus de diarrea porcina epidémica).

**Dosis:** adultos: 150-300 mg al día

La complementación en humanos es segura hasta un máximo de 1500 mg al día.

**Efectos adversos:** las dosis muy elevadas han mostrado pérdida de peso y nefropatía en ratas (dosis mayores 2000 mg/kg/día).



**Nombre comercial y costo actual:** Quercetina, suplemento alimenticio; 40 cápsulas de 500 mg (200 mg de quercetina).

Precio: 259 pesos.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Jayawardena R, et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020; 367-82. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>
2. Calder PC, et al. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020; 12: 1181. <https://doi.org/10.3390/nu12041181>
3. Román-Casas M, et al. Papel inmunomodulador y antioxidante del zinc y el selenio en el tratamiento coadyuvante de infecciones respiratorias graves. *Revista de Educación Bioquímica* 2016; 35 (1): 3-10.
4. Gombart AF, et al. A review of micronutrients and immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020; 12: 236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
5. Sargiacomo C, et al. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Research Perspective. AGING*. 2020;12 (8). 10.18632/aging.103001
6. Song JH, et al. Quercetin 7-rhamnoside reduces porcine epidemic diarrhea virus replication via independent pathway of viral induced reactive oxygen species. *Virology Journal*. 2011; 8: 460. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-460>
7. Jiri Mlkek, et al. Quercetin and Its anti-allergic immune response. *Molecules* 2016; 21: 623.
8. Mahan KL, et al. *Dietoterapia*. 12ª ed.
9. Toro Montaraz EM, et al. *Nutrición del niño sano. Clínicas Mexicanas de Pediatría*. 1-2019, 205-212.
10. Cano K, et al. *Manual de prescripción pediátrica*. 14a ed.
11. Williams MH. *Nutrición para la salud, condición física y deporte*. Séptima Edición.
12. Vicente-Vicente L, et al. Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio. *Rev. Toxicología*. 2013; 30 (2): 171-81.

## ANTECEDENTES

Paracetamol (nombre internacional usado en Europa) y acetaminofén (nombre usado en Estados Unidos) son los dos nombres oficiales del mismo compuesto derivado de su compuesto químico: N-acetyl-para-aminophenol. Es uno de los medicamentos analgésicos y antipiréticos más populares y comúnmente prescritos alrededor del mundo disponibles sin receta, con más de 129 años de uso.

### *Farmacocinética y farmacodinamia*

El paracetamol se absorbe rápida y completamente por vía oral, y bastante bien por vía rectal.

La biodisponibilidad es de 75-85%. La concentración plasmática máxima varía según la presentación farmacéutica con un tiempo de 0.5 a 2 horas. Se une 10% a proteínas plasmáticas. Su efecto máximo se produce entre 1 a 3 horas y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. Posee un efecto de primer paso hepático con cinética lineal inicial. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 gramos. El paracetamol se metaboliza, fundamentalmente, en el hígado (90-95%), y se elimina en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico y, en menor proporción, con el ácido sulfúrico y la cisteína. Menos de 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1.5 a 3 horas, pero aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños. Una pequeña proporción de paracetamol experimenta N-hidroxilación mediada por enzimas de la familia CYP para formar N-acetyl-p-benzoquinoneimina (NAPQI), un metabolito sumamente reactivo y tóxico. En condiciones normales reacciona con grupos sulfhidrilo que se encuentran en el glutatión, lo que determina que se transforme en un metabolito inocuo.

En niños, el metabolismo del paracetamol cambia con la edad: en los más pequeños la vía del ácido sulfúrico y cisteína es la ruta principal para la eliminación del paracetamol (que ya está madura al nacimiento) la vía del ácido glucorónico toma cerca de dos años en madurar.

### **Mecanismo de acción**

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel central. Se cree que aumenta el umbral del dolor al inhibir las ciclooxigenasas en el sistema nervioso central, enzimas que participan en la síntesis de las prostaglandinas. Pero no inhibe las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, razón por la que carece de actividad antiinflamatoria. El paracetamol también parece inhibir la síntesis o los efectos de varios mediadores químicos que sensibilizan los receptores del dolor a los estímulos mecánicos o químicos.

Los efectos antipiréticos tienen lugar al bloquear el pirógeno endógeno en el centro hipotalámico regulador de la temperatura e inhibir la síntesis de las prostaglandinas. El calor se disipa por vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo periférico y sudoración.

Los estudios recientes indican que el paracetamol podría, aparentemente, modular el sistema canabinoide endógeno en el cerebro, a través de su metabolito, AM404 (*N*-arachidonoylaminopheno), que parece inhibir la recaptura de la anandamida endógena por lo que está más disponible para reducir el dolor, así como quizá activar, directamente, el TRPV1, que también inhibe las señales de dolor en el cerebro.

### **Interacciones medicamentosas**

El paracetamol potencia los efectos anticoagulantes de la cumarina y warfarina con aumento del riesgo de sangrado.

La carbamacepina incrementa el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol. La administración conjunta con zidovudina puede producir neutropenia y hepatotoxicidad.

### **Dosis**

La prescripción de paracetamol a niños requiere un especial cuidado y una dosificación adecuada que difiere significativamente de la dosis estándar del adulto. De acuerdo con la 20 edición del *Drugs of Contemporary Therapy (Polish)*, el esquema de dosificación en pacientes pediátricos es:

- Dosis oral: 10-15 mg/kg, rectal: 15-20 mg/kg, cada 4- 6 horas, máximo 5 dosis al día.

- Recién nacidos: 10 mg/kg, oral o rectal cada 4 horas o 15 mg/kg cada 6 horas (dosis máxima 60 mg/kg al día).

El inicio de acción por vía oral: menos de 1 hora; por vía intravenosa; analgésica: 5-10 minutos; antipirética: a los 30 minutos.

- Efecto máximo (IV): analgesia: 1 hora de duración; por vía intravenosa: 4-6 horas; antipirética:  $\geq 6$  horas.
- Paracetamol IV: la dosis de carga (Allegaert, 2007; Bartocci, 2007): 15-20 mg/kg/ dosis, máximo 60 mg/kg/día, dosis 3000 mg/día.
- Prematuros de 28-32 semanas: 10 mg/kg/dosis cada 12 horas, y algunos sugieren que 7.5 mg/kg/dosis cada 8 horas, dosis máxima diaria: 22.5 mg/kg al día.
- Prematuros de 33-36 semanas: 10 mg/kg/dosis cada 8 horas, y algunos sugieren 7.5-10 mg/kg/dosis cada 6 horas, dosis máxima diaria: 40 mg/kg al día.
- Recién nacido  $\geq 37$  semanas: 10 mg/kg/ dosis cada 6 horas, dosis máxima diaria: 40/mg/kg/día



## Efectos secundarios

Cuando la dosificación es adecuada no se reportan efectos secundarios serios, más allá de reacciones alérgicas en la piel. Pero con altas dosis o consumo prolongado pueden aparecer efectos secundarios, sobre todo hepáticos.

## Toxicidad

Las sobredosis de paracetamol, o su consumo continuo, pueden ocasionar hepatotoxicidad y nefropatía, debido a un metabolito oxidativo que se produce en el hígado y, en menor grado, en el riñón. Este metabolito se une de forma covalente a las proteínas que contienen azufre y originan necrosis celular. La disminución de las reservas de un glutatión constituye el inicio de la toxicidad hepática del paracetamol.

Puede haber toxicidad con dosis mayores a 150-200 mg/kg en niños o 6-7 g en adultos. Es potencialmente tóxico agudo. La dosis letal es de 13-25 g. La toxicidad crónica sobreviene si se ingieren más de 4 g de paracetamol al día, luego de 2-8 días.

La administración de N-acetilcisteína o metionina reduce la toxicidad hepática, pero no previene la toxicidad renal, en la que juegan un cierto papel los conjugados sulfurados del paracetamol y que se caracteriza por nefritis intersticial y necrosis papilar.

**El paracetamol es un fármaco de primera elección en muchos padecimientos, en la infección por COVID-19 no es la excepción, sin olvidar que su efecto es, fundamentalmente, sintomático.**

La N-acetilcisteína, administrada en las primeras ocho horas después de la ingestión de una dosis potencialmente tóxica de acetaminofén, es muy efectiva, aunque también puede administrarse incluso hasta las primeras 36 horas postingestión.

## Nombres comerciales

Tylenol, Antidol, Dolgesic, Panadol, Tempra.

## Indicaciones en COVID-19

En 2019, la **Agence Nationale de Sécurité du Médicament** (ANSM) de Francia emitió una alerta acerca del ibuprofeno y ketoprofeno con base en los estudios de farmacovigilancia efectuados en algunas regiones francesas que mostraron cierto aumento de las complicaciones en infecciones bacterianas por *Streptococcus* y *Pneumococcus*. Por eso, en mayo de 2019 el comité de seguridad de la EMA (PRAC) emprendió una revisión de esos hallazgos, que aún continúa en análisis.

Todos estos efectos se han estudiado en neumonías bacterianas, con desencadenantes heterogéneos que dependen del medicamento indicado, el momento de la administración y el microorganismo en cuestión. No resulta válido extrapolar la respuesta inmune a las infecciones respiratorias virales porque implica diferentes actores celulares y humorales, incluso ante la escasa existencia de reportes del efecto de los AINEs en infecciones respiratorias por virus, como SARS-CoV-2.

En algunas otras infecciones respiratorias virales ha surgido evidencia, aún controvertida, de la indicación de ibuprofeno a niños con infecciones virales con aumento del riesgo de empiema.

No hay evidencia suficientemente fuerte a favor o en contra de la prescripción de AINES en pacientes diagnosticados con COVID-19. Un grupo de trabajo de expertos del Reino Unido ha declarado que “no hay suficiente evidencia para establecer un vínculo entre la indicación de ibuprofeno y la susceptibilidad de contraer COVID-19 o que empeoren los síntomas”.

En pacientes con COVID-19, los antiinflamatorios no esteroideos orales solo deberían indicarse por periodos cortos y en forma intermitente.

En el mundo, debido a los estragos de la COVID-19, los clínicos, epidemiólogos y políticos están preocupados por ofrecer información que mantenga a la población segura. Por desgracia, algunos medios de comunicación no dejan de reportar noticias sin el debido sustento, circunstancia que obliga a los médicos a buscar hipótesis serias, descartar los reportes anecdóticos y las conjeturas con muy poca evidencia.

El paracetamol es un medicamento seguro en el tratamiento de: cefalea, mialgias, fiebre en COVID-19. Se recomienda evitar la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Józwiak-Bebenista M, et al. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 2014; 71 (1): 11-23.
2. Mancipe LC, et al. Intoxicación por acetaminofén. *Revista Med* 2010; 18 (2): 221-27. <https://doi.org/10.18359/rmed.1314>
3. Micallef J. Non-Steroidal anti-inflammatory drugs pharmacology and COVID-19 infection. *Therapies* 7 May 2020. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.003>
4. Pegolizzijr JV. COVID-19 and NSAIDS: A narrative Review of Knowns and Unknowns, Painter-2020. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00173-5>.
5. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Infección COVID-19: Uso de AINES, 23 de marzo 2020.
6. Calvo C. Recomendaciones sobre manejo clínico dela infección por el nuevo SARS.CO2. *Anales de Pediatría (Barc)* 2020; 92 (4): 241.ei-241.e11. Spanish. doi: 10.1016/j.janpedi.2020.02.001
7. Bertolini F. Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews*; 2006 12 (3-4): 250-75. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x>.



## ANTECEDENTES

Ante el reto de la pandemia por la infección del SARS-CoV-2 y la falta de un tratamiento específico, se han propuesto terapéuticas en estudio que pudieran coadyuvar al control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En ese grupo de propuestas de tratamiento se menciona a los probióticos, que son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, benefician la salud del paciente.<sup>1</sup> Los probióticos que con más frecuencia se indican, por conocerse su potencial beneficio al paciente, son: *Lactobacillus* spp, *Bifidobacteria* y *Sacharomyces* spp. Para fines regulatorios, la US Food and Drug Administration (FDA) utiliza el término de bioterapéuticos vivos para referirse a los probióticos.

## Mecanismo de acción

Los efectos fisiológicos de algunos microorganismos se encuentran, aún, con los microorganismos muertos (paraprobióticos); además, ciertos mecanismos de acción (por ejemplo, la liberación de ciertas enzimas al intestino) no requieren microorganismos vivos. Sin embargo, a pesar de su funcionalidad, los microorganismos muertos no se consideran probióticos.

Gracias al avance de la investigación en inmunología, hoy en día se tiene mayor conocimiento de la respuesta inmune innata y su relación estrecha con la inmunidad adaptativa para el reconocimiento y eliminación de agentes virales. Se ha reportado, por distintos autores, que el proceso de eliminación viral depende de la inducción de interferones tipo 1 (IFN) y de las citocinas inflamatorias mediadas a través del reconocimiento de los receptores tipo Toll y de genes inducibles por ácido retinoico.<sup>7</sup> Muchas cepas de lactobacilos pueden modular la microbiota intestinal a través de la supresión del crecimiento de bacterias oportunistas.

También se ha demostrado el efecto inmunoestimulante del ácido láctico de algunas bacterias y su capacidad para contribuir a la prevención de infecciones, como la influenza.<sup>2</sup> Muchos probióticos son capaces de prevenir infecciones respiratorias y su gravedad mediante el incremento en la formación de anticuerpos del tipo IgG, estimulación de las células B y T, NK e induciendo la generación de IFN. Estudios llevados a cabo en niños de guardería, en Finlandia, han demostrado que la ingesta de *Lactobacillus rhamnosus GG* durante siete meses, en temporada de invierno, disminuye 17% la incidencia de infecciones respiratorias. De Vrese y su grupo demostraron que el consumo de probióticos durante 14 días aumenta la cantidad de células T citotóxicas y de células T CD8+.<sup>6</sup> En otros estudios se encontró que *L. lactis* tiene una actividad anti-influenza, que ocurre por estimulación de células dendríticas plasmocitoides a través del receptor tipo Toll TLR9 que, a su vez, estimula la producción de interferón. De igual manera, se ha demostrado que los probióticos pueden, además, modular la microbiota humana induciendo la supresión del crecimiento de bacterias oportunistas.<sup>4</sup>

## Mecanismo de acción en COVID-19

Existen pocos datos acerca del efecto de SARS-CoV-2 en la microbiota intestinal. Un estudio reciente, efectuado en China, demostró que los pacientes con COVID-19 tenían disbiosis intestinal con cantidades disminuidas de *Lactobacillus* spp y *Bifidobacterium* spp.<sup>9</sup> Se reportó que de 58 a 71% de los pacientes con COVID-19 en China recibieron antibióticos, y la diarrea secundaria a éstos ocurrió en 2 a 36%. En esos casos, la complementación con probióticos está indicada para disminuir las infecciones secundarias en pacientes con COVID-19.

## Evidencias en infecciones respiratorias y COVID-19

Jayawardena y su grupo<sup>7</sup> publicaron una revisión sistemática en la que encontraron, en cuatro estudios, la indicación de *Lactobacillus* spp y *Bifidobacterium* en el contexto de las infecciones respiratorias. En esos estudios se encontró que los probióticos disminuyen la gravedad de la enfermedad y acortan su duración.<sup>6</sup> Lin y colaboradores<sup>3</sup> llevaron a cabo un ensayo clínico para demostrar que la complementación con *Lactobacillus rhamnosus* durante 3 o 7 meses disminuye la incidencia de infecciones virales incluso en 18% en niños de guardería, además de disminuir, también, la cantidad de visitas al médico.<sup>3</sup> Kanauchi y su grupo<sup>10</sup> describieron la habilidad de bacterias productoras de ácido láctico para aligerar o prevenir diferentes infecciones virales (Ebola, citomegalovirus, influenza, etc). El papel de los probióticos en COVID-19 no se ha establecido pero si se entienden los mecanismos fisiopatogénicos de la infección por SARS-CoV-2, los probióticos pueden ayudar a los pacientes pediátricos a acortar la enfermedad o a disminuir su gravedad.

Un estudio efectuado en China mostró que los pacientes con COVID-19 tenían alterada la regulación de componentes de su microbiota (disbiosis) con un recuento disminuido de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* por lo que los autores propusieron

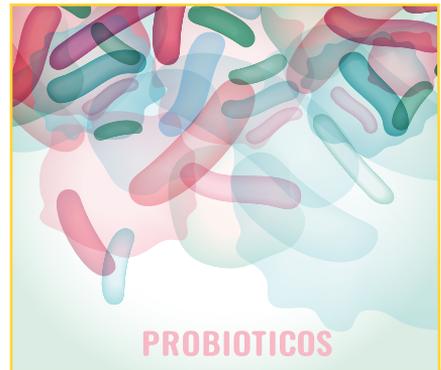
complementarlos con probióticos como tratamiento coadyuvante para regular el equilibrio intestinal de la microbiota y disminuir el riesgo de infección secundaria.<sup>9</sup>

*L. rhamnosus* (4B15) y *L. gasseri* (4M13) tienen un efecto antioxidante, inhiben la actividad de  $\alpha$ -glucosidasa, provocan inhibición de la producción de óxido nítrico e interfieren con la liberación de mediadores inflamatorios como en TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1B.<sup>3,4</sup> Dos ensayos clínicos controlados han demostrado que los pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica, complementados con probióticos (*L. rhamnosus GG*, *Bacillus subtilis* y *Enterococcus faecalis*) tuvieron significativamente menor incidencia de neumonía asociada con la ventilación mecánica.

En Reino Unido se está llevando a cabo un estudio fase II, con asignación al azar, doble ciego y placebo controlado, para evaluar la eficacia y seguridad de los probióticos como coadyuvantes durante 14 días en el tratamiento de pacientes con COVID-19. También está en curso, en Estados Unidos, un ensayo clínico, multicéntrico, con asignación al azar, doble ciego, para evaluar la eficacia de *L. rhamnosus GG* (20 mil millones de UFC) *versus* placebo en el contexto de pacientes con COVID-19.<sup>4</sup>

## Dosis

La dosis de probióticos que debe indicarse depende del tipo de microorganismo y presentación comercial a utilizar pero van de  $1 \times 10^7$  y 5 mil millones de UFC cada 12 horas. El efecto en la incidencia de infecciones respiratorias o acortamiento de la duración se ha evaluado con el consumo diario de por lo menos 3 meses previos a la temporada de mayor incidencia de infecciones respiratorias. La propuesta de los investigadores durante esta pandemia de COVID-19 es el consumo de probióticos durante al menos 14 días y, en el caso de pacientes graves que reciban tratamiento antibiótico de amplio espectro por sobreinfección bacteriana, se recomienda administrar el probiótico durante todo el tiempo que permanezca el tratamiento con antibióticos.



**Los probióticos tienen más un efecto de reforzamiento (prevención) del sistema inmunológico que de curación. Su indicación a grupos susceptibles puede resultar benéfica en disminución de complicaciones.**

## Interacciones farmacológicas

Al no considerarse un medicamento, no se describen interacciones farmacológicas. Las dosis habituales de probióticos que van desde  $1 \times 10^7$  a  $1 \times 10^9$  UFC cada 12 horas han demostrado ser seguras y no se han descrito interacciones medicamentosas. No deben administrarse a pacientes con ingesta de antifúngicos orales o sistémicos ni en pacientes inmunocomprometidos.

## Efectos adversos

Meteorismo, estreñimiento.

## Nombres comerciales y dosis propuestas

Las presentaciones recomendadas para la protección contra infecciones respiratorias, incluida, quizá, la infección por SARS-CoV-2 incluyen:

- Vivera<sup>®</sup> sobres 2gr (*Lactobacillus rhamnosus* GG 5 billones de UFC) 1 sobre cada 12hrs durante 14 días
- Proteflor<sup>®</sup> sobres 1.5 g (*Lactobacillus acidophilus* 1 x 10<sup>7</sup>UFC, *Lactobacillus rhamnosus* 1 x 10<sup>7</sup> UFC, *Bifidobacterium lactis* 1 x 10<sup>7</sup> UFC) 1 sobre cada 12 h durante 14 días
- Proteflor<sup>®</sup> gotas, en menores de 3 años dar 6 gotas cada 24 h durante 14 días
- Biogaia<sup>®</sup> tabletas (100 millones de UFC de *Lactobacillus reuteri*), dar una tableta cada 24 h durante 14 días.
- Lactipan<sup>®</sup> sobres de 1 g (*Lactobacillus acidophilus* 1,000 millones de UFC, *Lactobacillus casei* 1,000 millones de UFC, *Lactobacillus rhamnosus* 440 millones de UFC, *Lactobacillus plantarum* 176 millones de UFC) dar 1 sobre cada 12 h durante 14 días
- Probiolog IBS<sup>®</sup> sobres 2 g (*Lactobacillus plantarum* 1 x 10<sup>9</sup> UFC, *Pediococcus acidilactici* 1 x 10<sup>9</sup> UFC, vitamina D 400 U), dar un sobre cada 12 h durante 14 días.

## REFERENCIAS

1. Sander M. Probiotics: definition, sources, selection and uses. Clin Infect Diseases 2008; 46 (Suppl 2): S58-61.
2. Kawai T, 2006. Innate immune recognition of viral infection. Nat Immunol 2006; 7: 131-7.
3. Lin J, et. al. Different effects of probiotic species/strains on infections in preschool children: A double-blind, randomized, controlled study. Vaccine 2009; 27: 1073-9.
4. Akour A. Running head: probiotics in COVID-19. Letters in Applied Microbiology 2020. doi:10.1111/lam.13334.
5. Lehtoranta L, et al. Probiotics in respiratory virus infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33: 1289-302.
6. De Vrese M, et al. Probiotic bacteria reduced duration and severity but not the incidence of common cold episodes in a double blind, randomized, controlled trial. Vaccine 2006; 24: 6670-4.
7. Jayawardena R, et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. Diabetes Metabol Syndrome: Clinica Research & Reviews, 2020; 14: 367-82.
8. Oh N, et al. Probiotic and anti-inflammatory potential of *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 and *Lactobacillus gasseri* 4M13 isolated from infant feces. PLoS One 2018; 13: e0192021.
9. XU K, et al. Management of coronavirus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2020; 49 (2): 147-57.
10. Kanauchi O, et al. Mechanism for the inhibition of fat digestion by chitosan and for the synergistic effect of ascorbate. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 1995; 59 (5). <https://doi.org/10.1271/bbb.59.786>

## Vacunas en el contexto de la pandemia por COVID-19

Lucila Martínez Medina

### ANTECEDENTES

Debido a las medidas de distanciamiento social y confinamiento por la pandemia COVID-19, se ha observado en todo el mundo una caída en las coberturas de vacunación, lo que puede traer como consecuencia un incremento de las enfermedades prevenibles por vacunación en las poblaciones más vulnerables: niños menores de 5 años, personas mayores de 60 años, pacientes con diabetes, obesidad grado III y mórbida, cardiopatías congénitas, reumáticas e isquémicas, pacientes con terapia crónica con ácido acetil salicílico, enfermedad pulmonar crónica, cáncer, embarazadas y puérperas y trabajadores de la salud.

Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha considerado como una actividad esencial de alta prioridad la prevención de las enfermedades transmisibles, lo que debe garantizar la continuidad de los esquemas de vacunación durante la pandemia COVID-19.<sup>1</sup>

Enseguida se señalan las recomendaciones de la OMS y de la Organización Panamericana de la Salud en el contexto de la pandemia COVID-19.<sup>2,3</sup>

### Población prioritaria para inmunizarse durante COVID-19:

- Adultos mayores.
- Recién nacidos, incluidos los prematuros, deben vacunarse al alta hospitalaria con el esquema de hepatitis B y BCG.
- Niños menores de 5 años quienes tienen el mayor riesgo de enfermedades prevenibles por vacunación y reciben la mayor cantidad de antígenos con el fin de disminuir riesgos propios y de transmisión. Debe asegurarse el mínimo del esquema en menores de 2 años y obligatorio en menores de

- 6 meses.
- Trabajadores de la salud: asegurar la vacunación con la triple viral, influenza, neumococo y difteria.
- Personas con comorbilidades.
- Vacunación a embarazadas con influenza y Tdap.
- Trabajadores de actividades esenciales.

## Vacunas para priorizar durante COVID-19

- Infecciones en planes de eliminación y erradicación:
  - Sarampión.
  - Rubeola.
  - Tétanos neonatal.
  - Polio.
- Enfermedades que pueden producir alta morbilidad y mortalidad:
  - Influenza.
  - Neumococo.
- Vacunas del recién nacido y a los 2 meses:
  - BCG.
  - Hepatitis B.
  - Hexavalente.
- Infecciones propensas a brotes:
  - Influenza.
  - Sarampión.
  - Rubeola.
  - Polio.
  - Difteria.
  - Fiebre amarilla.

## Vacuna contra influenza

La influenza es una enfermedad potencialmente grave, que puede ocasionar neumonía que requiera hospitalización y puede conducir a la muerte. Millones de personas contraen la influenza cada año, cientos de miles se hospitalizan y miles a decenas de miles mueren en ese lapso.

La inmunización anual contra la influenza estacional es la mejor forma de protegerse contra esta enfermedad.

Todas las personas, a partir de los 6 meses en adelante, deben vacunarse contra influenza cada temporada debido a que los virus de la influenza mutan constantemente y, por lo tanto, las vacunas se actualizan de una temporada a la siguiente.

La vacunación contra influenza es fundamental por la coexistencia de casos de COVID-19 en la época invernal que, seguramente, ocurrirá.

## Recomendaciones de aplicación de la vacuna contra influenza ante la coexistencia de SARS-CoV-2:<sup>2,3</sup>

- Extender la indicación a otras poblaciones:
  - Escolares por carga de enfermedad y fuente de trasmisión a adultos mayores.
  - Personas sanas con trabajos estratégicos esenciales durante y después de COVID-19 o con alto riesgo de contagio: policías, bomberos, trabajadores de bancos, conductores de transportes públicos, profesores, población carcelaria, etc.
  - Aprovechar las campañas de vacunación contra influenza para actualizar los esquemas de otras vacunas.
  - Asegurar la máxima cobertura contra los serotipos de los patógenos circulantes en nuestro país.
  - Realizar campañas de vacunación escalonada en fases de acuerdo con la carga de enfermedad:
    - Trabajadores de la salud, adultos mayores o con varias enfermedades.
    - Embarazadas y lactantes.
    - Escolares y adultos sanos con trabajos esenciales.



**Si bien aún no se dispone de una vacuna contra la COVID-19, el cumplimiento de todos los esquemas de vacunación existentes es indispensable para evitar complicaciones.**

## Vacuna contra neumococo

Las infecciones por *Neumococo* son de las principales causas de enfermedad y muerte en niños menores de 5 años en todo el mundo.<sup>4</sup> Antes de la introducción de las vacunas conjugadas contra neumococo, esta bacteria causaba alrededor de 600,000 muertes al año.<sup>5</sup>

En el año 2012 la OMS recomendó la introducción de la vacuna contra neumococo dentro de los esquemas de vacunación y con ello han disminuido en forma importante las enfermedades y mortalidad por esta bacteria.<sup>6</sup>

La vacuna conjugada 13-valente contra el neumococo contiene 13 polisacáridos capsulares purificados de *Streptococcus pneumoniae* y es la que existe en nuestro país. Aporta protección contra 13 serotipos y se administra en forma rutinaria a

niños de 2, 4 y 6 meses, y de 12 a 15 meses. También se recomienda en niños y adultos de 2 a 64 años con determinadas afecciones de salud y para todos los adultos mayores de 65 años.

Se cuenta, también, con la vacuna polisacárida de 23 serotipos. Esta vacuna produce una respuesta inmune T-independiente por lo que no genera inmunidad de memoria. Su efectividad es de 75% para la prevención de enfermedad invasiva neumocócica en la población inmunocompetente mayor de 65 años, no está indicada en niños menores de 2 años.

La coexistencia de neumococo en pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 se ha descrito por lo que es importante vigilar que los niños menores de 5 años y adultos mayores tengan su esquema completo de vacunas contra neumococo.

## **Vacuna contra sarampión**

El control del sarampión con la vacuna triple viral debe ser una actividad prioritaria. México publicó una guía simplificada de respuesta rápida para controlar el brote de sarampión en el contexto de COVID-19, que incluyó dosis 0 (entre 6-11 meses). La primera dosis a los 12 meses y la segunda dosis a los 6 años. Los niños y niñas de 6 a 9 años que no tengan antecedente documentado de vacunación deberán aplicarse la dosis 1 de sarampión y la segunda dosis 1 mes después. Si tiene antecedente de 1 dosis aplicar la segunda dosis. Los adolescentes de 10 a 19 años, si están vacunados previamente con 2 dosis de SRP o SR, no deben ser vacunados. Si están vacunados previamente con una dosis de vacuna, completar el esquema con una dosis de SR o si no está vacunado iniciar con dos dosis de vacuna SR con intervalo de 1 mes entre ambas. Adultos de 20 a 39 años: si están vacunado con dos dosis no vacunar, si tienen 1 dosis completar el esquema y si no tienen ninguna aplicar dos dosis con intervalo de 1 mes. Si el adulto no está vacunado y tiene el antecedente de contacto con un caso de sarampión puede aplicarse la vacuna para prevenir la enfermedad solo si el tiempo transcurrido es menor a 72 horas.<sup>7</sup>

En una publicación reciente se menciona que la vacuna triple viral contra sarampión, rubéola y parotiditis (SRP) puede ser útil como medida de prevención para no padecer los peores síntomas de COVID-19. Las vacunas vivas atenuadas pueden tener algunos beneficios inespecíficos contra infecciones letales no relacionadas con el patógeno objetivo de la vacuna al inducir células inmunes innatas no específicas, capacitadas para mejorar la respuesta del huésped frente a infecciones posteriores. Se ha planteado por otros investigadores que el hecho de que COVID-19 no ha tenido gran repercusión en los niños, puede ser la razón, entre otras, de que están protegidos contra las infecciones virales que induce la sepsis por su exposición más reciente y frecuente a las vacunas vivas atenuadas que, también, pueden inducir células inmunes innatas inespecíficas “entrenadas” para mejorar las respuestas del huésped frente a infecciones posteriores. La mortalidad en los casos de COVID-19 está estrechamente asociada con inflamación pulmonar pro-

gresiva y eventual sepsis. La vacuna contra el sarampión, rubéola y parotiditis en personas inmunocompetentes no tiene contraindicaciones y puede ser muy efectiva en los trabajadores de la salud que pueden exponerse fácilmente a COVID-19. Se considera que el realizar un ensayo clínico en poblaciones de alto riesgo puede proporcionar una medida preventiva de “bajo riesgo y alta recompensa” salvando vidas durante esta pandemia.<sup>8</sup>

## Vacuna BCG

Hasta la fecha no hay ninguna evidencia de que la vacuna BCG proteja de la infección por SARS-CoV-2, por lo que su indicación fuera de las establecidas para la prevención de la tuberculosis debe limitarse al contexto de la investigación. De lo contrario, podría poner en riesgo la disponibilidad de esta vacuna para los recién nacidos de los países con alta endemia de tuberculosis.

Ante la diseminación mundial de la COVID-19 se ha observado que su repercusión es desigual en los diferentes países. Se ha tratado de explicar aduciendo diferencias en normas culturales, esfuerzos de la mitigación e infraestructura sanitaria. En algunos artículos se señala que estas diferencias podrían, también, atribuirse a las diferentes políticas de vacunación con BCG durante la infancia, porque se ha informado que esta vacuna ofrece una amplia protección contra enfermedades respiratorias.<sup>9</sup>

Al comparar las políticas de vacunación con BCG se encontró que los países sin políticas universales de BCG, como Italia, Holanda y Estados Unidos han tenido mayor morbilidad y mortalidad por COVID-19.<sup>10</sup>

Algunas vacunas, incluida la BCG, han demostrado efectos inmunológicos heterólogos o inespecíficos que mejoran la respuesta a otros patógenos distintos a las micobacterias. A este fenómeno se le llama “inmunidad por entrenamiento” y se considera que se debe a cambios metabólicos y epigenéticos que promueven la expresión de regiones del genoma que codifican la síntesis de citocinas proinflamatorias.<sup>11</sup> La BCG aumenta la secreción de IL-1B que se sabe juega un papel importante en la inmunidad antiviral.<sup>12</sup>

La vacunación con BCG ha demostrado amplia protección contra infecciones virales y sepsis, con la posibilidad de que el efecto protector podría no relacionarse



**La vacunación con BCG ha demostrado amplia protección contra infecciones virales y sepsis, con la posibilidad de que el efecto protector podría no relacionarse con su acción directa en la COVID-19, sino con su papel protector contra otras infecciones virales y sepsis concurrentes.**

con su acción directa en la COVID-19, sino con su papel protector contra otras infecciones virales y sepsis concurrentes. Esto ha dado la idea de que pudiera protegerse a los adultos mayores con esta vacuna para reducir la mortalidad; sin embargo, aún no se ha demostrado que la inoculación de BCG a una edad tardía provoque un reforzamiento de las defensas en este grupo de edad.

## Recomendaciones para vacunación según los antecedentes de infección por COVID-19:<sup>2,3</sup>

1. Paciente con contacto con COVID-19: esperar 14 días y si sigue asintomático, vacunar.
2. Antecedentes de COVID-19: no existe recomendación basada en la evidencia. La recomendación de expertos es esperar 4 a 6 semanas después de la infección para vacunar.
3. Madre positiva y recién nacido positivo para SARS-CoV-2: diferir la vacunación del recién nacido 28 días, previa verificación del estado de salud.
4. Madre y recién nacido caso probable: aplicar al recién nacido vacuna contra hepatitis B y diferir la BCG 28 días.
5. Madre positiva para hepatitis B y COVID-19 confirmado o en estudio: el recién nacido debe recibir la vacuna contra hepatitis B e inmunoglobulina específica.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. COVID-19: Operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak. Interim guidance, 25 march 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.
2. Organización Panamericana de la Salud. El programa de inmunización en el contexto de la pandemia COVID-19, 26 marzo 2020.
3. World Health Organization. Guiding principles for immunization activities during the COVID-19 pandemic. 25 March 2020.
4. Liu L, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15:an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 2016; 388 (10063): 3027-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)
5. Whal B, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health* 2018; 6 (7): e744-e757. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30247-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30247-X)
6. World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper-2019- Releve epidemiologique hebdomadaire 2019; 8: 85-104.
7. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México. Guía Simplificada de respuesta rápida para el control por brote de sarampión ante el contexto de COVID-19, abril 2020. <https://www.gob.mx/salud/censia/documentos/guia-sarampiosn-10abril-2020>.
8. Fidel PL, et al. Could an Unrelated Live Attenuated Vaccine Serve as a Preventive Measure To Dampen Septic Inflammation Associated with COVID-19 infection? *mBio* DOI:10.1128/mBio.00907-20.
10. Miller A, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19:an epidemiological study. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>.
11. Netea MG, et al. Trained immunity: A program of innate memory in health and disease. *Science* 2016; 352: 1080-98. DOI: 10.1126/science.aaf1098
12. Kleinnojenhuis J, et al. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *Br Med J*. 2000; 321: 1435-39. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7274.1435>

## ANTECEDENTES

La vitamina A consta de un grupo de compuestos biológicamente activos y relacionados con el pigmento vegetal caroteno. La familia carotenoide está integrada, aproximadamente, de 100 pigmentos vegetales que proveen el color rojo-amarillento de muchos vegetales y frutas. El betacaroteno es una provitamina A con amplia distribución en plantas y estrechamente asociado con la clorofila. Lo singular de este carotenoide es que tiene ambas mitades de su molécula similares al retinol. El término retinol significa alcohol de vitamina A, mientras que la vitamina A incluye a todos los compuestos con actividad de vitamina A. Una unidad de vitamina A equivale a 3 mg de retinol, en cuanto a actividad biológica 6 mg de betacaroteno equivalen a 1 mg de retinol.

El retinol y los carotenos son solubles en grasa, pero no en agua y son estables a la cocción, pero no a la oxidación de las grasas. Ambos son sensibles a la exposición solar. El retinol predomina en aceites de hígado de pescado, leche, mantequilla, queso, yema de huevo e hígado. Los carotenos predominan en los vegetales verdes además de algunos vegetales amarillos y rojos.<sup>1</sup>

## Farmacocinética

El primer paso del metabolismo de la vitamina A es la absorción y captación del retinol en el intestino. Los ésteres del retinol se hidrolizan en el intestino delgado mediante las hidrolasas pancreáticas y del borde cepillo del intestino. El betacaroteno se desdobra por enzimas intestinales y produce dos moléculas de retinol. Una vez que es esterificado, se metaboliza en el hígado. Uno de sus derivados, el isómero 11-cis se encuentra exclusivamente en el tejido ocular. Ante la luz, los derivados -trans se movilizan a los pigmentos retinianos y en la oscuridad estos

derivados en forma -cis se movilizan a los fotorreceptores. La vitamina A se almacena, principalmente, en el hígado en forma de ésteres de retinil y hay carencia de ellos en niños con mala nutrición.<sup>1,2</sup>

## Farmacodinámica

La vitamina A participa en el mantenimiento de las superficies epiteliales y su deficiencia se manifiesta con metaplasia epitelial de la vía respiratoria, membranas mucosas (sobre todo en los ojos), vía intestinal y genitourinaria. La mucosa es reemplazada, entonces, de manera inapropiada por epitelio queratinizado estratificado escamoso. Así se entienden los efectos de la deficiencia de vitamina A en la vía respiratoria, ojos y piel, principalmente. Los efectos clínicos de la deficiencia de vitamina A se observan después de periodos prolongados de mala nutrición o en síndromes de mala absorción.<sup>1,2</sup>

## Mecanismo de acción e indicación en COVID-19

Desde principios del siglo pasado la vitamina A y sus derivados se han estudiado en relación con la prevención de infecciones y estados nutricionales. Incluso, al principio se conoció como la vitamina “anti-infecciosa”, lo que no era totalmente preciso porque se ha descrito de mayor utilidad en la recuperación de infecciones que en una etapa preventiva.

En revisiones extensas de evidencia como preventiva se ha reportado disminución de la morbilidad global en niños de 6 meses a 5 años incluso en 12%.<sup>3</sup> También se ha descrito su utilidad en la evolución de cuadros virales con menores complicaciones en sarampión y en cuadros de norovirus.<sup>3,4,5</sup>

En el entendido de la cronología reciente de la pandemia, no se ha estudiado específicamente y de manera controlada el efecto de la vitamina A en los cuadros de COVID 19, aunque hay reportes importantes acerca de su relación con la inmunidad. Más aun, está descrita la modulación epigenética en la expresión de genes de enfermedades inflamatorias de largo plazo y participación importante en la modulación del estrés inflamatorio.<sup>6</sup>

Las propuestas de investigación se orientan al potencial inmunomodulador porque los retinoides actúan como efectores de la inmunidad adaptativa mediada por células T, y en la respuesta innata para estimular células NK. Se reporta, asimismo, actividad antiviral específica hacia virus de hepatitis B, citomegalovirus, influenza y norovirus.<sup>7</sup>

La evidencia orienta a la indicación preventiva de la vitamina A en individuos con estados de nutrición afectados y aunque no hay estudios específicos en COVID-19, se considera de utilidad en la profilaxis de procesos infecciosos.

## Estudios en adultos

Si bien gran parte de las publicaciones se orienta al efecto del déficit nutricional en niños, los reportes de adultos se orientan al efecto modulador en procesos inflamatorios crónicos: artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras.<sup>6</sup>

## Estudios en niños

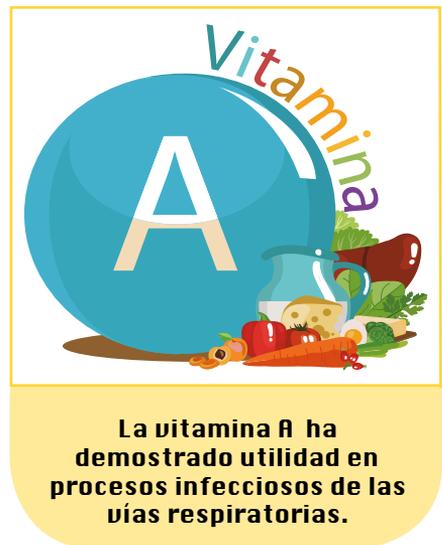
Existen múltiples estudios que demuestran la utilidad de la vitamina A en la prevención de procesos infecciosos, sobre todo en situaciones de carencia nutricional<sup>5</sup> y en la evolución más favorable de cuadros de sarampión.<sup>8</sup>

Aún no se dispone de estudios relacionados con COVID-19 pero en virtud del perfil de su mecanismo de acción y papel nutricional, es recomendable mantener de manera preventiva el adecuado aporte nutricional que incluya suficiente vitamina A y derivados, ante el reto infeccioso de la pandemia.

## Dosis<sup>9</sup>

Con base en el requerimiento diario recomendado (RDI)

De 0 a 6 meses- 400 mcg/día	De 4 a 8 años- 400 mcg/día
De 7 a 12 meses- 500 mcg /día	De 9 a 13 años- 600 mg/día
De 1 a 3 años- 300 mcg /día	De 14 a 19 años- 900 mcg /día



## Efectos adversos<sup>1</sup>

La hipercarotenemia es la ingesta excesiva de carotenoides que ocasiona una coloración naranja-amarillenta de la piel, pero sin afectación de las escleras. Desaparece al disminuir la ingesta de alimentos con su contenido. La administración excesiva de vitamina A puede ocasionar irritabilidad, anorexia, piel seca, cabello áspero y engrosamiento óseo.<sup>1</sup>

## Nombre comercial<sup>10</sup> y costos

En combinación con vitaminas C y D

- Aderogyl-C; Adekón-C; TriViSol (gotas)

- Vitamina A 5000 UI por mL (20 gotas) (1500 mg/mL)
- Ampolleta ingerible
- Aderogyl. Vitamina A 6000 UI en cada ampolleta de 3 mL.

El costo anual puede variar de 800 a 1800 pesos.

## REFERENCIAS

1. Eastwood M. Principles of Human Nutrition. 2<sup>nd</sup> ed. Chap. 16. Edinburgh: Blackwell Science Ltd.
2. Zinder R, et al. Vitamin A and Wound Healing. *Nutrition in Clinical Practice* 2019; 34 (6): <https://doi.org/10.1002/ncp.10420>
3. Imdad A. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD008524. DOI:10.1002/14651858.CD008524.pub3.
4. Lee H, et al. Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome. *Sci Rep* 2016; 6. <https://doi.org/10.1038/srep25835>
5. Correia LL, et al. Interaction between vitamin A supplementation and chronic malnutrition on child development. *Ciência & Saúde Coletiva* 2019; 24 (8): 3037-46. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018248.22242017>
6. Shimrit Bar-El Dadon and Ram Reifen. Vitamin A and epigenome. *Critical Reviews in Food Science And Nutrition*. 2017; 57 (11): 2404-11. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2015.1060>
7. Trasino SE. A role for Retinoids in treatment of COVID-19? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020; 00: 1-3. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13354>
8. Moss J. Measles. *Lancet* 2017; 390: 2490-502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31463-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31463-0)
9. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD (Eds), The National Academies Press, Washington, DC 2006. pp.530-541. <https://www.medicamentosplm.com/>
10. Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function. *Annu. Rev. Nutr.* 2001. 21:167-92. - <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.167>

## ANTECEDENTES

La vitamina C, o ácido ascórbico, es una azúcar simple, con un peso molecular de 176 Da. Es una vitamina hidrosoluble. Sus principales fuentes son: frutas y jugos y, en menor proporción, lácteos e hígado. Muchas plantas y animales pueden sintetizar vitamina C a partir de glucosa mediante la participación del ácido L-gulónico y L-gulonolactona; sin embargo, este metabolismo hepático no se lleva a cabo en humanos, primates y algunos otros mamíferos. Por eso estos animales son susceptibles de padecer enfermedad por deficiencia de vitamina C.<sup>1</sup>

## Farmacocinética

El ácido ascórbico se absorbe rápidamente en el intestino delgado y se distribuye en la sangre y los tejidos para desempeñar funciones metabólicas. La concentración plasmática se relaciona, directamente, con la ingesta en la dieta y alcanza su meseta a los 1000 mg al día de consumo. En términos generales no se une a las proteínas. La vía principal del metabolismo del ácido ascórbico es mediante el 2,3-dioxo-L-gulonato que, eventualmente, se metaboliza a oxalato y L-threonato. El ácido ascórbico se excreta en la orina a manera de ácido ascórbico libre, dehidroascorbato, diketogulonato u oxalato.<sup>1,2</sup>

## Farmacodinámica

La vitamina C es un poderoso agente reductor y, por lo tanto, tiene un papel importante en estados de óxido-reducción. Esta situación favorece que en la luz intestinal haya mejor absorción de hierro, entre otras funciones. El ácido ascórbico se encuentra en todos los tejidos y es de suma importancia en procesos de síntesis e intercambio de energía. Asimismo, es co-sustrato en múltiples reacciones de óxido-reducción y actúa en sinergia con la vitamina E. Como se mencionó, es decisiva para el metabolismo del hierro y, además, participa en la absorción de cobre. El ácido ascórbico tiene un papel importante en diversos sistemas biológicos, síntesis hormonal, neurotransmisores, colágeno y carnitina y en procesos de detoxificación, a través del citocromo P450. Participa en la síntesis de las enzimas hidroxiprolina e hidroxilisina en el pro-colágeno. Tiene gran relevancia en el

sistema microsomal de la mono-oxigenasa hepática, que es de importancia en el metabolismo de hormonas esteroideas y xenobióticos.<sup>1</sup>

## **Mecanismo de acción e indicación en COVID 19**

A unos meses del inicio de la pandemia del virus SARS-2-Cov, diseminado por todo el mundo con una inmensa carga a los sistemas de salud, aún no hay un tratamiento específico o vacuna disponible. La cronología reciente de esta infección limita la realización de estudios con solidez y evidencia, por lo que predominan reportes aislados y observaciones. La utilidad de sustancias y medicamentos en el tratamiento de COVID-19 se basa, en gran parte, en publicaciones previas con respecto a su beneficio en cuadros virales similares y en el acervo de conocimientos de los mecanismos de acción y comportamiento en estados de salud y enfermedad.<sup>7</sup>

Específicamente, la indicación de la vitamina C a pacientes con COVID-19 se basa en el entendido que el virus SARS-2-Cov predispone a una reacción inflamatoria abrumadora llamada “tormenta de citocinas” que, entre otras cosas, activa el endotelio en los capilares pulmonares, infiltrado neutrófilo y aumento del estrés oxidativo.<sup>6</sup> Lo anterior se traduce en cuadros donde predomina el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda manifestado con hipoxemia severa, aumento de marcadores inflamatorios y lesión oxidativa, con daño a la barrera alvéolo capilar, además de una serie de tropismos diversos a diferentes órganos y sistemas del cuerpo.<sup>4</sup>

En virtud del perfil de este documento no se analiza su indicación en pacientes con escorbuto, ya descrito desde hace décadas.

## **Estudios en adultos**

La mayor parte de los reportes de indicación de vitamina C en infecciones respiratorias se refieren más a casos de “resfriado común” y en donde se menciona solo una mejoría al acortar los síntomas en 8% de los adultos.<sup>3</sup> Sin embargo, el término de resfriado es muy ambiguo y no se puede asumir el mismo comportamiento en todos los diferentes virus que lo ocasionan. En cuanto a la indicación de vitamina C en neumonías e infecciones respiratorias más severas, los estudios han sido más relativos a su indicación en neumonía por virus de influenza y hasta hace escasas semanas, en neumonía por COVID-19. Por lo que se refiere a su prescripción en neumonía por influenza se refiere al acortamiento en días de estancia en cuidados intensivos. Recientemente se dispone de reportes de neumonías de moderadas a severas por COVID-19 en donde se mejoró el índice de oxigenación con dosis de 10-20 g por día en un periodo de 8 a 10 horas y, además, se acortó el tiempo de intubación.<sup>4</sup>

## **Estudios en niños**

Los reportes de indicación de la vitamina C en resfriado tienen cierta ambigüedad desde sus definiciones, pero hay pocos estudios en niños y estos mencionan 14%

de acortamiento en el tiempo de duración de los síntomas. Se puede presumir, provisionalmente, que la vitamina C indicada a pacientes con COVID-19 tiene más utilidad demostrada en pacientes críticamente enfermos; sin embargo, desde una perspectiva de profilaxis en el paciente ambulatorio o con síntomas leves de COVID-19, es recomendable mantener concentraciones adecuadas de vitamina C, sobre todo en personas con estrés físico, hábitos alimenticios irregulares, riesgos y expuestas a contaminantes ambientales.

## Dosis

Con base en los requerimientos diarios recomendados<sup>8</sup>

- Neonato: 40 mg al día (con ingesta adecuada de leche humana o fórmula)
- Niños: 15 a 45 mg al día
- Mujeres: 75 mg al día
- Varones: 90 mg al día
- Embarazo: 120 mg al día
- Dosis máxima recomendada: 2 g al día
- Protocolo de enfermedad pulmonar aguda: 10-20 mg al día por vía intravenosa durante 8 horas.<sup>5</sup>



**La vitamina C tiene indicación en pacientes con COVID-19 en virtud de que puede contribuir a modular la tormenta de citocinas.**

## Efectos adversos

En pacientes susceptibles se ha reportado la formación de litiasis renal por oxalato de calcio. Indicarse con precaución a pacientes con gastritis o úlcera gástrica.<sup>1</sup>

## Nombre comercial<sup>9</sup> y costos

- Redoxón infantil, tabletas masticables de 100 mg (100 tabletas).
- Redoxón tabletas efervescentes 1 g y 2 g.
- Redoxón gotas, 200 mg en 1 mL (20 gotas).
- En combinación polivitamínica (Aderogyl gotas) (30 mL).
- Ácido ascórbico, solución inyectable (ampolletas con 1 g/10 mL).
- Múltiples presentaciones genéricas masticables, tabletas y dispersables de 100, 200, 500 mg y 1g y 2g
- El costo anual puede variar de 500 a 2500 pesos.

## REFERENCIAS

1. Eastwood M. Principles of Human Nutrition. 2<sup>nd</sup> ed. (Ch 16 Vitamins. Edinburgh: Blackwell Science, 2003.
2. Schorah CJ. Proceedings of the Nutrition Society 1992; 51: 189-98.
3. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. CD005532.
4. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. CD000980.
5. Medicine in Drug Discovery 5 (2020) 100028
6. Hemilä H, et al. Vitamin C as a possible therapy for COVID-19. Infect Chemother. 2020; 52 (2): e22. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.e22>
7. Hemilä H. Vitamin C and infections. Nutrients 2017; 9 (4): 339.<https://doi.org/10.3390/nu9040339>
8. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD (Eds), The National Academies Press, Washington, DC 2006; 530-41.
9. <https://www.medicamentosplm.com/>

## ANTECEDENTES

La vitamina D tiene diferentes formas de actividad biológica. Incluye la vitamina D3 o colecalciferol con peso molecular de 384 Da y la vitamina D2 o ergocalciferol con peso molecular de 397 Da. La mayor parte de la vitamina D3 que requieren los humanos se produce en la piel, mediante la radiación de la luz ultravioleta de la 7-dehidrocolesterol (pro vitamina D) que se encuentra en la grasa animal. El ritmo de producción depende de la cantidad de radiación solar de la piel y su contenido de melanina que reduce la irradiación de la 7-dehidrocolesterol. El aumento de edad se asocia con disminución en la producción de vitamina D3 en la piel. El colecalciferol también se encuentra en la grasa de algunos peces que consumen plancton; los aceites de estos pescados son una fuente dietética importante. Otras fuentes son el huevo e hígado de pollo. El colecalciferol se considera, primariamente, una hormona más que una vitamina.

La mayor fuente dietética de vitamina D es el ergocalciferol, resultante de la exposición del esteroil natural ergosterol, a la luz ultravioleta. Este proceso fotosintético da por resultado diversos productos, pero solo el ergocalciferol tiene un efecto benéfico en el raquitismo.<sup>1</sup>

## Farmacocinética

Tanto la vitamina D2 como la D3 son biológicamente inactivas, liposolubles y unidas a alfa-globulina para su transporte de la sangre al hígado. Una parte se convierte en calcifediol que tiene actividad biológica modesta. En el hígado el calcifediol se convierte en 25-OH-vitamina D (calcitriol) o en 24,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D. Puesto que el proceso de hidroxilación en el hígado es un proceso dependiente del citocromo P450, las enzimas hidroxiladoras pueden inducirse con medicamentos, que eventualmente alteran el estado de la vitamina D. La forma activa de la vitamina D, 1-25 (OH)<sub>2</sub>- vitamina D se forma en el riñón mediante una enzima mitocondrial. Esta forma es 100 veces más potente que la 25-OH vitamina D. La vitamina D y sus productos pueden almacenarse en la grasa por varios meses, aunque su forma más activa tiene una vida media de 24 horas.<sup>1</sup>

## Farmacodinámica

La acción de la 1-25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D consiste en regular el metabolismo del calcio y el fósforo. Una reducción en el calcio plasmático estimula la producción de hormona paratiroidea, que estimula la 1-hidroxilación de la 25-OH vitamina D en las mitocondrias del túbulo renal. La 1-25 dihidroxicolecalciferol es necesaria para la absorción óptima de calcio en el intestino. En presencia de la hormona paratiroidea estimula la formación de osteoblastos para la formación de hueso. En el intestino estimula la absorción de fósforo por mecanismos independientes del calcio. Tiene efecto en la reabsorción de calcio en los túbulos distales del riñón, junto con la hormona paratiroidea. Asimismo, en la glándula paratiroidea, islotes pancreáticos, epitelio mamario, queratinocitos de la piel, células endócrinas del estómago y en algunas células cerebrales hay receptores para 1,25 dihidroxi vitamina D. Además de los efectos en el metabolismo mineral, participa en eventos de diferenciación en la piel y el sistema inmune.<sup>1,2</sup>

## Mecanismo de acción e indicación a pacientes con COVID 19

Es indudable que los efectos principales de la vitamina D se relacionan con el metabolismo mineral y la eventual relación con raquitismo y osteomalacia. Sin embargo para el propósito de este artículo se hará referencia esencialmente a su relación con el sistema inmune y su utilidad en procesos infecciosos. En este contexto se sabe, *in vitro*, que la vitamina D y sus metabolitos aumentan la inmunidad hacia patógenos respiratorios; más aún, los ensayos clínicos han demostrado una estrecha relación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de infecciones respiratorias y que su suplementación reduce los eventos. La vitamina D reduce el riesgo de infecciones en la vía respiratoria mediante tres mecanismos principales: **1)** mantener firmeza de uniones endoteliales del tejido pulmonar y estructuras respiratorias para prevenir la infiltración de células inmunes, **2)** activación celular de los mecanismos antivirales y **3)** reducción de la síntesis de citosinas proinflamatorias al actuar como modulador del sistema inmune. También se ha observado mejoría clínica en pacientes con fibrosis quística al limitar la evolución del daño pulmonar.<sup>4</sup>

La cronología reciente de la aparición del COVID 19 limita la realización de estudios sólidos y con evidencia. Sin embargo, de acuerdo con el perfil de esta vitamina y la relación con diferentes procesos metabólicos, pero sobre todo con las recientes descripciones de su relación con la inmunidad de la vía respiratoria, lo hacen ideal para considerarse de utilidad en la prevención de infecciones respiratorias.<sup>4,8</sup> En la enfermedad por COVID-19 donde el daño al tejido pulmonar es importante, mantener a la población con concentraciones óptimas de vitamina D podría ser de gran utilidad para mejorar la homeostasis al enfrentar una infección respiratoria viral.

## Estudios en adultos

Se carece de estudios que comparen la evolución de pacientes que padecieron COVID 19 y que hayan tenido algún tipo de profilaxis con vitamina D. Sin embargo, hay ya publicaciones relacionadas con población de la tercera edad y la utilidad de complementar con vitamina D de cara a la pandemia en curso.<sup>3,5,6</sup>

## Estudios en niños

Los reportes de indicación de vitamina D a niños en relación con COVID-19 están apenas en desarrollo. Sin embargo, hay reportes de mayor riesgo de infecciones respiratorias relacionadas con cuadros de asma y alergias alimentarias en situaciones de deficiencia de vitamina D. Esto lleva a considerar de utilidad la administración profiláctica de vitamina D en situaciones de riesgo, como la actual pandemia, sobre todo en contextos de déficit nutricional o poca exposición a luz ultravioleta.<sup>6,7</sup>

## Dosis

Si hay determinación de niveles bajos se sugiere 2000 a 4000 UI/día durante al menos 2 meses. (Se sugiere supervisión para evitar efectos adversos)

Basada en requerimientos diarios recomendados<sup>9</sup>

- Lactantes de 0-12 meses: 400 UI al día
- De 1 año a 18 años: 600 UI al día.

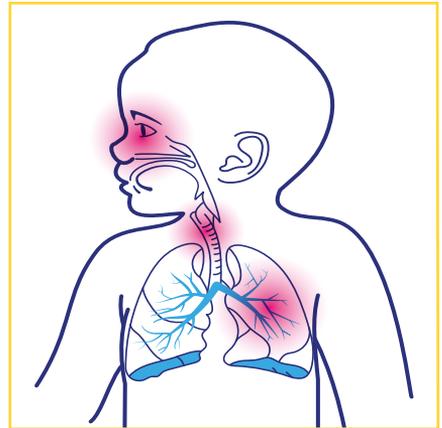
## Efectos adversos

La toxicidad y efectos adversos son poco frecuentes cuando se indica a dosis terapéuticas. A veces pueden aparecer náuseas y vómitos o erupción cutánea o formación de litiasis renal.<sup>1</sup>

## Nombre comercial<sup>10</sup> y costos

En combinación con vitaminas C y A

- Aderogyl C; Adekón-C; TriViSol (gotas)
- Vitamina D: 400 UI por mL (20 gotas)



**Hay estrecha relación entre el déficit de vitamina D y la predisposición a infecciones respiratorias.**

## Valmetrol-Sorivid tabletas

Tabletas de 200, 400, 800 y 1600 UI

- El costo anual puede variar de 800 a 1800 pesos.

### REFERENCIAS

1. Eastwood M. Principles of Human Nutrition. 2<sup>nd</sup> ed. Chap 16. Vitamins. Edinburgh: Blackwell Science, 2003
2. Esposito S, et al. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *Infectious Diseases* 2015; 15:487. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1196-1>
3. Laird E, et al. The Irish Longitudinal Study of Ageing (TILDA), 2020.
4. Giménez VMM, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sciences* 2020; 254. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>
5. Martineau AR et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data *BMJ* 2017;356:i6583 <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
6. Martineau AR, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019;23(2). 10.3310/hta23020
7. Payne DC, et al. Protective Association Between Rotavirus Vaccination and Childhood Seizures in the Year Following Vaccination in US Children. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58 (2):173-77. <https://doi.org/10.1093/cid/cit671>
8. Grant WB et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12: 988: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
9. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD (Eds), The National Academies Press, Washington, DC 2006; 530-541.
10. <https://www.medicamentosplm.com/>

## ANTECEDENTES

El término vitamina E se aplica a cualquier combinación de tocoferoles biológicamente activos. Ocho tocoferoles y tocotrienoles tiene actividad de vitamina E, los primeros son los de mayor potencia como vitamina E. Independientemente que todos tienen las mismas propiedades, el alfa-tocoferol, con peso de 430 Da, es el que tiene más actividad.

Las fuentes más abundantes son los aceites vegetales, germen de trigo, semillas de girasol, semilla de algodón, aceites de cártamo, palma y otros. La vitamina E se encuentra en todas las membranas celulares, donde inhibe la oxidación no enzimática de los ácidos grasos poli insaturados.

## Farmacocinética

La función biológica de la vitamina E no es específica. Actúa como un antioxidante o, bien, como limpiador de radicales libres en sistemas bioquímicos. La vitamina E es el único antioxidante liposoluble en el plasma y en las membranas del eritrocito. La vitamina E interactúa con la vitamina C para proteger la membrana celular contra el daño por radicales libres. También es una vitamina protectora para los ácidos grasos poliinsaturados aunque su deficiencia no se manifiesta como tal de ellos, sino con anormalidades neurológicas, lo que sugiere que la vitamina E participa en más funciones metabólicas.<sup>1,2</sup>

## Farmacodinámica

Su absorción es semejante a la de los nutrientes liposolubles. El alfa-tocoferol conforma 90% de la vitamina E encontrada en los tejidos. Puesto que no es soluble en agua, su transporte requiere un sistema de distribución de lípidos; así, la vitamina E se transporta mediante lipoproteínas plasmáticas, y éstas sin ser unas proteínas transportadoras específicas, benefician a los ácidos grasos poliinsaturados que utilizan el mismo sistema. El tocoferol entra a la circulación sistémica en los quilomicrones y en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La remoción adecuada de la vitamina E de la circulación depende de la lipoprotein-lipasa; de la misma manera es captada por el hígado o transferida a otras lipoproteínas. Cuan-

do no se absorbe de manera adecuada, ya sea en prematuros con mala absorción o en déficit en su ingesta, pueden aparecer trastornos neurológicos: ataxia, hiporreflexia, disestesias y debilidad oculomotora.<sup>1,2</sup>

## **Mecanismo de acción e indicación en COVID-19**

El efecto antioxidante de la vitamina E, además de estabilizar la estructura de las membranas celulares y la resistencia a la peroxidación lípida, es uno de los nutrientes más eficientes al modular la repuesta inmune, en parte debido a su efecto protector de oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados que forman parte importante de la membrana de las células inmunes. La deficiencia de vitamina E predispone e incrementa la susceptibilidad a las infecciones virales y bacterianas.<sup>3</sup> Además, aumentan la proliferación linfocitaria, la respuesta a la hipersensibilidad tardía, la producción de interleucina-2 y disminuye la de interleucina-6. En estudios efectuados en humanos con infecciones, la respuesta fue modesta. El perfil de comportamiento de este compuesto sugiere un efecto positivo al administrarse preventivamente, a pesar de que las deficiencias de vitamina E son menos comunes que las de otras vitaminas.

## **Estudios en adultos**

La vitamina E ha demostrado, en modelos animales y humanos adultos, que confiere protección contra procesos infecciosos mediante la reducción de la prostaglandina E2 por inhibición de la actividad de COX2 al disminuir la producción de óxido nítrico, mejorar la respuesta inmune por activación de células T y modular el balance Th1/Th2. Mayor actividad de células NK (natural killer) y cambios en la función dendrítica tales como la disminución de IL-12.<sup>2</sup>

## **Estudios en niños**

Algunos de los estudios en adultos han incluido adolescentes y se ha llegado a similares conclusiones.<sup>2</sup> Otras revisiones sistemáticas han relacionado la deficiencia de vitamina E con la tendencia a cuadros asmáticos, aunque no son concluyentes. No hay evidencia de que la administración profiláctica de vitamina E en niños disminuya el riesgo de infecciones virales; sin embargo, extrapolando los efectos de modelos de adultos es razonable mantener una ingesta adecuada de vitamina E para una respuesta más favorable ante las agresiones infecciosas.<sup>4</sup>

## **Dosis<sup>5</sup>**

Basada en requerimiento diarios recomendados (RDI)

De 1 a 3 años- 6 mg al día

De 4 a 8 años: 7 mg al día

De 9 a 13 años: 11 mg al día

De 14 a 18 a 15: mg al día

### Efectos adversos<sup>1</sup>

No hay reportes de reacciones adversas incluso a dosis altas. No hay evidencia de que altere función plaquetaria u ocasiones sangrados.

### Nombre comercial<sup>6</sup> y costos

En multivitamínicos en jarabe con 5 mg y 5 mL de vitamina E (Kiddi Pharmaton)

En multivitamínicos masticables con 30 mg por tableta (Centrum junior)

En cápsulas adultos con 50, 200 y 400 mg por cápsula de vitamina E (Gelcaps)

El costo anual puede variar de 800 a 1800 pesos.

### REFERENCIAS

1. Eastwood M. Principles of Human Nutrition. 2<sup>nd</sup> ed. Chap 16. Vitamins. Edinburgh: Blackwell Science, 2003.
2. a Young Lee, et al. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients* 2018, 10, 1614; doi:10.3390/nu10111614
3. Lewis ED, et al. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*. 2019; 71 (4): 487-94. doi:10.1002/iub.1976.
4. Wu H, et al. Does vitamin E prevent asthma or wheeze in children: A systematic review and meta-analysis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2018; 27: 60-68.
5. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD (Eds), Washington: The National Academies Press, 2006; 530-41.
6. <https://www.medicamentosplm.com/>





## ANTECEDENTES

Hasta la fecha no se ha encontrado un tratamiento efectivo del coronavirus COVID-19. Todos los informes se basan en experiencias in vitro y posibles aplicaciones clínicas, no comprobadas. Por lo tanto, con base en lo reportado en la bibliografía el tratamiento se enfoca en cinco niveles:

- a)* Sin síntomas, profiláctico
- b)* Sintomáticos leves en casa
- c)* Síntomas leves en el hospital
- d)* Sintomáticos moderados en el hospital
- e)* Pacientes graves en terapia

*a)* Profiláctico, el objetivo es mitigar la enfermedad y prevenir su avance

- Vitamina C 1 g cada 24 h durante 2 semanas (Redoxon solo (1 g) o Redoxon con zinc, 1 g ó 10 mg).
- Quercetina 250-500 mg cada 12 h o 1 g cada 24 h durante 2 semanas (Diabitan cápsulas de 1 g).
- Zinc 20 mg cada 24 h durante 2 semanas (sulfato de zinc) (Stresstabs 600 con zinc); 600 mg vit C y 23 mg de zinc
- Melatonina comience con 3 mg cada 24 h durante 2 semanas (Benedorm tabletas de 3 mg sublingual)
- Vitamina D3, 800 UI cada 24 h durante 2 semanas (Valmetrol tabletas de 800 UI).

*b)* Leve en casa, su objetivo, controlar los síntomas

- Vitamina C 500 mg cada 12 h o 1 g cada 24 h durante 2 semanas (Redoxon solo [1 g] o Redoxon con zinc, 1 g ó 10 mg).
- Quercetina 250-500 mg cada 12h por 2 semanas (Diabitan cap 1 g).
- Zinc 20 mg cada 24 h durante 2 semanas (sulfato de zinc) (Stresstabs 600 con zinc); 600 mg de vitamina C y 23 mg de zinc).
- Melatonina 6 mg cada 24 h por la noche durante 2 semanas (Benedorm tab 3 mg sublingual).
- Vitamina D3 1600 U cada 24 h durante 2 semanas (Valmetrol tabletas 1600 UI).
- Ácido acetil salicílico 100 mg cada 24 h durante 2 semanas (Aspirina 100 mg, tabletas).
- IBP 40 mg cada 24 h o famotidina 20-40 mg cada 24 h durante 2 semanas (Omeprazol, Ulsen, Inhibitron cápsulas de 40 mg) (Durater 20 y 40 mg tabletas).
- Ivermectina 15 mcg/kg (dosis única) (Ivexterm tabletas de 6 mg).
- Monitorizar con oximetría de pulso domiciliaria. La desaturación ambulatoria menor de 90% es indicación de ingreso hospitalario.

c) Leve en hospital, su objetivo, impedir que avance el daño tisular:

- \* Vitamina C 1 g cada 12 horas (Redoxon solo (1 g) o Redoxon con zinc, 1 g/ 10 mg).
- \* Quercetina 250-500 mg cada 12 h (Diabitan cápsulas de 1 g).
- \* Zinc 20 mg cada 24 h (sulfato de zinc) (Stresstabs 600 mg con zinc); 600 mg sw vitamina C y 23 mg de zinc.

- Melatonina 6-12 mg cada 24 h por la noche (Benedorm tabletas de 3 mg sublingual).
- Azitromicina 500 mg cada 24 h durante 7 días (Macrozit tabletas de 500 mg).
- Vitamina D3 1600 U cada 24 h (Valmetrol tabletas de 1600 UI).
- Enoxaparina 1 mg/kg/ cada 24 h (Clexane ampolletas).
- IBP 40 mg cada 24 h o famotidina 40 mg cada 24 h (20 mg en insuficiencia renal) (Omeprazol, Ulsen, Inhibitron cápsulas de 40 mg) (Durater 20 y 40 mg tabletas).
- Ivermectina 15 mcg/kg (dosis única) (Ivexterm 6 mg, tabletas).
- Evite la nebulización y los tratamientos respiratorios, evite CPAP o Bi-PAP.

d) Moderado en hospital, su objetivo: controlar la infección y la cascada inflamatoria:

- \* Vitamina C 1 g IV cada 8 horas durante al menos 7 días o hasta que se transfiera fuera de la UCI (Infalet ampolletas de 1 g).
- \* Zinc 20 mg cada 24 h (sulfato de zinc) (Zn-Fusin, 10 mg IV).
- \* Anticoagulación completa: a menos que esté contraindicado.

- \* Melatonina 6-12 mg por la noche.
- \* IBP 40 mg cada 24 h o famotidina 40 mg cada 24 h (20 mg en insuficiencia renal) (Omeprazol, Ulsen, Inhibitron ampollas de 40 mg) (Durater 20 y 40 mg en tabletas).
- \* Vitamina D 1600 U cada 24 h (Valmetrol tabletas de 1600 UI).
- \* Tiamina 200 mg IV cada 12 horas (Dextrevit IV Tiamina 100 mg y vitamina C 500 mg).
- \* Azitromicina 500 mg al día cada 24 h durante 7 días (Macrozit tabletas de 500 mg).
- \* Antibióticos de amplio espectro si se sospecha neumonía bacteriana (Ceftriaxona 1 g cada 12 h).
- \* Intente evitar la intubación, si es posible (cánula nasal de alto flujo de hasta 60- 80 L por minuto).

#### e) Pacientes graves en terapia

- \* Además de lo anterior:
- \* Metilprednisolona 120 mg cada 8 durante 3 días (a consideración del médico tratante).
  - Tocilizumab (inhibidores de IL-6) (Roactemra ampollas de 200 y 400 mg).
  - Considere el intercambio de plasma.

### Suplementos nutricionales

La buena alimentación es la única forma, científicamente comprobada, de mantener un sistema inmunológico adecuado; mantiene al organismo alerta para controlar cualquier tipo de afectación externa e interna. Cuando esto falla los suplementos nutricionales son una forma de ayudar al sistema inmunológico a mantener su trabajo.

Un régimen básico de soporte nutricional y que ayuda al sistema inmunológico incluye vitamina D, vitamina C, melatonina, zinc, N-acetil-cisteína (NAC), ácidos grasos omega y probióticos. Estos elementos naturales están debidamente investigados y documentados por su papel en el apoyo de la función inmune y el control de las citocinas inflamatorias que causan una reacción excesiva del sistema inmunológico. Si bien la melatonina suele indicarse para ayudar al sueño, también es un modulador del sistema inmunológico que se dirige, directamente, al inflamasoma NLRP3: un compuesto clave implicado en el inicio de la “tormenta de citocinas” que se observa en muchos de los casos graves de COVID-19.



## **Vitamina D**

Inicialmente se caracteriza como una vitamina; en la actualidad se considera una pro-hormona debido a las numerosas acciones que se han identificado. Siempre se ha reconocido su participación en la regulación de la homeostasis del calcio y fósforo y, por tanto, en la mineralización y adquisición de masa ósea. La vitamina se puede obtener de los alimentos o sintetizarla en la piel en respuesta a la exposición a los rayos solares, al producirse previtamina D3 a partir del 7- dehidro-colesterol que se encuentra en la piel. Posteriormente, la vitamina se transporta al hígado donde se hidroxila para producir 25-hidroxi-vitamina D (utilizada para evaluar el estado nutricional de la vitamina) y de allí al riñón donde se hidroxila nuevamente a 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol), que es la forma activa de la vitamina, capaz de regular el equilibrio entre calcio y fósforo.

La vitamina D tiene acciones inmunomoduladoras cuando regula la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. Diferentes células, como los macrófagos, linfocitos T y B expresan el receptor de vitamina D y son capaces de sintetizar calcitriol como respuesta a agentes proinflamatorios, como los lipopolisacáridos bacterianos y el TNF- $\alpha$ . Además, la vitamina D incrementa la capacidad de los macrófagos al inducir su diferenciación, su capacidad fagocítica y antimicrobicida. Se ha reportado que la deficiencia de la vitamina se asocia con mayor incidencia de algunas infecciones respiratorias en niños. Las mejores fuentes de vitamina D en la dieta son los pescados grasos, aceite de pescado, el hígado, yema de huevo y los alimentos adicionados como la leche, lácteos y cereales. La ingestión dietética recomendada es de 400 UI al día en menores de 1 año y 600 UI al día en los mayores de esta edad. Es crítica para la salud del sistema inmunológico y la salud en general. Quienes tienen mutaciones del receptor de vitamina D (VDR) (50% de las personas), según lo determinado por estudios genéticos, requieren concentraciones más altas de vitamina D en la sangre. La concentración sanguínea más deseable para la vitamina D es de 60 a 80 ng/mL. Las concentraciones inferiores a 40 ng/mL no son adecuadas para lograr todos los efectos de la vitamina D, sobre todo si uno tiene mutaciones de VDR.

## **Zinc**

El zinc es un elemento químico indispensable para los seres humanos y ciertos animales. El cuerpo humano contiene alrededor de 40 mg de zinc por kg y muchas enzimas funcionan con su concurso: interviene en el metabolismo de proteínas y ácidos nucleicos, estimula la actividad de aproximadamente 300 enzimas diferentes, colabora en el buen funcionamiento del sistema inmunitario, es necesario para la cicatrización de las heridas, interviene en las percepciones del gusto y el olfato y en la síntesis del ADN. El metal se encuentra en la insulina, las proteínas y diversas enzimas como la superóxido dismutasa.<sup>1</sup>

### *Función en la respuesta inmune*

El zinc es importante en la función inmunitaria normal, lo que sugiere que la complementación con zinc podría ser una opción de tratamiento potencial dirigida a la respuesta inmunitaria del huésped en la sepsis. La complementación produce mayor actividad fagocítica y reclutamiento de neutrófilos en la cavidad peritoneal. La regulación positiva de la respuesta Th1 por zinc conduce a una desaparición más rápida de las infecciones crónicas por *Giardia* y reduce los síntomas asociados con las infecciones invasivas por *E histolytica*.

### *Patología por deficiencia de zinc*

La deficiencia de zinc disminuye las respuestas mediadas por anticuerpos y células en humanos y en animales.

La deficiencia de zinc perjudica a los mediadores celulares de la inmunidad innata, como la fagocitosis y la actividad de las células asesinas naturales. La ingestión adecuada de vitamina C y zinc mejora los síntomas y acorta la duración de las infecciones de las vías respiratorias. La complementación con zinc, por más de un mes, aumenta la inmunidad celular en niños desnutridos y aumenta la seroconversión a anticuerpos antivibrio cólera, después de la vacunación con la vacuna oral contra el cólera. Un curso de 14 días de complementación con zinc durante la shigelosis aguda en niños con desnutrición moderada mejora la respuesta de proliferación de linfocitos y aumenta los títulos de anticuerpos específicos. El tratamiento complementario con zinc durante la shigelosis aguda mejora la seroconversión de anticuerpo anti-Shigella y aumenta las proporciones de linfocitos B circulantes y células plasmáticas.



**El zinc es el mineral que impulsa el sistema inmunitario a través de la catalización de su mantenimiento y función bioquímicas.**

### *Ingestión dietética de referencia*

Aparece en la tabla junto con la información de los otros nutrientes fuentes de zinc. Los granos enteros y los productos lácteos son buenas fuentes de zinc. Muchos cereales para el desayuno están adicionados con zinc. Los ostiones, la carne roja y las aves de corral son excelentes fuentes de zinc.

Otros alimentos que contienen zinc son: los frijoles horneados, garbanzos, nueces, nuez de la india y las almendras. El zinc es el mineral que impulsa el sistema inmunitario, catalizando su mantenimiento y función bioquímicos. Debido a que el zinc no está debidamente representado en los alimentos, la mayoría de las personas tienen

deficiencia de zinc. Una concentración saludable de zinc es importante para la función del sistema inmunitario en el cerebro, los huesos, el sistema cardiovascular, el sistema hormonal masculino, la glándula prostática y la formación de tejido conectivo. El zinc cataliza las enzimas que permiten el gusto y el olfato. La pérdida del olfato se ha convertido en un marcador importante para COVID-19. También se informa la pérdida del gusto, lo que sugiere una deficiencia de zinc. Al menos la mitad de la población tiene deficiencia de zinc. Esta deficiencia puede empeorar rápida y severamente en una infección mayor. A todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 debe practicárseles una prueba de concentraciones de zinc. Con gripe, la suplementación correcta con zinc reduce el riesgo de neumonía en 50%.

## **Vitamina C**

La forma más potente de tomar vitamina C por vía oral es con un sistema de administración de liposomas. Excepto para quienes tienen deficiencia de G6PD, la vitamina C puede indicarse en grandes cantidades, sin efectos nocivos. Hay artículos de la importancia y eficacia de la vitamina C en el alivio de enfermedades infecciosas y otras.

La vitamina C, o ácido L-ascórbico, es una vitamina soluble que comúnmente se encuentra en alimentos cítricos y en complementos dietéticos. Los humanos no pueden sintetizar la vitamina C, por lo que es necesario su consumo. La vitamina C es importante en la síntesis de colágeno y en la respuesta del sistema inmunitario y otras funciones específicas del organismo. Las principales fuentes de vitamina C son las verduras y frutas. Se recomienda el consumo diario de:

**a) Verduras:** brócoli, pimientos de todos los colores, coliflor, las papas horneadas también contienen vitamina C.

**b) Frutas cítricas:** naranja, limón, lima, toronja, guayaba, fresa, melón, kiwi y jitomate. El contenido de vitamina C puede disminuir al cocinarse, hornearse con microondas o almacenarse durante mucho tiempo. Las mejores fuentes de vitamina C son las verduras y frutas crudas. Muchas personas adquieren suplementos de vitamina C para prevenir o tratar resfriados sin que su efecto benéfico se haya comprobado. La ingestión diaria recomendada (IDR) de vitamina C para la población pediátrica se encuentra en la tabla de ingestiones dietéticas de referencia.

## **Melatonina**

La melatonina es una hormona maestra que principalmente se produce en la glándula pineal del cerebro. Mantiene la salud de la glándula del timo y las hormonas tiroideas que lo acompañan que arrastran los linfocitos para la inmunidad mediada por células contra virus, bacterias y cáncer. La designación SRT se refiere a la “tableta de liberación sostenida”. Las concentraciones de melatonina

naturalmente comienzan a aumentar en el cuerpo, aproximadamente, a las 9:00 pm y disminuyen a las 3:00 am. Los compuestos de melatonina ordinarios que no se liberan en el cuerpo con el tiempo tienen un pico y disolución rápidos. Las concentraciones en sangre son transitorias. La melatonina también es conocida por ser un químico importante para la salud mitocondrial. Las concentraciones de melatonina en nuestro cuerpo comienzan a disminuir, constantemente, después de los 20 años. El compuesto SRT de melatonina es una tableta de 3 miligramos. Se puede reducir en dosis menores para quienes pueden ser sensibles a sus efectos. Debido a que las concentraciones de melatonina disminuyen de manera constante después de la adolescencia, a los 50 años solo hay alrededor del 10% de las concentraciones encontradas en los adolescentes. A los 60 y 70 años hay, incluso, menos melatonina circulante. La melatonina tiene efectos mitigantes en el inflamasoma NLRP3 que participa en la tormenta de citocinas de infecciones avanzadas de este virus.

### ***Ascorbato de quercetina***

La quercetina y ascorbato (vitamina C) que tienen efectos positivos en el sistema inmunitario y respuestas inflamatorias a través de acciones en los mastocitos y basófilos de los tejidos, y la regulación de la histamina. La quercetina es un potente refuerzo inmunológico y un antiviral de amplio espectro. También inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias, lo que puede ser benéfico porque la infección grave por COVID-19 y la muerte posterior parecen deberse a la actividad de la tormenta de citocinas. La quercetina actúa para ayudar al paso del zinc a las células. El zinc interfiere, directamente, con la enzima replicada Coronavirus. Esta enzima permite que el virus se reproduzca solo.



**La vitamina A participa en la regulación del crecimiento y en las funciones especializadas de prácticamente todas las células del organismo.**

### ***N-acetil-cisteína (NAC)***

Este es un complejo de aminoácidos precursor de la producción de glutatión, el antioxidante más importante del cuerpo que también promueve la desintoxicación óptima del hígado y la salud del sistema inmunológico. NAC está bien investigado por su papel en la optimización de la salud pulmonar.

### ***Probióticos y salud gastrointestinal***

La salud de la química intestinal y el revestimiento intestinal es primordial por una variedad de razones. Mantener el microbioma intestinal adecuado permite mejorar la salud digestiva.

## **Ácidos grasos esenciales**

Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 son esenciales en la anatomía y función de la membrana celular y en la regulación de una miríada de las funciones bioquímicas a través de su papel en la producción del sistema de señalización intracelular de microhormonas de prostaglandinas E1 y E3.

## **Vitamina A**

La vitamina A o retinol es una sustancia indispensable que se encuentra en los alimentos en pequeñas cantidades para el correcto funcionamiento del organismo. Después de ingerida, la vitamina A se absorbe en el intestino delgado junto con las grasas de la dieta y se transporta al hígado en donde se almacena por tiempo variable, de semanas a meses, para ser utilizada según las necesidades del organismo. La vitamina A participa en la regulación del crecimiento y en las funciones especializadas de prácticamente todas las células del organismo; de manera especial participa en la función de la retina en los ojos, el sistema inmunológico y los órganos reproductivos. Los requerimientos diarios de vitamina A son de 400 a 900 microgramos y en condiciones ideales una dieta adecuada suele ser suficiente para cubrir estas necesidades. En situaciones especiales, como la disponibilidad inadecuada en los alimentos, puede administrarse mediante complementos farmacológicos cuya dosis debe determinarse que no excedan y se favorezcan los efectos tóxicos. El síntoma principal de la deficiencia de vitamina A es pérdida de la visión y ceguera, habitualmente nocturna, debida a alteración en las funciones de la retina. La conjuntiva se reseca y aparecen úlceras corneales. La deficiencia de vitamina A origina un funcionamiento deficiente de los sistemas de defensa de la piel y mucosas y favorece infecciones. Tanto la deficiencia como el exceso de vitamina A durante el embarazo se han asociado con prematuridad y defectos de nacimiento. La vitamina A es un componente natural de la leche humana y los lactantes alimentados con ella no requieren suplementos. Las madres lactantes tampoco requieren complementación salvo en situaciones extraordinarias. Los alimentos que contienen vitamina A son las hortalizas de hoja verde (como espinacas y acelgas), verduras verdes anaranjadas o amarillas (como zanahoria, brócoli y calabacitas), frutas amarillas o anaranjadas (como mango y melón), salmón e hígado de res. Los cereales fortificados y las fórmulas infantiles para lactantes menores de 12 meses de edad suelen estar fortificados con vitamina A.

## **Vitamina E o tocoferol**

Es una sustancia que se encuentra en pequeñas cantidades en los alimentos y es indispensable para el correcto funcionamiento del organismo. Después de ingerida, la vitamina E se absorbe en el intestino delgado junto con las grasas de la dieta y de ahí es transportada a prácticamente todas las células del organismo. En el cuerpo, la vitamina E actúa como antioxidante y protege a las células contra los daños causados por los radicales libres, que son compuestos que se forman cuan-

do los alimentos se convierten en energía. Las personas también están expuestas a los radicales libres que se encuentran en el ambiente: humo del tabaco, contaminación del aire y la radiación solar ultravioleta. El organismo también necesita la vitamina E para estimular al sistema inmunitario, ayudar a dilatar los vasos sanguíneos y evitar la formación de coágulos de sangre en su interior. La leche humana y, en particular el calostro, son ricos en vitamina E y si la dieta materna y el estado nutricional de la madre son adecuados no se requiere complementar a la diada madre-hijo. Los requerimientos diarios de vitamina E son de 4 mg al día en lactantes a 15 mg al día en los adolescentes.

## **Selenio**

La mayor parte de los efectos del selenio en la dieta en las funciones inmunitarias son atribuibles a la inserción de este elemento en una familia de proteínas llamadas seleno-proteínas. La deficiencia de selenio puede producir una inmunodeficiencia que conduzca a mayor susceptibilidad a las infecciones. La complementación de selenio es inmunoestimulante. Se mide por la proliferación de células T, la actividad de las células NK, las funciones de las células inmunitarias innatas y muchas otras. La inmunidad adaptativa se afecta por la ingestión de selenio, incluida la activación y las funciones de las células T y B.

Las funciones de las células en el sistema inmunitario innato pueden afectarse debido a las bajas concentraciones de selenio, en donde también se incluyen los macrófagos en relación con su capacidad de señalización inflamatoria y actividades antipatógenas.<sup>3</sup>

La deficiencia de selenio altera la inmunidad innata e induce susceptibilidad a la infección por *Listeria monocytogenes*. Asimismo, las infecciones bacterianas en recién nacidos se han relacionado con el estado nutricional de selenio en la madre. En la dieta, el selenio se obtiene de: granos, verduras, mariscos, carne, productos lácteos y nueces. La ingestión recomendada de este elemento es de: 0-4 meses 10 mcg al día; 4-12 meses 15 mcg al día; 1 a menos de 4 años 15 mcg al día; 4 a menos de 7 años 20 mcg al día; 7 a menos de 10 años 30 mcg al día; 10 a menos de 13 años: 45 mcg al día; 13 a menos de 15 años 60 mcg al día; 15 a menos de 19 años v 70 mcg al día; mujeres embarazadas 60 mcg al día y en las que amamantan 75 mcg al día.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. National Institutes of Health, 2020. <http://ods.od.nih.gov/HealthInformation/RecursosEnEspañol.aspx>.
2. Vitamin A. Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University, Corvallis. January 2015.
3. Vitamin A Supplementation: A decade of progress. New York: UNICEF. 2007.
4. Gómez E, et al. Does vitamin C prevent the common cold? <https://www.medwave.cl/link.cgi/English/Updates/Epistemonikos/7236>
5. Vitamina C. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-DatosEnEspañol/>

6. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000980.pub4/full>
7. Gil A, et al. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab.* 2018; 72: 87-95.
8. Saggese G, et al. Vitamin D in pediatric age: Consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018; 44: 51. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>
9. Itkonen ST, et al. Vitamin D fortification of fluid milk products and their contribution to vitamin D intake and vitamin D status in observational studies- a review. *Nutrients.* 2018; 10: 1054. <https://doi.org/10.3390/nu10081054>
10. National Institutes of Health, 2020. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-DatosEnEspañol/>
11. Institute of Medicine, Food and Nutrition board. Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, DC, 2000.
12. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, 1999. USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 13. Nutrient Data Laboratory Home Page. <https://web.archive.org/web/20060105045324/http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/>
13. Centers for Disease Control and Prevention. Folic Acid [Internet]. 2018 [citado en mayo 18, 2020]. <https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/about.html>
14. Mikkelsen K, et al. Vitamin B12, Folic Acid, and the Immune System. In: Mahmoudi M, Rezaei N, editors. *Nutrition and Immunity.* Cham: Springer International Publishing; 2019; 103-14. [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16073-9\\_6](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16073-9_6).
15. Crider KS, et al. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients.* 2011; 3 (3): 370-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257747/pdf/nutrients-03-00370.pdf>
16. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements (2006). Otten J, Hellwig J, Meyers L, editors. Vol. 55, The National Academies Press. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. 319-26. [https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic\\_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf](https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf)
17. Vitner D, et al. Obesity in pregnancy: a comparison of four national guidelines. *J Matern Neonatal Med.* 2019; 32 (15): 2580-90.
18. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.

## Identificación de datos de alarma en pacientes pediátricos con COVID-19

Francisco Alberto Contreras Verduzco

### ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 China da a conocer los primeros casos de la enfermedad por coronavirus (COVID-19 por sus siglas en inglés).<sup>1</sup> Esta enfermedad es causada por el coronavirus 2 relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés) y que para el 11 de marzo del 2020, la COVID-19 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de Salud. Tal enfermedad sigue dispersándose en todo el mundo, con un total de 8,993,659 casos y 469,587 muertes al 23 de junio de 2020.<sup>2</sup>

En el caso de la COVID-19 en niños y, con base en los datos provenientes de estudios en China, parecería que solo causaba casos leves,<sup>3</sup> caracterizados por fiebre, rinorrea, tos y expectoración, sin que requirieran ingresar a cuidados intensivos,<sup>3</sup> sin embargo, nuevos reportes de pacientes pediátricos muestran que algunos pacientes sí tienen síntomas más severos y requieren hospitalización o incluso ingresarlos a cuidados intensivos, aunque también con un bajo porcentaje comparado con los adultos (la estimación de hospitalización es de 5.7 a 20% niños *versus* 10 a 33% de adultos. Estimación de ingreso a cuidados intensivos: 0.58 a 2.0% niños *versus* 1.4 a 4.5% de adultos).<sup>4</sup> La mayor cantidad de pacientes pediátricos hospitalizados o que requirieron tratamiento en cuidados intensivos se observó en menores de 1 año y quienes tenían una enfermedad previa.<sup>4</sup>

Una de las características destacadas era que incluso la mitad de los pacientes pediátricos con COVID-19 podían llegar a consulta incluso sin fiebre (44%) y sin tos (46%), algunos con náusea-vómito (11%), dolor abdominal (5.8%) y diarrea (13%), circunstancias que dificultan el diagnóstico.

El hecho de que los receptores tipo 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2) se encuentren en la vía intestinal y la demostración de positividad del

SARS-CoV-2 en heces fecales de pacientes infectados,<sup>5</sup> lleva a plantear la teoría que en los niños un sitio de replicación viral inicial pudiera ubicarse en el aparato gastrointestinal. Por lo tanto, los síntomas como náusea, vómito y dolor abdominal deben considerarse datos a tomar en cuenta en la sospecha de un paciente infectado. Esta “relativa” tranquilidad por la menor cantidad de hospitalizaciones o complicaciones en pacientes pediátricos se alteró al reportarse, a partir de abril del 2020 desde Europa, Estados Unidos y Canadá, casos de niños en edad escolar y adolescentes con fiebre, hipotensión, dolor abdominal severo y disfunción cardíaca, quienes dieron positivo para infección por SARS-CoV-2 por RT-PCR, hisopado nasofaríngeo o por prueba de anticuerpos.<sup>6,7,8</sup>

### Síndrome pediátrico inflamatorio multisistémico asociado con SARS-CoV-2.

El síndrome pediátrico inflamatorio multisistémico asociado con SARS-CoV-2 (PIMS por sus siglas en inglés) se está analizando detenidamente y pone en alerta a todos los pediatras del mundo por su severidad y, sobre todo, por la sobreposición en su clínica con la enfermedad de Kawasaki.<sup>6-11</sup>

Organización Mundial de la Salud (OMS)	RCPC (Reino Unido)	CDC (Estados Unidos)
Niños o adolescentes de 0 a 19 años	Niños	Cualquier individuo menor de 21 años
<b>Fiebre de ≥ 3 días</b>	Fiebre persistente <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;38,5°C</li> </ul>	Fiebre persistente <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;38.0°C por ≥24h o</li> <li>• Reporte subjetivo de fiebre al menos ≥24h</li> </ul>
Y 2 de los siguientes <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Rash o conjuntivitis bilateral no purulenta o datos de inflamación muco-cutánea (oral, manos o pies)</li> <li>b) Hipotensión o choque</li> <li>c) Disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, o alteraciones coronarias (incluyendo hallazgos por ecocardiograma o elevación de Troponina/NT-proBNT)</li> <li>d) Evidencia de coagulopatía (TP, TPT, Dímeros d elevados)</li> <li>e) Manifestaciones gastrointestinales agudas (diarrea, vómito, o dolor abdominal)</li> </ul>	1. Evidencia de disfunción mono o multiorgánica (choque, alteraciones cardíacas, pulmonares, renales, gastrointestinales o neurológicas)  Esto puede incluir niños que reúnan criterios total o parcialmente para enfermedad de Kawasaki.	Evidencia por laboratorio de inflamación y evidencia de enfermedad severa que requiera hospitalización, con involucro orgánico multisistémico (>2) (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)

Organización Mundial de la Salud (OMS)	RCPCH (Reino Unido)	CDC (Estados Unidos)
<p>Y</p> <p>Elevación de los marcadores de inflamación como PCR, VSG, o procalcitonina</p>	<p>Inflamación</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutrofilia</li> <li>• PCR elevada</li> <li>• Linfopenia</li> </ul>	<p>No está limitado a <math>\geq 1</math> de elevaciones en los valores de los siguientes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR</li> <li>• VSG</li> <li>• Fibrinógeno</li> <li>• Procalcitonina</li> <li>• Dimero-d</li> <li>• Ferritina</li> <li>• DHL</li> <li>• IL-6</li> </ul> <p>Así como</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutrofilia</li> <li>• Linfopenia</li> <li>• Hipoalbuminemia</li> </ul>
<p>Y</p> <p>No haber evidencia de otra causa de inflamación, incluyendo sepsis bacteriana, choque por <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i></p>	<p>Exclusión de cualquier otra causa microbiana, incluyendo sepsis bacteriana, síndromes de choque por <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>, infecciones asociadas con miocarditis como enterovirus</p>	<p>Y</p> <p>No hay otro diagnóstico alternativo posible</p>
<p>Y</p> <p>Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígenos o serología positiva), o haber tenido contacto con pacientes con COVID-19</p> <p>Considerar este síndrome en niños con presentaciones de enfermedad de Kawasaki típica o atípica o síndrome de choque tóxico</p>	<p>Resultados de la prueba RT-PCR para SARSCoV-2 puede ser positiva o negativa</p>	<p>Y</p> <p>Resultados positivos por RT-PCR para infección actual o reciente por SARS-CoV-2, serología o prueba de antígeno; o exposición a COVID-19 en las 4 semanas previas a la presentación de síntomas</p> <p>Algunos individuos pueden llenar total o parcialmente los criterios de enfermedad de Kawasaki pero debe reportarse si reúne los criterios de la definición de caso</p>

La definición de caso la propusieron la Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>8</sup> el Royal College of Paediatrics and Child Health (Reino Unido)<sup>9</sup> y Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos,<sup>10,11</sup> (**Cuadro 1**) quienes comparan las manifestaciones clínicas y los estudios de laboratorio observados.

Entre los hallazgos en la observación de 58 niños con este tipo de síndrome, Whittaker y su grupo<sup>11</sup> encontraron que el amplio espectro de signos y síntomas que concurre en estos niños fue desde fiebre e inflamación hasta daño miocárdico, choque y aneurismas coronarios.

Los principales síntomas a tener en cuenta en todo paciente pediátrico con antecedente de infección por SARS-CoV-2 o haber estado en contacto con personas confirmadas con COVID-19 o con fuerte sospecha de haberla tenido son:

- Fiebre persistente mayor o igual a 3 días de difícil control.
- Síntomas respiratorios (casi siempre leves).
- Síntomas abdominales (vómito, diarrea, dolor abdominal).
- Malestar general.

Ante la presencia de esos síntomas debe hacerse una revisión por parte de un especialista y determinar si se requieren estudios de laboratorio para corroborar los datos de inflamación (BH, VSG, PCR, PFHs, albúmina, etc.), además de determinar si se requieren estudios de imagen complementarios.

Este PIMPS quizá sea una complicación postinfecciosa de la COVID-19 y se seguirá estudiando para determinar si comparten o solo se superponen características clínicas en estas dos afecciones.

## REFERENCIAS

1. Li Q, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382 (13): 1199-207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
2. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
3. Wei M, et al. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA.* 2020. Epub 2020/02/15
4. Team CC-R. Coronavirus disease 2019 in children. United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (14): 422-6. 10.15585/mmwr.mm6914e4
5. Hindson J. COVID-19: faecal-oral transmission? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17 (5): 259. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0295-7>
6. McCrindle BW, Manhiot C. SARS-CoV-2-Related Inflammatory Multisystem Syndrome in Children: Different or Shared Etiology and Pathophysiology as Kawasaki Disease? *JAMA.* Published online June 08, 2020. doi:10.1001/jama.2020.10370
7. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5>.
8. World Health Organization. Multisystem Inflammatory Syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
9. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
10. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response. Health alert network. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
11. Whittaker E, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* doi:10.1001/jama.2020.10369

### CASO SOSPECHOSO

**Persona que en los últimos 7 días haya tenido, al menos, dos de los siguientes 3 síntomas:**

- Tos, fiebre o cefalea

**Acompañada de al menos uno de los siguientes signos y síntomas:**

- Disnea
- Artralgias
- Mialgias
- Odinofagia
- Rinorrea
- Conjuntivitis
- Dolor torácico

**Sospechar también si hay lo siguiente:**

- Síntomas atípicos: disgeusia, anosmia, diarrea. La ausencia de fiebre no descarta COVID-19.
- Cualquier cuadro respiratorio en paciente con enfermedad crónica descompensada.

## CUADROS CLÍNICOS QUE PUEDEN OCASIONAR SARS-CoV-2

### Asintomático

Si bien no se tienen síntomas reconocidos sí se han descrito casos de pérdida de olfato (anosmia) en personas infectadas por coronavirus, sin otro síntoma.

### Síntomas leves

El 80% de los casos sintomáticos son leves. Los síntomas suelen durar de 7 a 10 días y se deben vigilar estrechamente los pacientes con comorbilidades porque pueden iniciar con síntomas leves y empeorar rápidamente.

Los principales síntomas leves de la enfermedad son:

- Fiebre
- Tos seca
- Cansancio
- Sensación leve de falta de aliento
- Dolor muscular
- Cefalea
- Dolor de garganta
- Diarrea

Síntomas menos comunes: rinorrea, dolor y enrojecimiento ocular, vómitos, anosmia, disgeusia.

### Síntomas moderados

Si la enfermedad empeora, puede convertirse en caso moderado, esta fase dura de 7 a 14 días.

Síntomas:

- Fiebre
- Sensación de falta de aliento con ejercicio moderado (por ejemplo, subir escaleras)
- Molestias al toser, pero no dolor.
- Tos más persistente, muchos episodios cada hora.
- Cefalea.
- Cansancio y necesidad de descansar más.
- Boca seca.

Saturación de oxígeno ambiental superior a 92%

Cuando hay síntomas moderados es indispensable la monitorización con oximetría de pulso; si es inferior a 92% el paciente deberá hospitalizarse para la toma estudios de laboratorio y gabinete.

## **Síntomas graves**

Las personas en estado de gravedad tendrán neumonía.

Síntomas:

- Dificultad para respirar
- Dolor torácico
- Fiebre
- Sensación de presión en el pecho
- Anorexia
- Confusión
- Ritmo cardíaco acelerado

Puede evolucionar a una fase crítica y requerir ventilación mecánica

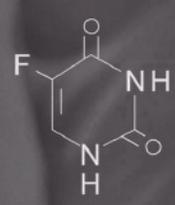
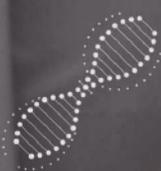
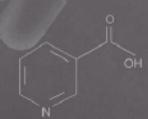
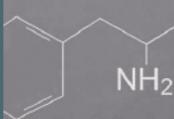
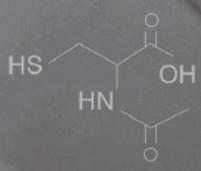
Estas condiciones deben ser siempre atendidas en un hospital.

## **Comorbilidades**

- Mayor de 60 años
- Enfermedades cardíacas
- Obesidad
- Diabetes
- Enfermedades pulmonares
- Enfermedades renales
- Cáncer
- Inmunodeprimido
- Transplante de un órgano

## Propuestas de prevención y tratamiento

<p>I. Sujetos sanos</p>	<p><b>Medidas de prevención</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta mesoamericana: jitomate, frijol, calabaza, nopal, maíz, chile, aguacate, otras leguminosas (habas, lentejas, alubias, soya, etc.) huevo, atún, sardinas y otros pescados.</li> <li>• Eliminar dieta con alto contenido de grasas poliinsaturadas, azúcares refinados: embutidos, jugos, refrescos, pan industrializado, enlatados y alimentos envasados</li> <li>• Ejercicio: 30 minutos al día.</li> <li>• Mantener el índice de masa corporal normal</li> <li>• Cepillado de dientes después de cada comida y aseo con hilo dental antes de irse a dormir</li> <li>• Actualización de la cartilla de vacunación</li> <li>• Los niños menores de 6 años deben tener (BCG, hexavalente, neumococo, influenza, rotavirus, triple viral).</li> <li>• 9 a 11 años: vacuna VPH</li> <li>• Niños mayores de 12 años: doble viral, tétanos y difteria, tétanos, difteria y tos ferina</li> <li>• Mayores de 50 años: doble viral, td, hepatitis B, neumococo P23</li> <li>• Evitar el tabaquismo y el alcoholismo</li> <li>• Instruir sobre el lavado de manos, la aplicación de alcohol en gel, uso correcto de cubrebocas, lentes o caretas y la sana distancia. En niños menores de 3 años es recomendable el uso de careta en lugar de cubrebocas. Desinfección en casa</li> <li>• Vitaminas A-C-D-E</li> <li>• Zinc, magnesio y selenio             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidantes naturales: cúrcuma</li> </ul> </li> <li>• Omegas 3 y 6</li> <li>• Probióticos, prebióticos y simbióticos</li> <li>• Pidotimod</li> </ul>
<p>II. Sujetos positivos asintomáticos</p>	<p><b>II a: Sin comorbilidades:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendaciones del grupo I</li> </ul> <p>Más</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colutorios de agua oxigenada (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ó Iodopovidona ó clorexhidina</li> </ul> <p><b>II b: con comorbilidades:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendaciones del Grupo II a</li> </ul> <p>Más</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantener estrecha vigilancia y control de su patología de base: Diabetes, hipertensión arterial, etc.</li> </ul>
<p>III. Sujetos positivos con síntomas leves</p>	<p><b>III a: sin comorbilidades:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendaciones de II a</li> </ul> <p>Más</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol</li> <li>• Ivermectina</li> <li>• Pidotimod</li> <li>• Extracto dializable de leucocitos (Transferon)</li> </ul> <p><b>III b: con comorbilidades:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendaciones III a</li> <li>• Mantener estrecha vigilancia y control de su enfermedad de base: diabetes, hipertensión arterial, etc.</li> </ul> <p>Más</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulantes: valorar la administración de heparina de bajo peso molecular</li> </ul>
<p>IV. Sujetos positivos con síntomas moderado</p>	<p><b>IV a: sin comorbilidades:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendaciones de III a</li> </ul> <p>Más</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulantes: valorar la indicación de heparina de bajo peso molecular</li> <li>• Antibióticos: Amoxicilina amoxicilina-ácido clavulánico si se sospecha de resistencia, cefuroxime o macrólidos (azitromicina y claritromicina)</li> <li>• Antivirales</li> </ul> <p><b>IV b: con comorbilidades:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendaciones de IV a</li> <li>• Mantener estrecha vigilancia y control de su enfermedad de base: diabetes, hipertensión arterial, etc.</li> <li>• Esteroides sistémicos</li> </ul>



NH<sub>2</sub>

54

38

**MACROZIT**

**Ceftriaxol<sub>I.M.</sub>**

**Everest**

**zinolox<sub>4G</sub>**

**Levante<sub>300</sub>**

**EVOCS<sub>III</sub>**

**Ectaprim<sub>F</sub>**

866514B