



ACADEMIA
MEXICANA
DE PEDIATRÍA

ANTIVIRALES

Y OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS PARA

SARS-COV-2 ◀

SERIE FASCICULAR: FASCÍCULO 4

AUTORES

Dra. María Elena Vargas Mosso

Infectóloga Pediatra, Maestra en Inmunología IPN; Socia Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica

Acad. Ulises Reyes Gómez

Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería de la Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca; Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y Miembro de la AMIP, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la *American Academy of Pediatrics*; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dr. Luis Jorge Matos Alviso

Pediatra Neonatólogo, Jefe de Pediatría del Hospital General del ISSSTE de Acapulco, Guerrero; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Edith Candelas Delgado

Infectóloga Pediatra, Especialista en Atención Integral de Pacientes con Enfermedades de Transmisión Sexual diferentes al VIH

Dr. Francisco Matías Soria Saavedra

Infectólogo Pediatra, Miembro de la Asociación Mexicana de Infec-tología Pediátrica y de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Dra. Nancy Carmencita Alonso Pérez

Infectóloga Pediatra, Jefa de la Sección de Infectología Pediátrica y Líder del Estándar de Prevención y Control de Infecciones del Hos-pital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología; Profesora Adjunta en la Facultad de Estudios Superiores “Zaragoza” UNAM, en la Escuela Superior de Medicina IPN, en la Escuela Militar de Me-dicina y en la Especialidad y Residencia en Pediatría del Centro Mi-litar de Ciencias de la Salud

Acad. Roberto Guillermo Calva y Rodríguez

Gastroenterólogo Pediatra, Profesor Investigador de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía

Dr. Roberto Rodríguez

Neonatólogo, Jefe de Unidad de Neonatología del Hospital General de México, Ciudad de México

Dra. Lucía Leonor Cuevas López

Médica Pediatra, Adscrita a la Unidad Médica de Pediatría Niño Jesús de Puebla; Docente de Pediatría en la Facultad de Medicina Complejo Regional Sur de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Dr. David Gregorio De Ita Pérez

Médico Cirujano General, Universidad Nacional Autónoma de Méxi-co; Residente de 2º año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

Dr. Carlos Echeverría Mayrén

Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investiga-ción en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. María Del Carmen Espinosa Montero

Infectóloga Pediatra, Maestra en Ciencias de la Salud IPN; Miem-bro Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y de la Asociación Mexicana de Vacunología; Profesora Titular de Pediatría Universidad Anáhuac; Profesora Titular de Pediatría e Infectología Universidad Saint Luke; Investigadora Titular de Gru-po PENTA para VIH

Acad. Dr. Jorge Field Cortazares

Pediatra Infectólogo, Profesor Investigador de la Universidad Autó-noma de Baja California; Miembro Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y de la Academia Nacional de Medicina.

Dra. Nancy Graciela García Zurita

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investiga-ción en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Ana María González Ortiz

Infectóloga Pediatra, Adscrita al Servicio de Pediatría en Hospital del Niño y la Mujer “Dr. Alberto López Hermosa”, San Luis Potosí

Dra. Jocelyn Gutiérrez Nájera

Médica Cirujana General, Residente de 2º año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”; Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

Dra. Cynthia Arely Juárez Jaramillo

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; Pasante del Servicio Social en In-vestigación en el Servicio de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”, Ciudad de México

Lic. Ariadna Lara Campos

Licenciada en Nutrición, Adscrita a la Clínica de Obesidad y Enfer-medades no Transmisibles en el Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. María Concepción Lira Rodríguez

Médica Cirujana General, Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste; Miembro de la Unidad de Investi-gación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Idalia Hernández Lira

Médica Especialista en Medicina Familiar, Hospital Gabriel Mancera del IMSS, Ciudad de México; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Acad. Gerardo López Cruz

Urólogo Pediatra, Maestro en Ciencias Médicas y Biológicas UABJO; Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Armida Cuatla Luz Montas Rivas

Médica Cirujana General, Instituto Tecnológico de Santo Domingo, República Dominicana; Residente de 2º año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

Acad. Nora Ernestina Martínez Aguilar

Doctora en Investigación en Medicina INMEGEN, Maestra en Inves-tigación Clínica CINVESTAV/IPN Pediatría, Inmunología Clínica y Alergia ISSSTE, Investigadora Colaboradora INMEGEN, INSP; Aca-démica Numeraria de la Academia Mexicana de Pediatría

Dr. Jesús Méndez Zamora

Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investiga-ción en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dr. Carlos Uriel Mercado Díaz

Infectólogo Pediatra, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil An-tiguo “Fray Antonio Alcalde”, Jalisco

Dr. Jorge Luis Sánchez Delgado

Médico Cirujano General, Residente de Medicina Familiar IMSS, Querétaro; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Lic. Aranza Lilian Perea Caballero

Licenciada en Nutrición, Investigadora honoraria de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles Instituto Nacional de Pediatría y Nutrición; Conferencista de la Caravana Nacional de Prevención de la Obesidad en Niños y Adolescentes y en Ta-lleres de Nutrición de la Academia Mexicana de Pediatría; Miem-bro del Comité Editorial de la Revista Mexicana de Atención Pri-maria en Pediatría

Acad. Arturo Perea Martínez

Pediatra Internista, Jefe del Departamento de Pediatría Integral del INP; Coordinador de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles INP, Profesor de Pediatría y Nutrición UNAM e IPN; Profesor de Nutrición Universidad Iberoamericana y Universidad Intercontinental; Coeditor Ejecutivo de la Revista Mexicana de Aten-ción Primaria de Pediatría; Director del Centro de Especialidades Balbuena, Ciudad de México.

Dra. Fernanda Paola Pérez Ortega

Médica Cirujana General, Coordinadora de Estudios Clínicos en el Centro de Investigación Oaxaca Site Management Organization S.C. (OSMO); Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

Dra. Ofelia Pérez Pacheco

Pediatra Intensivista, Jefa de la Unidad de Cuidados Intensivos Pe-diátricos Clínica San Rafael, Oaxaca

Dra. Mariana Azari Reyes Cruz

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Popular Autónoma de Puebla; Miembro de la Unidad de Investiga-ción en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Katy Lizeth Reyes Hernández

Médica Pediatra, Residente de 1er año de Neonatología, Instituto Na-cional de Perinatología; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Lic. Paul Tadeo Ríos Gallardo

Licenciado en Nutrición, Colaborador de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles COyET-INP; Profesor de Pregrado en el EDN-ISSSTE, Experto en Soporte Nutricio Especializado

Lic. Lilia Mayrel Santiago Lagunes

Licenciada en Nutrición, Colaboradora en el Departamento de Pediatría Integral (Clínicas de Obesidad y Adolescencia); Profesora Invitada en el Curso Avanzado de Estrategias de Prevención y Tratamiento de la Obe-sidad y Conferencista e Integrante en el *Advisory Board de Heartland*.

Dra. Mitzi Suárez Maldonado

Médica Cirujana General, Facultad de Estudios Superiores Zarago-za UNAM; Pasante del Servicio Social en Investigación en el Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

Dr. César Virgen Ortega

Médico Pediatra, Miembro de la Unidad en Investigación en Pedia-tría Instituto San Rafael, San Luis Potosí



FASCÍCULO I

- EPIDEMIOLOGÍA
- ANAKINRA
- AZITROMICINA
- BALOXAVIR MARBOXIL
- COLCHICINA
- CLOROQUINA
- FAVIPRAVIR



FASCÍCULO II

- ESCENARIOS CLÍNICOS
- HIDROXICLOROQUINA
- INHIBIDORES DE PROTEASA
- IVERMECTINA
- NITAZOXANIDA
- OSELTAMIVIR
- ÓXIDO NÍTRICO



FASCÍCULO III

- PLITIDEPSINA
- RIBAVIRINA
- REMDESIVIR
- METRONIDAZOL
- LOPINAVIR
- TOCILIZUMAB
- AVIFAVIR



FASCÍCULO IV

- MEDIDAS COMPLEMENTARIAS
- ÁCIDO ASCÓRBICO
- ESTEROIDES
- HEPARINA
- INMUNOGLOBULINAS
- MUCOLÍTICOS
- PLASMA DE CONVALECIENTE DE COVID-19



FASCÍCULO V

- ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
- NUTRICIÓN EN COVID-19
- VACUNAS
- ANTIVIRALES EN EL NEONATO Y LA EMBARAZADA
- INTEGRACIÓN TERAPÉUTICA
- ANTIVIRALES PARA LA INFLUENZA

Antivirales para SARS-CoV-2 Y OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS

FASCÍCULO IV

ÁCIDO ASCÓRBICO	6
ESTEROIDES	14
HEPARINA	20
INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA	26
MUCOLÍTICOS	32
PLASMA DE CONVALECIENTE DE COVID-19	43



ÁCIDO ASCÓRBICO



Ácido Ascórbico

Dra. Lucía Leonor Cuevas López¹
Acad. Ulises Reyes Gómez²
Dr. Luis Jorge Matos Alviso³

INTRODUCCIÓN

La vitamina C ha sido ampliamente estudiada en medicina y si bien se consolidó la importancia de su deficiencia con el escorbuto, la optimización de su uso como recurso terapéutico no ha sido aún incluida en protocolos o guías de práctica clínica. Su farmacocinética y biología muestran los efectos sistémicos que posee y, fundamentado en ello, se vienen desarrollando en los últimos años investigaciones que sustenten su uso en algunas enfermedades.

El ácido ascórbico (AA) es un ácido de azúcar con propiedades antioxidantes. Su aspecto es de polvo o cristales de color blanco-amarillento. Es soluble en agua. El enantiómero L- del ácido ascórbico se conoce popularmente como vitamina C. El nombre "ascórbico" procede del prefijo a- (que significa "no") y de la palabra latina *scorbuticus* (escorbuto), una enfermedad causada por la deficiencia de vitamina C. Nombre IUPAC: (R)-3,4-dihidroxi-5-((S)-1,2-dihidroxietil)furano-2(5H)-ona.

Como antioxidante, protege al organismo de diversos efectos perjudiciales como los radicales libres, contaminantes y toxinas, lo cual supone un papel importante para el sistema inmunitario. Se ha utilizado como coadyuvante en el manejo de COVID-19 en dosis muy elevadas y por vía intravenosa.

HISTORIA

La vitamina C fue descubierta en la década de 1930 por Albert Szent-Györgyi. La primera función terapéutica que se conoció fue la del tratamiento del escorbuto, descrito por primera vez en tripulantes de navíos que durante largos períodos en

altamar no podían consumir frutas y verduras frescas. Más adelante, el ganador del premio Nobel Linus Pauling, realizó numerosos estudios sobre las propiedades fisiológicas y terapéuticas de la vitamina C proponiendo que apenas estábamos empezando a descubrir el espectro de beneficios que su suplementación podría proveer.¹

El AA tiene un papel extenso en el sistema inmune. Su labor en las células fagocíticas como los neutrófilos se ha investigado a fondo y recientemente se revisó por Carr AC, Maggini S. *et al.*² En resumen, AA aumenta la quimiotaxis y la fagocitosis y, por lo tanto, promueve la muerte microbiana.

El ser humano es uno de los pocos animales vertebrados incapaces de sintetizar vitamina C y por lo tanto se la considera un nutriente esencial. Se estima que aproximadamente 7% de la población general es deficitaria en vitamina C, pero este porcentaje asciende hasta 47.3% en pacientes hospitalizados.³

La vitamina C es un micronutriente esencial para los humanos, con funciones pleiotrópicas relacionadas con su capacidad para donar electrones. Es un potente antioxidante y cofactor para una familia de enzimas biosintéticas y reguladoras de genes. Contribuye a la defensa inmune al apoyar diversas funciones celulares del sistema inmune innato y adaptativo. Pero además respalda la función de barrera epitelial contra los patógenos y promueve la actividad de eliminación de oxidantes de la piel, lo que potencialmente protege contra el estrés oxidativo ambiental.

La vitamina C se acumula en las células fagocíticas, en los neutrófilos, y puede mejorar la quimiotaxis, la fagocitosis, la generación de especies reactivas de oxígeno y en última instancia, la muerte microbiana.²

¹ Médica Pediatra, Adscrita a la Unidad Médica de Pediatría Niño Jesús de Puebla, Puebla; Docente de Pediatría en la Facultad de Medicina Complejo Regional Sur de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla.

² Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca; Académico Titular y Miembro de la AMIP, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la *American Academy of Pediatrics*; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael San Luis Potosí.

³ Pediatra Neonatólogo, Jefe de Pediatría del Hospital General del ISSSTE de Acapulco, Guerrero; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.



La vitamina C tiene una serie de actividades que podrían contribuir a sus efectos inmunomoduladores. Es un antioxidante altamente efectivo debido a su capacidad para donar electrones fácilmente, protegiendo así importantes biomoléculas (proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos) del daño por oxidantes generados durante el metabolismo celular normal y a través de la exposición a toxinas y contaminantes.²

- Jugar un papel importante en la absorción, metabolismo y utilización de otros nutrientes, tales como folato, calcio y hierro.
- Promover la curación de heridas y quemaduras.⁴

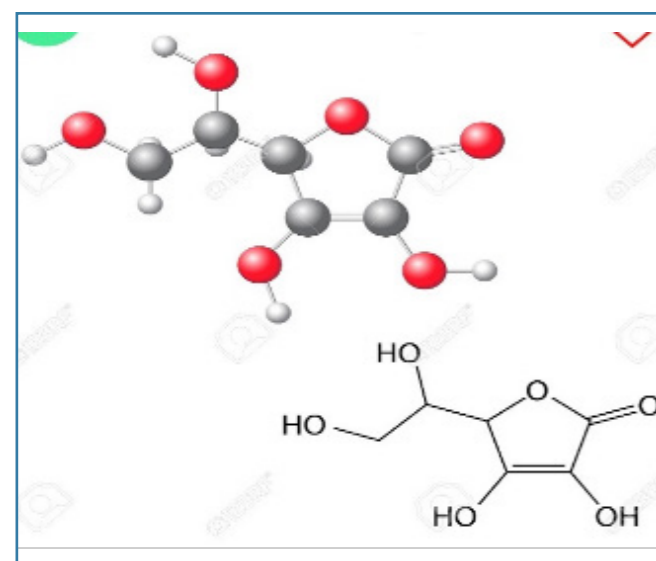
EFFECTO ANTIOXIDANTE

El ácido ascórbico y sus sales de sodio, potasio y calcio se utilizan de forma general como antioxidantes. Estos compuestos son solubles en agua, por lo que no protegen las grasas de la oxidación.

El descubrimiento del ácido ascórbico como antioxidante viene de mediados del siglo XVIII. En esta época se observó que el jugo de limón prevenía a los marineros padecer escorbuto. Inicialmente se pensó que esta propiedad era debido a su naturaleza de ácido, pero pronto se vio que el vinagre, de carácter también ácido, no tenía tales beneficios.

Hernández y colaboradores en su documento sobre dos terapias conocidas que pueden ser efectivas como coadyuvante del manejo de pacientes con COVID señala textualmente la cinética y el efecto biológico de la acción de la vitamina C:

La vitamina C ejerce la mayoría de sus funciones biológicas intracelularmente y es adquirida por las células con la participación de transportadores de membrana específicos. La absorción, distribución y retención de la vitamina C se rigen principalmente por la familia de los transportadores saturables dependientes de sodio (SVCT). La expresión diversa y la dependencia de la concentración de estos transportadores en el organismo han derivado en una farmacocinética altamente compleja, compartimental y no lineal de la vitamina C a niveles fisiológicos. Sin embargo, la farmacocinética de la vitamina C parece cambiar de cero a primer orden, mostrando una vida media constante e independiente de la dosis cuando se administra en infusión intravenosa. Después de una dosis, la vitamina C circula en el plasma, se filtra libremente por el glomérulo renal y se reabsorbe en el túbulo proximal a través del primer transportador de vitamina C dependiente de sodio (SVCT1). Si bien el SVCT1 regula la homeostasis de la vitamina C en todo el cuerpo, un transportador de vitamina C dependiente de sodio de alta afinidad y baja capacidad (SVCT2) protege a las células metabólicamente activas contra el estrés oxidativo, facilitando la acumulación de vitamina C donde se necesita.² Por otro lado, el ácido deshidroascórbico (la forma oxidada de la vitamina C) se transporta a través de la familia de transportadores de glucosa (GLUT), donde se reduce para evitar la descomposición irreversible. En situaciones como la sepsis hay una disminución de la absorción en las células por una mayor liberación de citosinas.



Fórmula	C ₆ H ₈ O ₆
Nombre IUPAC	5-((s)-1,2-dihidroxietil)-3,4-dihidroxifuran-2(5H)
Apariencia	Polvo blanco
Densidad	1,650 kg/m ³ ; 1.65 g/cm ³
Masa molar	176.12 g/mol
Solubilidad al aguda	33 g/100 mL

FUNCIONES

Las funciones de la vitamina C incluyen:

- Actuar como un antioxidante en el organismo, protegiendo líquido intracelular, sangre, líquido intersticial, lípidos plasmáticos y colesterol LDL.
- Jugar un papel importante en la formación del colágeno.
- Ayudar en el metabolismo de aminoácidos y síntesis hormonales.
- Ayudar en la conversión del aminoácido triptófano al neurotransmisor serotonina.
- Ayudar al metabolismo del colesterol y síntesis de la bilis.

La vitamina C es un dador de electrones y, por lo tanto, un agente reductor, de ahí su acción antioxidante. Todas las acciones fisiológicas y bioquímicas conocidas de la vitamina C se deben a su acción como donante de electrones. La vitamina C tiene efectos inmunoestimulantes, propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antivirales y posibles efectos antimutagénicos.^{3,4} Se ha demostrado que la vitamina C mejora la quimiotaxis de neutrófilos, la fagocitosis y, en consecuencia, el aclaramiento microbiano.^{5,6} Además, promueve la proliferación de células T y células natural killer que modulan sus funciones.⁷ La vitamina C también es necesaria para la síntesis de catecolaminas (formación de adrenalina a partir de la dopamina por la enzima dopamina beta-hidroxilasa),^{8,9} y para la esteroidogénesis suprarrenal¹⁰ la vitamina C mejora la síntesis de noradrenalina al reciclar tetrahidrobiopterina, un cofactor crítico en la síntesis de catecolaminas al aumentar la expresión de tirosina hidroxilasa.¹¹ Además, también es un cofactor para la peptidil-glicina monooxigenasa alfa-amidante que se requiere para la síntesis endógena de vasopresina.¹² Un estudio en pacientes quirúrgicos cardíacos ha sugerido que la administración de vitamina C en el preoperatorio mitiga la supresión suprarrenal inducida por el anestésico etomidato.¹³ Por lo tanto, ha habido recientemente un interés significativo en el uso de vitamina C para el tratamiento de pacientes hemodinámicamente inestables porque la síntesis dependiente de vitamina C de los vasopresores norepinefrina y vasopresina puede jugar un papel importante en el soporte a la función cardiovascular durante infecciones graves y shock séptico.¹⁴ Nabzdyk y Bittner, en un artículo reciente, han revisado el uso de vitamina C en el manejo de cuidados críticos y sus efectos biológicos.¹⁵

CONSUMO RECOMENDADO

Grupo de edad (en años)	Complemento dietético recomendado mg/día)	
	Mujeres	Hombres
1-3	15	15
4-8	25	25
9-13	45	45
14-18	65	75
14-18 Embarazo	80	n/a
14-18 Lactancia	115	n/a
19-50	75	90
19-50 Embarazo	85	n/a
19-50 Lactancia	120	n/a
50+	75	90

Tabla 1. Consumo recomendado de ácido ascórbico. Tomado de Calvagna M, vitamina C (ácido ascórbico), Health Library.

OTROS USOS RECOMENDADOS

En 2009, se demostró que la vitamina C por vía intravenosa es un tratamiento para combatir la gripe porcina severa que potencialmente salvaría vidas.

Un estudio aleatorizado doble ciego publicado en 1994 encontró que las personas de edad avanzada que recibieron 200 mg de vitamina C al día en el hospital para tratar una infección respiratoria aguda obtuvieron resultados significativamente mejores que las que recibieron un placebo.

Un trabajo sobre el uso de la vitamina C para el tratamiento de la neumonía grave causada por COVID-19 describe que a finales de 2019 las personas con neumonía aparecieron en Wuhan, China. Posteriormente, la Organización Mundial de la Salud nombró el nuevo coronavirus que causó esta epidemia en Wuhan como el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV), mientras que la neumonía fue nombrada una infección respiratoria aguda grave (IRAG).

Hasta el 4 de febrero de 2020, más de 20,000 casos fueron diagnosticados en China, 406 de ellos han muerto y 154 han sido descubiertos en otros países del mundo. La mayoría de las muertes se registraron en personas de edad avanzada o con enfermedades subyacentes graves.

La neumonía viral es una condición peligrosa con un mal pronóstico clínico. La vitamina C, también conocida como ácido ascórbico, ofrece propiedades antioxidantes. Cuando ocurre la sepsis, se activa el aumento de citoquinas causado por la sepsis y los neutrófilos se acumulan en los pulmones, lo que destruye los capilares alveolares, la vitamina C puede prevenir este proceso y ayuda a eliminar el líquido alveolar al prevenir la activación y acumulación de neutrófilos al reducir el daño al canal epitelial alveolar del agua.⁶

ÁCIDO ASCÓRBICO Y SISTEMA INMUNE

El sistema inmune es una serie compleja de órganos, tejidos, células, proteínas y productos químicos especializados que ha evolucionado para proteger al huésped de una variedad de patógenos, así como células cancerosas. Se puede dividir en barreras epiteliales y constituyentes celulares y humorales de inmunidad innata (no específica) y adquirida (específica) que interactúan de formas variadas y altamente complejas. Más de medio siglo de investigación ha demostrado que la vitamina C es un jugador crucial en varios aspectos del sistema inmune, particularmente la función de las células inmunes.



Los linfocitos son los glóbulos blancos más lentos de restaurar, lo que hace que los pacientes inmunocomprometidos sean susceptibles a infecciones a menudo letales. Los linfocitos T median la inmunidad celular y se han estudiado más ampliamente en el contexto de la biología. Los estudios *in vitro* demuestran que el desarrollo de células T requiere AA mejorando la proliferación de células T y puede influir en su función. Hay datos limitados y opuestos sobre los efectos de AA en los linfocitos B que median la inmunidad humoral. Sin embargo, AA aumenta la proliferación de células NK, un grupo de linfocitos citotóxicos innatos. La influencia de AA en la función de las células asesinas naturales (NK) es menos clara.

En resumen, un creciente cuerpo de evidencia indica que AA influye positivamente en el desarrollo y la función de los linfocitos. En resumen, un creciente cuerpo de evidencia indica que AA influye positivamente en el desarrollo y la función de los linfocitos. Debido al costo y seguridad de ácido ascórbico y con base en sus beneficios, *Gorkom y col.* proponen explorar sus beneficios sobre todo en la reconstitución del sistema inmune de pacientes con cáncer tratados con inmunotóxicos.⁷

VITAMINA C Y CÁNCER

La vitamina C o ácido ascórbico a menudo se han relacionado con el tratamiento del cáncer. Ya en la década de 1970, Cameron y Pauling informaron que altas dosis de AA por vía intravenosa aumentaron el tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer terminal más de cuatro veces.⁷

La administración intravenosa de vitamina C de dosis de más de 500 mg produce concentraciones sanguíneas de ascorbato mucho más altas que la administración oral de la misma dosis.

En los ensayos clínicos se toleró bien la administración de complementos con vitamina C sola como ascorbato versus las formulaciones de ascorbato con terapias estándares contra el cáncer.

En dos estudios de administración de vitamina C en dosis altas a pacientes de cáncer se notificó una mejora de la calidad de vida y una disminución de los efectos tóxicos relacionados con el cáncer.

Aunque las observaciones iniciales en ensayos preclínicos y clínicos del uso de la vitamina C en dosis altas (junto con terapias convencionales contra el cáncer y sin estas) parecen prometedoras y se toleran bien, estos estudios presentan limitaciones por la falta de rigor en su diseño. En la década de 1970 con pacientes de cáncer que recibieron dosis altas de vitamina C por vía oral o intravenosa se apuntaba a un posible beneficio clínico.

En un estudio de mitad del siglo XX, se planteó la hipótesis de que el cáncer tal vez se relacione con cambios en el tejido conjuntivo debido a la deficiencia de vitamina C. En una revisión de datos probatorios publicada en 1974 se indicó la posibilidad de que las dosis altas de ácido ascórbico aumentaran la resistencia del anfitrión y sirvieran como tratamiento del cáncer.⁸

Por otro lado, la suplementación con AA en pacientes con cáncer también puede tener efectos negativos. La mayor parte del efecto curativo de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se atribuye al efecto injerto contra tumor mediado por las células T donantes que reconocen las células cancerosas. Este efecto podría disminuir al aumentar la cantidad y la función de Tregs por la vitamina C.⁷

VITAMINA C Y ENFERMEDAD RENAL

Otra utilidad en estudio es particularmente importante en pacientes con enfermedad renal como lo menciona Dennis JM, Witting PK en un trabajo publicado en 2017 donde describe la administración de suplementos de ascorbato en pacientes con lesión renal con bajo nivel de vitamina C. El beneficio de la suplementación antioxidante sintética en la lesión renal aguda humana y la enfermedad renal aún no se ha realizado. El ascorbato (vitamina C), antioxidante no proteínico, de bajo peso molecular y endógeno, es un prometedor agente terapéutico en la lesión renal humana en enfermedades críticas y nefrotoxicidad. El ascorbato ejerce una protección significativa al reducir las especies reactivas de oxígeno y el daño oxidativo renal a través de su actividad antioxidante y/o por sus funciones no antioxidantes en el mantenimiento de las enzimas hidroxilasa y monooxigenasa, y la función vascular y endotelial. La administración de suplementos de ascorbato puede ser particularmente importante en pacientes con lesión renal con bajo nivel de vitamina C.⁹

VITAMINA C Y COVID-19

El coronavirus no es algo nuevo ya que el HCoV-229E se descubrió en 1966. Provoca en humanos una enfermedad respiratoria similar a una gripe, y posteriormente el SARS-CoV originó la epidemia del síndrome respiratorio agudo grave fue encontrado en noviembre de 2002 en la provincia de Cantón, China.¹⁰

Este coronavirus que surge en 2002 causando una epidemia global con 8,000 casos aproximadamente y una mortalidad de 10% hasta que fue puesto en cuarentena, sin embargo, en 2009 Ikenna G. Madu y colaboradores en la revista de virología publican "el SARS-CoV todavía mantiene una amenaza significativa



para la salud humana, ya que los virus nuevos como estos, aún presentan la posibilidad de resurgimiento en la población humana por lo que una comprensión de la mecánica de entrada es crucial para desarrollar un tratamiento efectivo".¹¹

Al surgir la epidemia de SARS-CoV-2 con todos los estragos que presenta por su alta contagiosidad y mortalidad con afectación a cientos de países, se proponen muchas alternativas de tratamiento; sin embargo, siendo bien claros no hay uno específico y se proponen esquemas que incluyen doble o triple antiviral, antimicrobianos, antioxidantes, inmunomoduladores, interferón y más recientemente administración de plasma de pacientes convalecientes.

Debido al alcance de la pandemia se plantea la urgente necesidad de un tratamiento para esta enfermedad que puede ser mortal; empero los medicamentos antivirales actuales tienen efectos limitados en SARS-CoV-2, aunque los inhibidores de los glucósidos pa-

ra tratar el ébola parecen beneficiar a pacientes con SARS-Cov-2. En Washington, Estados Unidos sigue siendo desconocido si la droga es eficaz contra el virus en otros pacientes infectados por diferentes variantes del virus. Nuestro análisis del genoma de ARN de SARS-CoV-2 en 19 pacientes en China, Estados Unidos y Australia revela que estos virus tienen diferencias en la secuencia. Estas diferencias son principalmente un solo nucleótido.¹²

Amit Bharara, Catherine Grossman, *et al* en 2016 publican en *Critical Care* el caso de femenino de 31 años de edad con cuadro de neumonía y dificultad respiratoria severa que requiere manejo con ventilador, tiene antecedente de hospitalización seis semanas antes, en esta ocasión también en muy malas condiciones generales, además del manejo toman como alternativa el uso a grandes dosis de vitamina C a razón de 50 mg/kg después de dos días de tratamiento la imagen de tórax mejoró en forma dramática y días después pudo ser extubada, documentándose que la vitamina C puede ser administrada a grandes dosis en pacientes sépticos.¹³

Florencia Loza en *intra-med* menciona que la vitamina C intravenosa ha sido objeto de numerosos estudios en su función de adyuvante terapéutico en el cuidado del paciente crítico. En el contexto de pandemia por coronavirus y con una elevada morbimortalidad y presión sobre los sistemas sanitarios resulta de especial importancia usar todos los recursos disponibles para mejorar el pronóstico de los pacientes de forma accesible y segura.¹⁴

Hernández y colaboradores revisan dos terapias adyuvantes sencillas de aplicar, sin efectos deletéreos y de un coste bajo que podrían ser de utilidad para el tratamiento de la infección por coronavirus agudo severo asociado al síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2). La vitamina C como un potente antioxidante, se ha convertido en una terapia relevante debido a sus beneficios potenciales cuando se administra por vía intravenosa. El efecto potencial de la vitamina C en la reducción de la inflamación en los pulmones podría desempeñar un papel clave en la lesión pulmonar causada por la infección por coronavirus y complementan el estudio con el uso de ozono también como alternativa.¹⁵

El mayor estudio randomizado realizado hasta la fecha sobre vitamina C intravenosa y SDRA, CITRIS-ALI 6 no describe diferencias significativas en los niveles plasmáticos de proteína C reactiva y trombomodulina ni mejoras en la evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA), pero demuestra una reducción de la mortalidad de 16.5% en los pacientes tratados con vitamina C, además de mejorar otras variables clave. El grupo tratado con vitamina C requirió en promedio 2.5 días menos de asistencia respiratoria mecánica, 3.2 días menos de terapia intensiva, y 6.7 días menos de internación hospitalaria que el grupo placebo.



Zhang Michael, *et al* realizan dos metaanálisis recientes que incluyeron 685 y 147 pacientes críticos suplementados con vitamina C intravenosa concluyen que, si bien en esta serie de estudios no se reporta una reducción en la mortalidad comparada, la vitamina C demostró reducir el tiempo de intubación hasta 25% así como la necesidad de fluidos y soporte vasopresor sin reportar efectos adversos.¹⁵

Marik *et. al.* encontraron una reducción de la mortalidad de más de 30% y 50% menos requerimiento de soporte vasopresor en pacientes críticos tratados con una combinación de vitamina C, hidrocortisona y tiamina, en comparación con pacientes tratados de forma convencional.¹⁶



CONCLUSIÓN

Estamos constantemente expuestos a oxidantes como los radicales superóxido, el peróxido de hidrógeno, los radicales hidroxilo y el oxígeno singlete. Estas especies reactivas de oxígeno se generan durante el metabolismo oxidativo normal, por ejemplo, por autooxidación espontánea de transportadores de electrones en las mitocondrias o como resultado de la acción de las oxidasas.¹ Una de estas oxidasas, la NADPH oxidasa de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) (principalmente neutrófilos y eosinófilos), es fundamental para la defensa del cuerpo contra los microorganismos patógenos. El producto inmediato de la activación inducida por el estímulo de la NADPH oxidasa de los PMN es el anión superóxido, mientras que las reacciones posteriores forman oxidantes adicionales que incluyen peróxido de hidrógeno, hipoclorito y cloraminas. Estos oxidantes no sólo matan a los microorganismos invasores, sino que también pueden causar un daño oxidativo considerable al propio huésped. Otras fuentes de oxidantes a los que estamos constantemente expuestos incluyen nuestra dieta, aire contaminado (particularmente por fumar).

La evidencia emergente en COVID-19 sugiere que el virus SARS-CoV-2 puede evadir la respuesta inmune innata y matar a los macrófagos. La respuesta inmune innata retrasada y una población reducida de macrófagos en teoría puede resultar en una presentación de antígeno embotada, retrasando y disminuyendo la activación de la respuesta inmune adaptativa. Por lo tanto, una estrategia clínica implica apoyar las respuestas inmunes innatas y adaptativas del paciente al inicio del curso de la enfermedad con el objetivo de mejorar la oportunidad, la pre-

paración y la solidez de las respuestas inmunes innatas y adaptativas. En el otro extremo del espectro de patología de la enfermedad el riesgo de muerte en COVID-19 está impulsado por la regulación excesiva y persistente de los mecanismos inflamatorios asociados con la tormenta de citoquinas. Así, la segunda estrategia clínica es prevenir o mitigar la respuesta inflamatoria excesiva para prevenir la tormenta de citoquinas asociada con alto riesgo de mortalidad.¹⁷

La infusión intravenosa de altas dosis de vitamina C con o sin corticoides ha demostrado en numerosos estudios reducir la mortalidad, el tiempo de intubación, el tiempo de permanencia

en terapia intensiva y el tiempo de internación general, sin efectos adversos de relevancia.

Finalmente, autores aprueban que la vitamina C puede ser una terapia efectiva en el tratamiento del SARS-CoV-2 debido a su capacidad antioxidante, sus propiedades antivirales, la mejora del sistema inmunológico y sus propiedades antiinflamatorias. Además, la vitamina C también puede ayudar a eliminar el líquido alveolar acumulado en el *distress* al prevenir la activación y la acumulación de neutrófilos y al reducir el daño causado a nivel del epitelio alveolar. Su administración es segura por infusión IV a dosis máximas de 100 g, siempre que se tomen las precauciones.

PROTOCOLO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE VITAMINA C IV EN LA INFECCIÓN POR COVID

- Acceso venoso central es preferible para dosis muy altas (> 50 g)

- Chequear: hemograma, función renal^a, hierro, ferritina, electrolitos, y G6PD (no imprescindible en población hispana)

- IL-6 y ferritina son marcadores de evolución y respuesta al tratamiento. La vitamina C puede aumentar los niveles de ferritina

- Usar agua estéril, Plasmalyte, Ringer Lactato o Suero fisiológico son otra alternativa

- Dosis vitamina C: 0.2-0.5 g/kg/día^b. Frecuencia de administración única o repartido en dos o cuatro veces. Si mejoraría administrar a días alternos hasta suspender.

- Velocidad de infusión: 0.25-0.5 g/min (entre una y cuatro horas dependiendo de la dosis)

- Suplementar con calcio, magnesio si necesario

Tabla 2. Protocolo para la administración de vitamina C IV en la infección por COVID. Tomada de Hernández, A., Papadacos, P. J., Torres, A., González, D. A., Vives, M., Ferrando, C., & Baeza, J. (2020). COVID-19. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by. Revista española de anestesiología y reanimación, 67(5), 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004>. Proteger de la luz el sistema de administración ya que es fotosensible y se oxida con facilidad. a) Precaución con dosis y duración de la infusión si Creatinina > 175 umol/L (1.98 mg/dL). b) Una tendencia de ferritina decreciente que se torna ascendente debería obligarnos a reducir las dosis de vitamina C. c) Si paciente en estado muy crítico doblar dosis diaria (0.4-1 g / kg). d) El efecto quelante de la vitamina C puede causar hipocalcemia e hipomagnesemia. e) 220 mg de sulfato de zinc contiene 50 mg de zinc elemental. f) Objetivo nivel plasmático de 25-OH 80-90 nmol/L.

REFERENCIAS

- Schleicher RL, *et al.* "Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)." The American Journal of Clinical Nutrition 2009; 90(5): 1252-63.
- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. Nutrients. 2017; 9(11):1211. Published 2017. 3. doi:10.3390/nu9111211
- Olivier F, *et al.* "Hypovitaminosis C in hospitalized patients. European Journal of Internal Medicine 2003; 14(7): 419-25.
- Calvagna M, vitamina C (Ácido Ascórbico) Health Library
- Hernández, A., Papadacos, P. J., Torres, A., González, D. A., Vives, M., Ferrando, C., & Baeza, J. (2020). Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. Revista española de anestesiología y reanimación, 67(5), 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004>
- Blog Alkemy Diagnóstico laboratorios: <https://cobcm.net/blog/category/actualidad/>. Disponible en Internet en: <https://www.wkhs.com/health-resources/health-library/article?chunkid=21522&lang=Spanish&db=hls>
- Van Gorkom GNY, Klein Wolterink RGJ, Van Elssen CHMJ, Wieten L, Germeraad WTV, Bos GMJ. Influence of Vitamin C on Lymphocytes: An Overview. Antioxidants (Basel). 2018;7(3):41. Publicado el 10 de marzo de 2018. doi:10.3390/antiox7030041
- Cameron E, Pauling L: The orthomolecular treatment of cancer. I. The role of ascorbic acid in host resistance. Chem Biol Interact 1974; 9(4): 273-83 [PUBMED Abstract]
- Dennis JM, Witting PK. Protective Role for Antioxidants in Acute Kidney Disease. Nutrients. 2017; 9(7):718. Publicado el 17 de julio de 2017. doi:10.3390/nu9070718
- Blog Oficial del Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid Disponible en Internet: <https://cobcm.net/blog/category/actualidad/>
- Madu, IG, Belouzard S, Whittaker GR. El dominio S2 del pico de coronavirus del SARS flanqueado por los residuos de cisteína C822 y C833 es importante para la activación de la fusión de membrana. Virology 2009; 393 (2): 265–71. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.07.038>
- Tuan M. Nguyen, Yang Zhang, Paolo PP. Cancer Research Institute, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02115 USA
- Bharara A., Grossman C., Grinnan D., Syed A1, Fisher B1, DeWilde C1 Intravenous vitamin C administered as adjunctive therapy for recurrent acute respiratory distress syndrome. Case Reports Crit Care. 2016;2016:8560871
- Florencia PL. Megadosis de vitamina C intravenosa en SDRA por COVID 19 noticias medixcs INTRA-MED
- Zhang, Michael, and David F. Jatava. "Vitamin C supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis." SAGE open medicine 6 (2018): 2050312118807615.
- Fowler III, Alpha A., *et al.* "Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome." World journal of critical care medicine 2017; 6 (1): 85.
- Yanuck SF, Pizzorno J, Messier H, Fitzgerald KN. Evidence Supporting a Phased Immuno-physiological Approach to COVID-19 From Prevention Through Recovery. Integr Med (Encinitas). 2020; 19(Suppl 1): 8–35.



ESTEROIDES



Esteroides

Dra. Ana María González Ortiz¹

HISTORIA

En 1849, Addison y posteriormente Brown-Séquard describieron la muerte de sujetos con destrucción de suprarrenales. Más tarde se demostró en los experimentos comentados que la corteza suprarrenal era esencial para la supervivencia y regulaba el metabolismo de carbohidratos y el equilibrio de líquidos y electrolitos.

El primer glucocorticoide (factores reguladores del metabolismo de los carbohidratos) sintetizado y farmacológicamente eficaz fue la cortisona. Más adelante, Tate *et al.* aislaron y definieron otro corticoesteroide neto, la aldosterona, que modificaba el equilibrio de líquidos y electrolitos, razón por la cual se le denominó mineralocorticoide.

El aislamiento de corticoesteroides diferentes que regulaban el metabolismo de carbohidratos o el equilibrio hidroelectrolítico permitió acuñar el concepto de que la corteza suprarrenal contiene dos unidades en gran medida independientes: una zona externa que produce mineralocorticoides y otra interna que sintetiza glucocorticoides y precursores de andrógeno.

Desde 1912, Cushing describió pacientes con hipercortisolismo y estableció el enlace entre las funciones adenohipofisaria y suprarrenal, conduciendo a la purificación de la corticotropina. Harris estableció que la hormona liberadora de corticotropina (CRH), péptido hipotalámico que regula la secreción de ACTH a partir de la hipófisis activaba la liberación de corticotropina.

Poco después de que se dispuso de cortisona sintética, Hench *et al.* demostraron su acción notoria en la terapéutica de la artritis reumatoide. Esos estudios prepararon el terreno para el uso clínico de los glucocorticoides en una amplia variedad de estados patológicos.¹

ESTRUCTURA Y ANILLO BÁSICO

El anillo básico de los esteroides es el ciclopentanoperhidrofenantreno, el cual se puede modificar con múltiples procesos: halogenación, metilación, acetilación o esterificación.

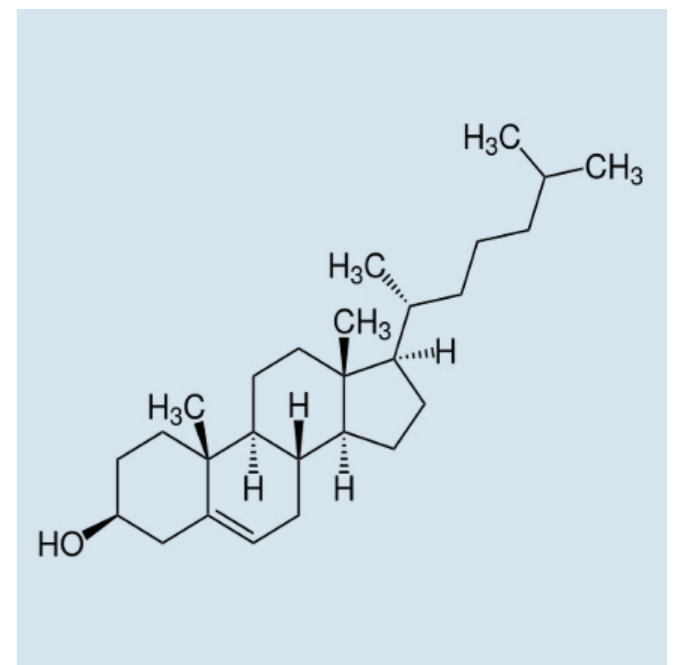


Figura 1. Ciclo pentanoperhidrofenatreno.

Todos los esteroides tienen la estructura básica de cuatro anillos del colesterol con 17 átomos de carbono, tres anillos hexano y un anillo pentano. La modificación de la estructura básica de los cuatro anillos resulta en variedades en la potencia, el efecto mineralocorticoide, la duración de acción y metabolismo, sobre todo en los agentes sistémicos.

¹ Infectóloga Pediatra, Adscrita al Servicio de Pediatría en Hospital del Niño y la Mujer "Dr. Alberto López Hermosa", San Luis Potosí

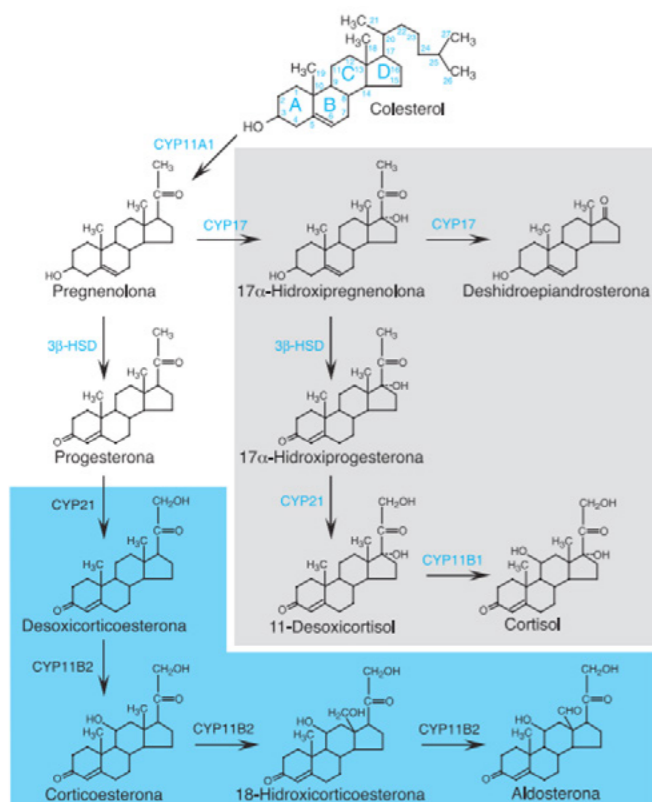


Figura 2. Vías de la biosíntesis de corticoesteroides. Se incluyen las vías esteroidógenas utilizadas en la biosíntesis de los corticoesteroides. Las vías que son propias de la zona glomerulosa se muestran en azul, en tanto que están en gris las zonas fascicular y reticular interna. (Tomado de Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica 11ª Ed).

La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de esteroides:

- **Corticoesteroides:** tienen 21 átomos de carbono y se dividen en:
 - **Glucocorticoides.** Reguladores del metabolismo de los carbohidratos, siendo la hidrocortisona (cortisol) el principal en humanos.
 - **Mineralocorticoides.** Reguladores del equilibrio de electrolitos. El más importante es la aldosterona.
- **Andrógenos:** poseen 19 átomos de carbono.

Los efectos antiinflamatorios de los esteroides se producen por la disminución de citocinas (moléculas "señalizantes" que integran acciones de leucocitos en el desencadenamiento de respuestas inmunitarias) y moléculas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral- α , factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, IL-1, IL-2, IL-6 e IL8, moléculas de adhesión intercelular (icam)-1, e-selectina, leucotrienos y prostaglandinas. También tienen efecto sobre las siguientes células:

- **Neutrófilos.** Inhibe su adhesión a las células endoteliales, aumentan su liberación de la médula ósea, disminuyen su llegada a sitios de inflamación y reducen la apoptosis.
- **Linfocitos.** Redistribución (leucopenia transitoria), disminuyen células T efectoras, reducen la función de las células B y la producción de anticuerpos.
- **Eosinófilos.** Disminuyen los eosinófilos circulantes e incrementan su apoptosis.
- **Monocitos y macrófagos.** Antagonizan su diferenciación e inhiben muchas de sus funciones, disminuyen su producción y presentación de antígenos.
- **Mastocitos.** Disminuyen producción de citocinas.



Los corticoesteroides alteran profundamente el número y las reacciones inmunitarias de los linfocitos. El efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides ha sido de gran utilidad clínica, así como en el manejo de reacciones inmunitarias indeseables como urticaria o rechazo de trasplantes. Disminuyen la liberación de factores vasoactivos y quimioatrayentes, la secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas, la extravasación de leucocitos en zonas de lesión y la fibrosis. También disminuyen la expresión de enzimas proinflamatorias como COX-2 y NOS2.^{2,3}

Por todo lo expuesto, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales y el sistema inmunitario son capaces de interacciones bidireccionales en respuesta al estrés, que son importantes en la homeostasia.

Los corticoesteroides se agrupan según sus potencias de retención de sodio, acciones sobre el metabolismo de los carbohidratos y efectos antiinflamatorios. Las potencias basadas en los efectos sobre el metabolismo de la glucosa están directamente relacionadas con los efectos antiinflamatorios. Estas acciones no muestran relación con la retención de sodio.

Compuesto	Potencia antiinflamatoria	Potencia para retener Na	Duración de acción (Vida media h)	Dosis equivalente (mg)
Cortisol	1	1	8 a 12	20
Cortisona	0.8	0.8	8 a 12	25
Fludrocortisona	10	125	12 a 36	*
Prednisona	4	0.8	12 a 36	5
Prednisolona	4	0.8	12 a 36	5
Metilprednisolona	5	0.5	12 a 36	4
Triamcinolona	5	0	12 a 36	4
Betametasona	25	0	36 a 72	0.75
Dexametasona	25	0	36 a 72	0.75

*No se utiliza para obtener efectos glucocorticoides.

Tabla 1. Potencias relativas y dosis equivalentes de corticoesteroides.¹

INDICACIONES

Los esteroides se usan en diversas presentaciones contra múltiples trastornos que comparten una base inflamatoria o inmunológica, así como en casos de padecimientos que requieren terapia de restitución. A continuación, se enlistan algunas indicaciones.¹

- Terapia de reemplazo en insuficiencia suprarrenal aguda y crónica.
- Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Enfermedades reumáticas autoinmunes.
- Neuropatas.
- Enfermedades alérgicas.
- Asma y otros trastornos pulmonares.
- Trastornos oculares inflamatorios.

- Alergias cutáneas.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Hepatopatía autoinmune.
- Quimioterapia en leucemias y linfomas.

EFFECTOS ADVERSOS

Debido a la posibilidad de efectos adversos de los esteroides, el decidir inicio de corticoterapia, obliga a considerar riesgo-beneficio para cada paciente. Sus efectos tóxicos pueden sobrevenir por supresión del tratamiento o por el uso continuo de dosis suprafisiológicas y pueden poner en peligro la vida, por lo que se requiere una valoración cuidadosa individualizada.¹



• Interrupción del tratamiento.

El problema más frecuente es la exacerbación de la enfermedad primaria contra la cual se utilizaron. La más grave de las complicaciones es la insuficiencia suprarrenal aguda, consecuencia de la privación demasiado rápida de corticoesteroides después de su uso duradero, mismo que suprimió al eje HPA.

Además de esta forma más grave de supresión, un síndrome característico de supresión de glucocorticoides consta de fiebre, mialgias, artralgias y malestar general, que puede ser difícil de distinguir de otras enfermedades para las cuales se instituyó tratamiento con esteroides. El pseudotumor cerebral, un síndrome clínico que incluye incremento de la presión intracraneal con papiledema se puede relacionar también con disminución del tratamiento con corticoesteroides o con supresión de este.

Las complicaciones por uso prolongado incluyen: alteraciones de líquidos y electrolitos, hipertensión, hiperglucemia, incremento de la sensibilidad a infección, osteoporosis, miopatía, alteraciones conductuales, cataratas, interrupción del crecimiento, fascies característica originada por dosis excesivas que incluye redistribución de grasa, estrías y equimosis.

INDICACIONES EN COVID-19

El uso de esteroides en enfermedades respiratorias infecciosas se ha estudiado desde hace décadas, en ocasiones con resultados desfavorables, como se menciona para algunos estudios de pacientes con influenza. En otros casos, en épocas recientes, se concluyó en una disminución de la mortalidad por el uso de corticoesteroides en pacientes con SARS.^{4,5,6,7,8,9}

En épocas recientes, en el análisis de terapia contra SARS-CoV-2, existen estudios que no apoyan el uso de corticoesteroides para el manejo de COVID-19.¹⁰

En marzo de 2020, se estableció el ensayo RECOVERY (evaluación aleatorizada de la terapia COVID-19) coordinada por investigadores de la Universidad de Oxford en el Reino Unido, como ensayo clínico aleatorizado para evaluar una variedad de tratamientos potenciales para COVID-19, incluidas dosis bajas de dexametasona (un tratamiento con esteroides). En opinión del Comité Directivo del Juicio se determinó que la dexametasona ofrecía un beneficio significativo, por lo que el reclutamiento de pacientes para el brazo para este medicamento se detuvo el 8 de junio de 2020.¹¹



Se asignaron al azar 2,104 pacientes que recibieron 6 mg de dexametasona una vez al día por vía oral o intravenosa durante 10 días, comparados con 4,321 pacientes aleatorizados con atención habitual.

Se determinó una mortalidad a los 28 días, mayor en el grupo de pacientes que recibieron atención habitual, comparada con la mortalidad en pacientes manejados con dexametasona en donde se observó una reducción en un tercio en los pacientes con ventilación mecánica y en una quinta parte en quienes requirieron O₂, como se observa en la **Tabla 2**.

Según estos resultados, mediante el tratamiento se evitaría una muerte de alrededor de ocho pacientes ventilados o de 25 pacientes que requieren oxígeno solo.

Estado del paciente	RR	IC al 95%	p
Ventilación mecánica	0.65	0.48 a 0.88	0.0003
O ₂ suplementario	0.8	0.67 to 0.96	0.0021
Sin soporte respiratorio	1.22	0.86 to 1.75	0.14

Tabla 2. Comparación de mortalidad por COVID-19 Dexametasona vs. atención habitual (RECOVERY).

Los resultados preliminares del ensayo RECOVERY reconocen a la dexametasona como una alternativa asequible y prometedor para reducir la mortalidad por COVID-19, reconociendo una reducción general en la tasa de mortalidad a 28 días en 17%, con un mayor beneficio entre pacientes que requieren ventilación.

El grupo de estudios multicéntrico de diferentes universidades de Estados Unidos, conocido como *Front Line COVID-19 Critical Care Working Group*, que dirige el Protocolo de Tratamiento de Intervención Temprana MATH+ COVID-19, recomiendan la administración intravenosa de metilprednisolona, aunada a ácido ascórbico, tiamina y terapia anticoagulante con heparina como una terapia que reduce la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica.¹²

Las dosis de metilpredinsolona intravenosa recomendadas por este grupo son:

- Hipoxia leve (< 4 L): 40 mg al día hasta el retiro del oxígeno.
- Enfermedad moderada a severa: 80 mg en bolo y posteriormente 20 mg c/6 horas por siete días*.

*Alternativa: 80 mg al día por siete días.

-Día ocho: Cambiar a prednisona vía oral, disminuyendo durante seis días.

-Considerar dosis más altas para pacientes con SDRA que no mejoran y/o con persistencia o aumento de marcadores inflamatorios (60-125 mg cada 6-8 horas o 1,000 mg al día durante tres días.

REFERENCIAS

1. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 11 Ed. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann
2. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther*. 2007; 20: 187-205.
3. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 1198-208.
4. Arabi Mandourah, Al-Hameed, et al. Corticosteroids for Critically Ill Patients with MERS. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197 (6): 757-67
5. Lee N. et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *Journal of Clinical Virology* 2004; 3: 304-309
6. Ni et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2019; 23: 99 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8>
7. Rong-Chang Chen et al. Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome with glucosteroids The Guangzhou Experience *CHEST* 2006; 129:1441-1452
8. Jinghong Dai et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 pneumonia: two cases and literature review. *Clinical Rheumatology* <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05172-7>
9. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/pdf/main.pdf>
10. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930317-2>
11. Randomised evaluation of covid-19 therapy trial https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_final.pdf/
12. Front Line COVID-19 Critical Care Working Group Urges Immediate Adoption of Early Intervention Protocol for Any ER or Hospitalized Patient Developing Breathing Difficulty https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/04/PressReleaseTreating-Covid-19-in-ER-April-15-2030_3.pdf



HEPARINA



Heparina

Dr. Carlos Uriel Mercado Díaz¹
Dr. Juan Manuel Carreón Guerrero²

INTRODUCCIÓN

Las heparinas son sustancias anticoagulantes inyectables. Cabe distinguir entre la heparina estándar o heparina no fraccionada (HNF) conocida también como de alto peso molecular, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y el pentasacárido sintético o fondaparinux.^{1,2}

La HNF está formada por una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos sulfatados con un peso molecular que oscila entre 6,000 y 40,000 daltons, medio de 15,000 daltons. Estas cadenas de polisacáridos están constituidas por glucosamina y ácido glucurónico o idurónico sulfatado.^{1,2} Las heparinas son macromoléculas que difícilmente cruzan las barreras naturales del organismo.²

MECANISMO DE ACCIÓN

La actividad biológica antitrombótica y anticoagulante de la HNF está relacionada con la capacidad de inactivar la función del factor Xa y el factor IIa, respectivamente. Las HBPM tienen menor actividad inhibitoria de la trombina o factor IIa pero mantienen igual potencia respecto al factor Xa por lo que tienen menor riesgo de hemorragia pero igual actividad antitrombótica. El factor plaquetario 4, una proteína catiónica liberada de los gránulos alfa, durante la activación plaquetaria se une a la heparina y evita que interactúe con la antitrombina, limitando su actividad en la vecindad de los trombos ricos en plaquetas, pero las heparinas de bajo peso molecular y el fondaparinux poseen una menor afinidad por el factor plaquetario 4, traduciéndose en una mayor actividad contra los trombos vecinos. Las heparinas se absorben muy mal por vía oral y además son inactivadas por las enzimas digestivas, por lo que únicamente se administran por vía parenteral. La vía subcutánea es la clásica forma de administración tanto de la HNF como de las HBPM. La intravenosa se utiliza para la HNF en tratamientos de urgencia.^{1,2,3}

FARMACOCINÉTICA

La HNF tiene una biodisponibilidad baja. La vida media de eliminación es aproximadamente de 1 hora 30 minutos. La actividad persiste durante unas 8-12 horas, lo que implica la necesidad de repetir las inyecciones unas dos o tres veces cada 24 horas. En cambio, las HBPM presentan una menor unión a proteínas plasmáticas y a la pared endotelial y una vida media más larga (3 horas 30 minutos). La biodisponibilidad de las HBPM (enoxaparina sódica) tras la inyección subcutánea (SC), basada en la actividad anti-Xa, está próxima a 100%.^{2,4,5,6}

A dosis profilácticas la HNF se elimina por un mecanismo celular, pero a dosis terapéuticas este mecanismo se satura y se elimina por el riñón. Las HBPM se eliminan por vía renal porque presentan poca afinidad por las células endoteliales.^{2,4,5,6}

EFFECTOS ADVERSOS

Los más frecuentes son las hemorragias y la trombocitopenia y ya con menor frecuencia necrosis cutánea, reacciones de hipersensibilidad e hipoaldosteronismo. Las hemorragias no son tan frecuentes en tratamientos profilácticos porque las dosis son menores, pero en enfermos renales es recomendable ajustarlas. La trombocitopenia no está relacionada con la dosis, la edad o la vía de administración; parece más una respuesta individual de cada paciente.^{2,4,5,6}

SOBREDOSIFICACIÓN

Se debe administrar como antídoto protamina intravenosa. Esta es una proteína policatiónica que se une a la heparina interaccionando con las cargas negativas de los grupos sulfato y carboxilo.^{2,4,5,6}

¹ Infectólogo Pediatra, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil Antiguo "Fray Antonio Alcalde", Jalisco.

² Infectólogo Pediatra, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Jalisco.



USO CLÍNICO

Profilaxis y tratamiento de patología tromboembólica. Trombosis venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP), tromboembolismo arterial (TEA), trombosis cerebral y de la vena renal. La prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. En el síndrome coronario agudo como tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral. También tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea.^{4,5,6}

INTERACCIONES

La administración conjunta con otros fármacos que actúan sobre la hemostasia como otros anticoagulantes, inhibidores plaquetarios incluyendo el ácido acetilsalicílico, salicilatos, AINEs (incluyendo ketorolaco trometamina), dipiridamol o sulfpirazona puede potenciar el efecto anticoagulante de las heparinas. Si la coadministración es esencial, realizar un estrecho control clínico y de laboratorio.

No se han realizado estudios prolongados en animales para evaluar el potencial carcinogénico de enoxaparina. Enoxaparina no fue mutagénica en tests in vitro. La máxima dosis en humanos en pruebas clínicas fue de 2.0 mg/kg/día o de 78 mg/m²/día (para un peso corporal promedio de 70 kg, altura de 170 cm y un área de superficie corporal de 1.8 m²). Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos al nacer, abortos u otros resultados adversos sin importar la exposición a drogas. Resumen de riesgo fetal: No se ha anticipado que el uso de enoxaparina sódica aumente el riesgo de anomalías en el desarrollo. La enoxaparina sódica no cruza la placenta, tomando como base estudios en humanos y animales, y no muestra evidencia de efecto teratogénico o fetotoxicidad.^{2,4,5,6}

Interacción con algunos medicamentos específicos en COVID-19

Antibióticos

- Azitromicina: Incrementa los efectos de enoxaparina por disminución del metabolismo.

- Cefazolina: Incrementa los efectos de enoxaparina por sinergismo farmacodinámico.
- Ceftriaxona: Cefalosporinas pueden disminuir la actividad de la protrombina.
- Piperacilina: Incrementa los efectos de enoxaparina por anticoagulación. Puede inhibir la agregación plaquetaria

Terapia de reemplazo hormonal

- Estradiol: Disminuye los efectos de enoxaparina por antagonismo farmacodinámico. Mayor riesgo de trastornos tromboembólicos.
- Estrógenos conjugados: Disminuyen el efecto de enoxaparina por antagonismo.

Corticoides

- Metilprednisolona: Pueden disminuir los efectos anticoagulantes al aumentar la coagulabilidad de la sangre.
- Dexametasona: Pueden afectar la integridad vascular, aumentando así el riesgo de sangrado.

AINEs

- Ácido acetilsalicílico: Aumenta su toxicidad por enoxaparina y viceversa. Aumenta la anticoagulación. Mayor riesgo de sangrado.
- Diclofenaco e ibuprofeno: Aumentan la anticoagulación. Mayor riesgo de sangrado.

Hipoglucemiantes orales

- Sulfonilureas: Heparina puede aumentar el efecto de antidiabéticos orales.

Otros

- Enalapril: La enoxaparina incrementa la toxicidad de enalapril. Las heparinas de bajo peso molecular pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona que potencialmente puede ocasionar hipercalcemia.
- Pentobarbital Disminuye los efectos de enoxaparina por incremento del metabolismo.
- Nitroglicerina Disminuye los efectos de heparina mediante infusión intravenosa.
- Fluoxetina y sertralina: Aumentan el riesgo de sangrado.



HEPARINA EN COVID-19

El riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con COVID-19 es un problema emergente. Hasta el momento hay pocos casos pediátricos con diagnóstico de COVID-19 que hayan desarrollado complicaciones tromboembólicas, por lo que no existe evidencia de una mayor incidencia de patología trombótica clínicamente significativa. Pero sí sabemos que esta infección puede predisponer a nuestros pacientes a tromboembolismos debido a una inflamación excesiva, la activación plaquetaria, la disfunción endotelial y la estasis.

Hasta el momento se encuentran conduciendo estudios clínicos aleatorizados, pero sin conclusión aún en su tratamiento, pero existen estudios observacionales y dos series de casos donde concluyen cierto beneficio con el uso de heparina de bajo peso molecular, donde resaltan un rol antiinflamatorio, disminución de Dímero D y mejoría de la hipoxemia.^{9,10,11}



A diferencia de la heparina convencional o fraccionada, la heparina de bajo peso molecular se prefiere por la facilidad de los regímenes terapéuticos y la no necesidad de monitorización de la anticoagulación, excepto en situaciones de insuficiencia renal.^{2,7}

Una vez que se decida el inicio del tratamiento antitrombótico en los niños con tromboembolismo siempre tendrá como objetivos reducir el riesgo de muerte debido a la extensión del trombo o embolización, en segundo lugar, reducir la incidencia de recurrencia de trombosis, en tercero, disminuir la incidencia de síndrome posttrombótico limitando el daño vascular, y en cuarto lugar mantener la permeabilidad del vaso cuando es necesario un buen acceso vascular. Actualmente existen pocos ensayos clínicos con anticoagulantes en la edad pediátrica, por lo que su empleo se realiza con base en documentos de consenso.¹²

Se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en caso de pacientes con enfermedad de base protrombótica o pacientes graves con imposibilidad de deambulación, especialmente en personas mayores. La profilaxis farmacológica y mecánica combinada generalmente no se recomienda. En caso de enfermedad tromboembólica venosa cambiar a dosis de tratamiento con ajuste de la dosis según los niveles de anti-Factor Xa con valores ajustados a cada centro hospitalario o laboratorio.^{13,14,15,16}

Dosis de enoxaparina		
Edad	Dosis de tratamiento	Dosis de profilaxis
<2 meses	1.5 mg/kg/dosis c/12h	0.76 mg/kg/dosis c/12h
≥2 meses	1 mg/kg/dosis c/12h	0.5 mg/kg/dosis c/12h

Tabla 1. Dosis de enoxaparina.

En la literatura se reporta que la monitorización de la anticoagulación lograda con las heparinas de bajo peso molecular se debe realizar con la actividad anti-Factor Xa con un objetivo de 0.5 a 1.0 unidades/ml en una muestra tomada de cuatro a seis horas después de la inyección subcutánea o 0.5 a 0.8 unidades/ml en una muestra tomada de dos a seis horas después de la inyección subcutánea.^{16,17}

Un problema adicional es la selección de los pacientes que se consideran de alto riesgo. Entre expertos hay consenso en



considerar aquellos pacientes con dímeros-D > 3000 ng/ml ó con un SIC-score ≥ 4 , (SIC: *sepsis-induced-coagulopathy*) así como también algunos agregan antecedentes de patología isquémica arterial (cardíaca, neurológica, vascular) antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.^{11,12,13,14,15,16,17,18}

En aquellos pacientes donde se conozca una enfermedad tromboembólica endovenosa previa, trombofilia conocida, marcadores inflamatorios muy elevados (PCR > 150, DD entre 1,500 y 3,000, ferritina > 1,000, IL-6 > 40) se recomienda consultar valoración a seguir con hematología.¹⁸

Se hace énfasis en ser proactivo en la búsqueda de enfermedad tromboembólica y ante la sospecha de una tromboembolia pulmonar (hipoxemia mantenida o agravada a pesar de una mejoría de los marcadores de inflamación es un dato muy característico; taquicardia, hipotensión, elevación progresiva de los dímeros-D): se recomienda aumentar a dosis terapéuticas y valorar el beneficio/riesgo de realizar una angio-tomografía o una ecocardiografía. Se debería facilitar la realización de Eco-doppler venoso a pie de cama en todos los pacientes con sospecha clínica posible de enfermedad tromboembólica (incluida persistencia/elevación de Dímero D pese a mejoría de parámetros inflamatorios/respiratorios).^{19,20,21}

En los pacientes ambulatorios la recomendación basada en consensos se sugiere que se debería alentar una mayor movilidad y sólo se podría considerar la profilaxis farmacológica después de una evaluación individualizada del riesgo, en aquellos pacientes con riesgo elevado de tromboembolismo endovenoso y sin riesgo alto de hemorragia.^{20,21,22}

Hasta estos días no hay evidencia científica sólida que respalde un tratamiento antitrombótico en pacientes infectados por COVID-19. Estamos en un escenario cambiante, como ya se ha comentado en la literatura, en el que incluso no se ha demostrado de manera clara el beneficio clínico del tratamiento antiviral. Por lo que continuamos a la expectativa de nuevas recomendaciones.²³



REFERENCIAS

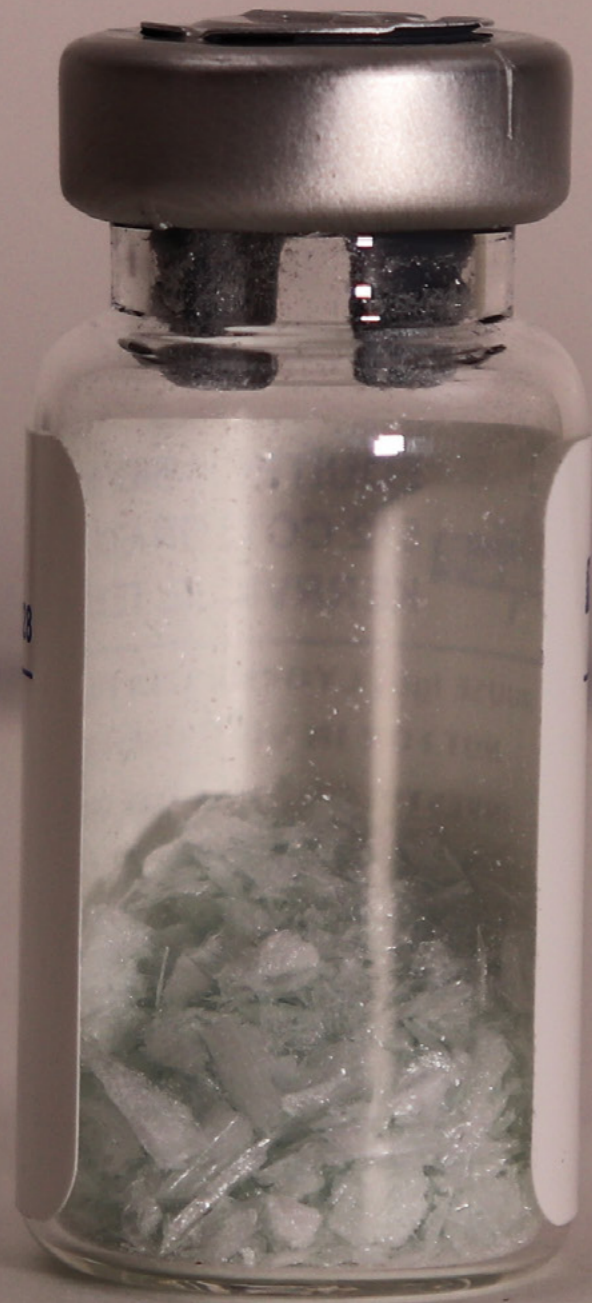
1. Katzung, GB, Trevor JA. Farmacología Básica Y Clínica: Editado Por Katzung GB. y Trevor JA. 14a. ed. México: McGraw-Hill, 2018.
2. Casamitjana N. Farmacia Profesional. Anticoagulantes inyectables: Heparinas. Mayo 2001
3. Brunton, LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. 13a. ed. - México: McGraw-Hill Interamericana. 2018
4. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
5. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
6. UpToDate (Pediatric drug information). [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer. Disponible en: www.uptodate.com

7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S00493848203012015>. MINSAs, Perú.
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18: 844–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
9. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McLoud TC, Gommers D, van Dissel J, Ten Cate H, van Beek EJ. Radiology. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. 2020; doi:10.1148/radiol.2020201629
10. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. *J Thromb Haemost.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. 2020; 10: 1023-6. doi:10.1111/jth.14810
11. SETH. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. 2020
12. Altuna D, Bonduel M. Tromboembolismo venoso en Pediatría. Cap. 19. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CATH)
13. Calvo C, García LM, de Carlos Vicente JC, Vázquez MJ. y Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por Coronavirus, colaboradores con el Ministerio de Sanidad. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Marzo 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.00116>.
14. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, Liu P, Elalamy I, Wang C, Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group, Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Diseases Group of the Chinese Thoracic Society, Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Disease Working Committee of Chinese Association of Chest Physicians, National Cooperation Group on Prevention Treatment of Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Disease, National Program Office for Prevention Treatment of Pulmonary Embolism Deep Vein Thrombosis, China Grade Center, Evidence-based Medicine Center of School of Basic Medical Sciences of Lanzhou University. *Thromb Haemost.* Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. 2020; doi:10.1055/s-0040-1710019
15. Voicu S, Bonnin P, Stépanian A, Chousterman BG, Le

- Gall A, Malissin I, et al. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *Journal of the American College of Cardiology* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.053>.
16. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Actualización 24/05/2020 – AEP-SEIP-SEUP-SECIP. Disponible en: https://www.seipweb.es/wpcontent/uploads/2020/05/24_3-AEP-SEIP-SECIP-SEUP.-DOCUMENTO-DE-MANEJO-CLINICO-DEL-PACIENTE-PEDIATRICO
17. Mariné L, et al. Correlación de TTPa con anti-factor Xa para establecer rango terapéutico de heparina. *Rev Med Chile* 2014; 142: 1392-1397.
18. Recomendaciones de manejo de la hemostasia en la situación de pandemia por el coronavirus covid-19. Comisión de trombosis y tratamiento antitrombótico. Junta de Andalucía. (versión 1.1; 8-Abril-2020)
19. Llitjos FJ, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. 2020. «High Incidence of Venous Thromboembolic Events in Anticoagulated Severe COVID-19 Patients». *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, abril. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
20. Behnood B. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75(23): 2950-73 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
21. Yongbing Q, Xie H, Tuan R, Yu K, Wang R. Efficacy of Low Molecular Weight Heparin in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Ventilatory Support. *COPD* 2014; 11 (2): 171-6. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.831062>
22. Iba T, Umemura Y, Watanabe E, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S, and The Japanese Surviving Sepsis Campaign Guideline Working Group for disseminated intravascular coagulation. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Medicine & Surgery* 2019; 6: 223–32 doi: 10.1002/ams2.411
23. Vivas D, Roldán V, Esteve PA, Roldán I, Tello MA, Ruiz MJ, Cosín SJ. et al. 2020. «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*, abril. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>



INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA



Inmunoglobulina intravenosa

Dr. Carlos Uriel Mercado Díaz¹
Dr. Juan Manuel Carreón Guerrero²

INTRODUCCIÓN

Un enfoque diferente a la inmunomodulación es el uso intravenoso de Inmunoglobulina humana policlonal. Esta preparación, de donde se obtiene IgG mediante el método de fraccionamiento de *Cohn-Oncley* con etanol frío modificado, separa las proteínas plasmáticas en inmunoglobulinas, albúmina y factores de coagulación; posteriormente se aplican diferentes técnicas para la purificación de los anticuerpos y la inactivación de virus. Al final se obtienen concentrados con 97-98% de monómeros de IgG con algunas trazas de IgM y diferentes concentraciones de IgA, según el producto; llevada a cabo a partir de grupos de miles de donantes sanos y no hay un solo antígeno específico que sea el objetivo del "anticuerpo terapéutico".^{1,2}

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Inmunoglobulina humana normal contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos frente a agentes infecciosos. Tiene una distribución de subclases de IgG muy próxima a la de la nativa en plasma humano. Dosis adecuadas de este producto pueden restaurar un nivel anormalmente bajo de inmunoglobulina G hasta el nivel normal. El mecanismo de acción en indicaciones distintas a la de terapia de reposición no está del todo establecido, pero incluye efectos inmunomoduladores.^{1,3}

FARMACOCINÉTICA

Inmediatamente después de su administración intravenosa, la inmunoglobulina está completamente biodisponible en la circu-

lación del paciente. Se distribuye con relativa rapidez entre el plasma y el líquido extravascular, produce un pico de concentración de IgG durante los primeros 15 minutos de infusión, posteriormente se distribuye en el espacio extravascular y se produce una disminución súbita en las 48 horas siguientes, con disminución progresiva lineal; después de este tiempo su vida media es entre 21 y 28 días. Alcanzándose aproximadamente después de tres a cinco días un equilibrio entre los compartimentos intravascular y extravascular. La semivida de una inmunoglobulina comercial se sitúa entre 30-32 días. Dicha semivida puede variar en cada paciente, especialmente en inmunodeficiencias primarias. El catabolismo de las IgG y de los complejos de IgG se produce en las células del sistema retículo-endotelial.^{2,3}

POSOLÓGÍA

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación. En terapia de reposición puede ser necesario individualizar la dosificación para cada paciente, dependiendo de su respuesta farmacocinética y clínica. A título informativo se indica el siguiente régimen de dosificación: Terapia de reposición en síndromes de inmunodeficiencia primaria: El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel de IgG preinfusión (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 4-6 g/l.

Se requieren de tres a seis meses desde el inicio de la terapia, para alcanzar un equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0.4-0.8 g/kg, seguida de al menos 0.2 g/kg cada tres semanas. La dosis requerida para conseguir un nivel pre-infusión de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes

Una vez alcanzado un nivel estable, el intervalo de administración varía de entre dos a cuatro semanas. Deben medirse

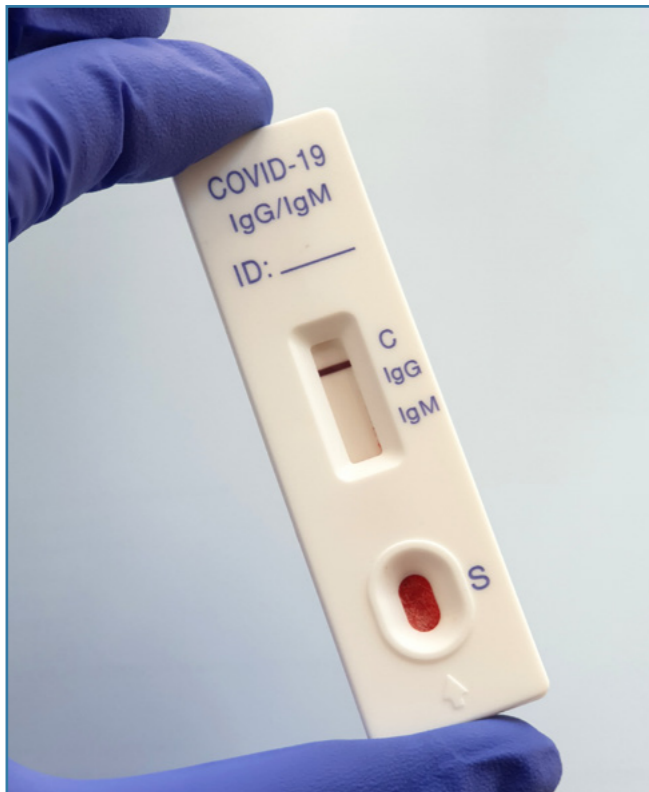
¹ Infectólogo Pediatra, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil Antiguo "Fray Antonio Alcalde", Jalisco.

² Infectólogo Pediatra, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Jalisco.



los niveles pre-infusión con el fin de ajustar la dosis e intervalo de dosificación. Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia de reposición en niños con SIDA e infecciones recurrentes. La dosis recomendada es de 0.2-0.4 g/kg cada tres o cuatro semanas. Púrpura trombocitopénica idiopática.

En el tratamiento de un episodio agudo, administrar de 0.8-1 g/kg el primer día, pudiendo repetirse al cabo de tres días o 0.4 g/kg diarios durante dos a cinco días. En caso de recaída el tratamiento puede repetirse. Para Síndrome de Guillain-Barré 0.4 g/kg/día durante tres a siete días. La experiencia en niños es limitada. Enfermedad de Kawasaki 1.6-2.0 g/kg en dosis divididas durante dos a cinco días o 2.0 g/kg en una dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico. En caso de trasplante alogénico de médula ósea, el tratamiento con inmunoglobulina humana normal puede utilizarse como parte del régimen previo al trasplante o después del trasplante. En el tratamiento de infecciones y profilaxis de la enfermedad del injerto contra el huésped la posología es individualizada. La dosis inicial es normalmente 0.5 g/kg/semana, iniciándose siete días antes del trasplante hasta tres meses después del trasplante. En caso de falta persistente de producción de anticuerpos se recomienda una dosis de 0.5 g/kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos sea normal.³



FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad de perfusión inicial de 0.01-0.02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0.1 ml/kg/min.³

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos muy poco frecuentes de deficiencia de IgA en los que el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA. Intolerancia a la fructosa.³

ADVERTENCIAS

Embarazo y lactancia: No se ha demostrado la inocuidad de este producto para su uso durante el embarazo con ensayos clínicos controlados y por tanto debe ser administrado con precaución en mujeres embarazadas y madres lactantes. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido. Las inmunoglobulinas son excretadas a la leche materna y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.³

INTERACCIONES

Vacunas con virus vivos atenuados: La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un periodo de como mínimo seis semanas hasta tres meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. En el caso del sarampión esta disminución puede persistir hasta un año. Por lo tanto, se deben controlar los niveles de anticuerpos en pacientes que vayan a recibir la vacuna del sarampión.

Interferencia con pruebas serológicas: Tras la administración de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente. La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo el test de antiglobulina (test de Coombs).



Incompatibilidades: Este medicamento no debe mezclarse con otros o con soluciones intravenosas. Debe administrarse utilizando una vía intravenosa diferente.³

REACCIONES ADVERSAS

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y ligero dolor de espalda. Con poca frecuencia, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar una caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, *shock* anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha demostrado hipersensibilidad en administraciones previas. Tras la administración de inmunoglobulina humana normal han sido observados casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica/hemólisis reversible y casos poco frecuentes de reacciones cutáneas pasajeras. Se han observado incrementos del nivel de creatinina sérica y / o insuficiencia renal aguda. Muy raramente: reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.³



INMUNOGLOBULINA EN COVID-19

Debido a que ahora el diagnóstico de "primera línea" de un paciente pediátrico febril es COVID-19, el potencial diagnóstico y tratamiento tardío o perdido de la enfermedad de Kawasaki en estos días es preocupante. Por lo que teniendo en cuenta que llegando a un diagnóstico inmediato de enfermedad de Kawasaki y el tratamiento indicado con Inmunoglobulina Intravenosa, previene los aneurismas, donde en caso de no llevarla se elevaría el riesgo hasta a un 25% de los niños con este padecimiento.^{4,5,6,7}

Administre inmunoglobulina intravenosa dentro de los 10 días e idealmente en el margen de los siete días desde el inicio de la fiebre. En presencia de inflamación sistémica continua los niños con enfermedad de Kawasaki que presentan más de 10 días de fiebre pueden justificar el tratamiento con IG IV. Continuar obteniendo los ecocardiogramas recomendados de acuerdo con las pautas publicadas. Se debe estar atento a las manifestaciones tardías de la enfermedad de Kawasaki, habrá que revisar el historial clínico y buscar una consulta de cardio-



La condición, la dosis y la duración de la IG IV fueron inconsistentes entre los estudios, la eficacia y los efectos adversos asociados siguen sin estar claros. El primer caso grave de COVID-19 en niños en China tomó IG IV con una dosis de 400 mg/kg durante cinco días⁸. La dosis recomendada de IG IV para niños con COVID-19 grave también fue inconsistente en diferentes pautas, incluyendo 1.0 g/kg/día durante dos días, o 400 mg/kg/día durante cinco días, 0.2 g/kg/día durante tres a cinco días o 1-2 g/kg durante dos a tres días (47-49). Por lo tanto, es particularmente importante y urgente estudiar los beneficios y desventajas del tratamiento con IG IV en niños con COVID-19. Es prometedor que se haya registrado un ensayo que aborde la eficacia y la seguridad de la terapia con IG IV en pacientes con enfermedad grave o crítica por COVID-19. Se necesitan urgentemente ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, de muestra grande y multicéntricos en infantes para obtener evidencia científica que respalde la toma de decisiones clínicas.

Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)

Inmunoglobulinas intravenosas: se han empleado en casos graves pero su indicación y eficacia deben ser evaluados. Las dosis recomendadas son: 1 g/kg/día durante dos días o 400 mg/kg/día durante cinco días.⁸

Guía técnica para el diagnóstico y tratamiento de COVID-19 en pediatría. Unidad de Atención Integral Especializada. Comité Técnico o Asistencial del Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja

Inmunoglobulina EV: Se puede usar en casos severos cuando está indicado, pero su eficacia necesita una evaluación adicional. La dosis recomendada es de 1g/kg/día durante dos días o 400 mg/kg/día durante cinco días. La inmunoglobulina puede usarse también según otras indicaciones asociadas como enfermedad de Kawasaki o síndrome de Guillain-Barré.

Grupo español de trasplante hematopoyético y terapia celular. Actuación frente a COVID-19 en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos y pacientes oncohematológicos

Administración de gammaglobulinas poliespecíficas. Valorar en cada caso el beneficio de administrar gammaglobulina 0.5 mg/kg/semanal en especial en aquellos pacientes con hipogammaglobulinemia.

logía pediátrica. En el caso de diagnóstico tardío, se recomienda consultar las pautas de la *American Heart Association* o contacte a un experto en esta este padecimiento.^{4,5,6,7}

De acuerdo con últimos informes, se calcula que 33% de los pacientes graves con diagnóstico de COVID-19 recibieron inmunoglobulina intravenosa en China. Algunas pautas publicadas de COVID-19 han indicado que la IG IV podría usarse para tratar a niños con enfermedad grave o crítica.

Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV-2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP)

Se ha empleado inmunoglobulinas intravenosas en casos graves, pero su indicación y eficacia todavía deben ser evaluadas. Las dosis recomendadas son: 1 g/kg/día durante dos días o 400 mg/kg/día durante cinco días.⁹

Manejo clínico de COVID-19: unidades de cuidados intensivos

Inmunoglobulinas intravenosas: Han sido utilizadas immuno-

globulinas inespecíficas intravenosas en casos graves, aunque sin una evidencia clara de su utilidad, por lo que todavía es necesario que sean evaluadas. La dosis aplicada ha sido de 1 gr/kg/día durante dos días o 400 mg/kg/día durante cinco días.¹⁰

Sociedad argentina

Inmunoglobulinas intravenosas: Han sido empleadas en casos graves pero para verificar su indicación y eficacia todavía deben ser evaluadas. Las dosis recomendadas son: 1 g/kg/día durante dos días o 400 mg/kg/día durante cinco días. Se debe valorar cuidadosamente el riesgo de sobrecarga de volumen. El uso de inmunoglobulinas intravenosas es un tratamiento que aún presenta muchos cuestionamientos, ya que al día de hoy no hay evidencias para avalar su uso.

REFERENCIAS

1. Katzung, Bertram G, and Anthony J. Trevor. *Farmacología Básica Y Clínica*: Editado Por Bertram G. Katzung Y Anthony J. Trevor. 14a. ed. México: McGraw-Hill, 2018.
2. Bustamante Ogando, Juan Carlos, Hernández Bautista, Víctor, Gutiérrez Hernández, José Alonso Gammaglobulina subcutánea en inmunodeficiencias primarias: experiencia del Instituto Nacional de Pediatría y revisión de bibliografía. *Acta Pediátrica de México* [en línea]. 2013, 34(6), 332-340[fecha de Consulta 6 de Julio de 2020]. ISSN: 0186-2391. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640344004>
3. Ficha técnica Flebogamma® 5% DIF en: <http://www.ema.europa.eu>.
4. Sandhaus H, Crosby D, Sharma A, Gregory SR. Association Between COVID-19 and Kawasaki Disease: Vigilance Required From Otolaryngologists [publicado en línea antes de impreso, 10 de mayo 2020]. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;194599820930238. doi:10.1177/0194599820930238
5. Daskalakis DC. 2020 Health Alert #13: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19. Consultado el 6 de mayo, 2020. <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>
6. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):537-540. doi:10.1542/hpeds.2020-0123
7. Harahsheh, A. S., Dahdah, N., Newburger, J. W., Portman, M. A., Piram, M., Tulloh, R., McCrindle, B. W., de Ferranti, S. D., Cimaz, R., Truong, D. T., & Burns, J. C. (2020). Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *The Journal of pediatrics*, 222, 261–262. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.052>
8. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Actualización 24/05/2020 – AEP-SEIP-SEUP-SECIP. Disponible en: https://www.seipweb.es/wpcontent/uploads/2020/05/24_3-AEP-SEIP-SECIP-SEUP.-DOCUMENTO-DE-MANEJO-CLINICO-DEL-PACIENTE-PEDIATRICO
9. Cristina Calvo, Milagros García López-Hortelano, Juan Carlos de Carlos Vicente, José Luis Vázquez Martínez y Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por Coronavirus, colaboradores con el Ministerio de Sanidad. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Marzo 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.00116>.
10. The Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia [Internet]. c2020 [citado el 13 de abril, 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261426?cond=2019-nCoV&draw=2>



MUCOLÍTICOS



Mucolíticos

Dra. Lucía Leonor Cuevas López¹
Acad. Ulises Reyes Gómez²
Dra. María Elena Vargas Mosso³

INTRODUCCIÓN

En 2014 la epidemia de ébola provocó que 30,000 individuos desarrollaran esta enfermedad viral, tiempo después fueron probadas numerosas terapias para ese virus incluyendo cloroquina, hidroxiclороquina, favipiravir, brincidofovir, anticuerpos monoclonales, plasma de pacientes convalecientes y otros, los cuales son una larga lista de intervenciones terapéuticas dadas a los pacientes, cuyo objetivo fue determinar cuál fue la más eficaz contra este padecimiento. Últimamente no se ha probado eficacia o seguridad.¹

El mundo enfrenta ahora una pandemia de SARS-CoV-2 para la cual no se dispone de terapias específicas aprobadas. En China y ahora en Italia, Francia, España y en un gran número de países, los pacientes han recibido terapias como cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, favipiravir, remdesivir, ribavirina, interferón, plasma convaleciente, esteroides, e inhibidores de interleucinas 6. Estas terapias se han administrado en su mayoría sin controles excepto algunos estudios aleatorios iniciados en China y más tarde en Estados Unidos; sin embargo, todas las regiones afectadas crean sus propios protocolos de acuerdo con experiencias regionales. No todas llevan el control en pares y realmente no se cuenta con la evidencia científica, ya que se van creando experiencias dentro del arsenal que también se han incluido medicamentos sintomáticos como el paracetamol, para el control de la fiebre, y el uso de antitusígenos y mucolíticos, que si bien su utilización es sintomática, debemos tener en cuenta que a la vez causan un alivio en la tos y también tienen otros efectos como antiinflamatorios o bien como estimulantes del sistema inmune interviniendo en distintos sitios.

EXPECTORANTES

Son aquellas sustancias que potencian la eliminación de moco de las vías bronquiales. Pese a que para algunos autores no existan bases científicas donde apoyar la prescripción de hidratación para tratar síndromes clínicos que cursen con esputo anormal, probablemente el agua sea de gran eficacia como fluidificante, especialmente en el paciente deshidratado. En los enfermos con secreciones muy espesas podría administrarse mediante aerosoles; este sistema puede resultar irritante e inducir tos y broncoespasmo. El tratamiento debe administrarse como una terapia individual para el paciente o puede humidificarse el ambiente de la habitación de forma continuada. La eficacia de otros expectorantes va a estar condicionada por la ingesta de líquido.

Los expectorantes, igual que algunos mucolíticos, aceleran la eliminación de lipiodol depositado en bronquios y podrían actuar de distintas maneras:

- a) Mecanismo reflejo.
- b) Estimulación vagal a nivel bulbar.
- c) Estimulación a nivel bronquial con parasimpaticomiméticos.
- d) Actuación directa a nivel bronquial y células caliciformes.

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, se han clasificado los fármacos expectorantes en tres grandes grupos:

- a) **Expectorantes de acción directa:** Aceites esenciales, bálsamos, sulfonamidas, anhídrido carbónico, vapor de agua y vapores de etanol.
- b) **Expectorantes de acción refleja:** Saponinas, compuestos de amonio, citratos de sodio y potasio, y acetato potásico.
- c) **Expectorantes de acción mixta:** Creosota y derivados yodados.

¹ Médica Pediatra, Adscrita a la Unidad Médica de Pediatría Niño Jesús de Puebla, Puebla; Docente de Pediatría en la Facultad de Medicina Complejo Regional Sur de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla.

² Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca; Académico Titular y Miembro de la AMIP, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la American Academy of Pediatrics; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael San Luis Potosí.

³ Infectóloga Pediatra, Maestra en Inmunología IPN; Socia Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.



Con la mayoría de estos fármacos se carecen de pruebas convincentes acerca de su capacidad de inducir o mejorar la expectoración. En cualquier caso, ningún expectorante puede realmente mejorar el mecanismo de la tos.²

MUCOLÍTICOS

Se denominan mucolíticos a aquellas sustancias que tienen la capacidad de destruir las distintas estructuras químico-físicas de la secreción bronquial anormal, consiguiendo una disminución de la viscosidad y de esta forma una más fácil y pronta eliminación. Los mecanismos de acción son los siguientes:

- Disminución de la tensión superficial.
- Alteración de las fuerzas de asociación intermolecular.
- Ruptura de las fuerzas de cohesión intramolecular.

Se pueden clasificar los agentes mucolíticos en los siguientes grupos:

- Agentes tensioactivos:** Propilenglicol y tyloxapol.
- Derivados de los aminoácidos:** Carboximetilcisteína y N-acetilcisteína.
- Enzimas:** Tripsina, quimotripsina, etc.
- Derivados sintéticos:** Bromhexina y ambroxol.

Su uso se ha basado más como medicamento de complacencia, a modo de placebo, que con criterios objetivos. Con algunos de estos medicamentos se ha podido evidenciar una actividad *in vitro* que no se ha podido demostrar en vivo. Junto a trabajos que muestran mejorías clínicas y de los parámetros de la viscoelasticidad, existen otros que no encuentran beneficio alguno.

Bromhexina, ambroxol y N-acetilcisteína son los mucolíticos más conocidos o que presentan mayor eficacia y del mercaptoetan sulfonato sódico (MESNA) por su demostrada eficacia al aplicarlo *in situ*.

AMBROXOL

Este fármaco es activo por todas las vías. Su actividad es de tipo mucocinético, actuando sobre la secreción y su transporte a nivel de las vías respiratorias. Esta actividad está representada por un efecto del fármaco sobre la producción del surfactante pulmonar, sobre la calidad del moco y la motilidad ciliar, lo que conlleva una mejoría de los mecanismos de autolimpieza y defensa pulmonares. La tolerancia del prepa-

rado es buena y solamente se han descrito efectos secundarios consistentes en náuseas, vómitos, diarreas y algunas cefaleas en raras ocasiones.

El clorhidrato de ambroxol (C₁₃H₁₈ Brz Np CAS No. 23828-92-4), una bencilamina sustituida, es un metabolito N-desmetil activo del clorhidrato de bromhexina (2-amino-3,5-dibromo-N-clorhidrato de metilbencilamina), el cual es en sí mismo un derivado sintético de la vasicina, el principio activo extraído de la especie de plantas adhatoda. El ambroxol difiere de la bromhexina en la ausencia del grupo metil y la introducción del grupo hidróxilo en una posición para-trans del anillo ciclohexano.⁴

Ambroxol es un metabolito N-desmetil activo de la bromhexina que se introdujo en la práctica clínica a mediados de la década de 1960 y muestra una fuerte analogía estructural con la vasicina. Hoy, es una de las sustancias medicinales de uso más frecuente con efecto mucolítico.

Después de la administración oral, el ambroxol se absorbe casi por completo, seguido de una distribución rápida y marcada del tejido con las concentraciones más altas encontradas en los pulmones. Se metaboliza principalmente por conjugación en el hígado. La vida media plasmática es de 7-12 horas. La excreción renal total es aproximadamente de 90%, predominantemente como metabolitos hepáticos.⁵

Es el metabolito activo de la bromhexina y, al igual que esta, actúa sobre las secreciones bronquiales fragmentando y disgregando su organización filamentosa, acción que se manifiesta por aumento de volumen y disminución de la viscosidad del esputo. Este efecto explica su utilidad como expectorante/mucolítico en los procesos broncopulmonares que cursan con aumento de la secreción, viscosidad y adherencia del moco, en estos casos reduce significativamente los accesos de tos, la disnea y aumenta la expectoración. Algunos estudios señalan que este fármaco estimula la síntesis y secreción de surfactante pulmonar y que aumenta las concentraciones de antibióticos en el esputo y moco nasal. Se absorbe satisfactoriamente a través de la mucosa gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 60 min. Se metaboliza en el hígado, donde se forman glucurónidos y se elimina en orina y heces. Su vida media de eliminación es de 22 horas.

Ambroxol es el expectorante/mucolítico más utilizado con un balance beneficio-riesgo muy favorable. Aunque no ha tenido éxito en algunas indicaciones previstas como el dolor neuropático, donde se suponía que debía ayudar como antioxidante, en otras indicaciones encuentra nuevas aplicacio-

nes. Este hecho se debe al mecanismo pleiotrópico de su efecto, que consiste en la capacidad de influir no sólo en la viscosidad y en la cantidad de moco en el tracto respiratorio inferior, sino también en los efectos antioxidantes, anestésicos locales, antiflogísticos o incluso viroestáticos.⁵

Además de los efectos del ambroxol sobre la regulación de la mucosidad y los efectos anestésicos locales, se ha descrito una amplia gama de propiedades antiinflamatorias farmacológicas del ambroxol *in vitro* e *in vivo*, incluida la inhibición o eliminación del estrés oxidativo y nitrofosativo, el aumento de las moléculas de defensa local participan en la replicación del virus respiratorio, la reducción de las citosinas proinflamatorias y los metabolitos de ácido araquidónico, la quimiotaxis celular inflamatoria y la peroxidación lipídica de los tejidos.⁶

Mario Malerbat y col. mencionan las propiedades antiinflamatorias del ambroxol que fueron demostradas en varios estudios utilizando neutrófilos, macrófagos y mastocitos.



El ambroxol está dotado con la capacidad de interferir con las actividades oxidativas y la proteólisis histotóxica de neutrófilos al actuar en múltiples niveles. En particular, el ambroxol es capaz de inhibir la producción del anión superóxido y el ácido hipocloroso (HClO), frena la exocitosis de los gránulos primarios positivos a la elastasa y la mieloperoxidasa, deteriora la producción de HClO al disminuir la disponibilidad de mieloperoxidasa, bloquea el HClO directamente y protege la oc-I antitripsina de la inactivación de los neutrófilos-intervenidos, y a su vez restaura la capacidad de la antiproteasa para acomplejar e inactivar la elastasa.

El ambroxol disminuyó significativamente la síntesis de citoquinas inducida por lipopolisacáridos (LPS) en los macrófagos alveolares de la rata atenuando la producción del anión superóxido estimulado por LPS y la del peróxido de hidrógeno, y disminuyó significativamente la producción de óxido nítrico inducida por LPS.

Gibbs, *et al* publican en 1999 en relación con inflamación efectos de agentes mucolíticos ambroxol y N-acetilcisteína en la liberación de histamina, leucotrienos, itosinas y aniones superóxido de una variedad de células involucradas en la patogénesis de la inflamación alérgica, los mastocitos fueron aislados de adenoides humanos y piel (n= 5-6). Los basófilos, los monocitos y los granulocitos se obtuvieron de la sangre de la capa de Buffy obtenida de donantes de sangre sanos (n= 4-7) y se enriquecieron mediante centrifugación de densidad. En la metodología ambroxol o NAC se agregaron a las células durante diferentes períodos antes de la estimulación con varios secretagogos inmunológicos y no inmunológicos. La liberación de histamina de los mastocitos, basófilos y monocitos se analizó por radioinmunoensayo o por espectrofluorometría. LTC₄ (basófilos), LTB 4 (granulocitos o monocitos neutrófilos/eosinófilos), I L-4 e I L-13 (basófilos) se midieron por ELISA. Finalmente se encontró que ambroxol inhibió la liberación de histamina en más de 50% de los mastocitos adenoidales humanos (1,000 µM de ambroxol) y mastocitos cutáneos (100 µM de ambroxol) estimulados por Con A y el compuesto 48/80, respectivamente. Ambroxol (100 µM) inhibió notablemente la liberación inducida de anti-IgE de histamina, LTC₄, I L-4 e I L-13 de basófilos y redujeron la liberación de histamina y LTB 4 inducida por C5a o zymosan en monocitos.

Ambroxol fue más eficaz después de una breve preincubación (5-15 min.) del fármaco con las células antes de la estimulación. En contraste, NAC no produjo efectos claros en ninguno de los diferentes tipos de células estudiadas. A diferencia del NAC, el ambroxol no sólo puede inhibir la liberación



mediadora aguda de los mastocitos y leucocitos, sino que también reduce la generación de citosinas inmunomoduladoras a partir de basófilos y puede tener efectos beneficiosos en el tratamiento de enfermedades respiratorias alérgicas. Finalmente, este estudio nos ayuda a conocer ampliamente otros efectos sobre el sistema inmune y no únicamente su función mucolítica, por lo cual ayuda de manera eficaz en el manejo sintomático del paciente, pero también ayuda disminuyendo la inflamación y estimula el sistema inmune.⁷

En un estudio realizado por Yang B *et al* publicado en 2002 se investiga en ratones el efecto protector del ambroxol, que es un mucolítico que tiene propiedades antioxidantes, estimula la liberación de surfactante pulmonar contra la proliferación del virus de la influenza. Se realizó a través de la inyección intraperitoneal de ambroxol dos veces al día y provocó una infección intranasal a dosis letal del virus de la influenza (H3N2), el resultado fue que el ambroxol suprimió significativamente la multiplicación del virus, mejoró la supervivencia de los ratones con una dosis de 10 mg/kg/día siendo más altas menos efectivas. Además, el ambroxol suprimió transitoriamente la liberación de las citosinas, el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón gamma y la interleucina-12, en el líquido de las vías respiratorias. Aunque el ambroxol tuvo varios efectos negativos en el sistema de defensa del huésped, en general aumentó notablemente las concentraciones de supresores de la multiplicación del virus de la influenza en las vías respiratorias.⁸

El ambroxol y la bromhexina captan radicales superóxido e hidroxilo dando un efecto antiinflamatorio y con efecto favorable ante el daño pulmonar.

BROMHEXINA

Es un producto de síntesis que se absorbe por todas las vías (oral, pulmonar, parenteral) y se transforma en el organismo siendo su tolerancia buena.

Tiene propiedades mucocinéticas (alteración de la trama fibrilar de los mucopolisacáridos ácidos) y también se le atribuyó propiedades como antitusígeno y estimulante del centro respiratorio; sin embargo, la demostración de estos efectos presenta grandes dificultades.

La bromhexina (bromhexina clorhidrato) es un agente mucolítico y expectorante utilizado en el tratamiento de trastornos respiratorios asociados con mucosidad viscosa y excesiva. Su fórmula química es $C_{14}H_{20}N_2Br_2$. La bromhexina pertenece al

grupo de los medicamentos mucolíticos que actúan disminuyendo la viscosidad de las secreciones mucosas haciéndolas más fluidas, lo que facilita su eliminación en casos de traqueo-bronquitis, bronquitis aguda, bronquitis crónica, neumonía y por su efecto mucolítico sirve para reducir la viscosidad de las secreciones oculares en el síndrome de Sjögren.

Actúa como mucolítico y expectorante por activación de glándulas seromucosas. En la secreción de las células glandulares serosas se encuentran abundantes lisosomas cuyas enzimas fragmentan las fibras de mucopolisacáridos ácidos, lo que determina disminución en la viscosidad de la secreción bronquial y la activación de la expectoración, también se ha demostrado que la bromhexina aumenta el volumen de la secreción lagrimal y su contenido de lisozima.⁹

La bromhexina es un derivado sintético del ingrediente activo herbolario vasicina. De forma preclínica, se ha mostrado que incrementa la proporción de secreción serosa bronquial, mejora el transporte mucoso reduciendo la viscosidad del moco y activando el epitelio ciliado (depuración mucociliar).



Después de la administración de bromhexina, las concentraciones de antibióticos (amoxicilina, eritromicina y oxitetraciclina) se incrementan en el esputo o secreción bronquial.

La farmacocinética de la bromhexina no se ve afectada de forma relevante por la coadministración de ampicilina u oxitetraciclina. Tampoco existe interacción relevante entre la bromhexina y la eritromicina, de acuerdo con una comparación histórica. La bromhexina se absorbe rápido y completa después de la administración oral con una buena biodisponibilidad se concentra en el tracto gastrointestinal.

La bromhexina sin cambios se une a proteínas plasmáticas en 95% (unión no restringida) y es metabolizada casi en su totalidad. No existen indicios sustanciales para un cambio del patrón metabólico de la sulfonamida, oxitetraciclina o eritromicina.¹⁰

Se ha demostrado que el ambroxol y la bromhexina son captadores de radicales tanto superóxido como hidroxilo, según lo determinado por experimentos de radiólisis de pulso. La disminución de superóxido se aceleró tres veces por bromhexina y 2.5 veces por ambroxol sobre la tasa de desertación espontánea. Estos efectos pueden ser clínicamente relevantes en el tratamiento del daño pulmonar asociado a oxidantes inducido por agentes inflamatorios y/o contaminantes ambientales.¹¹

N-ACETILCISTEÍNA (NAC)

Es el agente mucocinético registrado más popular para disolver secreciones en el tracto respiratorio. Fue introducido en los comienzos de la década de los 60 luego de comprobar algunas propiedades mucolíticas de la L-cisteína. Su mecanismo mucocinético se basa en la ruptura de puentes disulfuro, lisis de mucoproteína, de ADN y disminución de la adhesividad de las secreciones.

Este fármaco es activo por todas las vías y entre sus efectos tóxicos, que son más frecuentes con concentraciones elevadas, destacan: estomatitis, rinorrea, náuseas y broncoespasmo, este último se manifiesta sobre todo cuando se utiliza en aerosol o *in situ*.

Numerosos estudios han demostrado mejoras en pacientes con bronquitis crónica después del tratamiento con NAC. En una primera impresión, los resultados positivos de NAC en esta enfermedad fueron atribuidos a sus propiedades mucolíticas.

Ahora hay evidencias de que tales resultados positivos podrían ser la consecuencia de una actividad antioxidante del

mismo fármaco consistente en potenciar el sistema del glutatión, con lo que se neutralizarían varios mecanismos oxidantes. Capacidad de ayudar a mantener el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de estos últimos y de esta forma mejorar aspectos fisiopatogénicos de la bronquitis crónica. De todas formas, se necesitan más estudios y mejores conocimientos del fármaco para poder indicar la NAC con fines preventivos en la EPOC.²

Pertenece al grupo de mucolíticos es empleada para fluidificar las secreciones bronquiales espesas y excesivas, principalmente en padecimientos bronquiales crónicos.

En relación con la acción antioxidante de N-acetilcisteína se conoce que la inflamación se correlaciona con la liberación de especies reactivas del oxígeno. Estas moléculas pueden vincularse con disfunción endotelial. El incremento de los niveles de anión superóxido y la inactivación del óxido nítrico (NO) por acción del peroxinitrito causan un efecto facilitador de la aterosclerosis, así como una mayor expresión de moléculas de adhesividad celular (ICAM-1) y de adhesividad celular vascular (VCAM-1). La disminución de la concentración de NO se relaciona tanto con una mayor adhesión de los monocitos y los macrófagos a las células del endotelio, como con un incremento de la migración de estos elementos del sistema inmunitario hacia la íntima vascular.

Estas anomalías desencadenan procesos proliferativos en la pared de los vasos, con oxidación de las partículas de lipoproteínas de baja densidad, expresión del óxido nítrico sintasa endotelial (ENOS) y formación y liberación de biomarcadores inflamatorios. En este contexto, los antioxidantes como la N-acetilcisteína inhiben la expresión de moléculas de adhesividad celular mediadas por citoquinas.

Asimismo, este fármaco parece impedir la transcripción del factor nuclear kappa beta. Aunque la N-acetilcisteína no modifica la expresión de selectina E, otras moléculas con tioles podrían actuar por esta vía de acción. Así, la N-acetilcisteína, entre otros efectos, reduce el estrés oxidativo inducido por el factor de relajación endotelial y la expresión de ICAM-1 en las células endoteliales expuestas al humo del tabaco. Se ha informado que este fármaco es un antagonista del incremento de los niveles plasmáticos de leptina inducidos por fenómenos de oxidorreducción. Asimismo, la N-acetilcisteína estimula la ENOS, con mayor síntesis de NO; en coincidencia, el aumento de los niveles de glutatión inducido por la N-acetilcisteína se correlaciona con mayor transcripción del gen de la NO sintasa inducible, de modo semejante al descrito para la ENOS. Por consiguiente, se señala que este fármaco se vincula con diver-



Los efectos antiinflamatorios, relacionados en su mayor parte con la inhibición de las especies reactivas del oxígeno.¹²

La N-acetilcisteína es un antioxidante con efectos antiinflamatorios potentes que se usa en el tratamiento de la endotoxemia y la sobredosis de paracetamol. En una revisión Cochrane de 41 ensayos controlados aleatorios con 2,768 pacientes adultos graves no se encontró ninguna prueba para apoyar la teoría de que la N-acetilcisteína podría reducir el riesgo de muerte en adultos con SRIS o septicemia.

La N-acetilcisteína intravenosa no afectó la duración de la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, la duración de la asistencia respiratoria mecánica, la duración del apoyo al sistema cardiovascular o la incidencia de una insuficiencia orgánica nueva. Actualmente, existen pruebas insuficientes para apoyar el uso de la N-acetilcisteína en el SRIS o la septicemia. También se encontró que la N-acetilcisteína puede ser perjudicial al causar depresión cardiovascular cuando se la administró después de más de 24 horas de la presencia de signos clínicos del SRIS o de septicemia.¹³

Veinte de los ensayos usaron N-acetilcisteína en los pacientes durante el período próximo a la cirugía, incluida la

cirugía cardíaca, vascular y la abdominal mayor, además del trasplante hepático. Ocho estudios evaluaron la N-acetilcisteína en los pacientes con shock séptico o septicemia grave asociado con afecciones médicas como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la insuficiencia orgánica múltiple, la insuficiencia hepática, el paludismo o las quemaduras. Hubo variaciones en la dosificación de la N-acetilcisteína, el momento adecuado y la duración del tratamiento de una única dosis intravenosa a infusiones por hasta siete días. Veinte estudios tuvieron un riesgo de sesgo bajo.

En términos generales, este metaanálisis genera dudas sobre la seguridad y utilidad de N-acetilcisteína intravenosa como tratamiento complementario en SRIS y septicemia, ya que no reduce la mortalidad y puede ser perjudicial si se administra 24 horas. Después de la aparición de síntomas causando incluso depresión cardiovascular.¹³

El doctor Julio Cortijo, catedrático de Farmacología de la Universidad de Valencia, explica que el virus de la gripe tiene efectos inflamatorios y funcionales en las células que recubren el epitelio respiratorio, al aumentar el número de radicales oxidantes que causan alteraciones celulares. Estos efectos pueden ser dañinos para el aparato respiratorio al actuar

contra la capacidad ciliar de dicho epitelio por la inflamación que produce la liberación de los mediadores TNF- α y IL-8 en las infecciones por gripe de las cepas A y B. Ante esta pérdida de funcionalidad pulmonar, causada por el virus de la gripe, diferentes estudios muestran que la acetilcisteína (**NAC**) permite un enfoque preventivo y terapéutico al reducir el estrés oxidativo pulmonar, inhibir la liberación de los mediadores inflamatorios y restaurar el antioxidante glutatión (**GSH**) del interior de las células. Lo que se traduce en una acción antioxidante y citoprotectora que recupera la actividad ciliar del epitelio respiratorio afectado por los efectos del virus. Los efectos citopáticos de las infecciones respiratorias afectan al epitelio de las vías respiratorias y aumentan los eventos de inflamación y apoptosis o muerte celular, al facilitar la formación de especies reactivas al oxígeno (ROS) y producir la liberación de mucinas responsables de la excesiva mucosidad desde las células epiteliales con deterioro de la salud del paciente. ROS es potencialmente causante de apoptosis dependiente de caspasas y la apoptosis inducida directamente por el virus, al poder ser mecanismo principal en la destrucción de las células epiteliales infectadas con H5N, donde los efectos protectores celulares de la NAC, frente a la apoptosis inducida por el virus, fueron confirmados en estudios con células epiteliales pulmonares infectadas con ese virus.¹⁴

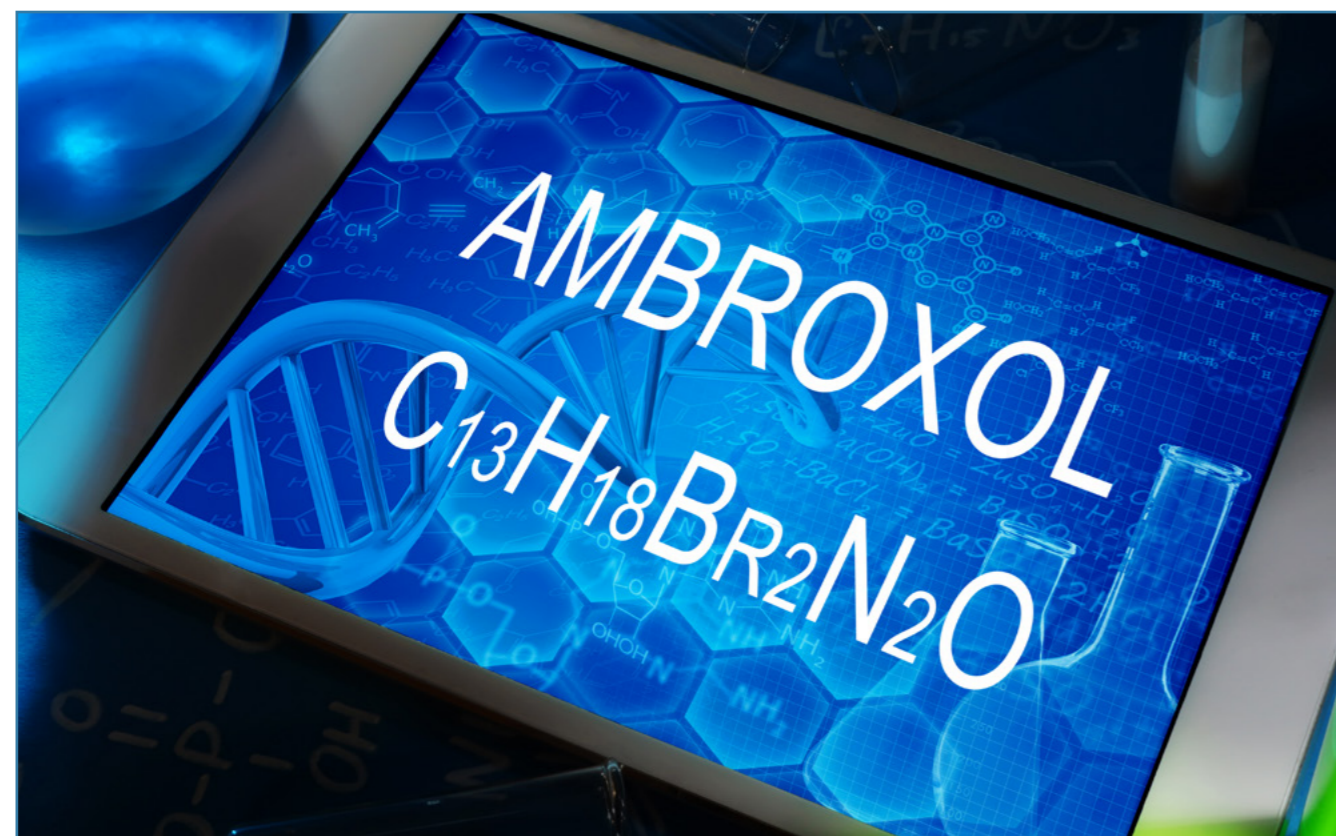
JAMA recogió el pasado 13 de marzo de este año el estudio de cohorte con 201 pacientes de COVID-19, ingresados en el Hospital Jinyintan de Wuhan (China), entre el 25 de diciembre de 2019 y el 26 de enero de 2020, y la fecha final de seguimiento, el 13 de febrero de 2020. El trabajo abordó de manera retrospectiva el tratamiento de estos pacientes infectados con COVID-19 y neumonía. Los pacientes estudiados padecían Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) (ARDS, según su acrónimo inglés de *Acute Respiratory Distress Syndrome*), proceso inflamatorio pulmonar que se desarrolla fundamentalmente como respuesta a infecciones graves como las que provoca el COVID-19. Dentro del tratamiento hospitalario efectuado en Wuhan se incluyó soporte con oxígeno en diferentes modalidades, terapia antiviral y antibioterapia, mientras que a más de la mitad de los pacientes con 52.7% se les aplicó terapia antioxidante con acetilcisteína.

Debido a la gravedad de los pacientes con neumonía por COVID-19, acetilcisteína aportó su acción mucolítica que fluidifica la acumulación de secreciones bronquiales con eficacia demostrada en bronquitis aguda y crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, complicaciones pulmonares de la fibrosis, otras patologías relacionadas y, desde diciembre de 2019, también con la neumonía provocada por COVID-19.

En concreto, el mecanismo de acción de N-acetilcisteína al romper los enlaces disulfuro, tanto en secreciones mucosas como mucopurulentas de los pacientes respiratorios de Wuhan, puede reducir su viscosidad, mejora el estado clínico y atenúa riesgo de fallecimiento en casos de mayor gravedad.¹⁵

Acercas de otros usos clínicos, Glissen y colaboradores reportan que en los pacientes con artritis se observa expresión de citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleuquinas 1 y 6. En la inflamación las especies reactivas del oxígeno actúan por oxidación del grupo sulfhidrilo (SH) de la molécula de NAC y resultan, a su vez, reducidas. La N-acetilcisteína (II) produce hiperplasia sinovial, formación de osteofitos, infiltración de células inflamatorias en el tejido óseo y el cartílago, y degeneración articular. Gran parte de estos procesos se vincula con fenómenos de oxidorreducción ya que, por la actividad de las células inflamatorias, se comprueba liberación de especies reactivas del oxígeno con deficiencia relativa de antioxidantes. En modelos *in vitro* y de experimentación, se ha comprobado que la N-acetilcisteína induce la inhibición de las citoquinas inflamatorias con recuperación del cartílago, si bien no se demostraron cambios en los niveles articulares de ácido hialurónico.

En otro orden, la actividad de la N-acetilcisteína podría asociarse con efectos antagonistas de los procesos mutagénicos relacionados con la carcinogénesis. Si bien no se dispone de estudios efectuados en seres humanos, los datos de los modelos de experimentación permiten suponer que la N-acetilcisteína logra reducir los procesos bioquímicos significativos para la inducción de neoplasias. Por otra parte, se hace énfasis en que la indicación de grandes dosis de paracetamol se asocia con el agotamiento de las reservas hepáticas de glutatión con necrosis de los hepatocitos que resulta potencialmente mortal. Dado que ciertos metabolitos del paracetamol pueden conjugarse con un grupo tiol para una posterior eliminación por vía biliar, la N-acetilcisteína está aprobada como tratamiento de la intoxicación por paracetamol, debido a que restablece la reserva hepática de glutatión. Se acota que la N-acetilcisteína reduce los procesos de fibrosis hepática con menor degeneración de los hepatocitos ante la exposición a otros tóxicos, como el alcohol o los metales pesados. Asimismo, la N-acetilcisteína parece una alternativa eficaz como profilaxis de la nefropatía por contraste. Esta afección es una complicación de la administración por vía intravenosa de estas sustancias; la incidencia se reduce ante la implementación de medidas preventivas, como el uso de contrastes no iónicos de baja carga osmótica y la hiperhidratación de los pacientes.





	N-ACETILCISTEÍNA	CARBOCISTEÍNA	BROMHEXINA	AMBROXOL
MECANISMO DE ACCIÓN				
MUCOLÍTICO	X	X	X	X
MUCORREGULADOR		X	X	X
MUCOCINÉTICO		X	X	X
EFFECTOS ADICIONALES				
Preventivo frente a infecciones agudas del tracto superior.				X
Efecto antioxidante.	X			X
ANTIBIÓTICOS				
Puede tomarse como adyuvante con antibióticos.		X	X	X
Aumenta la concentración del antibiótico			X	X
CONTRAINDICACIONES				
Úlcera gastroduodenal.	X	X		
Asma.	X			
EFFECTOS ADVERSOS				
Digestivo: náusea vómito y dispepsia.	X	X	X	X
Neurológico: cefalea y somnolencia.	X	X	X	
Disgeusia e hiperes-tesia faríngea.				X

Prurito y erupción.	X	X	X	X
Respiratorios: Rinorrea y espasmo.	X			
Oculares: Visión borrosa.	X			
INTERACCIONES				
Medicamentos reductores de secreciones.	X	X	X	X
Antitusígenos.	X	X	X	X
iones de calcio, hierro y oro.	X			
Antibióticos: Anfoterici-na, tetraciclinas, cefalos-porinas y ampicilina.	X			

Tabla 1. Acciones y efecto de algunos mucolíticos. Tomado de Ajado, M. M. 2013.³

CONCLUSIONES

Los mucolíticos son eficaces, necesarios y complementarios a otros tratamientos o a medidas higiénico-dietéticas para reducir la mucosidad y mejorar la calidad de vida del paciente.

Hay que conocer las advertencias y los efectos adversos, así como sus contraindicaciones antes de indicarlos. Al escoger el mejor medicamento mucolítico teniendo presente los excipientes de su formulación y las incompatibilidades con el paciente.³

Para los pacientes con COVID-19, considere el uso a corto plazo de codeína jarabe, tabletas de fosfato de codeína o solución oral de sulfato de morfina para suprimir la tos si es angustiante.¹⁶

Christopher M. Johnson menciona que es importante conocer el efecto de los medicamentos siendo desde las principales indicaciones, pero también su mecanismo de acción en este caso se ha analizado de tres mucolíticos: ambroxol, bromhexina y acetilcisteína, en el manejo de COVID y de enfermedades

pulmonares. En el caso de ambroxol se ha descrito como coadyuvante en el tratamiento de enfermedad de membrana hialina por su efecto sobre factor surfactante. Hemos descrito el uso de estos mucolíticos en el sistema inmune en diferentes mecanismos y que van a ayudarnos a una mejor recuperación de los pacientes, el efecto mucolítico contribuye también a un mejor efecto antimicrobiano, en varios casos se han utilizado medicamentos incluso apoyados en su efecto secundario.

Un trabajo reciente de Christopher M. Johnson, (2020) a propósito de antitusígenos, es respecto a cloperastina, fármaco antitusígeno que actúa a nivel del sistema nervioso central, pero que también presenta cierta actividad antihistamínica y reductora de espasmos bronquiales. Se ha usado con éxito en trastorno de Rett, que asocia disfunción respiratoria y aumento de excitabilidad neuronal del tronco encefálico en modelos de ratón bloqueando canales presinápticos y mejora liberación de GABA.¹⁷

Proponemos elegir un medicamento de acuerdo con el paciente, según condiciones previas y características, y del esquema de tratamiento para lograr el máximo beneficio para el enfermo.



Corral Gudiño describe la necesidad de ser capaces de aprovechar la ingente capacidad profesional puesta en marcha contra la pandemia por la infección del síndrome grave agudo respiratorio por coronavirus (SARS-CoV-2), para lanzar ensayos clínicos que nos permitan avanzar en el reposicionamiento terapéutico de fármacos con indicaciones para otras infecciones y enfermedades, que pueden ser útiles para el control o la cura de la infección por SARS-CoV-2. El diseño de nuevos fármacos, específicos para esta enfermedad, o el desarrollo de vacunas son opciones mucho más interesantes, pero sin una posible aplicación práctica en el medio plazo.¹⁸

Dentro de los recursos para la atención del SARS-COVID-19 de la Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud y la Dirección General de Planeación y Desarrollo en Salud (DGPLADES) en relación al uso de mucolíticos se propone el uso de acetilcisteína nebulizada o en tabletas efervescentes en los casos III y IV, el ambroxol en presentación en solución, tabletas o jarabe en casos I y II, ambroxol combinado con clenbuterol en los casos I y II y combinado con salbutamol en los casos IV, la bromhexina solución en casos I, II, III y IV y bromhexina jarabe, casos I y II.¹⁹



LA CLASIFICACIÓN DE LOS CASOS ES LA PROPUESTA POR LOS AUTORES, SIENDO:

Caso I. Sospechoso.
Caso II. Diagnóstico clínico.
Caso III. Diagnóstico de laboratorio.
Caso IV. Con complicaciones.
Diferenciando de la clasificación de la OMS que propone cinco casos:
Caso I. Sospechoso de contagio.
Caso II. Paciente con diagnóstico clínico.
Caso III. Paciente con requerimiento hospitalario.
Caso IV. Paciente con requerimiento de terapia intensiva.
Caso V. Paciente fallecido.

Fuente: (DGPLADES).

No existe a la fecha ninguna intervención farmacológica que haya demostrado ser efectiva y segura para el tratamiento de COVID-19; sin embargo, en este momento podemos estar dejando escapar la oportunidad de poner todo este esfuerzo al servicio de generar nueva evidencia que nos permita afrontar

esta crisis con datos objetivos. No es suficiente con compartir los protocolos locales. Es necesario unificarlos entre los distintos centros y, sobre todo, poner en marcha ensayos clínicos multicéntricos, ya que esto puede sentar las bases para un tratamiento específico en futuros brotes.

REFERENCIAS

1. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 2020;323(19):1897–1898. doi:10.1001/jama.2020.4742
2. Gregori T, Huet J. Mucolíticos y expectorantes; Bit vol4 (1) 1996.
3. Ajado MM. Protocolo par indicación de mucolíticos en farmacia comunitaria *Farmaceuticos Comunitarios* 2013; 5(4): 163-71
4. Mario Malerbat & Beatrice Ragnoli. Ambroxol en el siglo XXI Actualización clínica y farmacológica. Universidad de Brescia. Departamento de Medicina Interna. Primera División de. Medicina-Spedali Civili de Brescia, Pzza Spedali Civil J, 2J00 Brescia, Italia
5. Jiří S. Ambroxol: no solo un mucolítico efectivo Departamento de Farmacología, 2.a Facultad de Medicina, Universidad de Charles, Praga, Departamento de Farmacología, 3.a Facultad de Medicina, Universidad de Charles, Praga 06 marzo 2012 <https://www.tribune.cz/clanek/25939>
6. Beeh KM, Beier J, Esperester A, Paul LD. Antiinflammatory properties of ambroxol. *European journal of medical research*. 2008; 13(12): 557–62.
7. Gibbs BF, Schmutzler W, Vollrath IB, Brosthardt P, Braam U, Wolff HH, Zwadlo KG. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society* 1999; 48(2): 86–93.
8. Yang B, Yao DF, Ohuchi M, Ide M, Yano M, Okumura Y, Kido H. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *The European Respiratory Journal*. 2002; 19(5): 952–8. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00253302>
9. VADEMECUM <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b031.htm>
10. https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/bisolvon_solucion/70/101/63540/146
11. Felix, K, Pairet M, Zimmermann R. The antioxidative activity of the mucoregulatory agents: ambroxol, bromhexine and N-acetyl-L-cysteine. *A pulse radiolysis study. Life sciences* 1996; 59(14):1141–7. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(96\)00431-6](https://doi.org/10.1016/0024-3205(96)00431-6)
12. Gillissen A. miembro de: Klinik fur Ingen-un Bronchial-mezizin, klinikum kassel, Alemania, Actualizan el uso terapéutico de la N-Acetilcisteina y los mecanismos de acción involucrados. *Pneumologie* 2011; 65(9): 549-57
13. JessSzakmany T, Hauser B, Radermacher P. N-acetyl-cysteine for sepsis and systemic inflammatory response in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD006616. DOI: 10.1002/14651858.CD006616.pub2
14. <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/19448/acetilcisteina-actua-ante-infecciones-viricas-respiratorias-como-la.html>
15. <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/19280/acetilcisteina-entre-el-arsenal-terapeutico-para-tratar-pacientes-c.html>.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Fuente: *BMJ* 2020; 369: m1461 Practice Guidelines: Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines
17. Christopher M. Johnson Ningren Cui Hao Xing Yang Wu Chun Jiang La cloperastina antitusiva mejora las anomalías respiratorias en un modelo de ratón con síndrome de Rett al bloquear los canales presinápticos GIRK y mejorar la liberación de GABA. *Neuropharmacology*. 20-JUL. 2020.
18. Corral Gudino L. (2020). El tratamiento de la pandemia por COVID 19. Ante la expectativa de evitar una oportunidad perdida [Treatment of the COVID-19 pandemic: Preventing a missed opportunity]. *Revista clínica española*, 10.1016/j.rce.2020.04.005. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.04.005>
19. Recursos para la atención del SARS-COVID19/Medicamentos Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud Dirección General de Planeación y Desarrollo en Salud. Secretaria de Salud. México 2020.



PLASMA CONVALECIENTE DE COVID-19

Plasma convaleciente de COVID-19

Acad. Ulises Reyes Gómez¹
Dr. Carlos Echeverría Mayrén²
Dra. Nancy Graciela García Zurita³

INTRODUCCIÓN

El plasma convaleciente se ha presentado como una alternativa terapéutica ante la falta de tratamientos específicos inmediatos como vacunas o fármacos y, como tal, no está exenta de riesgos. Con la reciente situación de pandemia de COVID-19, emerge como una opción viable de tratamiento o profilaxis asociadas o no a otras medidas terapéuticas.^{1,2}

Gran parte de la información pertinente a esta terapia corresponde a estudios realizados en China, aunque los datos registrados de dichos ensayos clínicos son insuficientes.³

El plasma convaleciente y su concepto de inmunización pasiva tiene antecedentes históricos de uso previo a tratamientos específicos durante infecciones emergentes y, recientemente, una posible aplicación como terapia oncológica.^{1,4} Sus orígenes datan de 1890 con los fisiólogos Emil Adolf von Behring y Kitasato Shibasaburō, quienes trataron la difteria con suero sanguíneo inicialmente producido en animales inmunizados. Ulterior al advenimiento de los antibióticos, declinaron las investigaciones de esta terapia.^{1,5}

Subsecuentemente, eventos registrados del uso de productos de sangre convaleciente provienen de la fiebre escarlata entre 1920 y 1940 y pertussis en 1970. La pandemia de la influenza española entre 1928 y 1930, destacando el potencial del plasma convaleciente como terapia para infecciones virales. Posteriormente se sugirió su uso en el manejo de sarampión, fiebre hemorrágica, influenza, varicela, infecciones por citomegalovirus, parvovirus B19, entre otros.¹

Durante 2009, con la pandemia de influenza H1N1, el plasma convaleciente redujo el riesgo de mortalidad y la carga viral, por lo que se consideró como un tratamiento exitoso con una seguridad y eficacia satisfactorias.^{6,7} En 2014 la OMS recomendó el uso de plasma convaleciente durante el brote del virus del ébola como tratamiento empírico. Siendo este el uso en enfermedades infecciosas más reciente propuesto por la OMS.^{1,4}

En 2015 se estableció un protocolo en Oriente Medio para el MERS.⁶ A pesar que estos antecedentes demuestran la eficacia en brotes infecciosos y asientan las bases para la consideración de esta, es necesario conocer el agente etiológico y la respuesta inmune de una pandemia específica para evaluar los riesgos y beneficios al otorgar esta terapia.^{3,5} La recolección y preparación del plasma debe realizarse por personal capacitado y equipo adecuado, acatando las directrices de guías internacionales para el manejo de hemoderivados.^{5,7,8}

La FDA considera que en el donador no debe presentar síntomas (adecuado estado de salud, ausencia de fiebre y síntomas respiratorios) 28 días antes de la recolección o 14 días previos a la donación con resultados negativos para COVID-19. Los candidatos deben ser masculinos, mujeres que nunca han estado embarazadas o mujeres sin anticuerpos para HLA. Titulación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 como mínimo 1:160 o 1:80 si no hay titulaciones mayores disponibles. En el receptor debe existir una amenaza grave o inmediata a la vida (disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, SaO₂ $\leq 93\%$, PaO₂/FiO₂ < 300 , infiltrados pulmonares $> 50\%$ entre 24 a 48 horas, falla respiratoria, shock séptico, falla orgánica múltiple).^{4,8,9}

¹ Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca; Académico Titular y Miembro de la AMIP, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la American Academy of Pediatrics; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael San Luis Potosí.

² Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional de Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

³ Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.



Otros criterios de selección como donador son edad, peso, signos vitales, aceptación del procedimiento, exclusión de agentes infecciosos. La razón de evitar la obtención de plasma de mujeres positivas a HLA previene el riesgo del Síndrome de Lesión Pulmonar Aguda Relacionada a la Transfusión (TRALI), un síndrome raro que ocurre dentro de las primeras seis horas a la transfusión.^{5,8}

La recolección plasmática contempla un volumen entre 200 y 600 mL, transfundiendo inicialmente 200 mL (experiencia en SARS sugiere utilizar 5 ml/kg de plasma a una titulación $\geq 1:160$), seguida de una o más administraciones según amerite cada caso en particular.^{3,8}

Además del plasma, existen diversos productos de sangre convaleciente: sangre completa, suero e inmunoglobulina (Ig) humana agrupada para administración IV o IM, Ig humana con

titulación elevada y anticuerpos monoclonales o policlonales potencialmente efectivos como tratamiento o prevención. El plasma convaleciente resalta su importancia en pandemias debido a que puede ser recolectado mediante plasmaféresis en grandes volúmenes por sesión, posibilidad de donaciones frecuentes y escaso impacto en la hemoglobina. De igual forma, el plasma posee la ventaja de utilizarse cuando no hay tiempo suficiente para desarrollar preparados con inmunoglobulinas, ofreciendo inmunidad inmediata a los receptores.^{1,3,5}

La terapia se fundamenta en que la administración de un plasma rico en anticuerpos específicos neutraliza dicho agente infeccioso en el paciente receptor. Se ha demostrado que IgG incrementa en la tercera semana de la enfermedad con un pico máximo hacia las 12 semanas.^{1,2}

Con conclusiones aún no determinantes, los resultados de las terapias deben monitorearse a modo que funjan como orientación para toma de decisiones futuras, estableciendo un marco de seguridad, eficacia y regímenes de dosificación, dependiendo en gran medida de la divulgación rápida y efectiva de la información recopilada.⁵ El plasma convaleciente es un recurso para mejorar la supervivencia en pacientes, cuya condición empeora a pesar de tratamientos con metil-prednisolona o terapia adjunta en COVID-19 grave. Estudios demuestran acortamiento de la estancia intrahospitalaria y disminución de la mortalidad en tratamiento con plasma convaleciente.^{4,6}

En un estudio sobre 10 pacientes tratados, se apreció mejoramiento de la sintomatología (fiebre, tos, disnea, dolor precordial) de uno a tres días posteriores a la transfusión. Aquellos que recibían ventilación mecánica u oxigenoterapia mediante cánula, redujeron su necesidad de apoyo ventilatorio. En las imágenes por tomografía se apreciaron diferentes grados de disminución de las lesiones pulmonares posteriores al tratamiento, correspondiéndose a los valores de SaO₂; que incrementaron en relación con la función pulmonar.

Los valores de laboratorio mostraron aumento del conteo de linfocitos, disminución de indicadores de inflamación o disfunción hepática (proteína C reactiva, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa), valores de bilirrubina total se mantuvieron sin cambios. Resalta que no todos los pacientes incrementaron de los títulos de anticuerpos, sin embargo, se redujeron a niveles indetectables el ARN de SARS-CoV-2 posterior al tratamiento. Como efectos adversos se reportaron puntos eritematosos evanescentes en dos pacientes sin ningún desenlace fatal. Se concluyó que la inflamación y reacción del sistema inmune fue aliviada por los anticuerpos contenidos en el plasma convaleciente.⁷



Una serie de cinco casos gravemente enfermos mostró declive de carga viral, mejora clínica (resolución de la temperatura corporal, mejoramiento del índice PaO₂/FiO₂ e imágenes de tomografía). En los pacientes que requerían ventilación mecánica, fue posible su retiro dentro de los nueve días posteriores al tratamiento. Destaca la relación de la reducción de la carga viral con la gravedad y progresión de la enfermedad, pese a un tratamiento antiviral previo.¹⁰

Mingxiang Ye y cols. demostraron en seis pacientes de Wuhan mejoramiento de la sintomatología y anomalías previamente observadas en tomografía, disminución de la fiebre y carga viral. Los cambios radiológicos observados incluyeron la eliminación de patrones en vidrio esmerilado e imágenes de consolidación, esta última de resolución más gradual.¹¹

En una serie de cinco casos observados por Shen y colaboradores, se notó que cuatro de ellos incrementaron su titulación de anticuerpos, disminuyeron la carga viral y restablecieron la temperatura y resolución del síndrome de dificultad respiratoria posterior a la transfusión de plasma convaleciente entre 10 y 22 días posterior a su admisión (con titulación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 mayor a 1:1000 y anticuerpos neutralizantes mayor a 1:40). Duan y colaboradores, por su parte, en 10 enfermos graves se les administró plasma convaleciente a los 16.5 días en promedio registrando una adecuada tolerancia al tratamiento sin presencia de eventos adversos graves, incrementó la titulación de anticuerpos neutralizantes, saturación de oxígeno y cuenta linfocitaria, disminuyó la proteína C reactiva, carga viral y lesiones radiológicas pulmonares. Zhan y colaboradores consiguieron recuperar a cuatro pacientes críticamente graves al administrar plasma convaleciente, de 11 a 18 días posteriores a la admisión de estos.¹²

La información actual no es definida, resultaría útil establecer protocolos locales según las circunstancias, ejemplo de ellos son los pacientes con enfermedad avanzada versus pacientes con enfermedad incipiente (no más de cinco días), siendo más efectiva en este último caso, considerando cuidadosamente el momento para su implementación o la recolección de plasma de diversos donadores en vista de las variaciones biológicas de la respuesta inmune. Falta información para la elección los donadores, características del plasma adecuado (niveles de anticuerpos, proporción de IgG e IgM, conteo leucocitario) que resulten en un mejor pronóstico en el receptor.^{2,5,13,14}

Los resultados de los ensayos clínicos realizados a la fecha son positivos; sin embargo, sobresalen limitaciones importantes, tales como los grupos reducidos de las muestras, el

impacto de tratamientos previamente implementados a la transfusión, el momento de la administración con relación al inicio de la enfermedad, el desconocimiento del impacto de la reducción de la fatalidad en esta terapia, diseño pobre de los estudios realizados, reportes basados en experiencias particulares de hospitales, entre otras. Estas mismas consideraciones en estudios futuros ayudarían a demarcar los beneficios de esta terapia.^{7,10,11,12}

En COVID-19, la viremia es alta en la primera semana posterior al establecimiento de los síntomas; en la segunda semana existe una respuesta inmune causada por liberación de citocinas que puede ser letal. A la fecha, son escasos los eventos adversos graves derivados de este tratamiento, destacando el restablecimiento de la respuesta inmune; que pese a disminuir los niveles séricos de citocinas posterior a la transfusión, puede exacerbar la enfermedad, supresión de la respuesta humoral del receptor, lesión pulmonar relacionada con la transfusión, empeoramiento de la función pulmonar.^{2,5,6,12}

Otros riesgos incluyen aquellos que son intrínsecos a transfusión de hemoderivados, tales como escalofríos, fiebre, reacciones anafilácticas, sobrecarga circulatoria, hemólisis, infecciones (VIH, VHB, VHC, sífilis, infecciones locales), incompatibilidad ABO.^{2,5,8} Las limitaciones de esta terapia comprenden condiciones de salud y disposición del donante, disponibilidad en países con aumento en la incidencia de casos y como estadios tardíos del COVID-19 necesarios para la formación de anticuerpos.^{2,5}

Recientemente la FDA aprobó su uso como tratamiento de emergencia en pacientes gravemente enfermos de COVID-19, permitiendo el uso en investigación. Igualmente, la *National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine* considera aceptable el uso de plasma convaleciente como tratamiento. La *National Institutes of Health* (NIH) determina como insuficiente la información clínica disponible para recomendar o no su uso (AIII).^{3,4,9,13,14,15,16}

Países como España poseen protocolos para la donación de plasma convaleciente. En México contamos desde el 20 de abril un lineamiento técnico para protocolos de investigación en lo concerniente al uso terapéutico del plasma convaleciente.^{17,18}

Aunque los resultados han sido prometedores en múltiples estudios realizados a nivel global, se necesita más información antes de definir completamente su impacto como terapia inmunológica pasiva. Es seguro que irán apareciendo nuevas evidencias sobre sus indicaciones y momento preciso de uso, mientras no se cuente con otras alternativas.



REFERENCIAS

1. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liumbruno MG, Graz-zini G. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus* 2016; 14: 152-7 DOI 10.2450/2015.0131-15
2. Quian Z, Yong H. Challenges of Convalescent Plasma Therapy on COVID-19. *Journal of Clinical Virology* 127 (2020) 1044358. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104358>
3. Bloch ME, Bailey AJ, Tobian RA. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *The Journal of Clinical Investigation*. J Clin Invest. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>.
4. Langhi Junior DM, *et al.* COVID-19 convalescent plasma transfusion. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.04.003>
5. World Health Organization. WHO Blood Regulators Network (BRN). Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus. Consultado en: https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1 el 25 de abril del 2020.
6. Chen L, Xiong J, Bao L, Yuan S. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet* 2020. (February 27, 2020). DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
7. Duan K, Bende L, Cesheng L, View ORCID ProfileHuajun Zhang, Ting Y. View ORCID ProfileJieming Qu, *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS* abril 28, 2020 117 (17) 9490-9496; first published April 6, 2020 <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
8. Epstein J, Burnouf T. Points to consider in the preparation and transfusión of COVID-19 convalescent plasma. *Vox Sang*. 2020 abril 22. Doi: 10.1111/vox.12939
9. Food and Drugs Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Consultado desde: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma#Pathways%20for> el 30 de abril del 2020.
10. Chenguang S, Zhaoqin W, Fang Z, Yang Y, Jinxiu L, Jing Y. *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.4783
11. Mingxiang Y, Dian F, Yi R, Faxiang W, Dong W, Fang Z, Xinyi X, Tangfeng L. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*. do: 10.1002/jmv.25882
12. Sullivan HC, Roback JD. Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic. *Transfusion Medicine Reviews*, <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.04.001>
13. Zhang L, Pang R, Xue X, Bao J, Ye S, Dai Y, *et al.* Anti-SARS-CoV-2 virus antibody levels in convalescent plasma of six donors who have recovered from COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020 abril 22;12. doi: 10.18632/aging.103102.
14. Tiberghien P, de Lambalerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdan-panah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how. doi: 10.1111/vox.12926
15. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia.
16. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Therapeutic Options for COVID-19 Currently Under Investigation. Consultado desde: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/> el 27 de abril del 2020.
17. Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST). Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de COVID-19. Ministerio de Salud. Consultado desde: https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/COVID-19_RecPlasma_donantes.pdf el 16 de abril del 2020.
18. Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Lineamiento técnico para protocolos de investigación relacionados al uso terapéutico de plasma proveniente de donadores convalecientes de COVID-19 secundaria a infección por SARS-CoV-2. Consultado desde https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/547463/Lineamientos_para_protocolos_de_investigaci_n_de_plasma_convaleciente_CNTS.v1.1.pdf el 30 de abril del 2020.

