

Carta al Editor**COVID – 19: Terapia guiada por la inflamación****COVID – 19: Inflammation guided therapy****Luis Ángel Rodríguez-Chávez^{1a}**

1. Servicio de medicina interna del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” a. Magister en Ciencias en Investigación Clínica.

Señor Editor:

Es importante tener en cuenta que la complicación y posterior muerte es principalmente por la denominada tormenta de citocinas por lo que el modo de actuar debe estar dirigido a ello; basado en la fisiopatología de la enfermedad se podría encontrar un esquema de tratamiento que podría disminuir los casos de complicaciones, ingresos a unidad de cuidados intensivos y posterior deceso. A continuación, se hace un breve resumen de los aspectos fisiopatológicos y las acciones que podríamos tomar.

La fisiopatología de la enfermedad de los pacientes con COVID – 19 que van a progresar a formas severas y/o muerte se divide de la siguiente manera⁽¹⁾:

- **FASE I:** primera fase de la enfermedad caracterizada por síntomas respiratorios altos o síntomas extra pulmonares.
- **FASE II:** corresponde a la fase pulmonar propiamente dicha, en tal sentido aparecen los síntomas clínicos de una neumonía o infección respiratoria baja. Esta fase se subdivide en II A (sin hipoxemia) y II B (con hipoxemia).
- **FASE III:** corresponde a la fase donde se desencadena la respuesta inflamatoria severa con posterior síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) y falla multiorgánica

La clasificación antes mencionada nos ayuda a entender la enfermedad como tal (conjunto de signos y síntomas). Para entender mejor el tratamiento propuesto, debemos mencionar también que dentro de la enfermedad COVID – 19 ocurren también dos ciclos inversamente proporcionales, tales son: el ciclo viral y el ciclo de

inflamación; cada una de ellos se subdivide también en 3 fases.

El ciclo viral lo podríamos dividir en:

- **FASE I O DE INFECCION:** correspondería al periodo en el que el virus ingresa al organismo e invade a las células (fase asintomática de la enfermedad clínica)
- **FASE II O DE EFERVESCENCIA:** corresponde a la fase de replicación activa, momento en que la carga viral aumenta de forma exponencial llegando hasta una meseta.
- **FASE III O DE DEFERVESCENCIA:** corresponde al momento en que la carga viral empieza a descender gradualmente hasta valores mínimos y desaparecer.

El ciclo de la inflamación se divide en ⁽²⁾:

- **FASE DE INICIACION:** correspondería hasta primera semana de inicio de síntomas, periodo caracterizados por inflamación leve y local; dentro de la sintomatología se manifiesta con fiebre, irritación de faringe, tos, malestar general y ausencia de signos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).
- **FASE DE AMPLIFICACIÓN:** correspondería del día 7 hasta el día 15 aproximadamente, se caracterizaría por el aumento exagerado de los marcadores de inflamación e inicio de la respuesta inflamatoria sistémica llegando a aparecer los primeros signos de insuficiencia respiratoria y ARDS.
- **FASE DE CONSUMACION:** corresponde del día 15 para adelante, se caracterizaría por inflamación severa establecida que se

manifiesta como falla respiratoria (ARDS) con progresión a falla multiorgánica.

Debido a que la enfermedad COVID - 19 es dinámica el tratamiento también lo debe ser, por lo que se propone un tratamiento guiado por los aspectos fisiopatológicos; en tal sentido en la primera fase (primeros 5 a 10 días de inicio de síntomas) el tratamiento debería ser con medicamentos cuyo efecto sea principalmente antiviral, el uso de corticoides o antiinflamatorios podrían estar asociados a disminución del clearance viral y empobrecimiento del pronóstico a mediano plazo; todo esto debido principalmente a que este denominado “primer golpe inflamatorio” es el encargo de controlar la replicación viral. Actualmente no existen antivirales contra SARS CoV- 2 y se vienen usando ivermectina, doxiciclina, hidroxiquina; todos con dudas en su eficacia antiviral.

TERAPIA GUIADA POR PROCESO INFLAMATORIO:

Teniendo en cuenta que los medicamentos usados como antivirales aún no han demostrado su beneficio, la siguiente opción es la terapia guiada por el proceso inflamatorio, el cual finalmente es el causante de las complicaciones de la COVID - 19.

Tradicionalmente se ha establecido que el paciente con COVID - 19 se hospitalice cuando la saturación de oxígeno sea menor de 90 % o presente signos de hipoxemia; sin embargo, según la fisiopatología de la enfermedad en ese momento el proceso inflamatorio ya está en camino a su máxima expresión (fase de amplificación o de consumación); además, por tomografía se observa un compromiso de por lo menos el 50 % con un índice de severidad no menor de 10 sobre 20 puntos.

La hipótesis que se propone es que “nos adelantemos” a la tormenta de citocinas que va a desencadenar el ARDS, en tal sentido el objetivo principal sería detectar a los pacientes que pasan a la segunda fase del ciclo de la inflamación (fase de amplificación) en donde aún la oxigenación no está comprometida de tal manera para disminuir la saturación a menos de 90 % pero ya muestra cambios inflamatorios significativos como aumento de PCR, LDH, ferritina y linfopenia⁽³⁾; o signos sugerentes de compromiso en la oxigenación pulmonar tales como caída de 3 puntos porcentuales en la saturación arterial de oxígeno

basal en reposo o luego de 1 minuto de caminata, presencia de disnea en crescendo asociado a taquicardia⁽⁴⁾.

Este monitoreo tanto clínico como laboratorio cobra especial interés sobre todo en el paciente con factores de riesgo para mala evolución de la enfermedad (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, ancianos, desnutrición, etc.)

Una vez detectado el proceso inflamatorio en crescendo correspondería la inmunomodulación con colchicina, medicamento que cuenta con dos ensayos clínicos que avalan su uso como agente modulador de la respuesta inflamatoria con buenos resultados en evolución clínica del paciente^{(5) (6)}. En caso de continuar la respuesta inflamatoria sistémica llegando a producir hipoxemia clínica estaría indicado la dexametasona que demostró beneficio⁽⁷⁾. Así mismo dada la posibilidad de fenómenos tromboticos se iniciaría trombopprofilaxis o anticoagulación (dependiendo del contexto) con enoxaparina.

Otro aspecto importante a tomar en cuenta es que la prevalencia de déficit micronutrientes (vitaminas) y oligoelementos es alta entre los pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias (diabetes mellitus, obesidad, enfermedad cardiaca hipertensiva, enfermedad renal crónica, etc.) y ancianos. Dado que el déficit nutricional de estos elementos si ha demostrado tener efectos negativos en la evolución de los procesos infecciosos, es que se plantea de dar suplemento a los pacientes con dichas comorbilidades.

Otras alternativas de tratamiento cuando el paciente se encuentra en tormenta de citocinas: la inmunoglobulina humana que es un medicamento inmunomodulador cuyo mecanismo de acción es bloquear el receptor Fc del macrófago por lo que el complejo virus-anticuerpo neutralizante no podría activar el macrófago y desencadenar la inflamación, la plasmaferesis y recambio plasmático como posibles opciones de tratamiento para casos más severos (paciente crítico en UCI), dado su capacidad de eliminar las citocinas inflamatorias como el mismo complejo virus anticuerpo.

El uso del plasma convaleciente es otra opción terapéutica que dado su fisiología y mecanismo de acción (agente antiviral) su máximo beneficio se daría en las fases tempranas de la enfermedad; de

ahí que probablemente, en algunos estudios se ha visto un efecto controversial en fases severas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 1 de mayo de 2020;39(5):405-7.
2. Lu L, Zhang H, Zhan M, Jiang J, Yin H, Dauphars DJ, et al. Preventing Mortality in COVID-19 Patients: Which Cytokine to Target in a Raging Storm? *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 17 de julio de 2020 [citado 25 de agosto de 2020];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7379422/>
3. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* [Internet]. 10 de julio de 2020 [citado 25 de agosto de 2020];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365905/>
4. Galwankar SC, Paladino L, Gaiessi DF, Nanayakkara KDPWB, Somma SD, Grover J, et al. Management algorithm for subclinical hypoxemia in coronavirus disease-2019 patients: Intercepting the “Silent Killer”. *J Emerg Trauma Shock*. 4 de enero de 2020;13(2):110.
5. Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Benatti MN, Rezek UC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *medRxiv*. 12 de agosto de 2020;2020.08.06.20169573.
6. Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 1 de junio de 2020;3(6):e2013136-e2013136.
7. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 17 de julio de 2020;0(0):null.

Citar como: Rodríguez-Chávez LA. COVID – 19: Terapia guiada por la inflamación. *Rev méd Trujillo* 2020;15(4):142-44

Recibido 16/09/20 Aceptado 20/10/20