



Tratamiento específico para covid-19. ¿Qué hay de nuevo?

Ojo de Markov número noventa - abril 2020

Desde que en España aparecieron los primeros pacientes con COVID-19 se ha recomendado el uso de múltiples tratamientos en distintos protocolos, a pesar de que [no hay evidencia](#) suficientemente sólida que permita recomendar un tratamiento específico.

Es comprensible que no haya aún un tratamiento con suficiente evidencia, ya que el [primer caso de esta enfermedad](#) apareció hace sólo cuatro meses y no ha dado tiempo a desarrollar una terapia específica. Y también resulta comprensible que se utilicen los recursos que van apareciendo a nuestro alcance a pesar del escaso nivel de evidencia, sobre todo en aquellos casos más graves, donde la letalidad es superior. Pero tenemos que ser conscientes de que sólo son tratamientos potenciales. Deberían considerarse más tratamientos experimentales que tratamientos asistenciales.

Tratamientos utilizados

En un principio, las mayores expectativas se pusieron en los inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir y también en remdesivir, un fármaco investigado para el ébola que no pudo demostrar eficacia. A finales de febrero, el titular de una [noticia de El País](#) afirmaba: "Un fármaco contra el sida tiene éxito en la cura del primer contagio por coronavirus". Esta afirmación ¿está basada en los hechos o en las expectativas que tenemos? Es obvio que en lo segundo. No obstante, a pesar de no haber evidencia robusta de su eficacia, se recomendaba su uso en el primer documento de manejo clínico del covid-19 publicado por el Ministerio de Sanidad y en los protocolos de los hospitales. Pero las expectativas en este tratamiento se desinflaron cuando se publicó poco después, en el New England Journal of Medicine, el primer [ensayo clínico con lopinavir/ritonavir](#), que no pudo demostrar mayor beneficio que el tratamiento de soporte en pacientes hospitalizados. Una lectura atenta daba pistas que apuntaban hacia un efecto beneficioso, como una tendencia a una menor mortalidad o una mejoría clínica un día antes. Sin embargo, su uso se ha relegado a un lugar secundario en muchos protocolos.

Con remdesivir, fármaco en desarrollo por Gilead, por ahora sólo hay evidencia clínica de su uso en un paciente, pero hay por detrás un potente desarrollo con ensayos clínicos pivotaes enfocado a su comercialización y del que anuncian resultados próximamente. El [uso compasivo de este fármaco](#) está muy restringido, ya que el laboratorio ha priorizado su uso dentro de ensayos clínicos.

Poco después de la publicación del ensayo de lopinavir/ritonavir, todos nos lanzamos al uso de la combinación de hidroxiclороquina+azitromicina (HCQ+AZT), motivada por la aparición de un [estudio francés](#) en el que se observaba que esta combinación producía una negativización de PCR en muestras nasofaríngeas en mayor proporción que la hidroxiclороquina y que el placebo. Es un estudio pequeño, no aleatorizado en el que sólo se les da esta combinación a 6 pacientes, sin variables clínicas y con múltiples sesgos, como la selección del grupo control o el haber excluido del análisis a 6 pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina (3 que ingresaron en UCI, otro que falleció, otro que abandonó el tratamiento por náuseas y un alta). A pesar de esta evidencia tan limitada, al día siguiente el uso de la combinación HCQ+AZT se extendió por todo el mundo. Incluso Donald Trump lo apoyó en su cuenta de [twitter](#).

En una [serie](#) de 80 casos de estos mismos investigadores también se observaban resultados positivos, pero al carecer de grupo control, no se puede descartar que puedan ser equiparables al desarrollo natural de la enfermedad. Desde que apareció el estudio francés con sólo 6 pacientes, esta combinación se ha transformado en la pauta más utilizada y se han provocado [problemas de desabastecimiento](#) de hidroxiclороquina y de azitromicina intravenosa.

La [descripción](#) del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes más graves, con elevación de mediadores inflamatorios como la IL-6 y la IL-1, apunta a otro nicho terapéutico con antagonistas de receptor de IL-6, como [tocilizumab](#) y sarilumab, y con antagonistas del receptor de IL-1, como anakinra.

La propuesta publicada posteriormente de un [estudio clínico terapéutico](#) de la enfermedad con una tercera fase inflamatoria en pacientes graves, puso también el foco de atención del tratamiento en los corticoides. Tratamiento no recomendado en el documento de [manejo clínico de la OMS](#), pero que se ha añadido actualmente en todos los protocolos para intentar frenar el SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo), aunque con diferentes criterios en cada protocolo tanto en las dosis utilizadas como en la fase de la enfermedad en la que se recomienda su uso. En este caso, la controversia sobre su uso es mayor, porque a la falta de evidencia de su eficacia se le añaden dudas razonables de su seguridad.

Y así, día a día van apareciendo nuevas expectativas con nuevos tratamientos. El último, el antihelmíntico [ivermectina](#) con resultados in vitro otra vez muy prometedores, pero otra vez sin datos clínicos. La misma evidencia en la que se basó inicialmente el uso de los inhibidores de proteasa, remdesivir, hidroxiclороquina o azitromicina.

Incertidumbres en eficacia y seguridad

Desafortunadamente, a fecha de hoy, de la utilización de estos tratamientos en miles de pacientes no se ha podido generar evidencia suficiente que permita asegurar la eficacia y la seguridad de ninguno de ellos.

En estos cuatro meses han aparecido multitud de trabajos, aprendemos día a día de esta enfermedad y continuamente se generan hipótesis de tratamientos farmacológicos a partir de datos in vitro o descripciones de series de casos. Pero tenemos que ser conscientes de que las expectativas de estos tratamientos no tienen por qué corresponderse con una eficacia y seguridad real. No todas las moléculas con actividad in vitro frente algún microorganismo acaban en el mercado con una indicación clínica. Hace falta un desarrollo clínico posterior que demuestre su eficacia y seguridad y, por desgracia, no todas las moléculas llegan al final del camino.

En esta situación de crisis, el entusiasmo por nuevas hipótesis, datos in vitro prometedores o mensajes difundidos a través de [YouTube](#), Twitter o WhatsApp, nos hacen olvidar las limitaciones y nos lanzamos a utilizar estos potenciales tratamientos a nivel asistencial como si ya se hubiera asegurado su eficacia y seguridad. Y no es así. Desconocemos si estamos beneficiando o perjudicando a nuestros pacientes.

Al utilizar estos tratamientos sin garantía de eficacia o seguridad y con estas expectativas de beneficio, estamos asumiendo, de forma errónea, que el beneficio será más probable que el daño. Y así, es fácil interpretar que si un paciente en tratamiento muere es por causa de la enfermedad, pero si sobrevive es gracias a la administración del fármaco. Y esto no es cierto. Hace falta un grupo control que pueda demostrar esta causalidad.

Parece que los problemas de seguridad quedan en un segundo nivel frente a las expectativas de curación y se ven como un mal menor las intolerancias e interacciones conocidas de lopinavir/ritonavir, la potenciación de la prolongación del intervalo QT con la asociación hidroxiclороquina y azitromicina, o la inmunosupresión que producen tocilizumab y los corticoides y que podría favorecer una eliminación más lenta del MERS-CoV y el SARS-CoV. ¿Estamos seguros de que con estos tratamientos estamos produciendo beneficio y no perjudicando a los pacientes?





Resolviendo incertidumbres

La [única respuesta](#) a esta pregunta puede venir de utilizar estos tratamientos en el marco de ensayos clínicos aleatorizados. Dentro de un uso experimental y no asistencial. Es necesario priorizar el uso de estas herramientas que nos permiten identificar tratamientos eficaces y seguros.

El documento de [manejo clínico de la OMS](#) recomienda el uso de estos fármacos sólo en el marco de ensayos clínicos aleatorizados que nos permita generar conocimiento científico que pueda ser útil a futuros pacientes. El ensayo SOLIDARITY patrocinado por la OMS es un claro ejemplo del camino a seguir.

El uso de tratamientos experimentales fuera de ensayos clínicos sólo puede estar [éticamente justificado](#) en una situación de elevada letalidad, en pacientes graves con neumonía y pronóstico desfavorable. No parece adecuado utilizar a nivel asistencial fármacos sin evidencia de eficacia y con problemas de seguridad en pacientes con pronóstico favorable. Este sería el caso de pacientes COVID sin neumonía y sin factores de riesgo, sobre todo teniendo en cuenta que la evolución de la enfermedad se resuelve espontáneamente de forma satisfactoria en aproximadamente el 80% de los casos sintomáticos. En estos casos el beneficio sería prácticamente nulo y sólo aumentaríamos la posibilidad de yatrogenia.

Los pacientes se merecen de nosotros algo menos de incertidumbre y que unamos nuestros esfuerzos y los suyos (protagonistas indiscutibles del uso de estos tratamientos) en la búsqueda de respuestas a través de la investigación. La [OMS](#) no recomienda usar corticoides de forma rutinaria para el tratamiento de la neumonía viral fuera del marco de ensayos clínicos. Igual que tampoco recomienda terapias antivirales fuera de ensayos clínicos. Estamos en una situación de incertidumbre total y es necesario transformar esta incertidumbre en respuestas.

Las respuestas están en la investigación. Hace un mes, cuando empezaron a aparecer los primeros pacientes COVID-19 en España, en la base de datos [ClinicalTrials](#) había 54 ensayos clínicos registrados para el tratamiento de la infección SARS-CoV-2. Hoy hay ya 378 ensayos registrados. En el [registro español](#) actualmente hay 18 ensayos clínicos tanto en tratamiento como en profilaxis. Esto es una gran noticia.

Hay mucha investigación en marcha y no podemos desperdiciar la oportunidad que se nos presenta en esta situación de crisis. A partir de esta incertidumbre, tenemos que generar conocimiento del que se puedan beneficiar futuros pacientes.

Enlaces a la evidencia actual y a ensayos clínicos en marcha

[Tabla de evidencia de la ASHP](#). Tabla en continua actualización con descripción de la evidencia que va apareciendo de cada una de las terapias principales en investigación.

[Tabla de la Agencia Danesa de Medicamentos](#) de ensayos clínicos en marcha ordenados por fármaco

Enlaces a **registros de ensayos clínicos de COVID-19**:

Registro Español de Ensayos Clínicos ([REEC](#))

Registro [ClinicalTrials.gov](#)

Autor: Tomás Caro-Patón Carmona