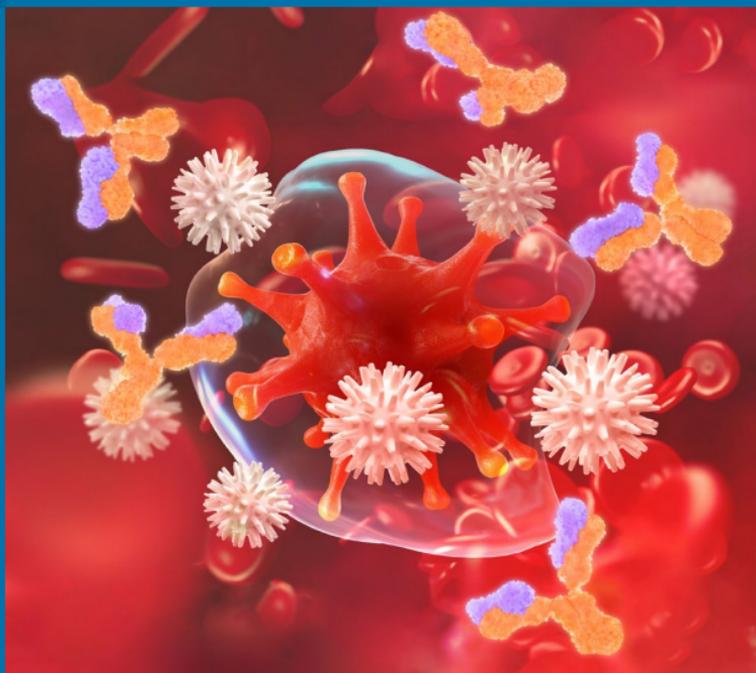


R. Cervera • G. Espinosa • M. Ramos-Casals
J. Hernández-Rodríguez • S. Prieto-González
G. Espígol-Frigolé • M.C. Cid

Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19



Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19

Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19

Coordinadores:

Cervera Segura, Ricard.

Jefe de Servicio de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Clínic. Barcelona.

Espinosa Garriga, Gerard.

Servicio de Enfermedades Autoinmunes
ICMiD. Hospital Clínic. Barcelona.

Ramos Casals, Manuel.

Servicio de Enfermedades Autoinmunes.
ICMiD. IDIBAPS-CELLEX. Universitat de
Barcelona. Hospital Clínic. Barcelona.

Hernández Rodríguez, José.

Servicio de Enfermedades Autoinmunes
ICMiD. Hospital Clínic. Barcelona.

Prieto González, Sergio.

Servicio de Enfermedades Autoinmunes
ICMiD. Hospital Clínic. Barcelona.

Espígol Frigolé, Georgina.

Servicio de Enfermedades Autoinmunes
ICMiD. Hospital Clínic. Barcelona.

Cid Xutglà, María Cinta.

Servicio de Enfermedades Autoinmunes
ICMiD. Hospital Clínic. Barcelona.

Índice de autores

Ríos Garcés, Roberto.

Servicio de Enfermedades Autoinmunes
ICMiD. Hospital Clínic. Barcelona.

Lledó, Gema.

Servicio de Enfermedades Autoinmunes
ICMiD. Hospital Clínic. Barcelona.

Araujo, Olga.

Servicio de Enfermedades Autoinmunes
ICMiD. Hospital Clínic. Barcelona.

Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19

PRESENTACIÓN

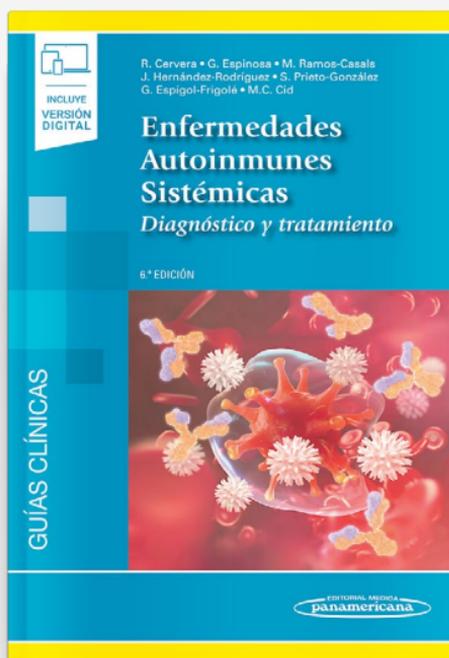
El capítulo 27 “**Respuesta inmunoinflamatoria en la COVID-19**” se incluye en la 6ª edición de la Guía Clínica “**Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento**”. Este capítulo ha sido redactado por médicos del Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona y está dedicado específicamente al diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones derivadas de la respuesta inmunológica e hiperinflamatoria desencadenadas por el coronavirus SARS-CoV-2, y que se asocian con el desarrollo de una COVID-19 más grave. Para su elaboración se ha contado con toda la evidencia científica hasta la fecha y la experiencia de los autores en el campo del tratamiento de la COVID-19 con fármacos inmunodepresores y antiinflamatorios. Igualmente, el contenido de este capítulo queda sujeto a los cambios que puedan originarse de los resultados de los ensayos clínicos con los fármacos que están actualmente en curso.

Los autores,
29 de octubre de 2020.

R. Cervera • G. Espinosa • M. Ramos-Casals • J. Hernández-Rodríguez
S. Prieto-González • G. EspígoI-Frigolé • M.C. Cid

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

6.^a edición



**NUEVA
EDICIÓN**



INCLUYE
VERSIÓN DIGITAL

ISBN: 9788491106524
Páginas: 616
Maquetación: Rústica
Medidas: 11 x 17 cm
©2021

La nueva edición de este manual práctico, sirve de apoyo al médico clínico para obtener puntos de referencia básicos, adquirir experiencia rápida y seleccionar la conducta que se debe seguir en cada enfermedad, en función de las condiciones particulares de cada paciente.



EDITORIAL MEDICA
panamericana

Respuesta inmunoinflamatoria en la COVID-19

27

J. Hernández-Rodríguez, S. Prieto-González, R. Ríos-Garcés, G. Lledó, O. Araujo, G. Espígol-Frigolé, G. Espinosa



PUNTOS CLAVE

- Este capítulo se centra en el tratamiento de la respuesta inmunoinflamatoria que se desarrolla en la COVID-19.
- La respuesta inflamatoria exagerada en la COVID-19 se caracteriza por una elevación de reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva y ferritina, y el desarrollo de linfopenia, y se asocia con una evolución clínica desfavorable.
- La neumonía bilateral es una manifestación derivada del estado hiperinflamatorio en la COVID-19, y la principal causa de muerte.
- Existen varios fenotipos clínicos asociados con una diferente gravedad en la COVID-19.
- Los fármacos inmunodepresores con acción antiinflamatoria que han demostrado utilidad en los casos moderados o graves de COVID-19 son los glucocorticoides, los bloqueadores de la interleucina (IL) 1 y de la IL-6, entre otros, como los inhibidores de cinasas Janus (JAK) y los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK).
- La colchicina, como fármaco antiinflamatorio, también parece ejercer un papel beneficioso en el desarrollo de una COVID-19 grave.
- Hasta el momento, solamente los glucocorticoides han demostrado un efecto beneficioso en situaciones graves en varios ensayos clínicos controlados.
- La utilidad del tocilizumab en la COVID-19 está siendo controvertida, ya que aunque su uso en la mayoría de estudios retrospectivos se ha asociado con mejoría de la supervivencia, el resultado de diferentes ensayos clínicos no parece favorable.
- La eficacia del resto de fármacos queda pendiente de ser ratificada en ensayos clínicos todavía en curso.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 o COVID-19 (*CO*rona*VI*rus *Disease 2019*) está causada por el coronavirus 2 del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) o SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Se originó en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China), en diciembre de 2019. Se le ha atribuido una tasa de mortalidad global del 3-6%, pero probablemente sea mayor si se contabilizan todas las muertes en las que no se haya confirmado la infección por la reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR o *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*). La extensión de la COVID-19 por todo el mundo hizo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretase el estado de pandemia el 11 de marzo de 2020. En octubre de 2020, se habían comunicado unos 40 millones de personas infectadas y más de 1.100.000 fallecidos en 189 países.

Se transmite por la vía aérea o por contacto con mucosas, y su capacidad infectiva es alta, ya que los individuos portadores pueden contagiar el virus durante su estado asintomático. Tras una fase variable de incubación, que oscila entre 3 y 10 días, inicialmente se manifiesta con síntomas respiratorios. Alrededor de un 80% de los pacientes desarrolla un cuadro paucisintomático, o incluso asintomático. El 20% restante desarrolla un cuadro clínico caracterizado por una neumonía intersticial bilateral que comporta un fallo respiratorio y un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica con marcadores inflamatorios elevados. La mortalidad de los pacientes que desarrollan este cuadro inflamatorio oscila entre un 10% y un 20%. La COVID-19 se asocia a otras manifestaciones clínicas menos frecuentes y algo más tardías, como fenómenos trombóticos (arteriales o venosos), inflamación cutánea, vasculitis, y el desarrollo de fibrosis pulmonar.

Fisiopatogenia de la respuesta inmunoinflamatoria en la COVID-19

El SARS-CoV-2 es un virus formado por una sola cadena de ARN, que pertenece a la familia *Coronaviridae* y al género *Betacoronavirus*. El virus penetra en la célula receptora tras contactar con el receptor de superficie para la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2), que está presente en los neumocitos de tipo II y en células del tracto respiratorio superior, además de en otras muchas localizaciones como células renales, cardíacas, intestinales y vasculares, donde tiene la capacidad de generar nuevos virus capaces de infectar otras células. De todos los territorios, el epitelio pulmonar es el que se afecta con mayor intensidad y da lugar a las manifestaciones más graves.

En algunos pacientes afectados de COVID-19, el virus tiene la capacidad de producir una respuesta inmunológica aberrante, en la que participa fun-

damentalmente la respuesta inmune innata mediada por citocinas proinflamatorias, como interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (sintetizadas principalmente por los macrófagos) y el interferón gamma (IFN- γ) (generado por linfocitos T y estimulador de las citocinas previas). La producción exagerada de estas citocinas produce la denominada “cascada citocínica” y da lugar a una respuesta hiperinflamatoria, responsable del cuadro de SDRA y a cambios biológicos caracterizados por un aumento remarcable de los niveles de proteína C reactiva (PCR) y ferritina. La elevación de estos reactantes de fase aguda es similar a la que se observa en la linfocitosis hemofagocítica (LHH) o en su forma secundaria, el síndrome de activación macrófágica (SAM).

En el SAM asociado a infecciones, enfermedades autoinmunes sistémicas (como la enfermedad de Still del adulto, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido catastrófico), enfermedades autoinflamatorias monogénicas (como la enfermedad autoinflamatoria asociada a NLRC4) y en el síndrome de liberación de citocinas asociado a terapia celular con antígenos quiméricos de los receptores modificados (*Chimeric Antigen Receptor* o CAR) de linfocitos T (CAR-T), se producen los mismos cambios biológicos que en la reacción hiperinflamatoria observada en los pacientes con formas graves de COVID-19. Además de la elevación de PCR y una hiperferritinemia marcada (generalmente >5.000 mg/L), el SAM se caracteriza por la presencia de hipertrigliceridemia, pancitopenia y coagulopatía. De forma similar, la COVID-19 grave también se acompaña de niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), linfopenia, trombocitopenia y aumento del dímero-D. Sin embargo, la afectación pulmonar en forma de SDRA en el SAM no es tan frecuente como en la COVID-19.

Fenotipos clínicos de la COVID-19

En el curso de la infección por SARS-CoV-2 se han identificado varios fenotipos clínicos, que pueden presentarse como un continuo o por separado, y con una intensidad variable en cada paciente. Hasta el momento, los fenotipos clínicos identificados incluyen:

1. **Fenotipo inicial o virásico.** Se produce una afectación de los epitelios de las vías respiratorias altas y bajas, y se manifiesta con síntomas respiratorios como tos (normalmente no productiva), congestión nasal, odinofagia y anosmia, así como fiebre o febrícula, artromialgias, cefalea, ageusia y diarrea. Algunos individuos no expresan síntomas, mientras que otros pueden presentar solamente algunos de ellos, con diferente intensidad.
2. **Fenotipo inflamatorio con repercusión respiratoria.** Se manifiesta con disnea progresiva causada por una neumonía bilateral debida a un aumento

de exudado, edema y daño alveolar secundarios a una reacción inmunoinflamatoria local exagerada. Esta afectación respiratoria puede estabilizarse y mejorar, pero también puede evolucionar a un cuadro similar al SDRA y comportar la muerte del paciente. Los casos moderados y graves habitualmente se acompañan de un aumento de marcadores inflamatorios. Se desarrolla en un 10-20% de los pacientes.

3. **Fenotipo hipercoagulativo o trombótico.** Se asocia al desarrollo de trombosis venosas y arteriales en diferentes territorios, en los que predominan las trombosis venosas profundas (TVP) y las tromboembolias pulmonares (TEPs).
4. **Fenotipo con inflamación cutánea y vascular.** Las manifestaciones inflamatorias cutáneas y vasculares se consideran formas tardías y se observan, sobre todo, en pacientes jóvenes. A nivel cutáneo se presentan como lesiones vesiculares o tipo perniosis, y la afectación cardíaca se ha descrito en forma de lesiones vasculíticas en las arterias coronarias y de miocarditis.
5. **Fenotipo con lesiones pulmonares inflamatorias reactivas y fibrosis pulmonar.** Normalmente se desarrolla en pacientes que han presentado una afectación pulmonar importante, con difícil control o sin un tratamiento dirigido inicial.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la COVID-19 se basa en la presencia de manifestaciones clínicas, alteraciones biológicas y gasométricas, y cambios radiológicos característicos, y se debe confirmar con la detección microbiológica del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR o una prueba rápida de detección de antígeno en el exudado nasofaríngeo. En ciertas situaciones, para el diagnóstico se puede valorar una prueba serológica, como la IgM, ya que puede positivizar a los cinco días del inicio de la infección. En caso de no disponer de estas pruebas microbiológicas (o si existen limitaciones logísticas de la misma como ha ocurrido durante algunos periodos en la presente pandemia), se puede aceptar el diagnóstico inicial de COVID-19 si el paciente presenta síntomas compatibles junto a cambios analíticos y radiológicos típicos, en un contexto epidemiológico adecuado.

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones y su frecuencia de presentación se exponen en la **Tabla 27-1**. La existencia de disnea corroborada por la taquipnea y una hipoxemia manifiesta (que puede ser confirmada por la pulsioximetría) marcará una situación clínica grave. De forma característica, los pacientes con COVID-19 no suelen presentar alteraciones hemodinámicas que comporten una hipotensión arterial con hipoperfusión periférica. En caso de que se

Tabla 27-1. Características clínicas de la COVID-19*

	Porcentaje %
Fiebre	71-73
Tos	62-73
Tos productiva	8-14
Disnea	50-63
Mialgias	27
Diarrea	22-24
Cefalea	10-19
Náuseas/Vómitos	13-18
Anosmia	13
Rinorrea	8
Odinofagia	8
Síncope	5
Conjuntivitis	0,5

*Modificado de dos series con 3.226 pacientes adultos con COVID-19 (Borobia AM et al. J Clin Med 2020 y Argenziano MG et al. BMJ 2020).

presente un compromiso hemodinámico, se deberá realizar el diagnóstico diferencial o considerar un diagnóstico concomitante de una sepsis de cualquier otro origen.

! Es importante remarcar que los niños y los adultos jóvenes suelen presentar manifestaciones leves, y en muchos casos la infección puede ser asintomática. Sin embargo, en la población geriátrica, los síntomas que preceden el fallo respiratorio pueden ser inespecíficos (p.ej. fiebre/febrícula, malestar, cefalea o diarrea) y la enfermedad grave se suele desarrollar en un periodo menor que en el resto de pacientes adultos.

Alteraciones biológicas

A nivel biológico, el estado inflamatorio que acompaña las formas de COVID-19 moderadas o graves se caracteriza por una elevación de la PCR, ferritina, fibrinógeno, LDH, así como una linfopenia, trombopenia y aumento de los niveles de dímero-D. Tanto la elevación de los reactantes de fase aguda y de la LDH como la linfopenia se han asociado con un peor pronóstico.

Alteraciones radiológicas

La **radiografía simple de tórax** es la prueba de imagen más asequible y proporciona una información bastante fiable. La afectación pulmonar de la COVID-19 se suele presentar como un infiltrado parcheado, manifiesto o

incipiente (según la duración de la enfermedad), de distribución multilobar y bilateral, y de extensión y simetría variable.

La **tomografía computarizada (TC) pulmonar** es mucho más sensible que la radiografía de tórax para detectar lesiones parenquimatosas que pueden pasar desapercibidas en ésta. Una afectación en vidrio deslustrado de forma aislada o en combinación con consolidaciones pulmonares son las alteraciones tomográficas más comunes en la COVID-19. Otros hallazgos incluyen el engrosamiento de septos interlobulillares, bronquiectasias, engrosamiento pleural y un patrón en empedrado. La afectación bilateral predomina en lóbulos inferiores y con una localización periférica y posterior.

La **ecografía pulmonar** presenta una sensibilidad del 80% para el diagnóstico de neumonía viral, superior a la radiografía simple de tórax. Ha mostrado utilidad no sólo para el diagnóstico sino para valorar la gravedad en cuanto a extensión y evolución de la afectación pulmonar de la COVID-19. El hallazgo más relevante es la demostración de líneas B (“colas de cometa”), asociadas a la afectación intersticial y que cuando son confluentes equivaldrían a las opacidades en vidrio deslustrado de la TC pulmonar. La ecografía también sería capaz de detectar otros hallazgos como consolidaciones del parénquima pulmonar (con o sin broncograma aéreo) o derrame pleural.

Pruebas microbiológicas

La positividad de la **técnica de RT-PCR** o de una **prueba rápida de detección de antígeno** en un caso clínicamente compatible constituye el diagnóstico de confirmación.

Las **serologías** frente a antígenos específicos de la cápside del virus SARS-CoV-2 mediante determinación de IgM, IgA e IgG pueden tener un valor diagnóstico confirmativo en aquellos casos clínicamente compatibles a partir de los 10 días del inicio de los síntomas, en los que no se haya realizado la PCR o ésta haya sido negativa. El papel del estudio de la **respuesta celular T** a diferentes antígenos del SARS-CoV-2 en la inmunización frente a la COVID-19 se está validando en estos momentos, con resultados prometedores.

**** Ante la sospecha clínica de una COVID-19 se debe realizar:**

- **Historia clínica:** Insistir en los síntomas más frecuentes (v. **Tabla 27-1**).
- **Exploración física:** Completa por aparatos. Incidir en la exploración respiratoria y cutánea.
- **EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:**
 - **Realización obligatoria en TODOS los pacientes:**
 - **Analítica general:** Hemograma completo, VSG, PCR, ferritina, glucosa, creatinina, BUN, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, LDH, CPK, troponina, sodio, potasio, calcio

y fósforo, proteínas totales, albúmina, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, procalcitonina, fibrinógeno y dímero-D.

- **Citocinas proinflamatorias circulantes***: IL-6, antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra), TNF α , IL-8, IL-18.

** No disponibles en todos los laboratorios. En la actualidad, la determinación de estas citocinas no tiene un valor diagnóstico ni pronóstico, pero si algunas de ellas (o incluso otros marcadores) se llegan a asociar con un diagnóstico precoz o un pronóstico determinado en los pacientes con COVID-19, se podrá valorar la determinación de estas citocinas de forma rutinaria).*

- **Estudio microbiológico**: RT-PCR o prueba rápida de detección de antígeno para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo (frotis), Serologías IgM, IgA e IgG para SARS-CoV-2 (en casos con una evolución superior a 10 días y negatividad o no realización de la PCR).
- **Radiografía pósterio-anterior y lateral de tórax**
- **Electrocardiograma**

- **Exploraciones complementarias según el órgano afectado:**

- **Pulmón:**

- **Gasometría arterial**: valorar su realización cuando la saturación basal de oxígeno sea < 90%.
- **TC o ecografía pulmonar**: valorar su realización en aquellos pacientes que presenten formas atípicas de afectación pulmonar o evolución tórpida con aumento de los infiltrados en la radiografía de tórax, insuficiencia respiratoria grave o sospecha de neumonía organizativa. La ecografía pulmonar se utilizará según la experiencia del centro.
- **Angio-TC**: valorar su realización en caso de sospecha de TEP.

- **Trombosis vascular:**

- **Ecografía con registro Doppler** o la exploración vascular (**angioTC, arteriografía**, etc.) que se considere más útil de acuerdo con la localización de la trombosis (periférica en extremidades, cerebral, esplácnica, ocular, etc..).

** El resto de las exploraciones complementarias se deben considerar en función del órgano afectado (corazón, cerebro, piel, riñón, etc..).*

TRATAMIENTO INMUNOLÓGICO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA AGUDA



En este apartado se incluyen las recomendaciones para el tratamiento de la respuesta inmunológica responsable de la reacción hiperinflamatoria y las complicaciones pulmonares de las formas moderadas y graves de la COVID-19.

! Por tanto, no se hace referencia a ningún tratamiento preventivo ni antiinfeccioso en general, ni antiviral en particular, y tampoco se mencionan las medidas específicas que se utilizan en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos. Para todos estos aspectos terapéuticos se recomienda seguir las pautas establecidas en cada centro.

La mayoría de los estudios clínicos en vida real han identificado que un retraso en la aplicación de una terapia antiinflamatoria correcta puede influir de forma negativa en el resultado de los pacientes con COVID-19 cuando empiezan a precisar tratamiento con oxígeno.

Hasta el momento, solamente los glucocorticoides han demostrado un efecto beneficioso en situaciones graves en varios ensayos clínicos controlados. La utilidad del tocilizumab en la COVID-19 está siendo controvertida, ya que su uso en la mayoría de estudios retrospectivos se ha asociado con mejoría de la supervivencia, pero el resultado de diferentes ensayos clínicos no parece favorable. A la espera de conocer los resultados de nuevos ensayos clínicos con tocilizumab y con los otros agentes antiinflamatorios e inmunodepresores, la evidencia científica de la que se dispone hasta el momento se basa en los resultados de estudios retrospectivos de series y algún ensayo clínico no controlado.

! El tratamiento que se expone en este apartado está basado en la máxima evidencia científica hasta la fecha y en la experiencia personal de los autores de este capítulo, y está sujeto a los cambios que se pueden producir en los meses siguientes a su publicación (última revisión: 29 de octubre de 2020).

Los fármacos principales con actividad antiinflamatoria e inmunodepresora que se han utilizado en la COVID-19 son algunos de los que han demostrado eficacia en el tratamiento del estado hiperinflamatorio asociado al SAM. Excepto la dexametasona, que está autorizada por las autoridades sanitarias para los pacientes con COVID-19 y requerimientos de oxígeno o ventilación mecánica, el resto de estos fármacos no tiene la indicación formal en ninguna situación de COVID-19. Estos fármacos son:

1. **Glucocorticoides:** ejercen su actividad antiinflamatoria mediante el bloqueo del factor de transcripción NF- κ B, con la consiguiente disminución de la transcripción y la síntesis de citocinas pro-inflamatorias, como la IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- γ . Su actividad inmunodepresora se debe a una disminución del número de linfocitos y a una disminución de la

respuesta celular. Los glucocorticoides más utilizados en la práctica clínica diaria son la prednisona por vía oral (vo), y metilprednisolona y dexametasona, que se suelen administrar por vía intravenosa (iv), pero también por vo. Las dosis y la duración de los glucocorticoides utilizados en los casos de COVID-19 que se han comunicado efectivas han sido variadas.

2. Bloqueadores de la IL-6: Fármacos que bloquean la actividad biológica de la IL-6.

a. Tocilizumab: anticuerpo monoclonal humanizado que se une a los receptores de la IL-6, tanto al soluble como al de membrana. En ficha técnica, dosis por vía iv: 8 mg/kg cada 4 semanas (vida media: 16 días); dosis por vía subcutánea (sc): 162 mg cada semana o cada dos semanas (vida media de 5 días para 162 mg cada 2 semanas).

b. Siltuximab: anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que se une a ambos receptores de la IL-6. Vida media: 21 días. En ficha técnica, dosis por vía iv: 11 mg/kg cada 4 semanas.

c. Sarilumab: anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor transmembrana de la IL-6. Vida media: 21 días. En ficha técnica, dosis por vía iv: 200 mg cada 2 semanas.

3. Bloqueadores de la IL-1: Fármacos que impide la acción de la IL-1.

a. Anakinra: agente que se une al receptor de tipo I de la IL-1 y bloquea la actividad biológica de la IL-1 α e IL-1 β . Vida media: 4-6 horas. En ficha técnica, dosis por vía sc: 100 mg/día.

b. Canakinumab: anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la IL-1 β . Vida media: 26 días. En ficha técnica, dosis por vía sc: 150 mg cada 4-8 semanas.

4. Otros fármacos utilizados en la COVID-19:

a. Colchicina: fármaco con acción antiinflamatoria por su actividad antimigratoria sobre las células inflamatorias y por disminuir la producción de la IL-1 inducida en el inflamasoma. Vida media: 10 horas. En ficha técnica, dosis de 0,5-2 mg/día (en función de peso y función renal) por vo.

b. Bloqueadores del TNF

– Infliximab: vida media: 8-10 días. En ficha técnica, dosis por vía iv: 3-5 mg/kg cada 4-8 semanas.

c. Inhibidores de las Janus cinasas (JAK o Janus kinases):

– Ruxolitinib: vida media: 3 horas. En ficha técnica, dosis por vo: 5-25 mg cada 12 horas.

– Baricitinib: vida media: 12 horas. En ficha técnica, dosis por vo: 4 mg/día.

d. Inhibidores de la tirosin cinasa de Bruton (BTK o Bruton tirosin kinase):

- Ibrutinib: vida media: 4-6 horas. En ficha técnica, dosis por vo: 420-560 mg/día.
- Acalabrutinib: vida media: 7 horas. En ficha técnica, dosis por vo: 100 mg cada 12 horas.

Factores de riesgo para desarrollar una COVID-19 grave

La edad por encima de 65 años, la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, neumopatía crónica, tabaquismo, obesidad, hepatopatía crónica, grupo sanguíneo A o AB, infección por VIH con inmunodepresión grave y cáncer activo, además de un nivel socio-económico bajo, se han asociado con un peor pronóstico de la COVID-19.

En un metanálisis de casi 320.000 pacientes con enfermedades autoinmunes se constató que el uso de glucocorticoides puede contribuir a una mayor prevalencia de COVID-19 en estos pacientes. Aunque la terapia combinada de glucocorticoides junto a inmunodepresores convencionales o biológicos parece asociarse con una COVID-19 más grave, los pacientes que reciben agentes biológicos en monoterapia tienen un menor riesgo de desarrollar una enfermedad grave.

Situaciones clínicas según la gravedad

Para la aplicación de diferentes pautas terapéuticas, se distinguirán cuatro situaciones clínicas de la COVID-19, en función de los criterios de gravedad, que incluyen parámetros clínicos, pulsioximétricos, biológicos/inflamatorios (sobre todo PCR y ferritina) y radiológicos (inicialmente, radiografía de tórax). Excepto en los casos evolucionados, el periodo desde la aparición de los síntomas para considerar el inicio de una terapia antiinflamatoria/inmunodepresora será de 5-14 días.

Situaciones clínicas de COVID-19

1. COVID-19 leve

Presencia de síntomas respiratorios, pero sin disnea ni insuficiencia respiratoria (corroborada por una frecuencia respiratoria <18 por minuto, una saturación basal de O₂ y tras hacer caminar al paciente durante 3 minutos >96%), y una imagen radiológica con algún infiltrado pulmonar escaso o incipiente, con independencia del valor de los marcadores inflamatorios.

2. COVID-19 moderada

Presencia de síntomas respiratorios y disnea con insuficiencia respiratoria leve (corroborada por una frecuencia respiratoria < 22 por minuto,

una saturación basal de $O_2 > 94 \%$, necesidad de oxígeno con $FiO_2 < 35 \%$, y $SpFi$ o $PaFi > 200$), y una imagen radiológica con infiltrados pulmonares bilaterales.

Los marcadores inflamatorios con concentraciones de ferritina $> 500 \text{ mg/L}$ y/o PCR $> 3 \text{ mg/dL}$ se considerarán tributarios de tratamiento únicamente en los casos que se acompañen de un empeoramiento respiratorio dentro de las siguientes 12-24 horas. Una elevación exagerada de estos reactantes de fase aguda requerirá un control clínico más estricto y se debe valorar el tratamiento como una COVID-grave.

Los pacientes con disnea leve y marcadores inflamatorios elevados, pero que además presenten algunos de los factores de riesgo conocidos, se considerarán candidatos a tratamiento.

3. COVID-19 grave

Presencia de síntomas respiratorios y disnea con insuficiencia respiratoria grave (corroborada por frecuencia respiratoria > 23 por minuto, saturación basal de $O_2 < 94 \%$, necesidad de oxígeno con $FiO_2 > 35 \%$, y $SpFi$ o $PaFi < 200$), y una imagen radiológica con infiltrados pulmonares bilaterales.

En situaciones de empeoramiento clínico o progresión a estado grave, cualquier valor elevado de las concentraciones basales de ferritina y/o PCR que apoye el diagnóstico clínico de COVID-19 justificará el tratamiento en esta situación.

4. COVID-19 crítica

Presencia de disnea, insuficiencia respiratoria e imagen radiológica de neumonía bilateral evolucionada o rápidamente evolutiva, que requiera de traslado a UCI y medidas invasivas, como intubación orotraqueal y ventilación mecánica. La elevación de los parámetros inflamatorios (PCR y ferritina) se utilizará únicamente como marcador diagnóstico y en este escenario clínico apoyará el inicio de un tratamiento farmacológico dirigido.

Tratamiento inicial

El algoritmo general del tratamiento antiinflamatorio de la COVID-19 se sintetiza en la **Figura 27-1**.

1. COVID-19 leve

- No precisa tratamiento antiinflamatorio, sólo tratamiento sintomático con paracetamol y antitusígeno, si la tos es importante.
- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) no están contraindicados por el momento.

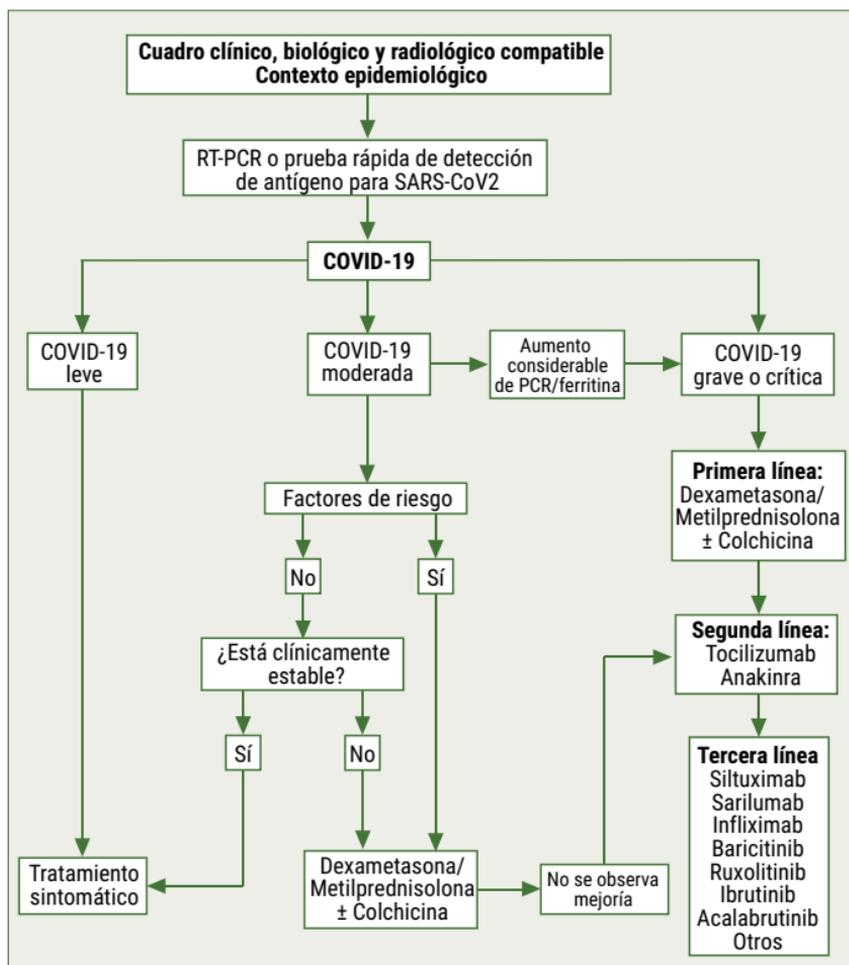


Figura 27-1. Algoritmo general del tratamiento antiinflamatorio de la COVID-19.

2. COVID-19 moderada

- Si el paciente se mantiene estable a nivel respiratorio y los parámetros inflamatorios no aumentan, se puede mantener sólo el tratamiento sintomático, sin utilizar ningún fármaco antiinflamatorio dirigido.
- En presencia de cualquiera de los factores de riesgo de desarrollar una COVID grave se administrará:

1. **Glucocorticoides:** Dexametasona, a dosis de 6 mg/día (iv o vo, dosis equivalentes a 30 mg de metilprednisolona y 40 mg de prednisona) durante 10 días. También se puede utilizar metilprednisolona, a dosis de 0,5-2 mg/kg/día durante 3 días.

2. **Colchicina:** se puede valorar su adición al tratamiento con glucocorticoides (ya que se ha asociado con una mejoría en la evolución y un aumento de la supervivencia en varios estudios), a dosis de 1-1,5 mg/día (como dosis de carga) y 0,5-1 mg/día durante un total de 1 a 3 semanas. Se aconseja ajustar la dosis en función del peso y la función renal del paciente (según **tabla 27-2**)

- En presencia de un aumento marcado de los reactantes de fase aguda (PCR/ferritina), considerar el tratamiento como COVID-19 grave.

3. COVID-19 grave o crítica

Además de la oxigenoterapia, del soporte ventilatorio y del resto de medidas necesarias, se deben contemplar diferentes fármacos que han demostrado utilidad en este estadio. En función de la disponibilidad y experiencia de cada centro, se recomienda el uso de:

– *Tratamiento de primera línea*

1. Glucocorticoides: Dexametasona, a dosis de 6 mg/día (iv o vo, dosis equivalentes a 30 mg de metilprednisolona y 40 mg de prednisona) durante 10 días. También se puede utilizar dexametasona a dosis de 20 mg/día durante 5 días, seguida de 10 mg/día durante 5 días más. Otros glucocorticoides que han demostrado utilidad son: metilprednisolona (iv), a dosis de 80 mg/día durante 5 días, o 0,5-1 mg/Kg/día o 250 mg/día iv durante 3 días; e hidrocortisona (iv) a dosis de 50-200 mg/día durante 4-7 días.
2. Colchicina: se puede valorar su adición al tratamiento (ya que se ha asociado con una mejoría en la evolución y un aumento de la supervivencia en varios estudios), a dosis de 1-1,5 mg/día durante 3 días, seguida de 0,5-1 mg/d durante 2-3 semanas. En la **Tabla 27-2** se muestran las dosis recomendadas de colchicina en función del peso y la función renal de los pacientes.

Tabla 27-2. Dosis iniciales o de carga de colchicina recomendadas en pacientes con COVID-19, en función del peso y de la función renal

Peso del paciente	Función renal conocida normal (filtrado glomerular > 50)	Función renal alterada	
		Filtrado glomerular = 30-50	Filtrado glomerular < 30
< 60 Kg	1 mg/d (0,5 mg/12 h)	1 mg/d (0,5 mg/12h)	No administrar
≥ 60 Kg	1,5 mg/d 0,5-0,5-0,5 mg	1 mg/d (0,5 mg/12h)	No administrar

– **Tratamiento de segunda línea***

3a. Tocilizumab:

- Δ Vía iv: dosis única de 8 mg/kg. Si en 12-24 horas no se aprecia mejoría clínica se puede valorar administrar una segunda dosis.
- Δ Vía sc: una o dos dosis de tocilizumab de 162 mg en una administración.

3b Anakinra: 100 mg cada 6-8 horas (por vía sc ó iv) durante 3 días, seguido de 100 mg/día durante 10-14 días, según la evolución clínica.

CASOS REFRACTARIOS

En pacientes en los que los fármacos anteriores no hayan sido efectivos siempre se deberá descartar la existencia o coexistencia de otro tipo de infección, por lo que se deberán aplicar los protocolos diagnósticos y terapéuticos específicos.

Otra causa del fallo terapéutico puede ser la evolución extrema o terminal del cuadro respiratorio, bien por el propio tiempo de evolución de la enfermedad o bien porque puede haber influido alguna interacción farmacológica que haya hecho que los fármacos anteriores no hayan sido útiles.

Igualmente, se pueden utilizar otros fármacos, ya que se han utilizado con éxito en algunos casos de COVID-19 grave, como:

- **Otros bloqueadores de la IL-6:**

- Siltuximab: una dosis de 11 mg/kg por vía iv.
- Sarilumab: una dosis de 200 o 400 mg por vía iv.

- **Bloqueadores del TNF:**

- Infliximab: una dosis de 5 mg/kg por vía iv.

- **Inhibidores de las JAK:**

- Ruxolitinib: 5 mg cada 12 horas por vo., durante 7-14 días.
- Baricitinib: 4 mg/día por vo., durante 7-14 días.

- **Inhibidores de la BTK:**

- Ibrutinib: 420 mg/día por vo., durante 10-14 días.
- Acalabrutinib: 100 mg/día por vo., durante 10-14 días.

* Debe iniciarse si existe un fallo del tratamiento previo (aunque sea en las 12-24 horas siguientes a su administración). Aunque los ensayos clínicos recientes con tocilizumab en COVID-19 no parecen aportar una mayor eficacia que el tratamiento convencional (con glucocorticoides en algunos de ellos), la mayoría de los estudios retrospectivos sí se ha asociado con una disminución de la mortalidad comparado con el tratamiento estándar. Por este motivo, y a la espera de obtener nuevos resultados con ensayos clínicos con tocilizumab, no consideramos oportuno retirarlo de la guía clínica como opción terapéutica de segundo nivel (por debajo de los glucocorticoides). Se han comunicado casos en los que el anakinra ha sido útil en pacientes en los que había fallado el tocilizumab, pero a la espera del resultado de los ensayos clínicos correspondientes, por ahora se recomienda administrar tocilizumab o anakinra según la disponibilidad del fármaco y experiencia del centro. En caso de que persista el empeoramiento clínico tras la administración de uno de ellos, se debe valorar utilizar el otro tratamiento de segunda línea o utilizar un agente incluido en el apartado de casos refractarios.

TRATAMIENTO DE OTRAS COMPLICACIONES

Trombosis vascular

Profilaxis tromboembólica

Todos los pacientes con COVID-19 que precisen ingreso deben recibir heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica. En pacientes >80 Kg, o en pacientes que presentan además otros factores de riesgo trombótico como cáncer, trombosis previa, trombofilia conocida, gestación o consumo de estrógenos, o en aquellos con elevación persistente del D-dímero (> 3.000 ng/mL) o elevación progresiva del mismo disociado de los reactantes de fase aguda (PCR, LDH, ferritina), se debe valorar el uso de dosis profilácticas ampliadas de enoxaparina de 1 mg/Kg/día o equivalente.

La profilaxis tromboembólica se mantendrá hasta el alta hospitalaria. En aquellos enfermos que mantengan las situaciones de riesgo o presenten restricciones de movilidad (como encamamiento) se debe prolongar como mínimo una o dos semanas o hasta que puedan conseguir una adecuada movilización.

Tratamiento de las trombosis

Seguir las recomendaciones de cada centro

Neumonía organizativa o fibrosis pulmonar

Estas complicaciones pulmonares suelen aparecer en fases posteriores al proceso agudo. La neumonía organizativa se puede presentar después del día 14 del inicio de los síntomas de la COVID-19. La fibrosis pulmonar puede aparecer como secuela posterior.

No existen estudios al respecto del tratamiento de las mismas, pero para la neumonía organizativa, por extrapolación de otros escenarios clínicos, se sugiere el tratamiento con prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día en pauta descendente con control evolutivo clínico y radiológico.

Existen algunos ensayos clínicos que están evaluando la eficacia y seguridad de agentes antifibróticos como pirfenidona en casos de fibrosis pulmonar post-COVID-19.

Inflamación cutánea tipo exantema vesiculoso o exantema distal en dedos de manos/pies

En estos casos, la valoración dermatológica es obligada y en la mayoría de los casos, es suficiente el tratamiento sintomático o corticoideo tópico.

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente a la COVID-19

Se han publicado varias series de casos en edad pediátrica y adolescentes que cursan de forma similar a la enfermedad de Kawasaki con afectación car-

díaca (miocarditis, insuficiencia cardíaca, pericarditis, derrame pericárdico y datos de vasculitis de las arterias coronarias). La mayoría de los enfermos han recibido tratamiento con glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas y ácido acetilsalicílico.

Enfermedades autoinmunes asociadas a la COVID-19

Se han descrito casos de enfermedad de Guillain-Barré, afectación de pares craneales en forma de oftalmoparesia, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune y síndrome antifosfolípido probable. El tratamiento será el de la COVID-19 junto al habitual de cada una de ellas.

BIBLIOGRAFIA

- Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2020 Oct 13;annrheumdis-2020-218946.
- Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020;369:m1996.
- Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9:E1733.
- Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G, Schlesinger N. Colchicine to weather the cytokine storm in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med* 2020;9:E2961.
- Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo JD, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)*. 2020.
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e325-e31.
- Deftereos 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*. 2020;3:e2013136.
- Della-Torre E, Della-Torre F, Kusanovic M, Scotti R, Ramirez GA, Dagna L, et al. Treating COVID-19 with colchicine in community healthcare setting. *Clin Immunol*. 2020;217:108490.
- Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. May 19:ciaa601.
- González-Gay MA, Mayo J, Castañeda S, Cifrián JM, Hernández-Rodríguez J. Tocilizumab: from the rheumatology practice to the fight against COVID-19, a virus infection with multiple faces. *Expert Opin Biol Ther*. 2020:1-7.
- Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e393-e400.16.
- Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H, et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia*. 2020.

- Malekzadeh R, Abedini A, Mohsenpour B, Sharifipour E, Ghasemian R, Javad-Mousavi SA, et al. Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial. *Int Immunopharmacol* 2020 Oct 13;89(Pt B):107102.
- Malgie J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis* 2020 Sep 23;ciaa1445.
- Mazzitelli M, Arrighi E, Serapide F, Pelle MC, Tassone B, Lionello R, et al. Use of subcutaneous tocilizumab in patients with COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2020.
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102537.
- Parr JB. Time to reassess tocilizumab's role in COVID-19 pneumonia. *JAMA Intern Med* 2020 Oct 20.
- Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, Tricerri F, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020.
- Rodriguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. Auto-inflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020:102506.
- Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, Roswarski J, Goy A, Monticelli MA, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol*. 2020;5.
- Rubio-Rivas M, Ronda M, Padullas A, Mitjavila F, Riera-Mestre A, García-Forero C, et al. Beneficial effect of corticosteroids in preventing mortality in patients receiving tocilizumab to treat severe COVID-19 illness. *Int J Infect Dis* 2020:S1201-9712(20)32202-5.
- Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1286-1289.21.
- Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, Coldewey SM, Reuken P, Bauer M. Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure—a cautionary case series. *Crit Care* 2020;24:444.
- Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102568.
- Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, Soumerai JD, Ghobrial IM, Guerrero ML, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood*. 2020;135:1912-5.
- Walz L, Cohen AJ, Rebaza AP, Vanchieri J, Slade MD, Cruz CSD, Sharma L. JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Res Sq* 2020;rs.3.rs-64782.
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1-13.
- Youseffard M, Zali A, Zarghi A, Madani Neishaboori A, Hosseini M, Safari S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19; a systematic review on current evidence. *Int J Clin Pract*. 2020:e13557.

