



CARTA CLÍNICA

Posibles factores protectores de la infección por SARS-CoV-2 en una paciente vulnerable: a propósito de un caso



Possible protective factors of SARS-CoV-2 infection in a vulnerable patient: Report of a case

A. Alcántara Montero^{a,*}, S.R. Pacheco de Vasconcelos^b, A. Cadenas Holguín^a
y M.T. Matsuki Martín de Prado^a

^a Centro de Salud Manuel Encinas, Consultorio de Malpartida de Cáceres, Cáceres, España

^b Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

Introducción

El día 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad por COVID-19 (acrónimo del inglés *coronavirus disease 2019*) como una pandemia mundial causada por un nuevo coronavirus que ha sido denominado SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)¹; una enfermedad que se ha extendido a nivel mundial con un alto índice de infectividad y unas tasas de letalidad nada desdenables. El cuadro típico asociado a la infección por SARS-CoV-2 incluye fiebre, astenia y tos seca, con un cuadro de insuficiencia respiratoria en los pacientes más graves, con daño alveolar secundario a una liberación masiva de moléculas proinflamatorias².

Los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, que incluyen sexo masculino, edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes y obesidad, sin olvidar la dislipemia y el

tabaquismo, así como aquellos con enfermedad cardiovascular (ECV) y cerebrovascular previa, han sido identificados como poblaciones particularmente vulnerables para una mayor morbilidad cuando sufren de la COVID-19. Además, una proporción considerable de pacientes pueden desarrollar una lesión vascular en el contexto de la COVID-19, lo que conlleva un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria³.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 87 años, viuda, con la siguiente situación basal: dependiente para las actividades básicas de la vida diaria, deterioro cognitivo leve, incontinencia urinaria mixta (precisa absorbentes), con vida cama-sillón, con buen soporte y apoyo familiar.

Antecedentes personales de interés: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, anemia de trastorno crónico, meningioma frontal derecho, derrame pericárdico (en septiembre de 2015), insuficiencia mitral e insuficiencia aórtica ligera con hipertensión pulmonar severa, enfermedad cerebrovascular isquémica de pequeño vaso,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(A. Alcántara Montero\).](mailto:a.alcantara.montero@hotmail.com)

enfermedad renal crónica (ERC) G3b, hipotiroidismo, artritis reumatoide seropositiva, espondiloartrosis avanzada con discopatías a nivel lumbar, osteoporosis y aplastamientos vertebrales D10-D12, intervenida de cataratas en ambos ojos, colecistectomía y appendicectomía.

En tratamiento actual con: linagliptina 5 mg (0-1-0), trazodona 100 mg (0-0-1), levotiroxina 125 mg (1-0-0), furosemida 40 mg (1-1/2-0), insulina glargina (0-0-10 UI), allopurinol 100 mg (0-1-0), metotrexato 15 mg (una inyección SC cada 3 semanas), ácido fólico 5 mg (un comprimido el día anterior y otro el día posterior a la administración de metotrexato), colecalciferol 25.000 UI mensual, carbonato cálcico (1.500 mg) y colecalciferol (400 UI) (1-0-1), deflazacort 6 mg (1,5-0-0), hidroxichloroquina 200 mg (0-1-0), paracetamol 650 mg si dolor (hasta 3 comprimidos al día).

Dos de sus tres hijos cuidadores habían empezado con clínica sugestiva de COVID-19, por lo que realizamos PCR de SARS-CoV-2 en esta paciente por ser la más vulnerable y susceptible de trasladado a centro sociosanitario si la PCR fuese negativa para poder realizar un buen aislamiento de dichos cuidadores principales. La PCR en exudado nasofaríngeo resultó positiva para SARS-CoV-2 el 1 de abril de 2020. Preguntando a la familia en relación con los síntomas, los hijos nos informan que nuestra paciente solo presentó febrícula (temperatura máxima 37,5 °C) el día 23 de marzo de 2020, sin otra clínica acompañante sugestiva de infección respiratoria.

Se indicaron medidas de aislamiento domiciliario, decidimos suspender el tratamiento con metotrexato por sus efectos inmunosupresores y se inició seguimiento ambulatorio de la paciente, de modo que se realizaron entrevistas telefónicas a cuidadores cada 48 h la primera semana desde el diagnóstico y cada 24 h la segunda semana. Durante todo el seguimiento la paciente se encontró asintomática, afebril y sin cambios en su situación basal. En la **tabla 1** se resume el cronograma-seguimiento con las pruebas diagnósticas realizadas para SARS-CoV-2, de forma que el día 14 de mayo de 2020 la paciente recibió el alta epidemiológica según los protocolos vigentes en nuestra comunidad autónoma.

Discusión del caso. Cuestiones planteadas

Se trata de un caso clínico de una paciente vulnerable, con ECV, asintomática y curada para la COVID-19. Aunque los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares y/o ECV, en general, tienen las mismas probabilidades de contraer la COVID-19 que aquellos que no padecen una ECV, en el caso de contraer la infección su pronóstico es peor, son pacientes de riesgo³. La gran mayoría de estudios, realizados hasta el momento en China, sugieren una potente asociación entre ECV y la COVID-19 severa. En la actualidad la literatura sobre ERC y la COVID-19 es limitada, encontrando escasas citas relevantes pero que nos indican que la presencia de ERC se asocia a un mayor riesgo de enfermedad severa³⁻⁴. Es importante considerar algunos aspectos clave de la afectación renal con SARS-CoV-2. Entre ellos hay que destacar que la ERC representa un factor de riesgo para desarrollar complicaciones por la COVID-19, que las comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus y ECV previa son factores de riesgo para la enfermedad y que la disminución de la función renal provoca alteraciones marcadas en el sistema

inmunitario. Todo ello contribuye a la implicación de la ERC en la morbimortalidad de la infección por la COVID-19³⁻⁴.

Por tanto, sabemos cuáles son los principales factores de riesgo para la aparición sintomática de la COVID-19, pero poco sabemos de los «factores de protección» que puedan coadyuvar en la futura neutralización de la gravedad de la enfermedad, como el caso de nuestra paciente. Así, es posible que algunos fármacos indicados en patologías de base se asocien a un mejor pronóstico cuando aparece la COVID-19. En este sentido nos gustaría profundizar en dos grupos de fármacos que tomaba nuestra paciente previamente (los corticoides y los antipalúdicos), y podemos formular dos cuestiones:

1. ¿Está justificado el uso de corticoides en el manejo de pacientes con COVID-19?

A pesar de los resultados contradictorios en la literatura y a la espera de los ensayos clínicos que permitan valorar el impacto del tratamiento en pacientes con la COVID-19, son numerosos los clínicos que piensan que los corticoides pueden tener un papel para paliar la respuesta inflamatoria descontrolada que el virus provoca en algunos pacientes tras la primera fase de la infección, transcurridos unos días en los que el tratamiento podría inhibir la respuesta inmunitaria. Por este motivo, algunas sociedades científicas o grupos de trabajo están proponiendo algunas recomendaciones de consenso al respecto. En este sentido, una sociedad científica torácica china ha publicado unas recomendaciones sobre el uso adecuado de los corticoides en esta situación⁵, entre las que destacan:

- La necesidad de realizar un balance entre los potenciales beneficios y riesgos antes de instaurar el tratamiento.
- El tratamiento debería ser restringido en los pacientes con hipoxemia o que utilizan habitualmente corticoides por alguna enfermedad crónica de base.
- La restricción del tratamiento a pacientes adultos, con confirmación por PCR de la infección, con una evolución sintomática rápida durante 10 días y diagnóstico por imagen de neumonía y saturación de oxígeno $\leq 93\%$.
- La precaución en pacientes con diabetes que reciben tratamiento oral o con insulina, los que tienen una alergia conocida a los corticoides, hipertensión resistente, epilepsia, delirium, glaucoma, sangrado gastrointestinal en los últimos 3 meses, hipocalémia, infección fungica o bacteriana secundaria, inmunosupresión, o linopenia grave.
- El tratamiento debería ser a dosis bajas o moderadas (dosis de metilprednisolona entre 0,5 y 1 mg/kg al día, o equivalente) con una duración de un máximo de 7 días.

Sin embargo, no existe unanimidad en la propuesta de recomendaciones en este sentido. Por ejemplo, un grupo de trabajo de la Sociedad Torácica Americana (*American Thoracic Society*) ha publicado un protocolo de abordaje de la COVID-19 basado en el consenso y en repuesta a la escasez de evidencia empírica de la que se dispone en la actualidad⁶. En este documento el grupo de trabajo no llegó al consenso necesario para formular una recomendación ni a favor ni en contra del tratamiento con corticoides debido a los resultados contradictorios en la literatura científica, y se hace eco

Tabla 1 Cronograma y descripción de la evolución de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 realizadas en la paciente

	PCR SARS-CoV-2	Ac. IgM SARS-CoV-2 por inmunoensayo	Ac. IgG SARS-CoV-2 por inmunoensayo
1/4/2020	+		
15/4/2020	+		
27/4/2020	+		
30/4/2020		Indeterminado	+
7/5/2020		—	+
13/5/2020	—		

Ac.: anticuerpos; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

de otras recomendaciones en contra de esta intervención por parte de la OMS⁷, o de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*) estadounidenses, que solamente contemplan su uso en situaciones como la del abordaje de una exacerbación de la EPOC o el shock séptico⁸.

2. ¿Está justificado el uso de antipalúdicos en el manejo de pacientes con COVID-19?

Las distintas investigaciones llevadas a cabo atribuyen a la cloroquina y la hidroxicloroquina una acción antiviral dependiente de múltiples mecanismos, en ocasiones replicados en estudios *in vivo* y que, en el caso de la COVID-19, podrían incluir la interferencia con la glucosilación del receptor ACE2 que utiliza el virus para unirse a las células; la inhibición de la enzima quinona reductasa 2, implicada en la síntesis de ácidos siálicos, que actúan como ligandos para el virus; la alcalinización de los endosomas y la inhibición de cinasas como la MAPK, entre otros⁹. Además de esta acción antiviral directa, el efecto inmunomodulador de la hidroxicloroquina, que justifica su uso en el tratamiento crónico de la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, puede resultar de especial interés en la infección por SARS-CoV-2, especialmente en los pacientes que desarrollan un síndrome de activación macrofágica, de extremada gravedad por su frecuente evolución a un fallo multiorgánico. Por tanto, la acción antiviral e inmunomoduladora de la hidroxicloroquina hace fisiopatológicamente atractivo su uso. Queda pendiente la valoración *in vivo* del tratamiento profiláctico, y la publicación de los resultados de distintos estudios que se están llevando a cabo⁹. A pesar de estos prometedores resultados, existe cierta controversia sobre la generalización de los antipalúdicos en el tratamiento de la COVID-19. Para sistematizar su uso en humanos, todo medicamento necesita cumplir criterios de eficacia y seguridad. Aunque la evidencia respecto a la eficacia es todavía escasa, se prevé la pronta publicación de los resultados de varios ensayos clínicos en curso que arrojarán luz sobre la pertinencia de sustituir los tratamientos actuales por esta nueva alternativa. Otro criterio que se reclama es que sea segura, es decir, no tóxica. En este sentido, ya contamos con datos sobre su seguridad a las dosis a las que se pretende utilizar porque la cloroquina y/o la hidroxicloroquina se emplean a dosis elevadas en el ataque agudo de malaria, en la fiebre Q y en la enfermedad de Whipple, y específicamente sobre pacientes con COVID-19, los estudios *in vivo* realizados hasta ahora no han reportado

reacciones adversas graves. En este sentido, los estudios afirman que las complicaciones cardíacas descritas en caso de sobredosis por hidroxicloroquina, riesgo al que podemos enfrentarnos ante pautas cortas a dosis altas, podrían prevenirse activamente si se evita su administración en pacientes con contraindicaciones, se monitoriza con electrocardiograma de forma intermitente durante el tratamiento, se aplica una dosis de mantenimiento inferior a la de inducción para prevenir su acumulación, y se ajusta la dosis en los pacientes que pudieran requerirlo, tal como se especifica en la ficha clínica del fármaco de la Agencia Española del Medicamento⁹.

Conclusiones

Aunque cada vez conocemos más sobre la patogénesis de la enfermedad por COVID-19, existen muchos aspectos por dilucidar, sobre todo los relacionados con los factores protectores en pacientes más vulnerables. En el caso presentado, la toma previa de corticoides y antipalúdicos a dosis bajas podría ser considerada como factor protector, aunque no existe a día de hoy una evidencia científica robusta al respecto. Por este motivo, ante la situación de emergencia debido a la propagación del SARS-CoV-2 y la incertidumbre que nos inunda, hay que apostar por seguir las recomendaciones de los expertos en salud pública, pero sin olvidar los avances en investigación que se están desarrollando actualmente en este campo.

Por otro lado, la crisis sanitaria por COVID-19 ha obligado al sistema de salud a reorganizarse. Sin duda, la actual situación de pandemia ha cambiado, y cambiará, definitivamente el modelo de atención sanitaria en general, y en particular de la ECV y de la enfermedad renal, en nuestro país. Ha llegado el momento de la «telemedicina», de las nuevas tecnologías de la información, de la consulta virtual y, por supuesto, ha llegado la hora de la Atención Primaria. Este ámbito constituye un nivel asistencial clave para el cuidado de la población con ECV y enfermedad renal. El seguimiento domiciliario es y será crucial en la detección precoz y rápida de los síntomas y/o signos de alarma en estos pacientes¹⁰.

Consideraciones éticas

Se ha contado con el consentimiento del paciente y se han seguido los protocolos del centro de trabajo para la publicación de casos clínicos.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Declaramos la no existencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9.
2. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130:2620–9.
3. Pallarés Carratalá V, Górriz-Zambrano C, Morillas Ariño C, Llisterri Caro JL, Górriz JL. COVID-19 y enfermedad cardiovascular y renal: ¿Dónde estamos?, ¿hacia dónde vamos? *Semergen.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semurg.2020.05.005>.
4. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:411–2.
5. Zhao JP, Hu Y, Du RH, Chen ZS, Jin Y, Zhou M, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43:183–4.
6. International Task Force on COVID-19. COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. From an American Thoracic Society-led International Task Force, Updated April 3 2020 [consultado 17 May 2020]. Disponible en: <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/covid-19-guidance.pdf>.
7. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim Guidance. 13 March 2020 [consultado 17 May 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
8. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Updated 15 May 2020 [consultado 17 May 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
9. Lasheras I, Santabárbara J. Uso de antipalúdicos en el tratamiento del COVID-19: ¿una ventana de oportunidad? *Med Clin (Barc).* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.004>.
10. Llisterri Caro JL. La maldita pandemia: una oportunidad para la Atención Primaria de Salud. *Semergen.* 2020;46:149–50.