

A. Franco-Moreno*, N. Muñoz-Rivas, B. Mestre-Gómez y J. Torres-Macho

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaisabel.franco@salud.madrid.org (A. Franco-Moreno).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.006>

0014-2565/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Tomar o no tomar «decisiones en caliente» respecto al tratamiento de la infección por SARS-CoV-2



Whether to make decisions «on the fly» regarding treatment for SARS-CoV-2 infection

Sr. Director:

La eclosión de la pandemia por COVID-19 supone un reto de enormes dimensiones para los profesionales sanitarios, la salud pública y los políticos.

A fecha de 5 de abril del 2020, las cifras oficiales arrojan un balance de 135.032 contagiados, 13.055 fallecidos y 59.662 pacientes ingresados (<https://covid19.isciii.es/>). Vivimos unos días convulsos en los que los protocolos de tratamiento de la infección por COVID-19 se modifican prácticamente a diario en función de las nuevas evidencias y de la necesidad de optimizar el escaso arsenal terapéutico disponible.

Hace solo 3 semanas conocíamos los resultados del ensayo clínico que comparaba lopinavir/ritonavir con tratamiento de soporte en pacientes graves ingresados con infección por COVID-19, cuyo objetivo primario era el tiempo hasta la mejoría clínica¹. Los malos resultados globales en términos de respuesta clínica y mortalidad condujeron en pocas horas a una ola de pesimismo inusitado en los grupos de profesionales encargados de tomar las decisiones en muchos hospitales. Esto se reflejó en acaloradas discusiones vía WhatsApp y otros foros, condicionando la abrupta retirada de lopinavir/ritonavir de los protocolos terapéuticos de varios grandes centros de nuestro país.

No obstante, el resultado de la información de un ensayo como este hay que tomarlo con precaución y analizarlo con visión crítica y rigurosa. El trabajo adolece de varios problemas metodológicos en relación con el carácter de urgencia del diseño y el reclutamiento de los enfermos. Los propios autores reconocen estos aspectos en la discusión. La asignación de pacientes no fue ciega y no se pudo establecer el deseable control con placebo para los pacientes que no recibieron el fármaco en dicho estudio. Asimismo, no se pudieron determinar los niveles plasmáticos de lopinavir/ritonavir y podrían verse comprometidos en pacientes críticos.

Por otra parte, el estudio carece de potencia para desenlaces secundarios en el diseño, pero importantes como la mortalidad. Asumiendo las mismas premisas que para la variable principal, se hubieran necesitado entre 200 y 860 pacientes en cada brazo para demostrar diferencias. Ade-

más, aunque globalmente el beneficio queda diluido, una lectura atenta permite observar como el uso de lopinavir/ritonavir podría apuntar una tendencia a la reducción de la mortalidad si se utiliza en los primeros 12 días. En los pacientes tratados más precozmente sí se consigue el objetivo primario, siendo la mortalidad respectiva del 15% versus el 27% en cada rama. Aún más, los otros objetivos secundarios como la estancia en cuidados intensivos (5 días de diferencia) y el porcentaje de desarrollo de SDRA (12% versus 24%) también salen favorecidos.

En nuestra opinión, el aspecto fundamental es que se trató a los pacientes de forma demasiado tardía (mediana de 13 días desde el inicio de los síntomas) y en monoterapia. Por ello, aunque no se alcanza el objetivo primario, los resultados apuntan a que el grupo tratado podría evolucionar mejor. Por tanto, queda por determinar si la utilización de lopinavir/ritonavir en fases más precoces y/o en combinación con otros fármacos potencialmente activos supone o no supone un beneficio para los pacientes.

No obstante, somos conscientes de la desconfianza que generan los inhibidores de proteasa y su limitada actividad *in vitro*, y en eficacia clínica frente a este nuevo y otros coronavirus (SARS-Cov, MERS-Cov)^{2,3}. Los resultados controvertidos del actual ensayo ya se habían anticipado en parte en otro estudio chino⁴ en el que no se demostró beneficio de lopinavir/ritonavir y abidol. Asimismo, Janssen ha comunicado datos no publicados acerca de la ineficacia de darunavir/cobicistat en el tratamiento de 30 pacientes con COVID-19⁵.

Aun así, a la espera de nuevas evidencias o alternativas terapéuticas consolidadas, parece prudente seguir utilizando de forma optimizada los escasos fármacos de los que disponemos.

En tiempo de catástrofe es importante mantener la cabeza fría y el ánimo templado a la hora de tomar decisiones que pudieran condicionar el pronóstico de los pacientes.

Bibliografía

1. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
2. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:660–94.
3. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11:E59, <http://dx.doi.org/10.3390/v11010059>.

4. Jun C, Yun L, Xiuhong X, Ping L, Feng L, Tao L, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chin J Infect Dis.* 2020;38:E008–E008, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20200210-00050>.
5. Results from a single center, open label, randomized, and controlled trial conducted at Shanghai Public Health Clinical Center (SPHCC) of darunavir and cobicistat (DRV/c) in treating laboratory-confirmed 30 COVID-19 patients showed that DRV/c was not effective [consultado 6 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>

V. Abril López de Medrano^{a,*}, E. Merino de Lucas^b
y M. Salavert Lletí^c

^a *Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España*

^b *Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España*

^c *Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicente.abril.lopezdemedrano@gmail.com (V. Abril López de Medrano).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.04.004>

0014-2565/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.