

## COVID-19. La evidencia clínica contra la pared *COVID-19. The clinical evidence against the wall*

Jairo González<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Asociación Colombiana de Nefrología, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>2</sup>Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>3</sup>Asociación Colombiana de Medicina Interna, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>4</sup>Departamento de Nefrología, Nefrovalle S.A.S, Tulua, Colombia.

Estimado editor

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus causante de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) en humanos que por su alta contagiosidad se convirtió en una pandemia y cuyo brote, se cree, se originó en un mercado de mariscos de la ciudad de Wuhan en China. Hasta el 15 de julio de 2020 se habían registrado 13.378.853 casos diagnosticados y cerca de 580.045 muertes confirmadas en todo el mundo. Dado el impacto de este virus, la comunidad científica empezó a trabajar fuertemente y descubrió su genoma y su patogénesis, aunque aún falta mucho por descubrir<sup>1-7</sup>.

Si bien estos nuevos conocimientos sumados a los datos sobre otros coronavirus han permitido generar varias propuestas de medidas de contención, modelos epidemiológicos y tratamiento, en la actualidad no hay muchas opciones disponibles con suficiente nivel de evidencia o poder epidemiológico para ser recomendados como únicos y altamente eficaces, por lo cual se avanza en investigaciones mediante las cuales cada vez aprendemos más acerca de los fenómenos epidemiológicos y patogénicos involucrados en la morbilidad y mortalidad de la COVID-19<sup>8-10</sup>.

Gracias a que los investigadores establecieron la secuencia del genoma del virus, su estructura morfológica, la interacción del patógeno con el huésped definitivo y su similitud con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por su sigla en inglés)

responsable de la epidemia de 2003, se han logrado importantes avances en la investigación que han permitido establecer estrategias de contención de salud pública y avanzar firmemente en la terapéutica hacia la sublimación de la enfermedad. No obstante, muchos de los modelos aplicados se basan en conocimientos previos adquiridos de otras patologías semejantes y por tanto es necesario obtener más evidencia para actuar de forma segura<sup>8,9,11,12</sup>.

Los científicos, tanto clínicos como epidemiólogos, apelaron a la observación (base fundamental del inicio del desarrollo del conocimiento) y la acción rápida al copiar modelos epidemiológicos y empezar a aplicarlos, con lo cual en algunos casos obtuvieron resultados exitosos respecto a la contención y la mitigación del impacto de la pandemia sobre la población: aunque Reino Unido tiene una de las más fuertes escuelas de epidemiología del planeta, su modelo de medidas aplicadas no fue exitoso, mientras que Corea del Sur tuvo un modelo de éxito relativo, pero esto no significa que ese modelo pueda aplicarse con seguridad y facilidad en todos los países, al menos de la misma manera, sino que por el contrario cada epidemiólogo de campo debe tener la habilidad de generar hipótesis lógicas y pasar a la acción inmediata e ir creando, con la poca información que tiene, la evidencia suficiente.

Al principio, el panorama era el de pacientes con neumonía severa que causaba SARS y ponía en riesgo la vida, principalmente de adultos mayores y per-



**Citación:** González J. COVID-19. La evidencia clínica contra la pared. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl.2):363-367. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.416>

**Correspondencia:** Jairo González, [jairogonzalez1966@yahoo.com](mailto:jairogonzalez1966@yahoo.com)

**Recibido** 11.04.20 • **Aceptado** 03.06.20 • **Publicado en línea** 03.06.20

sonas con comorbilidades. Los profesionales de la salud no sabían a qué se estaban enfrentando, y aunque rápidamente se halló que el responsable de la enfermedad contra la que estaban luchando era el virus del SARS-CoV-2<sup>8,11,12</sup>, se seguían enfrentando a la realidad de que no hay suficiente evidencia para determinar qué medicamentos pueden ser útiles en el tratamiento, por lo cual se sentían contra la pared.

Viendo este panorama, se me vinieron a la cabeza frases de profesores de antaño como el Dr. Alberto Vallejo Durán, quien en su clase de fisiopatología en la Universidad del Cauca decía “el que sabe fisiopatología, sabe medicina”, y el Dr. Néstor Solarte Fernández, quien en su cátedra de Medicina Interna en la misma universidad afirmaba que “no todos investigan, el clínico aplica lo que el investigador hace para beneficio de sus pacientes”. También recordé a Louis Pasteur, y pensé que si él hubiese esperado a “tener suficiente evidencia” para crear la vacuna antirrábica no se hubiesen salvado las vidas que se han salvado.

En este sentido, considero que, aunque la evidencia es mínima y poco veraz, debemos actuar con lo que vamos teniendo a mano para poder salvar vidas y, poco a poco, establecer la verdad respecto a este virus y la enfermedad que causa. Un claro ejemplo de que no es necesario tener mucha evidencia para poder ejecutar ideas o invenciones es el de la rueda: hasta donde tengo claro, para empezar a usarla no se esperó tener un estudio controlado para saber si era más útil que los troncos. Seguramente los puristas demeritarán este ejemplo, pero hoy en día está demostrado que la rueda sí es mejor que los troncos.

Con esto quiero decir que, sin perder la visión de ciencia, la concepción de la categorización de evidencia no puede superponerse al beneficio de la humanidad, ni a la acción médica. Un ejemplo de ello sucedió en esta pandemia con el uso de las máscaras faciales (tapabocas): el razonamiento lógico era que deberían usarse, pero alguien dijo que no había evidencia suficiente para ello y que solamente los infectados debían usarlas, pero no hay tiempo para hacer estudios controlados al respecto, entonces debe primar la lógica. Yo mismo, torpe-

mente, llegué a sugerirle a la directora del Instituto Nacional de Salud que hiciéramos un estudio piloto controlado en dos poblaciones semejantes, una que usara de forma general el tapabocas y otra que no y ver resultados, simplemente porque quería tener evidencia como la quieren los puristas, ahora me doy cuenta de que esa idea fue un disparate.

Al inicio creíamos que los pacientes morían de SARS, pero ahora sabemos que no y tenemos conocimiento de que también mueren debido a una gran respuesta inflamatoria sistémica, a daño severo endotelial, por fenómenos protrombóticos, etc. Además, en un principio no se estaban haciendo autopsias, y fueron los chinos e italianos quienes hicieron los primeros hallazgos mediante el análisis de los cadáveres, hallazgos que permitieron generar más conocimiento<sup>13-16</sup>.

En una situación como esta en la que no sabemos a ciencia cierta a qué nos estamos enfrentando es necesario valernos de modelos epidemiológicos usados en otras epidemias, de ensayos *in vitro*, de experiencias clínicas con otras patologías, del conocimiento de la fisiopatología y la viro patogénesis y de la farmacología para actuar.

Para el tratamiento de la COVID-19 se han probado varias opciones como los antimaláricos, que han generado controversia debido a que no tienen la evidencia que los puristas quieren, pero que en algunos pacientes han mostrado claros beneficios<sup>17-32</sup>. Lo mismo pasa con los inhibidores de proteasa como Lopinavir o Ritonavir, los antagonistas de RNA polimerasa dependiente de RNA como Remdesivir, el tocilizumab, el cromoglicato de Sodio, las terapias anticoagulantes, los anticuerpos monoclonales específicos, las vacunas, el plasma de convalecientes, etc.<sup>33-46</sup>.

En síntesis, es claro que lo que debemos hacer como profesionales de la salud es actuar con todas las herramientas necesarias para combatir eficazmente este enemigo sin olvidar que, como lo indica la expresión latina *primum nil nocere*, lo primero es no hacer daño.

Además, es claro que en este afán de encontrar una pronta solución hablamos y debatimos con

profesores y amigos en todo el mundo; en mi caso, he participado en la construcción de protocolos de transfusión de plasma de convalecientes para el país con el Dr. Miguel Rueda y la Dra. Ana Luisa Muñoz; le escribí a Capelli en Italia, Juan Carlos Sarria en Galveston, Luisa Flórez en Lubbock y José Oñate, Virginia Villegas y Leonardo Marín en Cali; he escuchado a Juan José Arango en Cali y a Diego Roselli en Bogotá; he participado de Chats de amigos médicos y nefrólogos, y he hecho videos en las redes sociales buscando debatir o ayudar en varios frentes.

Han sido muchas las acciones que he emprendido para ayudar a contener este enemigo, pero aun así he tenido angustia, tal vez menos que las de los colegas que están en “la primera línea” de la guerra contra esta enfermedad, y no logro estar tranquilo. Además, me desespera saber medicina, al menos eso creo, y estar tan inmerso en esto, tanto que, debo confesarlo, he llorado, pues la situación puede llegar a ser muy frustrante a veces. No obstante, me alienta el hecho de saber que sí tenemos con qué seguir en el combate.

Mis profesores de medicina en Popayán y en Cali me enseñaron a individualizar los pacientes, y pienso que debe hacerse de la misma manera en las poblaciones. Con esto quiero decirles que no hay estrategias mágicas ni únicas, sino que, por el contrario, dado que cada población y cada paciente es diferente, es necesario escoger la mejor arma en cada caso.

Benito Juárez día dijo “sigamos con lo que tenemos, hasta donde alcancemos” y logró la Independencia Mexicana, y en esta guerra será igual.

## Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
4. Harcourt J, Tamin A, Lu X, Kamili S, Sakthivel SK, Murray J, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from patient with 2019 novel Coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1266-73. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200516>.
5. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
6. Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol.* 2020;92(5):476-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25708>.
7. Tang B, Wang X, Li Q, Bragazzi NL, Tang S, Xiao Y, et al. Estimation of the transmission risk of the 2019-nCoV and Its implication for public health interventions. *J Clin Med.* 2020;9(2):462. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9020462>.
8. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
9. Zhong NS, Zeng GQ. Pandemic planning in China: Applying lessons from Zhong NS, Zeng GQ. Pandemic planning in China: applying lessons from severe acute respiratory syndrome. *Respirology.* 2008;13(Suppl 1):S33-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01255.x>.
10. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020;92:214-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>.
11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
12. Spaan W, Cavanagh D, Horzinek MC. Coronaviruses: structure and genome expression. *J Gen Virol.* 1988;69(12):2939-52.
13. Martínez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e00399-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00399-20>.

14. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv*. 2020.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>.
15. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
16. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology*; 2020.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.
17. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(2):67-9.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70361-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70361-9).
18. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105923.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>.
19. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):185-8.  
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009>.
20. Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem*. 2006;49(9):2845-9. <http://dx.doi.org/10.1021/jm0601856>.
21. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa237. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
22. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol*. 2020;1-3.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0374-2>.
23. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res*. 2020;9:72.  
<http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.22211.2>.
24. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
25. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *ChemBioChem*. 2020;21(5):730-8.  
<http://dx.doi.org/10.1002/cbic.202000047>.
26. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(50):14408-13.  
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1618029113>.
27. Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis*. 2015;1(7):317-26.  
<http://dx.doi.org/10.1021/acscinfecdis.5b00030>.
28. Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivirals Antiretrovirals*. 2018;10(1):6-11.  
<http://dx.doi.org/10.4172/1948-5964.1000173>.
29. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(19):2034-44.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.13896>.
30. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):18. <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-0127-9>.
31. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MML, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003;9(6):399-406.
32. Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA Polymerase by remdesivir. *Viruses* 2019;11(4):326.  
<http://dx.doi.org/10.3390/v11040326>.
33. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:222.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.

34. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2020;295(15):4773-9. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.AC120.013056>.
35. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. <http://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
36. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Faccio G, Catalano L, Liumbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus.* 2016;14(2):152-7. <http://dx.doi.org/10.2450/2015.0131-15>.
37. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al., Effective Treatment of Severe COVID 19 Patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970-5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
38. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. 2020. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9).
39. Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, Lefrere F, Girot R, Saillol A, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol.* 2016;23(1):39-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2015.12.003>.
40. National Health Commission of the People's Republic of China. [Notice on printing and distributing the convalescent plasma treatment for novel coronavirus pneumonia]. 2020 [citado Mar 4 2020]. Disponible en: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml>.
41. Lu S. Timely development of vaccines against SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):542-4. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1737580>.
42. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):382-5. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>.
43. Zheng M, Song L. Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):536-8. <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0385-z>.
44. Li G, De Clercq E. 2020. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(3):149-50. <http://dx.doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>.
45. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses.* 2020;12(3):254. <http://dx.doi.org/10.3390/v12030254>.
46. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020;9(3). <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9030623>.