



**Universidad Tecnológica Centroamericana**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Comité de investigación científica**

**Título:** “Tratamiento de infección por Coronavirus (COVID-19) “

**Tesis presentada por:** Daniel Ernesto Baires Trimarchi  
Jimia Jimieth Kafati Asfura

**Como requisito parcial para optar por el Título de:** Medicina y Cirugía

**Asesores:** Dr. Juan Pablo Bulnes (Asesor metodológico)  
Dr. Nery Linares (Asesor temático)

Tegucigalpa, M.D.C. 2 de Agosto, 2021

## Indice

Agradecimientos.....	6
Autorización para uso CRAI.....	7
Resumen.....	,8
ABSTRACT.....	,,10
I. Introducción.....	12
II. Justificación.....	13
III. Pregunta de Investigación.....	13
IV. Objetivo general y específicos.....	14
V. Método de Revisión.....	15
VI. Discusión .....	16
6.1 Anticoagulación.....	16
6.2 Antimaláricos.....	27
6.3 Esteroides.....	30
6.4 IECAS.....	34
6.5 REGN-COV2.....	38
6.6 Colchicina.....	40
6.7 Oxigenoterapia.....	41
6.8 Plasma Convaleciente.....	43
6.9 Ivermectina.....	47
6.10 Antibióticos.....	50
6.11 Antivirales.....	52
6.12 Tratamiento en Enfermedades Crónicas no transmisibles.....	54
6.12.1 Tratamiento en Diabéticos.....	54
6.12.2 Tratamiento en Nefrópatas.....	54

6.12.3 Tratamiento en Enfermedad Tiroidea.....	56
VII. Telemedicina y COVID-19.....	57
VIII. Conclusiones.....	58
IX. Recomendaciones.....	59
X. Bibliografía.....	60
XI. Anexos (Tabla que resume los primeros 40 artículos citados) .....	63

#### Indice de figuras

Figura 1. Datos de estudio ACTION en Brasil.....	18
Figura 2. Algoritmo/ Protocolo personalizado para el tratamiento de coagulopatía en pacientes con COVID-19.....	20
Figura 3. Algoritmo de manejo anticoagulante en pacientes COVID-19.....	25
Figura 4. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona estudio de Argentina.....	36
Figura 5. Interacción entre SRAA y COVID-19 estudio de Argentina.....	37
Figura 6. Mecanismo de acción de IECA Y ARA II estudio de Argentina.....	38
Figura 7. Algoritmo sobre estudio REGN-COV2 en Estados Unidos.....	40
Figura 8. Oxigenoterapia en pacientes COVID-19.....	43

#### Indice de tablas

Tabla 1. Comparación sobre pacientes en UCI utilizando anticoagulantes vs antiplaquetarios.....	21
Tabla 2. Interacciones de fármacos utilizados para infección por COVID-19..	21
Tabla 3. Factores que aumentan el riesgo de Trombosis en COVID-19.....	26
Tabla 4. Comparación sobre incidencia de eventos trombóticos reportados en varios estudios en China.....	27
Tabla 5. Efectos del uso de dexametasona en pacientes COVID-19 estudio español.....	34

Tabla 6. Recomendaciones de oxigenoterapia.....	41
Tabla 7. Criterios para selección de donante de plasma convaleciente en tratamiento COVID-19.....	45
Tabla 8. Resultados de uso de plasma convaleciente.....	47
Tabla 9. Antibioticoterapia y efectos sobre microorganismos.....	52
Tabla 10. Remdesivir y su efecto en COVID-19.....	53

### Abreviaciones

HBPM- Heparina de Bajo Peso Molecular

UCI- Unidad de Cuidados Intensivos

IECAS- Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina

ARA-II- Antagonistas de receptores de angiotensina II

## Agradecimientos

Agradecemos en primer lugar a Dios, por acompañarnos y siempre guiar nuestros caminos, por darnos fortaleza para salir adelante y continuar con nuestras labores diarias. Agradecemos a nuestros padres por apoyarnos en el trayecto de nuestra formación como médicos. Agradecemos a todos los médicos que aportaron de sus conocimientos, así como también a los pacientes que nos permitieron atenderlos, puesto que cada uno debe ser atendida de manera integral, con actitud profesional y humanitaria ya que ellos de igual forma nos brindaron su confianza de manera que adquirimos experiencia y también conocimiento con cada uno de ellos.

## Resumen

El propósito de nuestro trabajo de investigación es poder responder la pregunta que nos planteamos, sobre cuales tratamientos que según la evidencia científica han presentado mejores resultados basándonos en estudios publicados en literatura internacional. La metodología que se utilizó fue un protocolo de revisión sistemática basado en PRISMA-P y la declaración PRISMA. Los artículos para revisión se seleccionaron de PubMed, Medline y Google Scholar. Se incluyeron artículos completos en inglés, fácilmente accesibles y revisados por pares, publicados desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 30 de mayo de 2021.

Los términos de búsqueda incluyeron combinaciones de: COVID-19, SARS-COV-2, glucocorticoides, cloroquina, plasma de convalecencia, antivirales, antibacterianos, oseltamivir, hidroxicloroquina, fosfato de cloroquina y anticuerpos monoclonales. No hubo restricciones sobre los tipos de estudios elegibles para su inclusión; sin embargo, es probable que se trate de estudios cuantitativos y ensayos clínicos aleatorizados.

El enfoque de esta revisión fue la terapéutica para el manejo de pacientes con COVID-19. Como criterios de calidad se utilizó la lista de revisión CASP. Se incluyeron un total de 57 artículos, con los cuales se utilizó la misma metodología. Como resultados es importante mencionar que no existe un tratamiento específico con el cual curar la infección por COVID-19, sin embargo, hay una gran variedad de medicamentos que su uso es crucial según la etapa de enfermedad y según las complicaciones que pueda desarrollar el paciente. Además, hay una serie de tratamientos que siguen siendo estudiados como la utilización de anticuerpos denominada como REGN-COV2 ya que se ha utilizado en pacientes con infección leve y moderada, sin embargo, sigue estudiándose para valorar su uso en pacientes hospitalizados.

Hay tratamientos potenciales como los inhibidores de proteasa 2 (TMPRSS2) de la serina de la transmembrana. Dentro de los tratamientos que han demostrado efectos beneficiosos sobre el paciente al estar indicados son dexametasona, remdesivir, heparina de bajo peso molecular, plasma convaleciente, REGN-COV2, oxigenoterapia. Como recomendación es importante que se maneje al paciente con infección por COVID-19 según la etapa de enfermedad y siempre tener en cuenta el riesgo del paciente de desarrollar una complicación para poder evitarla, o en caso de ya estar presente poder resolverla actuando lo más rápido posible.

## ABSTRACT

The purpose of our research work is to be able to answer the question we posed ourselves, about which treatments according to scientific evidence have presented better results based on studies published in international literature. The methodology used was a systematic review protocol based on PRISMA-P and the PRISMA statement. The articles for review were selected from PubMed, Medline and Google Scholar. Readily accessible, peer-reviewed, full-length English-language articles published from December 1, 2019, through May 30, 2021, were included.

Search terms included combinations of: COVID-19, SARS-COV-2, glucocorticoids, chloroquine, convalescent plasma, antivirals, antibacterials, oseltamivir, hydroxychloroquine, chloroquine phosphate, and monoclonal antibodies. There were no restrictions on the types of studies eligible for inclusion; however, they were likely to be quantitative studies and randomized clinical trials.

The focus of this review was therapeutics for the management of patients with COVID-19. The CASP review list was used as quality criteria. A total of 57 articles were included, with which the same methodology was used. As results it is important to mention that there is no specific treatment with which to cure COVID-19 infection, however, there is a great variety of drugs whose use is crucial according to the stage of the disease and according to the complications that the patient may develop. In addition, there are a number of treatments that are still being studied such as the use of antibodies called REGN-COV2, which has been used in patients with mild and moderate infection, however, it is still being studied to assess its use in hospitalized patients.



There are potential treatments such as transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) inhibitors. Among the treatments that have shown beneficial effects on the patient when indicated are dexamethasone, remdesivir, low molecular weight heparin, convalescent plasma, REGN-COV2, oxygen therapy. As a recommendation, it is important to manage the patient with COVID-19 infection according to the stage of the disease and always take into account the patient's risk of developing a complication in order to avoid it, or in case it is already present, to solve it by acting as quickly as possible.

Translated with [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (free version)

## I. Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una pandemia que comenzó en China a fines de 2019 y ahora se ha extendido por todo el mundo. Los médicos están luchando contra esta nueva enfermedad y se están enfocando en varios factores que pueden conducir a mejores resultados de supervivencia. Al ser una enfermedad tan nueva y devastadora para la humanidad, la ciencia se ha enfocado en cómo tratar esta patología, sus complicaciones y disminuir la mortalidad asociada.

Los médicos han utilizado su experiencia tratando patologías similares a esta para crear esquemas de tratamiento y registrando el comportamiento de los pacientes y la enfermedad por COVID-19 a estas propuestas terapéuticas. El resultado ha sido una gran cantidad de ensayos clínicos con pacientes de todo tipo con una gran variedad de tratamientos, todo en búsqueda de entender mejor la patogenia de este virus y mejorar la evolución de la enfermedad.

Además, el estudio exhaustivo de este virus ha permitido reconocer que pacientes tienen peor pronóstico, todo en base a como el virus se comporta en pacientes que padecen de ciertos factores determinantes que ya se conocen aumentan el riesgo de mortalidad. Pacientes con diabetes mellitus, nefropatías y condiciones que predisponen a un estado hipercoagulable presentan mayor riesgo de complicaciones y de muerte al ser infectados por el virus COVID-19. Los estudios realizados por la comunidad científica internacional también han planteado propuestas terapéuticas en estos pacientes.

Al existir tantos estudios publicados, es necesario sintetizar los hallazgos más importantes y poder aplicar la información en la práctica clínica diaria de los pacientes, siempre adaptándolo a la realidad de nuestras circunstancias de trabajo. En la siguiente revisión literaria, se realizó una búsqueda exhaustiva de los tratamientos más utilizados para el COVID-19 y su efectividad para evitar la mortalidad y aparición de complicaciones. De esta manera analizaremos las mejores opciones terapéuticas estudiadas y disponibles para los pacientes infectados con el virus COVID-19 que presenten enfermedad sintomática y poder aplicar este conocimiento en beneficio del paciente afectado.

## II. Justificación

El siguiente trabajo de investigación se realizó con el fin de investigar los medicamentos utilizados para tratar el COVID-19 desde inicios de la Pandemia, comparar los diferentes tipos de fármacos de acuerdo con su utilidad, si estos brindan evidencia científica significativa para orientarnos de esta forma a brindar el tratamiento adecuado y óptimo al paciente con COVID-19. Hay mucha información sobre las terapias utilizadas para tratar la infección por COVID-19, sin embargo, una gran parte de ella no tiene respaldo científico. Por otra parte, hay muchos medios que hablan sobre tratamientos sin siquiera tener conocimiento del tema y mucho menos el respaldo científico. Es de real importancia poder hablar de un tema y ponerlo en práctica, basándonos en los hechos, en los estudios que han demostrado efectos beneficiosos sobre pacientes. El motivo por el cual se realiza la investigación es para destacar los medicamentos que han sido utilizados y los que han brindado la mejor respuesta en cuanto a la evidencia científica que se encuentra a continuación en nuestra revisión bibliográfica.

## III. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los tratamientos para el manejo de pacientes con COVID-19 con mejores resultados según la evidencia registrada en la literatura internacional?

#### IV. Objetivo General

Analizar los tratamientos más utilizados para el COVID-19 y su efectividad de acuerdo con los estudios realizados y publicados desde el inicio de la pandemia.

#### Objetivos específicos

- Detallar el mecanismo de acción, e interacción de medicamentos para brindar un tratamiento oportuno en la infección por COVID-19.
- Identificar que medicamento reportó mejores resultados y efectividad en su uso terapéutico para la enfermedad causada por el virus COVID-19.
- Resaltar los riesgos, efectos adversos y el factor riesgo beneficio, sobre la titulación de los medicamentos utilizados para el tratamiento del COVID-19.
- Analizar las mejores opciones terapéuticas estudiadas y disponibles para los pacientes infectados con el virus COVID-19 que presenten enfermedad sintomática y sus complicaciones.
- Exponer sobre el uso de la telemedicina y su importancia sobre la recolección de datos, el seguimiento individualizado que nos lleva a una mejor opción terapéutica para el paciente.

## V. Método de Revisión

Se desarrolló un protocolo de revisión sistemática basado en PRISMA-P y la declaración PRISMA. Los artículos para revisión se seleccionaron de PubMed, Medline y Google Scholar. Se incluyeron artículos completos en inglés, fácilmente accesibles y revisados por pares, publicados desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 30 de mayo de 2021. Los términos de búsqueda incluyeron combinaciones de: COVID-19, SARS-COV-2, glucocorticoides, cloroquina, plasma de convalecencia, antivirales, antibacterianos, oseltamivir, hidroxicloroquina, fosfato de cloroquina y anticuerpos monoclonales. No hubo restricciones sobre los tipos de estudios elegibles para su inclusión; sin embargo, es probable que se trate de estudios cuantitativos y ensayos clínicos aleatorizados. El enfoque de esta revisión fue la terapéutica para el manejo de pacientes con COVID-19.

Se eliminaron los artículos duplicados. Se examinaron de forma independiente los títulos y los resúmenes, seguidos de la revisión de los artículos completos cuando quedaba alguna duda. Las inclusiones y exclusiones se registraron siguiendo las pautas de PRISMA (elaborada en base a 27 elementos propuestos, la cual incluye 7 cuadros que proporcionan una explicación más detallada de ciertos aspectos clave sobre la metodología y forma de conducir revisiones sistemáticas) y se registraron las razones detalladas de la exclusión. Se utilizaron los criterios de calidad según la lista de revisión CASP (Programa de Habilidades en Lectura Crítica en español).

Cualquier sesgo o problema de calidad identificado se consideró antes de incluirlo. Se utilizó una herramienta de extracción de datos para capturar el foco de interés (Revman), la población, la ubicación geográfica, la metodología, la mención específica del tratamiento terapéutico y los hallazgos clave. Se capturaron un total de 40 artículos tipo ensayos clínicos y se utilizaron 17 artículos más utilizando la misma metodología para enriquecer la información encontrada en los ensayos clínicos y los tratamientos que estudiaron.

En la sección No. XII de Anexos se encuentra una tabla de los primeros 40 artículos utilizados describiendo los siguientes datos de los mismos: fecha, propósito del estudio, muestra, intervención realizada, resultados y hallazgos del artículo correspondiente.

## VI. Discusión

Los coronavirus consisten en una larga familia de virus RNA identificado hace algunas décadas pero su importancia clínica y epidémica no se reconocieron hasta que se desarrolló el Síndrome Respiratorio Agudo CoV (SARS-CoV) y Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS) en 2002 y 2012 respectivamente. Pueden provocar síntomas leves o severos (1). Desde diciembre de 2019 iniciaron reportes de pacientes hospitalizados con una enfermedad nueva que se caracterizaba por neumonía e insuficiencia respiratoria, causado por un nuevo tipo de coronavirus (SARS-CoV-2) en Wuhan, China. Posteriormente este virus comenzó a afectar distintos países, se expandió cada vez más, hasta que en marzo 2020 fue denominado una pandemia por COVID-19 a nivel mundial (2).

Al 28 de marzo de 2021, más de 127 millones de personas han sido infectadas con síndrome respiratorio agudo severo coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2), el virus responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19); de estos, más de 2,7 millones han muerto. A pesar de esfuerzos para identificar intervenciones efectivas para la prevención y tratamiento de covid-19, que han dado lugar a más de 2500 ensayos completados o en curso, la evidencia de un tratamiento eficaz sigue siendo limitada (3).

### 6.1 Anticoagulación en COVID-19

El estado de hipercoagulabilidad y trombosis en pacientes con infección por coronavirus 2019 (COVID-19) ha sido un reto. Se sabe que la infección por COVID-19 genera una respuesta inmunitaria, provocando la liberación de distintos mediadores inflamatorios en la sangre, como citocinas que interactúan con diferentes proteínas de la coagulación favoreciendo la trombogénesis. Los pacientes críticamente enfermos por COVID-19 demostraron un estado aún más hipercoagulable e hiperfibrinolítico en comparación con aquellos pacientes con

enfermedad leve por COVID-19. Observaciones recientes sugieren que la falla respiratoria en enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) no es causada solamente por el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo, sino también por procesos tromboticos microvasculares que contribuyen. Un estudio observacional que se desarrolló en el Hospital Universitario "Attikon" ubicado en Chaidari, Grecia observo 11 pacientes con COVID-19 refiere que los niveles de Dímero-D, plaquetas y fibrinógeno se utilizan como pronostico, como marcador de supervivencia durante la enfermedad por COVID-19 (1).

En este estudio se observaron diferentes parámetros en el día 1,3,7: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, conteo de glóbulos blancos, plaquetas, bilirrubinas totales y fragmentadas, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, aminotransferasas, proteína C reactiva, procalcitonina, tiempos de coagulación, fibrinógeno, analización de la hemostasia mediante análisis ROTEM (el cual evalúa la formación del coagulo, su firmeza, y fibrinólisis), actividad inhibitoria del activador de plasminógeno (Pal-1), y potencial endógeno de trombina (ETP). Este estudio sugiere que la utilización de anticoagulantes a dosis profilácticas y terapéuticas en pacientes con enfermedad por SARS-COV-2 previene la formación excesiva de trombina (1).

Uno de los medicamentos estudiados como anticoagulante para el COVID-19 es el rivaroxabán. El rivaroxabán es un inhibidor del factor Xa que se ha recomendado para trombo profilaxis en una variedad de indicaciones. Para evaluar si la anticoagulación terapéutica es efectiva en la prevención de complicaciones en pacientes hospitalizados con COVID-10 y Dímero-D elevados se desarrolló un ensayo aleatorio controlado comparando la eficacia y seguridad de utilizar dosis profilácticas versus terapéuticas de anticoagulantes. El estudio denominado ACTION se realizó en 31 hospitales de Brasil para valorar anticoagulación con rivaroxabán (20 mg al día) para pacientes estables o enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día) para pacientes inestables seguido de rivaroxabán por 30 días (4).

Esto se comparó con dosis profilácticas de anticoagulación con heparina. Pacientes asignados a recibir dosis profilácticas de anticoagulación se les administro enoxaparina o heparina no fraccionada durante su hospitalización. Si el paciente presentaba trombosis venosa profunda u otra indicación se le

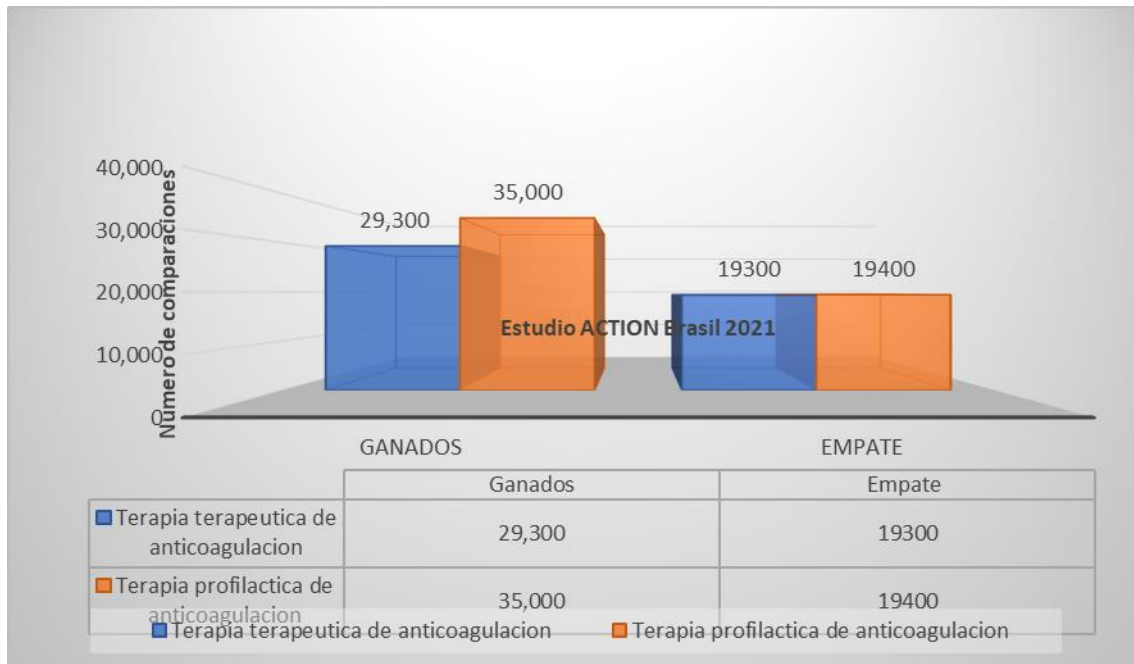
administraban dosis terapéuticas de anticoagulación. Desde el 24 de junio del 2020 hasta el 26 de febrero del 2021 se monitorearon 3331 pacientes en 31 hospitales de Brasil. Todos fueron confirmados con COVID-19 positivo excepto uno de ellos que dio resultado negativo sin embargo su clínica sugería COVID-19 (4).

Lopes, et al reportaron que la diferencia entre mortalidad, duración de hospitalización y duración de utilización de oxígeno suplementario durante 30 días no tuvo diferencias significativas durante este ensayo clínico. Ocurrió la presencia de sangrados en un 8% de pacientes recibiendo anticoagulación terapéutica y un 2% de pacientes recibiendo anticoagulación profiláctica. Ocurrió un evento de sangrado intracraneal en un paciente inestable que pertenecía al grupo de enoxaparina (4).

En pacientes hospitalizados con COVID-19 con Dímero-D elevados se utilizó el uso intrahospitalario de anticoagulación terapéutica con rivaroxabán si el paciente está estable y con enoxaparina si esta inestable seguido por rivaroxabán por 30 días. Este esquema no demostró mejoría clínica en los pacientes, más bien aumento el riesgo de sangrados en relación con el uso de anticoagulación profiláctica en pacientes hospitalizados. El uso de rivaroxabán a dosis terapéuticas y otros anticoagulantes orales se debe evitar en pacientes hospitalizados con COVID-19 cuando no tienen indicada la anticoagulación oral concluyeron en este estudio (4) (5).

*Figura 1. Datos del estudio ACTION en Brasil, 2021 (4). Traducido por DeepL.*

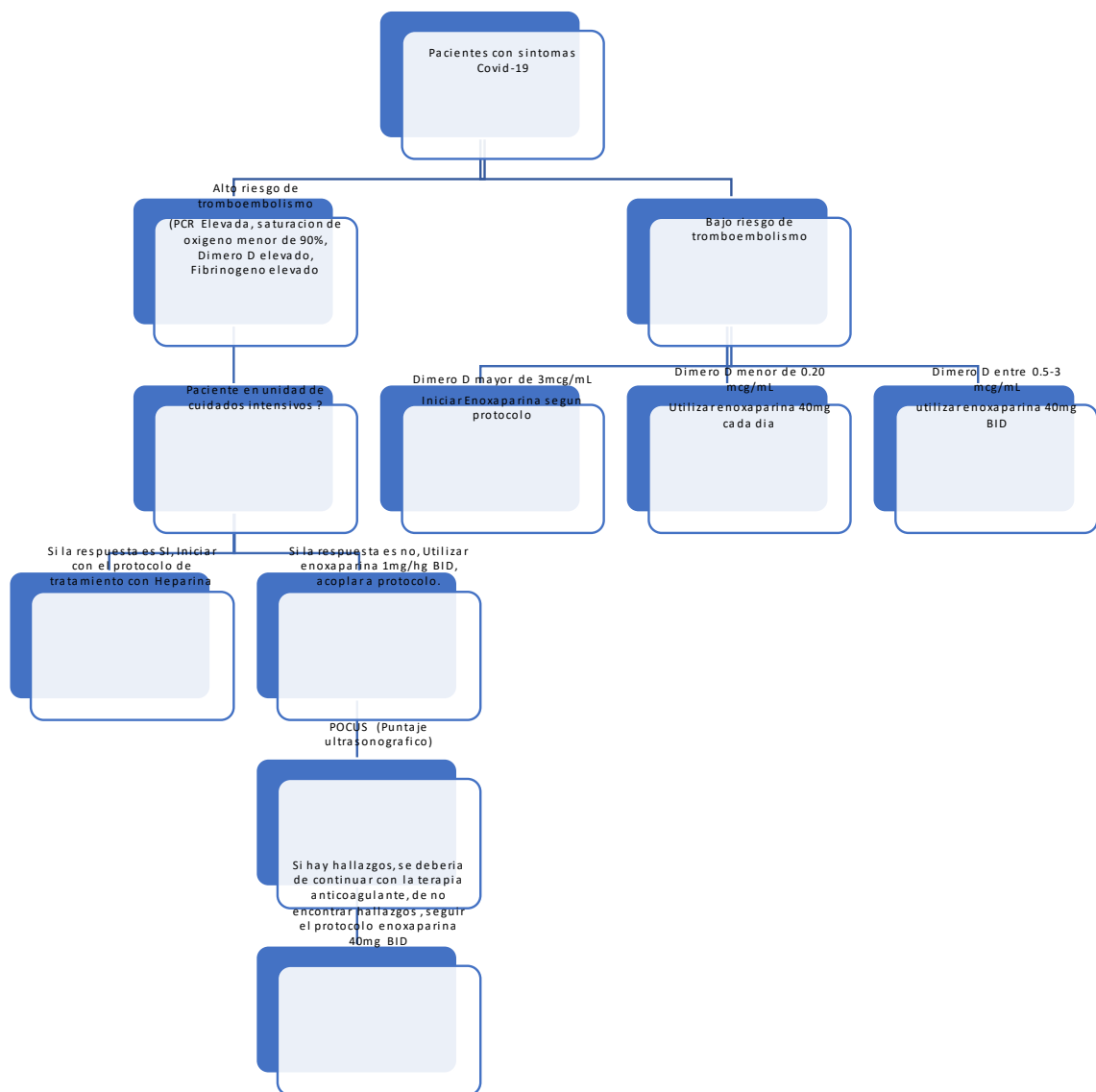




Siempre analizando el uso de anticoagulantes en la enfermedad causada por el virus COVID-19, se realizó un estudio cohorte retrospectivo multicéntrico en China con 191 pacientes adultos con COVID-19. De los 137 pacientes que supervivieron solo uno reporto injuria cardiaca. La coagulopatía era común en un 50%. Pacientes con coagulación intravascular diseminada se observó que presentaban trombocitopenia y tiempos de coagulación elevados (6).

En otro estudio retrospectivo en China de 449 pacientes con enfermedad severa por COVID-19, 99 recibieron heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas su mayoría por un lapso de 7 días se relacionó con un tiempo de mortalidad de 28 días. Sin embargo, fue similar la mortalidad entre pacientes que no utilizaron heparina. Este estudio menciona que se recomienda utilizar heparina de bajo peso molecular para anti coagular ya que se une a la proteína Spike de COVID-19 y disminuye la acción de interleucina 6. Este estudio sugiere que, si un paciente tiene alto riesgo de tromboembolismo y se encuentra en UCI, el medicamento de elección debería ser la heparina (7).

*Figura 2. Algoritmo / protocolo personalizado para el tratamiento de la coagulopatía en pacientes con COVID-19 (3). Traducido por DeepL.*



Un estudio reciente realizado en Estados Unidos investigó la asociación entre pacientes con COVID-19 utilizando anticoagulantes y su supervivencia, encontrando que aquellos que utilizaron anticoagulantes, cayeron más frecuentemente a ventilación mecánica. Entre los pacientes que necesitaron ventilación mecánica la mortalidad fue de un 29.1% comparada con 62.7% de mortalidad en aquellos que no utilizaron anticoagulantes. No se especifica el tipo de anticoagulante a utilizar ya sea heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular o sus derivados de heparina de bajo peso molecular como enoxaparina, dalteparina o tinzaparina. La Sociedad Americana de hematología

recomienda el uso de anticoagulación intensidad profiláctica en pacientes sin sospecha o diagnóstico de tromboembolia venosa (8).

Un estudio británico caso-control que comparaba dosis profilácticas y terapéuticas de anticoagulación en pacientes hospitalizados con COVID-19, comparo la utilización de heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada versus trombo profilaxis estándar farmacológica. En teoría los agentes antitrombóticos o antiagregantes plaquetarios podrían contrarrestar los efectos procoagulantes de COVID-19. El primer grupo tenía 29 pacientes, comparando casos (los que utilizaron agentes antiagregantes, el 62% utilizo aspirina y 28% clopidogrel) control (los que no utilizaron agentes antiagregantes) (9).

El segundo grupo tenía 31 pacientes que tomaron anticoagulantes (23% Warfarina, 39% apixaban, 3% dabigatran, 6% heparina de bajo peso molecular y 29% rivaroxabán). No se encontró diferencia significativa en cuanto a la mortalidad. Este estudio concluye que pacientes utilizando anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios al presentar enfermedad sintomática por COVID-19 no mostraron diferencia significativa con respecto a la mortalidad comparado con pacientes que no los tomaron. Hubo menor mortalidad en pacientes utilizando aspirina, y mayor mortalidad en pacientes utilizando Warfarina (9).

*Tabla 1. Comparación sobre pacientes en UCI utilizando anticoagulantes vs antiplaquetarios en un estudio en Gran Bretaña (9). Traducido por DeepL.*

	Grupo Anticoagulado		Grupo sin anticoagulación (Antiplaquetarios)	
	Casos	Control	Casos	Control
Número de pacientes	31	62	29	58
Edad	80-5	80-2	79-3	79-3
Pacientes admitidos a unidad de cuidados intensivos	16-7	11-3	10-7	12-28

Chi al cuadrado (p)	0.472		0.833	
------------------------	-------	--	-------	--

La sociedad americana de hematología (American Society of Hematology) sugiere el uso de anticoagulación de intensidad profiláctica preferiblemente al uso de intensidad intermedia o intensidad terapéutico de terapia de anticoagulación en pacientes con COVID-19. Es importante tener en cuenta el riesgo de que el paciente presente trombosis o sangrados antes de decidir la intensidad de la anticoagulación. Esta recomendación no aplica a pacientes que requieren anticoagulación para prevenir trombosis por circuitos extracorpóreos como por ejemplo el uso de membrana extracorpórea de oxigenación (ECMO) o el uso continuo de terapia de reemplazo renal (10). Se prefiere la utilización parenteral de anticoagulantes y no anticoagulantes orales ya que los primeros tienen una vida media más corta (11).

Un estudio realizado en Países Bajos, Europa comparo el efecto de utilizar anticoagulantes a dosis terapéuticas y profilácticas en COVID-19. Se dividieron en 3 grupos: Grupo A (pacientes utilizando fármacos anticoagulantes antes de ser hospitalizados), Grupo B (fármacos anticoagulantes a dosis profilácticas iniciando el día que fueron hospitalizados), Grupo C (terapia anticoagulante mixta con fecha de inicio incierta), La evidencia en este estudio sugiere que la terapia con anticoagulación no afecta la mortalidad en el Grupo A. La terapia con anticoagulación profiláctica tuvo poco o ningún efecto en la mortalidad en el Grupo B. En el grupo C no hubo diferencia significativa (12).

En los 3 grupos hubo una reducción ligera con respecto al desarrollo de complicaciones tromboembólicas. No hay evidencia clara sobre el efecto de anticoagulantes sobre la ventilación o terapia de reemplazo renal. A pesar de esto se recomienda administrar dosis profilácticas de anticoagulantes a todos los pacientes con COVID-19, administrar terapia profiláctica en pacientes admitidos a UCI, no se indica el uso de dosis anticoagulantes terapéuticas en ausencia de condiciones o indicaciones preexistentes (12).

La Sociedad Española de Cardiología elaboro un artículo donde mencionaba pautas para el uso de fármacos antitrombóticos en COVID-19. Menciona sobre

algunas complicaciones en COVID-19 como ser síndrome de distrés respiratorio, shock séptico, acidosis metabólica y coagulopatías. Un Dímero-D elevado se asocia a un mal pronóstico sin importar que los síntomas presentados por el paciente sean leves. La respuesta del huésped a la infección da lugar a la activación de componentes celulares del sistema inmunitario e induce la producción de citocinas junto con la expresión del factor tisular (11).

El factor tisular es un importante activador del sistema hemostático. La activación del endotelio, plaquetas y otros elementos leucocitarios producen un desequilibrio en la producción de trombina, provocando depósito de fibrina produciendo microangiopatía y daño tisular. Es importante determinar 4 parámetros: Dímero-D, fibrinógeno, cifra de plaquetas y tiempo de protrombina para determinar su pronóstico (11).

*Tabla 2. Interacciones de fármacos utilizados para Infección por COVID-19. Traducido por DeepL. (11).*

	Hidroxicloroquina	Cloroquina	Azitromicina	Lopinavir/ritonavir	Danunavir/cobicistat	Remdesivir	Favipiravir	Metilprednisolona	Interferón	Tocilizumab
Ácido acetilsalicílico										
Clopidogrel				**	**					
Prasugrel										
Ticagrelor				*	*					
Acenocumarol			*	*	*			*		
Warfarina			*	*	*			*		
Dabigatán	*	*		*	*					
Rivaroxabán				*	*					
Apixabán				*	*					
Edoxabán	*	*		*	*					
Heparinas										
Cangrelor										
Abciximab										
Tirofiban										
Eptifibatid										

*\*Su uso conjunto puede aumentar la concentración del fármaco antitrombótico, con lo que aumenta el riesgo hemorrágico.*

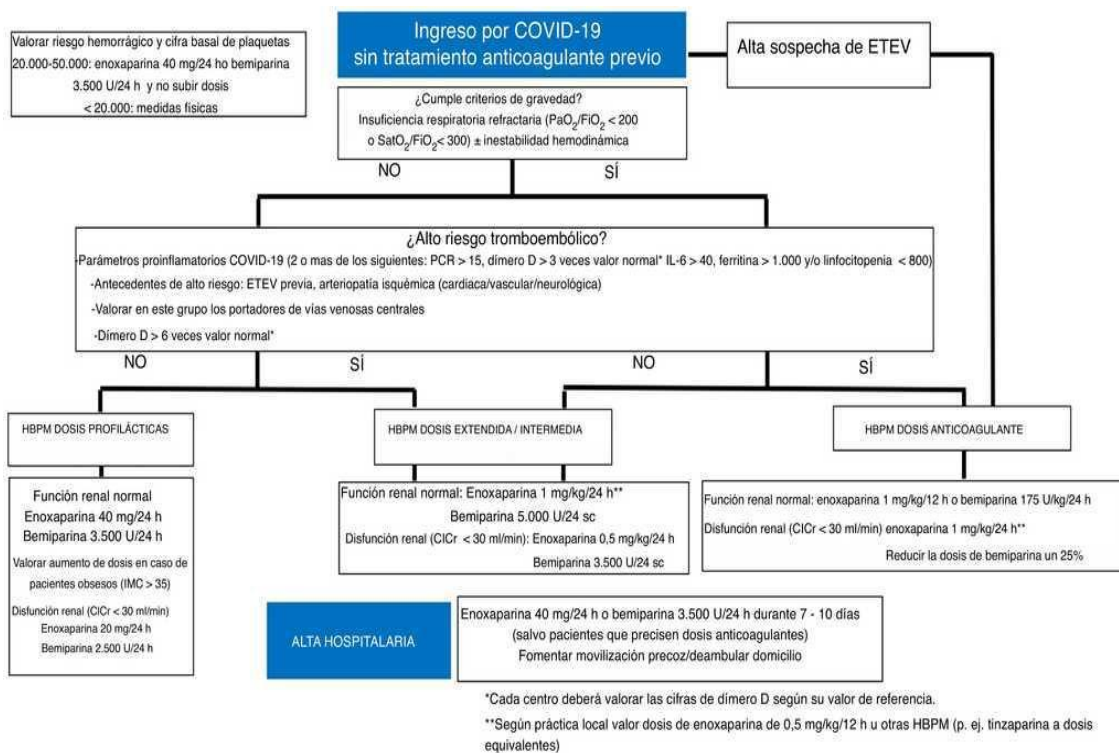
*\*\*Su uso conjunto puede reducir la concentración del antitrombótico, con lo que aumenta el riesgo trombótico. (11)*

Se recomienda el uso de dosis profilácticas de HBPM en pacientes que requieran ingreso hospitalario en ausencia de contraindicaciones como hemorragia activa y conteo de plaquetas <25,000. Se utiliza enoxaparina 40-60 mg/día durante al menos 7 días, esto reduce la generación de trombina y la aparición de un evento tromboembólico venoso como trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar. Al bloquear la trombina amortigua la respuesta inflamatoria y reduce el daño endotelial. Se recomienda el uso de anticoagulantes durante 7-10 días posterior al alta ya que al irse a su domicilio pasan por un periodo de convalecencia que puede aumentar los eventos tromboembólicos y mortalidad. Si se establece diagnóstico de tromboembolia venosa se deben administrar HBPM a dosis terapéuticas. En pacientes que ya utilizaban anticoagulantes por fibrilación auricular o ETEV o portadores de prótesis valvular mecánica se recomienda cambiar a anticoagulación parenteral. Si hay diagnóstico de tromboembolia venosa se debe administrar HBPM a dosis terapéuticas (11).

Cabe mencionar que los fármacos antiagregantes tienen ciertas interacciones en el CYP3A4. Los fármacos antirretrovirales (lopinavir/ritonavir/darunavir/cobicistat) y clopidogrel están contraindicados ya que reduce la formación del metabolito activo de clopidogrel disminuyendo su eficacia antiagregante. Si se usan antirretrovirales con ticagrelor esto aumenta su concentración produciendo aumento de eficacia antiagregante, por tanto, estas combinaciones están contraindicadas (11).

En pacientes con síndrome coronario agudo sin COVID-19 se indica la doble antiagregación con ácido acetil salicílico y clopidogrel u otro inhibidor P2Y12 como Prasugrel y ticagrelor. El síndrome coronario agudo debe abordarse mediante cateterismo y alta precoz para evitar contagios de COVID-19. En caso de estar bajo tratamiento con anti-vitamina K es importante cuantificar la razón normalizada internacional (INR) cada 4-5 días según sea necesario. Para evitar esta necesidad se recomienda el tratamiento con ACOD (11),

Figura 2. Algoritmo de manejo anticoagulante para pacientes COVID-19 (11).



Rev Esp Cardiol. 2020;73:749-57

Dentro de los factores que incrementan el riesgo de trombosis para pacientes infectados con COVID-19 son: edad, sexo masculino, Hipertensión Arterial, morbilidad cardiovascular, sedentarismo, hospitalizaciones en UCI, utilización de catéter venoso central, daño endotelial e incremento de factor Von Willebrand y factor VIII, factores tisulares, entre otros. Por esto es importante ofrecer terapia anticoagulante profiláctica con heparina de bajo peso molecular lo más pronto posible para prevenir trombosis y daño orgánico. La heparina también disminuye la actividad de IL-6. El uso profiláctico de heparina de bajo peso molecular ha sido recomendado por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, así como también por la Sociedad Americana de Hematología. La dosis de heparina de bajo peso molecular puede escalarse basada en los valores de Dímero-D. Los anticoagulantes orales (Warfarina, inhibidor directo de trombina dabigatran, y factor Xa inhibidores apixabán, rivaroxabán, edoxabán, y betrixabán no deben ser utilizados para el tratamiento de trombosis en pacientes con COVID-19 (4).

Tabla 3. Factores que aumentan el riesgo de trombosis (4). Traducido por DeepL.

Factores que aumentan el riesgo de trombosis		
Relacionado con pacientes.	Relacionado con Neumonía	Relacionado SarsCoV-2
1. Edad	1. Unidad de cuidados intensivos	1. Aumento de la angiotensina
2. Sexo Masculino	2. Catéter venoso central	2. Citocinas
3. Hipertensión	3. Daño endotelial	3. Factor Tisular
4. Morbilidad Cardiovascular	4. Factor de hipoxia – 1 Aumento	Inhibidor del plasminógeno aumentado

Las terapias de anticoagulación se practican de manera profiláctica y terapéutica en pacientes con COVID-19. La heparina además de unirse a antitrombina III, reduce la inflamación al unirse con moléculas L y P selectina y disminuyendo la acción de Interleuquina-6. La heparina se une a la proteína Spike del COVID-19 provocando un efecto antiviral también. En Italia se ha comprobado este rol de la heparina en modelos experimentales. Se han utilizado Heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular y se ha encontrado disminución de la mortalidad en pacientes (8).

Aún permanece incierto la estrategia trombo profiláctica óptima en pacientes hospitalizados con COVID-19. Hay ciertos predictores de tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19: elevación de Dímero-D, Proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, y conteo de plaquetas, así como predictores clínicos: desarrollo del Síndrome de distrés Agudo Respiratorio y edad avanzada (10).

Wolfgang, et al detallaron varios ensayos realizados en China donde comparaba el desarrollo de complicaciones en pacientes con y sin utilización de heparina de bajo peso molecular (Tabla 2) (6).



Tabla 4. Comparación sobre la incidencia de eventos trombóticos reportados en varios estudios realizados en China. (6) Traducido por DeepL.

Incidencia de eventos trombóticos				
Estudio	Pacientes	Severidad de la enfermedad	Evento trombótico	Uso de Peso heparina de bajo peso molecular
XU et al	23	Cuadros severos y con riesgo alto de trombosis	Trombosis venosa profunda en 17,3%	Si
Chen et al	25	Casos confirmados de neumonía por Covid-19	Embolismo pulmonar 40%	Si en un 80%
CUI et al	81	Casos severos y no severos	Trombosis venosa profunda 25%	No
Klok et al	184	Casos confirmados de neumonía pro Covid-19	31% (81% Embolismo pulmonar)	Si
Zhang et al	241	Cuadros severos de la enfermedad	Infarto agudo de miocardio en 5.7%	No determinado

## 6.2 Antimaláricos

En 2003 se planteó la hipótesis de la posible utilidad de cloroquina e hidroxicloroquina en el tratamiento del SARS-CoV. Las distintas investigaciones sobre estos dos fármacos le atribuyen una acción antiviral dependiente de múltiples mecanismos. En el caso de 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 del virus, la alcalinización de los endosomas y la inhibición de cinasas como la MAPK, entre otros. Además de esta acción antiviral, tiene un efecto inmunomodulador que justifica su uso en el tratamiento crónico de la artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. Según el estudio Recovery la mortalidad en el lapso de 28 días no disminuye al utilizar hidroxiclороquina. (13, 14).

Los efectos de hidroxiclороquina y cloroquina en el sistema inmune son mecanismos antiinflamatorios, interferencia con acidificación lisosomal, inhibición de fosfolipasa A2, inhibición de receptores en células T y B, y disminución de producción de citoquinas por macrófagos como interleuquina 1 y 6. Estos medicamentos son bases débiles que provocan inhibición de la entrada del virus a la célula cuando la endocitosis es pH dependiente. Se ha demostrado que al utilizar cloroquina se inhiben las exacerbaciones de Neumonía, mejoran los hallazgos pulmonares imagenológicos, acortan el tiempo de enfermedad (12,14).

El primer estudio sobre uso de cloroquina en COVID-19 tuvo lugar en China y se publicó el 4 de febrero del año 2020. Se midió la concentración mínima de cloroquina necesaria para inhibir al 50% del virus y la concentración del fármaco que causa la muerte del 50% de células del huésped. Lo ideal es que la EC50 (la dosis requerida de un fármaco para producir 50% del efecto máximo del compuesto) sea lo más baja posible y la CC50 (concentración que causa el 50% de muerte celular) lo más alta posible. Se recomendó el uso de cloroquina fosfato a dosis de 500 mg vía oral BID por 7 días o hidroxiclороquina 400 mg dos veces al día el primer día y luego 200 mg dos veces al día por 4 días. Su uso concomitante con lopinavir o ritonavir no demostró diferencia significativa (12).

El 9 de marzo se publicó un ensayo de la cloroquina comparada con hidroxiclороquina que difiere en su estructura molecular al incorporar un grupo hidroxilo que le confiere mayor efecto inmunomodulador. Este estudio reveló que la EC50 de la hidroxiclороquina era menor que la de la cloroquina (12).

Un estudio publicado En Estados Unidos por la Jornada Americana de Cuidados Críticos en donde comparaban 5 estudios para valorar la utilidad de cloroquina e hidroxiclороquina. Un estudio cohorte retrospectivo, dos revisiones sistemáticas y dos ensayos aleatorios controlados. Demostraron que la cloroquina bloquea al virus aumentando el pH endosómico e interfiriendo con la glicosilación celular, reduciendo así la replicación viral (14).

Al utilizar hidroxiclороquina había menor progresión a enfermedad severa, mejoría clínica en Neumonía y menos episodios de fiebre y tos. En otros estudios no encontraron diferencias significativas. 1 estudio reporto injuria cardiaca, arritmias y prolongación del segmento QT. (14).

Luego se frenó el uso de hidroxiclороquina por la OMS debido a que su tratamiento no mostraba disminución de mortalidad. Actualmente se siguen estudiando numerosos tratamientos para COVID-19 en diversos estudios. Algunos tratamientos prometedores son: transfusiones con plasma convaleciente, Remdesivir, dexametasona y tocilizumab (14).

El ensayo RECOVERY es una plataforma de investigación de ensayo para evaluar potenciales tratamientos para personas hospitalizadas con COVID-19 y sus efectos. El ensayo es llevado a cabo en 176 hospitales del Reino Unido. Los investigadores fueron asistidos por el Instituto Nacional de Investigación para Salud (National Institute for Health Research Clinical Research Network). Actualmente ya no se están sometiendo pacientes al grupo de hidroxiclороquina, dexametasona, lopinavir o ritonavir, pero continua el estudio para azitromicina, tocilizumab, plasma convaleciente y REGN-COV2 (13,17).

De un total de 667 pacientes, 217 recibieron hidroxiclороquina y azitromicina, 221 pacientes recibieron hidroxiclороquina, y 229 pacientes fueron control. Se valoro su progreso en base a una escala de 7 puntos al día 15 de la hospitalización sin encontrar diferencias significativas con respecto a mortalidad (17).

Un estudio realizado en Estados Unidos por la universidad de Medicina Miami Miller menciona que la hidroxiclороquina y cloroquina son medicamentos relativamente seguros. Sus efectos adversos más comunes son síntomas gastrointestinales, prurito, y alteraciones dermatológicas que ocurren en 10% de los pacientes. Hay efectos adversos más severos como neuromiopatía de

músculos proximales, cardiotoxicidad y retinopatía irreversible. Los cambios neuromusculares mejoran al discontinuar dichos fármacos, la cardiotoxicidad incluye síndrome de QT prolongado especialmente en pacientes con disfunción renal o hepática. Efectos tóxicos ocurren al administrar 20mg/kg y fatales al usar más de 30mg/kg. La sobredosis se presenta con cambios visuales, náuseas, hipokalemia, choque, convulsiones e incluso muerte (16).

Una revisión sistemática realizada en Estados Unidos sobre 4 ensayos aleatorios controlados, 10 estudios cohortes y 9 series de casos reportados en la revista Americana de Medicina Interna reporta que la evidencia en cuanto a beneficio y riesgo al utilizar estos medicamentos es débil y conflictiva. (17).

Un ensayo controlado aleatorizado de Brasil y un estudio cohorte de China compararon dosis altas y bajas de cloroquina. Utilizaron 500 mg BID o 500 mg una vez al día. Posteriormente el estudio fue detenido tempranamente sin hallazgos estadísticamente significativos. Su utilización no se asoció con rash o cefalea, pero los que recibían dosis más altas se asoció levemente a anemia y aumento de la creatinina. Al utilizar hidroxiclороquina o cloroquina se encontró prolongación del intervalo QT de 500 ms o más. No hay evidencia suficiente para demostrar si la terapia de hidroxiclороquina o cloroquina con o sin azitromicina incrementa severamente intervalo QT o provoca torsada de puntas (15).

No se encontraron estudios para utilizar estos medicamentos como profilaxis contra COVID-19. Otros estudios no encontraron diferencias al utilizar estos medicamentos. Es imposible determinar el balance entre beneficio o perjuicios al usar estos medicamentos por el momento (17).

### 6.3 Esteroides

Los pacientes con COVID-19 grave pueden desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica que puede provocar lesión pulmonar y disfunción de órganos multisistémica. Se ha propuesto que los potentes efectos antiinflamatorios de los corticosteroides podrían prevenir o mitigar estos efectos (18).

El Recovery Trial fue designado a evaluar los efectos de potenciales tratamientos en pacientes hospitalizados con COVID-19 en 176 organizaciones de salud en Reino Unido y fue apoyada por el Instituto Nacional de Investigación en Salud

(National Institute for Health Research Clinical Research Network). Fueron elegibles pacientes hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 sin historial médico que podría poner a los pacientes en riesgo si participaban en el ensayo. Un total de 2104 pacientes fueron asignados para recibir dexametasona y 4321 para recibir cuidados usuales. Fallecieron 482(22.9%) pacientes en el grupo que utilizo dexametasona y 1110 (25.7%) en el grupo de cuidado usual. La media de duración del tratamiento con dexametasona era 7 días. No hubo un efecto claro al utilizar dexametasona en pacientes sin soporte respiratorio. el grupo que utilizo dexametasona la incidencia de muerte fue menor en pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva. La utilización de dexametasona resulto en una disminución de la mortalidad en 28 días en pacientes con ventilación mecánica invasiva u oxígeno complementario, pero fue menor en pacientes que no utilizaban oxígeno complementario (18).

Un ensayo aleatorio doble ciego que se condujo en Francia en pacientes hospitalizados en UCI por COVID-19 hablaba de que medicamentos inmunomoduladores como los corticoides están siendo investigados como manejo terapéutico para COVID-19. El estudio CAPE COD (Community-Acquired Pneumonia: Evaluation of Corticosteroids) comparo la superioridad de la utilización de hidrocortisona a dosis bajas versus placebo para disminuir la mortalidad en pacientes hospitalizados en UCI con Neumonía Adquirida en la Comunidad. Luego se desarrolló el ensayo CAPE COVID (The Community-Acquired Pneumonia: Evaluation of Corticosteroids in Coronavirus Disease). (19).

Participaron en el estudio personas de 18 años o más con reacción de cadena de polimerasa transcriptasa reversa positiva o pacientes con sospecha por tomografía computarizada para COVID-19. Se inicio el tratamiento experimental en las primeras 24 horas del desarrollo de criterios de gravedad o dentro de las primeras 48 horas para pacientes que venían referidos de otro hospital. Los criterios de gravedad fueron: necesidad de ventilación mecánica con PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O o más, ración PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 300 aun con oxigenoterapia de alto flujo, pacientes recibiendo oxígeno mascarilla reservorio con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 300, o un Índice de Severidad Pulmonar mayor de 130 (19).

Como resultado el uso de hidrocortisona no disminuyó la mortalidad ni la necesidad para ventilación mecánica o necesidad de oxigenoterapia de alto flujo para el día 21, sin embargo, tampoco aumento el riesgo de infecciones secundarias Posteriormente el ensayo se concluyó de forma temprana luego de que se iniciaran publicaciones de ensayos con dexametasona. Estos estudios registraron que la dexametasona podía reducir la mortalidad en el día 28 en pacientes bajo ventilación mecánico (19).

Una revisión bibliográfica realizada por un grupo de endocrinólogos en Italia refiere que los corticoesteroides sistémicos no se recomiendan para el tratamiento de injuria pulmonar relacionada a infección por SARS-CoV-2. Corticoesteroides se usan comúnmente en neumonías virales, sobre todo si hay condiciones y comorbilidades presentes (exacerbación de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque séptico refractario a resucitación con fluidos). La mayor indicación para utilizar esteroides es cuando hay algún proceso subyacente o comorbilidades del paciente. (20).

En la ausencia de estas condiciones hay baja evidencia en reducir la mortalidad al utilizar esteroides de forma temprana (primeros 14 días) en la presencia de falla respiratoria severa. La hidrocortisona se utiliza en choque séptico a dosis de 200-400 mg/día. Metilprednisolona se ha indicado en Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo a dosis 0.5-2mg/kg/día. La dexametasona, el esteroide sintético más común sugiere eficacia en Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo moderado a severo (20).

Al administrar dosis parenterales elevadas de metilprednisolona (8mg/kg/día) o dexametasona (20mg/día por 5 días y luego 10mg/día por 5 días) se deben monitorear efectos adversos y al momento de discontinuarlo no hacerlo de forma abrupta. Puede ocurrir insuficiencia adrenal y sobre todo en pacientes que utilizan esteroides en conjunto con medicamentos antivirales como ritonavir. Ritonavir es un potente inhibidor del citocromo P450. Al incrementar los medicamentos que son metabolizados de la misma manera como los esteroides se pueden llevar al paciente a condiciones de hipercortisolemia disminuyendo la síntesis de hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa (CRH) y hormona adrenocorticotropa (ACTH) provocando la supresión del cortisol (20).

Un estudio observacional descriptivo realizado en España estudio 8 pacientes que recibieron dexametasona previa al desarrollo de COVID-19 a dosis de 6mg/día durante 4-5 días. El efecto de la dexametasona en la fase inicial de infección por SARS-CoV-2 y su influencia sobre COVID-19 no está definido. Se describen pacientes tratados con dexametasona en la fase inicial de la enfermedad. El COVID-19 es una enfermedad bifásica, con una fase inicial de viremia y una fase tardía inmune en la que algunos pacientes pueden desarrollar enfermedad grave caracterizada por una respuesta hiperinflamatoria definida como síndrome de tormenta de citoquinas que puede llevar a fracaso respiratorio y muerte del paciente(21).

Se ha demostrado que la dexametasona disminuye la mortalidad en pacientes que presentan neumonía grave. Se revisaron historias clínicas de todos los pacientes ingresados en un Hospital de España entre el 1 y 31 de enero 2021. De 8 pacientes estudiados con una edad media de 50.2 años recibieron una dosis de 6 mg/día de dexametasona con una media de 4-5 días de tratamiento previo al ingreso. La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue superior a 300 mmHg en los 8 pacientes. Posteriormente se emplearon pulsos de metilprednisolona por 3-5 días a dosis de 2mg/kg/día. Los pacientes con tratamiento previo de dexametasona que ingresaron al Hospital por neumonía SARS-CoV-2 presentaron infiltrados extensos en la Tac y requirieron oxigenoterapia de alto flujo en más de un tercio de los casos (21),

A pesar de que en el estudio RECOVERY se demostró que el tratamiento con dexametasona disminuía la mortalidad en pacientes con neumonía grave por COVID-19 se desconoce su papel en estas situaciones. Los esteroides se usan en enfermedades autoinmunes sistémicas y se han relacionado con un aumento significativo de la mortalidad. Se ha correlacionado con un aumento de la viremia o una disminución de su aclaramiento. Es posible que la dexametasona pudiera frenar los marcadores de la tormenta de citoquinas. Hasta que los resultados de los estudios no demuestren un efecto beneficioso del uso precoz de los corticoides en la fase inicial de viremia por SARS-CoV-2 no debería usarse de forma habitual, salvo que le paciente requiera por otras enfermedades (21).

*Tabla 5. Efectos de uso de dexametasona en pacientes COVID-19 según estudio español (21).*

Sexo	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Varón	Mujer
Dosis dexametasona (mg/día)	6	6	6	6	6	6	6	6
Días previos	5	3	6	4	4	5	4	5
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	305	310	310	324	305	310	305	310
Afectación TCAR	Grave	Grave	Moderada	No realizada	Grave	No realizada	Grave	Grave
Ferritina (µg/l)	378	181	335	579	385	413	133	881
Dímeros-D (mg/l)	0,29	0,41	1,6	0,25	0,56	0,33	0,7	0,6
PCR (mg/dl)	205	21	35	63	25	25	133	72
Tratamiento	Pulsos6MPONAF	Pulsos6MP	Pulsos6MP	Pulsos6MPAnakinra	DexametasonaONAF	Pulsos6MPONAF	Pulsos6MP	Pulsos6MP

En una revisión sistemática realizada en la Universidad de Medicina “Keio” en Japón se asoció la utilización de esteroides en pacientes con coronavirus a una mayor tasa de mortalidad. En las últimas dos décadas se han utilizado esteroides para tratar pacientes durante las epidemias de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV), Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) e Influenza (H1N1), la eficacia de los esteroides permanece incierta y se observó un incremento de la carga viral en pacientes SARS (22).

Las infecciones por COVID-19 se han asociado a sepsis y Síndrome de Distrés respiratorio Agudo, y la eficacia de los esteroides par estas condiciones críticas han sido estudiada por múltiples ensayos aleatorios controlados. Dosis altas de metilprednisolona usando 30mg/kg/6 horas, o una dosis inicial de 30mg/kg seguida de 5mg/kg/hora por 9 horas se demostró inefectiva para sepsis y Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo. Bajas dosis de hidrocortisona son efectivas para revertir choque, pero su eficacia para mejorar la clínica a largo plazo no ha sido establecida. Este estudio no recomienda la utilización rutinaria o altas dosis de esteroides para tratar COVID-19 (22).

#### 6.4 IECAS

Una serie de casos realizados en Estados Unidos estudio los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID-19. SARS-CoV-2, el



Coronavirus que causa COVID-19 entra a la célula humana uniendo su proteína Spike a la membrana de mono carboxipeptidasa convertidora de angiotensina 2 (ACE2), ACE2 juega un rol regulador importante en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) metabolizando angiotensina II para generar angiotensina, un vasoconstrictor. Estudios sugieren que al utilizar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA-II) pueden regular la expresión de ACE2 aumentando la disponibilidad de moléculas para SARS-CoV-2. Hay casos que han indicado que hipertensión, diabetes y enfermedad arterial coronaria (en las que se prescriben inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona) han presentado formas más severas de COVID-19. (23).

Mehra et al. Desarrollo una base de estudios involucrando pacientes de 11 países en 3 continentes que incluía 8910 pacientes con COVID-19. Los IECAS no mostraron efectos negativos en pacientes. Mancía et al. Condujo un estudio caso control en Italia de 6272 pacientes con COVID-19 en el cual la utilización de IECAS no mostro relación con mayor riesgo de contraer COVID-19. Reynolds et al. Condujo un estudio en la Universidad de New York con 12,594 pacientes con COVID-19 sin encontrar afectación positiva ni negativa al utilizas IECAS. (23).

Una revisión bibliográfica realizada en Argentina hablaba sobre la utilización de IECAS en pacientes con COVID-19. Se ha demostrado que la vía de entrada para el virus SARS-CoV-2 es la proteína enzimática transmembrana convertidora de angiotensina tipo 2, que se encuentra en diferentes tejidos como el miocardio, el riñón, vías respiratorias y a nivel vascular. A nivel respiratorio la principal célula diana para el virus es la célula alveolar tipo II o neumocito tipo II que representa el 5% de la superficie alveolar. (24).

Para ingresar en las células el coronavirus interactúa utilizando como receptor la enzima convertidora de angiotensina 2. Al unirse el virus a la enzima convertidora de angiotensina 2 se desencadena un cambio en la proteína S del coronavirus, permitiendo la degradación proteolítica por las serina-proteasas TMPRSS2, exponiendo una subunidad de la proteína S que permite su unión a la membrana celular y facilita el ingreso del virus al interior de la célula huésped. Por esta razón

las TMPRSS2 serían un potencial objetivo terapéutico para disminuir la infección viral (24).

Hay estudios que postulan la hipótesis que a mayor expresión de un tejido a enzima convertidora de angiotensina 2 incrementaría la infectividad del virus y empeoraría el curso de la enfermedad. Hay estudios que demuestran los IECA y ARA-II pueden aumentar los niveles de expresión de enzima convertidora de angiotensina 2. Otros trabajos demuestran lo contrario o no asociación. Otros estudios postulan que el uso de IECA y ARA-II conlleva a un beneficio en relación con la infección por COVID-19. Dado que la enzima convertidora de angiotensina 2 interactúa con el receptor AT1 formando un complejo que dificultaría la interacción de la enzima convertidora de angiotensina 2 con la proteína S viral (24).

Figura 3. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (24).

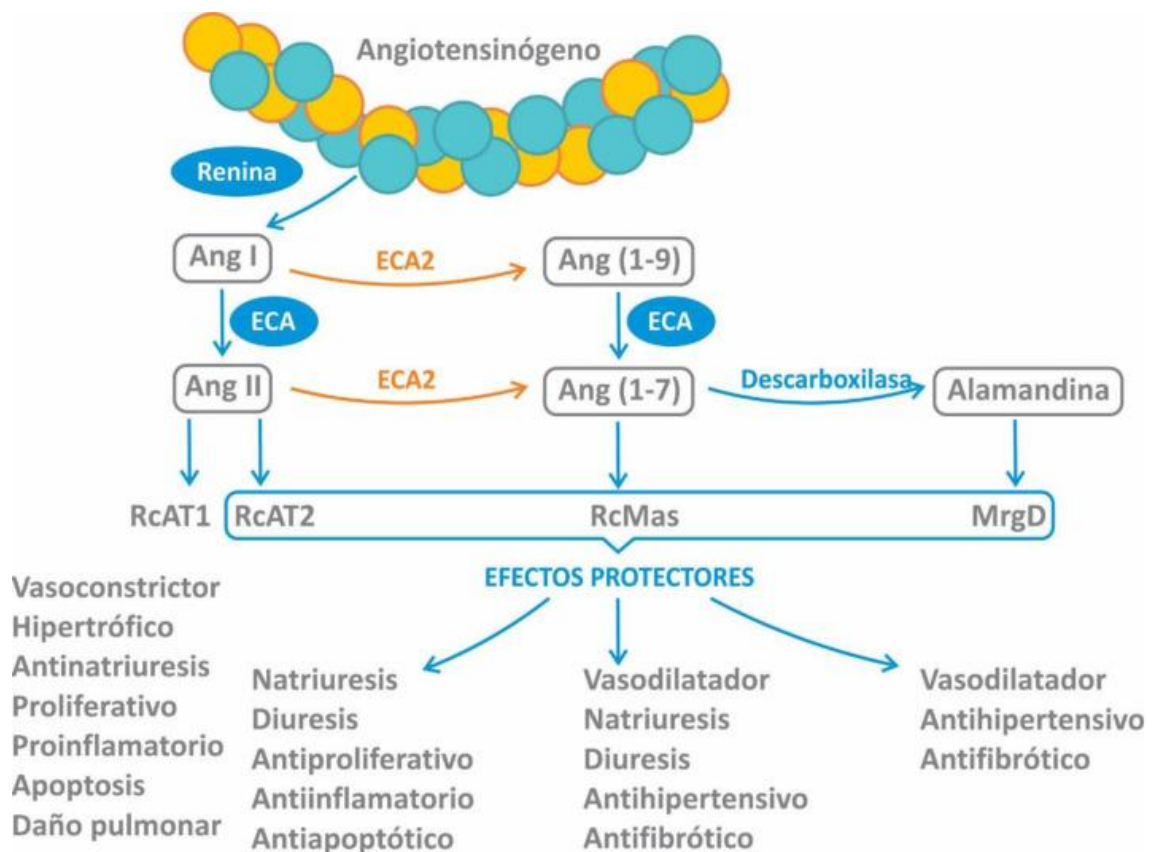


Figura 4. Interacción entre el sistema RAA y COVID-19 (25).

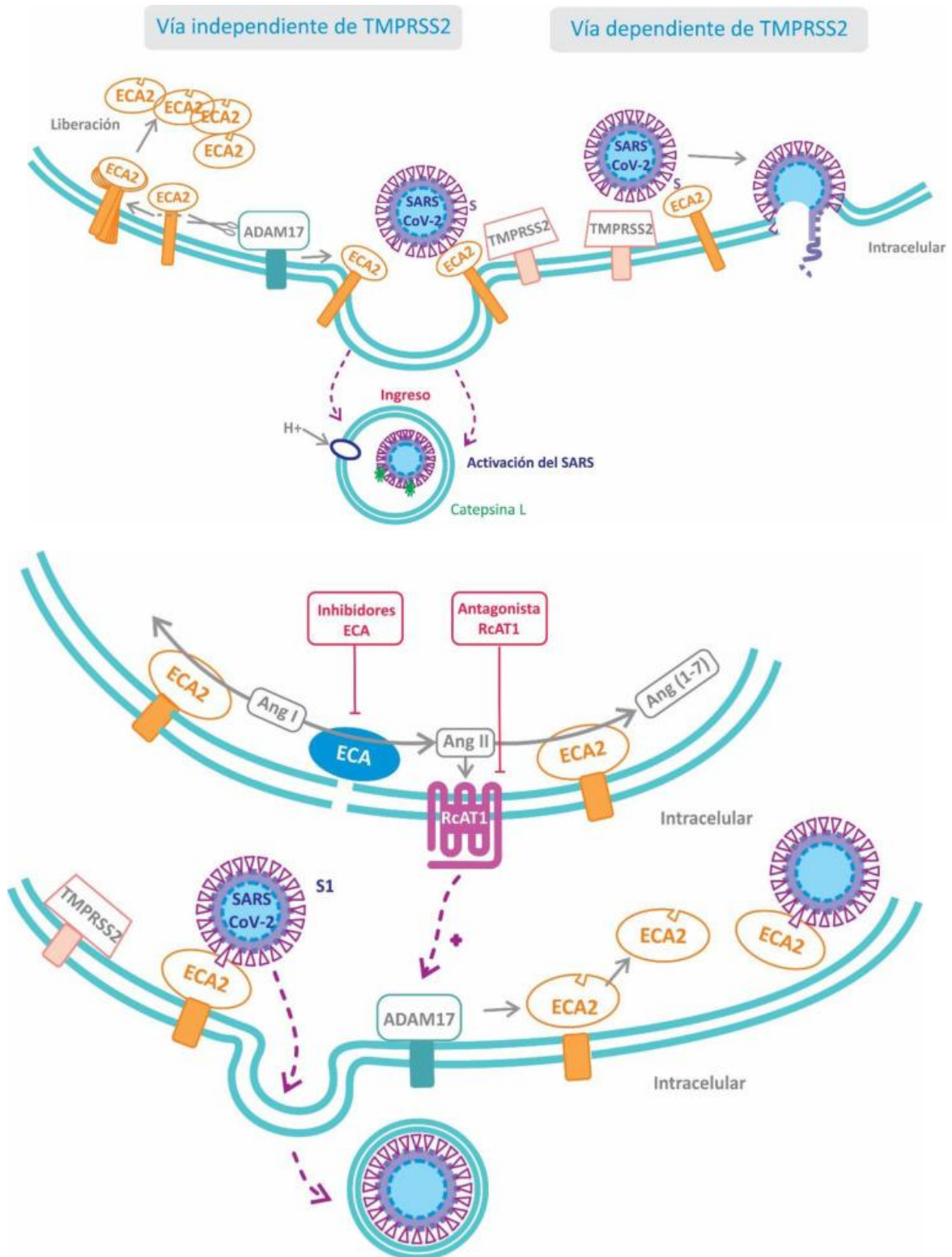
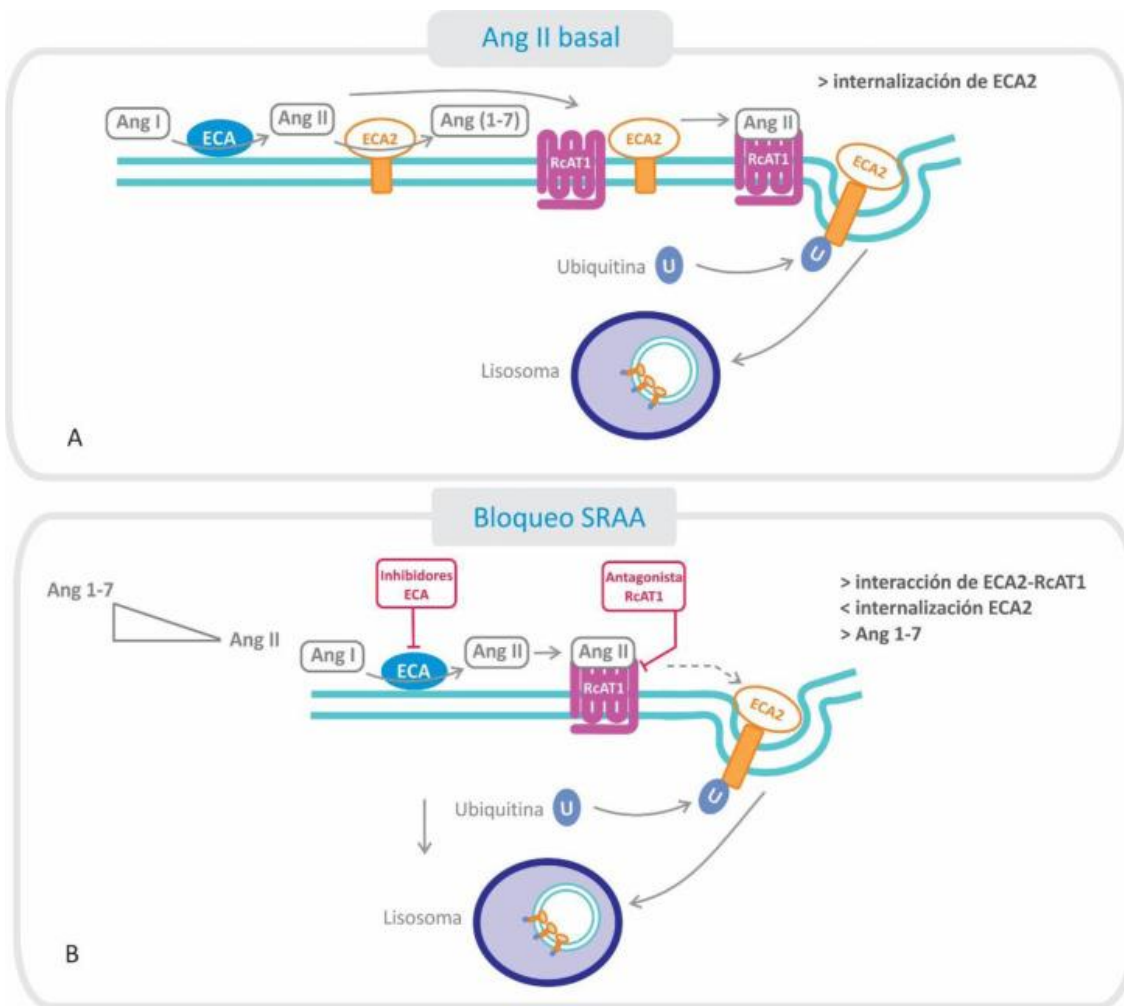


Figura 5. Mecanismo de acción de IECA y ARA II (25).



### 6.5 Anticuerpos REGN-COV2

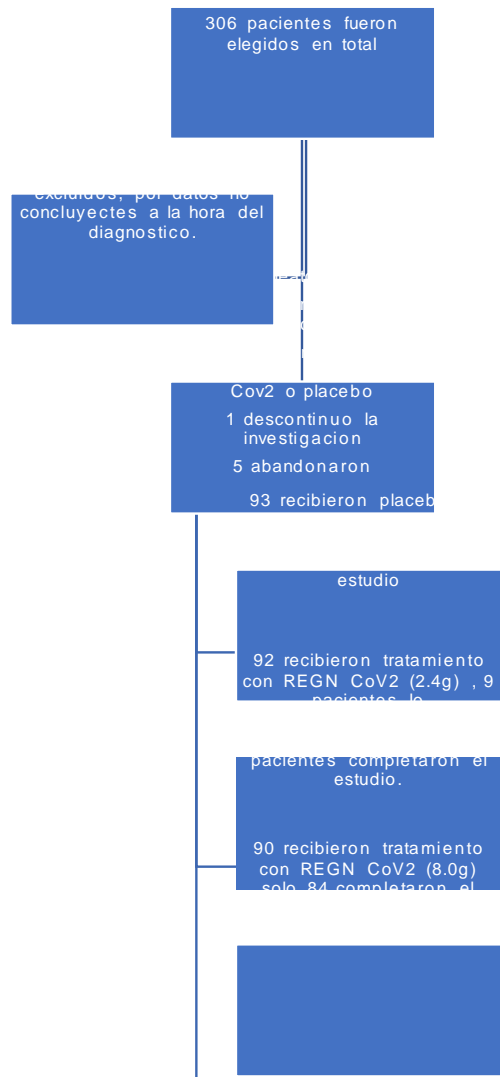
Un estudio doble ciego realizado en Estados Unidos hablaba sobre la utilización de un coctel combinado de anticuerpos (REGN-COV2). Luego de contraer la infección, la mayoría tienen pocos o ningún síntoma a pesar de tener altas cargas virales. En otro grupo de personas más pequeño se desarrolla hipoxemia conllevando a hospitalización y a necesidad de oxígeno suplementario. Se ha estado investigando REGN-COV2, un coctel de anticuerpos que contiene dos anticuerpos neutralizantes de SARS-COV-2. Estos son anticuerpos humanos neutralizantes de IgG1 que buscan la proteína spike de SARS-CoV-2 previniendo la entrada viral a la célula humana a través del receptor de enzima convertidora de angiotensina tipo 2. Se recurrió a dos anticuerpos ya que previamente cuando se utilizó un solo anticuerpo (suptavumab) ocurrió mutación

del virus y se volvió resistente. Según estudios en primates no humanos se ha encontrado actividad antiviral profunda en reducir la carga viral al utilizar REGN-COV2. Este estudio sugirió la hipótesis que si un paciente adquiere inmunidad exógena por medio de anticuerpos podrían beneficiarse si su respuesta inmune aún no había sido desarrollada (29).

Las personas elegidas para el estudio tenían que ser igual o mayor de 18 años con infección por SARS-CoV-2 confirmado, no hospitalizados. En el día 1 se les administro a algunos REGNS-COV2 y a otro placebo en solución salina normal de forma intravenosa en 250 ml de solución salina normal en el lapso de 1 hora. Se tomaron 275 pacientes para evaluar la eficacia y seguridad del estudio. De los 275 pacientes, 90 recibieron dosis altas de REGN-COV2, 92 recibieron dosis bajas REGN-COV2 y 93 recibieron placebo. De los pacientes estudiados algunos pacientes ya tenían anticuerpos séricos, otros aun no tenían anticuerpos séricos (29).

Este estudio demostró que al administrar anticuerpos contra SARS-CoV-2 se asociaba con una menor carga viral. También se observó que REGN-COV2 mejoraba el aclaramiento del virus sobre todo en pacientes que no habían desarrollado una respuesta inmune. En pacientes cuya respuesta inmune ya estaba activa, hubo una mejoría, pero mínima. Al utilizar este coctel de anticuerpos se descubrió que puede ser efectivo también como una terapia antiviral, mejorando el aclaramiento del virus (29).

Figura 7. Algoritmo sobre metodología en estudio REGN-COV2 (27). Traducido por DeepL.



## 6.6 Colchicina

El ensayo RECOVERY es un ensayo clínico aleatorio que busca potenciales tratamientos para el COVID-19. Desde noviembre 2020, el ensayo RECOVERY incluyó el estudio de colchicina versus el cuidado solo. La colchicina es un medicamento antiinflamatorio comúnmente usado para tratar Gota y que ha sido sugerido como tratamiento para COVID-19. El Profesor Peter Horby de la Universidad de Oxford e investigador del ensayo RECOVERY dijo que la colchicina es un medicamento atractivo para evaluar en el estudio por su bajo

costo y su alta disponibilidad. La inflamación causada por una sobre respuesta del sistema inmunológico es un componente clave en COVID-19, que puede llevar a daño pulmonar, necesidad de ventilación mecánica y muerte. Dado que la colchicina tiene efectos antiinflamatorios podría jugar un papel en esta enfermedad. Se pensaba utilizar una dosis inicial de 1000 microgramos y luego 500 microgramos cada 12 horas por 10 días (28).

Lo que busca el ensayo RECOVERY es valorar mortalidad luego de 28 días. El estudio fue parado el 5 de marzo de 2021 debido a que ya tenían identificados dos medicamentos antiinflamatorios (dexametasona y tocilizumab) que mejoraban la supervivencia en pacientes con enfermedad severa por COVID-19. Refirieron que la colchicina no tenía efecto en pacientes con COVID-19 (28).

### 6.7 Oxigenoterapia

La oxigenoterapia se define como el aporte artificial de oxígeno en el aire inspirado, el principal objetivo es la oxigenación tisular, con una saturación de hemoglobina del 90% que corresponde a la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial supera los 60 mm Hg (29).

La oxigenoterapia cuenta como una base fundamental para el tratamiento del COVID-19, ya que la base fisiopatológica nos habla de que el paciente sufre de hipoxemia e incremento del trabajo respiratorio, por lo que se le puede atribuir como indicaciones específicas para iniciar una terapia con oxígeno para recuperar una oxigenación tisular adecuada (30).

Las metas de la oxigenación al detectar un caso que requiera de tratamiento de oxigenoterapia son disminuir el esfuerzo respiratorio y mantener la saturación de oxígeno mayor del 90% (30).

*Tabla 6. Recomendaciones de Oxigenoterapia (30). Traducido por DeepL.*

Recomendación sobre oxigenoterapia (30)	
Recomendación #1 (Criterio fuerte)	Detener terapia con oxígeno si la saturación del paciente es de 96% o más.
Recomendación #2(Criterio débil)	No se recomienda utilizar terapia con oxígeno con una saturación entre 90-92%.

Recomendación #3(Criterio fuerte)	No iniciar terapia con oxígeno si la saturación del paciente se mantiene arriba o igual a 93%
-----------------------------------	---

La guía de práctica habla de mantener una saturación base entre 92% y 96% en los pacientes con dicha patología. Iniciar la oxigenoterapia a 5lt/m como mínimo, en caso de no llegar a la saturación de oxígeno meta que es 93%, se debe de usar mascarilla de reservorio (Entre 10-15 lt/m) si el paciente está en estado crítico (31).

Los dispositivos que se tienen que tomar en cuenta son los siguientes:

- Cánula nasal: administrar de 1 a 5 lt/m.
- Mascarilla con bolsa de reservorio: Este dispositivo si requiere más de 6 lt/m de oxígeno. Este es la opción de preferencia para escalar el paciente antes de la intubación y considerar la transferencia a UCI, básicamente se debe a que permite entregar concentraciones de oxígeno altas entre 40% y 98% (32).

En Bolivia se diseñó uno de los protocolos más eficientes del manejo contra el COVID-19 y una de sus bases fue claramente la pronación temprana del paciente y la adecuada oxigenación del paciente, resolver el cuadro de hipoxia sistemática, esta consiste en la oxigenación por cánula nasal con aporte de oxígeno hasta 5 o 6 litros, si no responde mascarilla con reservorio de 10 a 15 litros de oxígeno, buscando una saturación entre 88 a 92%, junto con 3 sesiones en 24 horas de 1 a 3 horas, mayor beneficio a 3 o 4 horas (33).

En caso de que no se llegue a la saturación de oxígeno deseado aun con mascarilla de reservorio se implementa la máscara de helmet, siempre con las sesiones de decúbito prono, para evitar llegar a una unidad de cuidados intensivos (intubación endotraqueal) (33).



Figura 6. Oxigenoterapia para pacientes COVID-19 (33).



El soporte respiratorio que se muestra en las guías bolivianas habla del aporte con la cánula nasal, máscara con reservorio, nebulizaciones solo en casos de broncoespasmos severos siempre con las medidas de bioseguridad adecuadas, de lo contrario no se deben de aplicar, oxigenación de alto flujo no se utiliza ya que no muestra beneficios en la mortalidad, además la aerolización aumenta el riesgo de contagio, solo como medida de extubación bajo un rígido protocolo (33).

En Wuhan, China en diciembre del 2019 cuando inicio el brote de infección por COVID-19, se aplicó como medida preventiva la pronación completa del paciente en decúbito, el cual se abrevio PP (pronación temprana del paciente), se realizó un estudio retrospectivo observacional en el que definimos la PP como aquellos pacientes con COVID-19 que fueron posicionados en decúbito prono dentro de las 24 horas siguientes a su ingreso, sirviendo el resto de los pacientes como grupo control (34).

Como resultado 29 pacientes (grupo control) se colocaron en decúbito prono, en un periodo de 24hrs se notó el cambio notable y la mejoría ventilatoria de los pacientes, también su estancia intrahospitalaria fue menor y una evolución clínica satisfactoria, 3 de los 29 pacientes necesitaron una unidad de cuidados intensivos, sin embargo, nadie en el estudio falleció, se llevó acabo de enero 22 a marzo 14 del 2020. Se concluyó que el tratamiento del PP temprano puede mejorar la hipoxia y reducir el tiempo de posición endecúbito prono en pacientes con COVID-19 leve. El tratamiento del PP temprano puede mejorar la hipoxia y reducir el tiempo de posición en decúbito prono en pacientes con COVID-19 leve. Se trata de una intervención potencialmente aplicable desde el punto de vista clínico (34).

### 6.8 Plasma convaleciente

El tratamiento con plasma convaleciente es accesible en diversos entornos del mundo, siendo relativamente segura en relación con efectos colaterales.

Considerado que aún no contamos con medicamentos aprobados para esta enfermedad, podría convertirse en una estrategia terapéutica para algunos pacientes o ser parte del tratamiento convencional. Se inició tanto en Bolivia, México, Argentina, Perú y otros latinoamericanos (35,36).

Para comprender de mejor manera el fundamento de esta modalidad de tratamiento, debemos comprender primero a que nos referimos cuando hablamos de plasma convaleciente. Zhang un famoso medico en Wuhan considera al plasma convaleciente, como aquel que fue recolectado de un paciente que sobrevivió a una enfermedad infecciosa y que por lo tanto desarrolló anticuerpos. En este sentido el tratamiento con plasma convaleciente es una forma de inmunización pasiva a corto plazo, que permite la transferencia de anticuerpos neutralizantes contra un patógeno específico a un paciente que cursa con la infección (36).

Estos anticuerpos tienen la capacidad neutralizar al agente patógeno y por consiguiente reducir los eventos fisiopatológicos deletéreos en el paciente. En la mayoría de las enfermedades virales el punto máximo de la viremia se alcanza antes que el paciente desarrolle la suficiente cantidad de anticuerpos, como consecuencia ciertos pacientes susceptibles, desarrollan complicaciones mayores tal como sucede en la infección por SARS-CoV. En este sentido la introducción de anticuerpos específicos contenidos en el plasma convaleciente puede mejorar los resultados del paciente (36).

Mecanismos de acción del convaleciente:

- Inhibición de ciertos autoanticuerpos, estos podrían jugar un papel en COVID-19, pudiendo ser responsables de algunas complicaciones como la trombosis mediada por anticuerpos antifosfolípido (36).
- Puede mejorar las propiedades antiinflamatorias de estas células, considerando que la respuesta inflamatoria juega un papel importante en esta enfermedad (36).
- Efectos en los linfocitos T y B, sugieren que el plasma convaleciente podría modular el equilibrio y la sobrevivencia de diferentes poblaciones de linfocitos T, también sugieren efectos a nivel de los linfocitos B (36).

- Podría evitar la migración de las células inmunes hacia el tejido pulmonar, evitando así las complicaciones (36).

Se han reportado varios estudios como al inicio de la pandemia se reportaron una serie de diez pacientes con COVID-19 con criterios de enfermedad grave tratados con plasma convaleciente en Wuhan, China. Siete de ellos tenían prueba positiva para SARS-CoV-2 antes de la transfusión. Los donantes seleccionados se encontraban afebriles por más de 3 días, sin ningún síntoma respiratorio, además de tener 2 pruebas negativas para SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con intervalo de 1 día (37). Los pacientes recibieron una transfusión de 200 ml de PC inactivado con actividad de neutralización. El tratamiento resultó en mejoría de varios parámetros clínico-laboratoriales: los síntomas mejoraron entre 1 a 3 días; hubo remisión de la linfopenia; reducción de los niveles de marcadores inflamatorios; mejoría de la función hepática y remisión de las lesiones pulmonares en estudios de imagen. Además, en cinco pacientes se observó un aumento de los títulos de anticuerpos neutralizantes y en los siete pacientes con prueba positiva previa para SARS-CoV-2 se observó la negativización (37).

*Tabla 7. Criterios para selección del donante de plasma convaleciente en tratamiento COVID-19. (37). Traducido por DeepL.*

Criterios para la selección del donante de plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19
1. Paciente con diagnóstico establecido que llegó a superar la enfermedad
2. Edad 18 y 65 años y un peso no menor de 50kg.
3. Transcurridos entre 14 a 28 días de superada la enfermedad.
4. No reactividad para infecciones transmitidas por la transfusión, así como para infecciones locales según las normas establecidas.
5. Dos pruebas negativas para SARS-CoV-2 (RT-PCR) con intervalos de 1 día.
6. De preferencia donante varón o mujer pero que no haya tenido embarazos.

Otro estudio en Corea se reportaron dos pacientes con COVID-19 con criterios de gravedad, mayores de 60 años con síndrome de distrés respiratorio agudo. Los pacientes recibieron dos transfusiones de PC (250 ml) cada 12 horas. Ambos pacientes presentaron mejoría significativa de los parámetros clínico-laboratoriales, así como independencia de la ventilación mecánica. La prueba para SARS-CoV-2 fue negativa en ambos pacientes posterior a la transfusión día 20 y 26 (8).

La selección de donantes es el paso fundamental para iniciar un protocolo de tratamiento con PC para COVID-19. Para este efecto se requiere de registros nacionales u hospitalarios y la sensibilización necesaria a la población para promover la donación (36).

Para esta intervención terapéutica, se seleccionaron ensayos controlados aleatorizados sin restricción de edad en pacientes con COVID-19 y se incluyeron ensayos que comparasen esta intervención cabeza a cabeza o con ninguna intervención o placebo, o que proporcionasen evidencia sobre desenlaces críticos, ordenados de acuerdo con su relevancia clínica y gravedad (mortalidad, ventilación mecánica, síntomas de resolución o mejoría clínica y eventos adversos graves) (37).

Se identificaron 10 ensayos clínicos aleatorizados, que incluyeron 11,854 pacientes en los que se comparó el tratamiento con plasma de convaleciente con el tratamiento estándar u otros tratamientos. El estudio resultó que el plasma de convaleciente no reduce la mortalidad en pacientes con COVID-19 y posiblemente no reduzca la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Para algunos desenlaces, la certeza en la evidencia todavía es baja. Existe incertidumbre en el efecto del uso de plasma convaleciente en la ocurrencia de eventos adversos graves (37).

Tabla 8. Resultados de uso de plasma convaleciente (37).

Resultado y nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Explicación
		Riesgo en el grupo control	Riesgo con plasma convaleciente	Diferencia de riesgo		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad evaluado con el máximo tiempo del seguimiento</li> <li>Nº de participantes: 11854 (10 ECA)<sup>8-17</sup></li> </ul>	<b>RR 1,02</b> (0,93 a 1,11)	33% <sup>8</sup>	<b>33,7%</b> (30,7 a 36,6)	<b>0,7% más</b> (2,3 menos a 3,6 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento con plasma de convaleciente no tiene impacto en la mortalidad de los pacientes con COVID-19
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ingreso en AVM</li> <li>Nº de participantes: 979 (6 ECA)<sup>8-17</sup></li> </ul>	<b>RR 1,17</b> (0,80 a 1,70)	11,69% <sup>8</sup>	<b>13,6%</b> (9,3 a 19,7)	<b>2% más</b> (2,3 menos a 8,1 más)	⊕⊕○○ BAJA **	El uso de plasma podría aumentar marginalmente el ingreso a AVM
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos graves evaluado con suspensión del tratamiento</li> <li>Nº de participantes: 1065 (5 ECA)<sup>8-12</sup></li> </ul>	<b>RR 1,27</b> (0,72 a 2,24)	5,5% <sup>**</sup>	<b>6,9%</b> (3,9 a 12,2)	<b>1,5% más</b> (1,5 menos a 6,8 más)	⊕⊕○○ BAJA **	El uso de plasma podría generar un aumento marginal en el riesgo de eventos adversos graves
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos graves</li> <li>Nº de participantes: (4 estudios observacionales)<sup>18-21</sup></li> </ul>	<b>Descripción narrativa del desenlace:</b> Eventos adversos: sobrecarga circulatoria relacionada con la transfusión 0,14%; Injuria pulmonar relacionada con la transfusión 0,22%; Reacción alérgica transfusional grave 0,06%			⊕○○○ MUY BAJA		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo de hospitalización evaluado con media de días de seguimiento: 90 días</li> <li>Nº de participantes: 987 (4 ECA)<sup>9-12</sup></li> </ul>		La media del tiempo de hospitalización en el grupo control era de 13 días <sup>**</sup>	La media del tiempo de hospitalización en el grupo intervención era de 14,77 días	<b>DM 1,77 días más</b> (1,73 menos a 5,28 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>85 11f</sup>	El uso de plasma podría no impactar significativamente en el tiempo de hospitalización <sup>***</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo de la ventilación mecánica evaluado con días de seguimiento: media 30 días</li> <li>Nº de participantes: 464 (1 FCA)<sup>12</sup></li> </ul>		<b>Descripción narrativa del desenlace:</b> La duración de ARM fue de 13 días (RIC 4-10) en el grupo SOC, mientras que fue de 9 días (RIC 3-9) en el grupo plasma de convaleciente (p=0,46)			⊕⊕○○ BAJA	

## 6.9 Ivermectina

La ivermectina es un fármaco antiparasitario semisintético de amplio espectro aprobado por la FDA que potencia la neurotransmisión mediada por GABA y se une a los canales de cloruro activados por glutamato en el parásito. Además, refuerza la inmunidad humana porque aumenta la producción de IL-1 y otras citocinas, activa la producción de aniones superóxido y mejora la respuesta de los linfocitos a los mitógenos. En la mayoría de la parasitosis, la ivermectina se usa en dosis de 0,15 mg/kg-0,2 mg/kg de peso corporal, como tableta oral y es bien tolerada (38,39).

Asimismo, ha demostrado potentes efectos antivirales in vitro, contra distintos virus ARN, como el virus del Zika, el virus de la influenza A, el virus de la enfermedad de Newcastle, el virus de Chikungunya, entre otros. La ivermectina bloquea la replicación del VIH inhibiendo la interacción entre la proteína integrasa del VIH-1 y el heterodímero  $\alpha/\beta 1$  de la importina. Sin embargo, su actividad antiviral de amplio espectro depende de la IMP $\alpha/\beta 1$  durante la infección (38,39).

Las guías de tratamiento (National Institutes of Health) NIH, establecen que aún no hay suficiente información, ni datos concretos, para dar un dictamen, si el uso de la ivermectina beneficia a los pacientes con COVID-19, varios estudios que se han hecho no tienen la evidencia suficiente para aprobar la ivermectina como tratamiento del COVID-19, problemas como en estudios previos que el uso de la ivermectina es acompañado de otros medicamentos, el cuadro clínico de los pacientes no estaba bien definido, ni la edad, ni la gravedad, son estudios no completos, limitantes que no dan credibilidad en un 100% que llegue a beneficiar como tratamiento, incluso hay estudios que demuestran que la dosis “antiviral” excede la dosis máxima, lo que al final, puede conllevar a su anulación como su uso preventivo y como tratamiento, por el riesgo beneficio, los pacientes pueden llegar a insuficiencia hepática por dosis de ivermectina muy altas, que resulta en una hepatopatía medicamentosa (40).

Un estudio que se tituló “Ivermectin Versus Placebo for Outpatients With Mild COVID-19” en Lahore, Pakistan con una muestra de 50 pacientes, infectados con covid-19 (moderado), predominio de sexo masculino, un promedio de edad de 40.2 años, 40% diabéticos, 30% fumadores. Se inició tratamiento con hidroxiclороquina, oxigenoterapia, e ivermectina 12mg v.o al séptimo día del inicio de los síntomas, 25 pacientes con tratamiento de ivermectina y 25 que no, en conclusión la ivermectina no mostro una mejoría clínica o laboratorial de los pacientes que estaban con tratamiento, un total de 5 pacientes tratados con ivermectina ingresaron a unidad de cuidados intensivos y 8 de los que no estaban siendo tratados, como vemos hay muchas limitantes que nos impiden llegar a una conclusión certera que la ivermectina funciona como tratamiento del COVID-19 (40).

Un estudio en Cali, Colombia en la universidad de valle habla del efecto de la ivermectina sobre el tiempo hasta la resolución de los síntomas en adultos con COVID-19 leve, con el fin de determinar la efectividad de la ivermectina en el COVID-19, los participantes del estudio se identificaron mediante un muestreo aleatorio simple de la base de datos electrónica del departamento de salud del estado, de pacientes con síntomas, con COVID-19 confirmado por laboratorio, durante el período de estudio. Se inscribieron un total de 476 pacientes adultos con enfermedad leve y síntomas durante 7 días o menos (en casa u

hospitalizados), entre el 15 de julio y el 30 de noviembre del 2020, y con seguimiento hasta el 21 de diciembre del 2020. (41, 42).

Los pacientes aleatoriamente recibieron tratamiento con ivermectina 15mg vía oral cada día por 5 días. Entre 400 pacientes que fueron aleatorizados en la población de análisis primario completaron la prueba, al día 21, 82% en el grupo de ivermectina y el 79% en el grupo de placebo habían resuelto los síntomas, el efecto adverso solicitado común fue dolor de cabeza, informado por 104 pacientes (52%) que recibieron ivermectina y 111 (56%) que recibieron placebo. El evento adverso grave más común la fue falla multiorgánica, ocurriendo en 4 pacientes (2 en cada grupo). (41, 42).

Se concluye al final del estudio que entre los adultos con COVID-19 leve, un curso de 5 días de ivermectina, en comparación con placebo, no mejoró significativamente el tiempo de resolución de síntomas. Los hallazgos no apoyan el uso de ivermectina para el tratamiento de COVID-19 leve, aunque pueden ser necesarios ensayos más grandes para comprender los efectos de la ivermectina en otros resultados clínicamente relevantes. Un estudio reciente realizado en Argentina, Buenos Aires en el hospital de San Martín de Plata, habla sobre la ivermectina como método de prevención, donde resulta que la ivermectina combinada o no con otros medicamentos (azitromicina, hidroxicloroquina, ritonavir, lopinavir) tiene una eficacia en la prevención de los casos severos. Se debe titular una dosis de 200mcg por cada kilogramo de peso, que se aplicara cada día por 3 días y se repetirá a las 8 semanas, y por último a los 4 meses, con el fin de prevenir una enfermedad moderada por covid-19. Hay 2 mecanismos de acción que descritos que se creen que actúan en el covid-19 (41, 42):

- En las células hospedadoras, provoca un desbalance iónico en la nucleocápside del virus o la célula afectada, lo que permite la entrada de OH y causar un daño estructural al virus (42).
- Previene que el virus ataque el sistema inmunológico adquirido e innato, previniendo que utilicen las importinas alfa y beta, para que no pueda llegar al núcleo de la célula y dañar la señalización (42).

## 6.10 Antibioticoterapia

El COVID-19 es una enfermedad vírica, por lo que el uso de antibioticoterapia solo debido a la infección por SARS-CoV-2 no tiene sentido y se asocia con el riesgo de aparición de efectos adversos, el desarrollo de farmacoresistencia y consecuencias por la alteración del microbiota del paciente. Sin embargo, la infección por el SARS-CoV-2, al igual que las infecciones de las vías respiratorias por otros virus, puede preparar el terreno para infecciones bacterianas, aunque no se ha demostrado que esto ocurra con mucha más frecuencia que, por ejemplo, en el caso de la gripe (43, 44).

En un metaanálisis, Lansbury y cols. encontraron infección bacteriana concomitante en aprox. un 7 % de los pacientes hospitalizados por COVID-19 y en un 14 % de los hospitalizados en la UCI, es decir, con menos frecuencia que en el caso de la gripe A(H1N1). También observaron que el factor etiológico bacteriano más común era *M. pneumoniae*, seguido de *P. aeruginosa*, *H. influenzae* y *K. pneumoniae*. Sin embargo, señalaron que los datos sobre la incidencia de infecciones por *M. pneumoniae* probablemente estaban sobreestimados, ya que en la mayoría de los casos se basaban únicamente en diagnósticos serológicos, por lo que se desconoce el número real de infecciones por este patógeno. Un resultado positivo de una prueba serológica puede significar tanto una infección activa como una ya pasada. Por otro lado, los autores asociaron las infecciones por bacilos gramnegativos principalmente con infecciones hospitalarias que ocurren en la UCI, y se desconoce si el SARS-CoV-2 predispone a infecciones por tales patógenos o si están relacionadas con la ventilación mecánica (44, 45).

En el estudio CAPRIC anteriormente aludido, se evidenció que las fluoroquinolonas es el grupo de antimicrobianos mayoritariamente prescrito en atención primaria en los pacientes con NAC (58,7%) seguido de los antibióticos betalactámicos (31,4%). En un 5,0% de los casos la pauta es una combinación, siendo la de un betalactámico y un macrólido la más habitual seguida de un betalactámico y una quinolona. En un 4,8%, el antibiótico utilizado es una cefalosporina. Según los autores del estudio CAPRIC, estos resultados evidencian un buen seguimiento de las guías actuales, aunque se alejan de ellas



en la duración del tratamiento ya que se acercan a un tiempo medio de 10 días (44).

Asimismo, en un estudio en el que participaron dos centros españoles y en el que se analizaron 260 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con hospitalización a domicilio, la elección del antibiótico fue adecuada a las guías de práctica clínica en el 85,8% de los casos. El antibiótico más habitual fue la ceftriaxona en monoterapia (35%), levofloxacino en monoterapia (19,2%) y ceftriaxona más azitromicina, claritromicina o levofloxacino (21,9%). En el 15% de los pacientes se inició tratamiento con un carbapenem o con piperacilina-tazobactam. Excluyendo los pacientes que fallecieron (9,1%) o que presentaron complicaciones durante el ingreso o aislamiento de *P. aeruginosa* o SARM (10%), la duración del tratamiento fue inferior a los diez días (46).

En un estudio realizado en Holanda, un 89% de los pacientes con exacerbaciones recurrentes tenía tratamiento antimicrobiano. Las pautas más empleadas incluyeron doxiciclina (39%), amoxicilina-clavulánico (20%), azitromicina (14%) o amoxicilina (10%). En España, las diferentes recomendaciones estratifican la elección del antimicrobiano en función de la gravedad y los microorganismos esperados. En todos los casos, amoxicilina, sola o en asociación con ácido clavulánico, es la recomendación que aparece como primera elección, siendo cefditoreno, cefalosporina oral de tercera generación, y las quinolonas, tratamientos alternativos. Es de resaltar que las guías actuales aún no recogen las alertas emitidas por las agencias reguladoras (FDA y EMA) sobre el riesgo beneficio del tratamiento con las fluoroquinolonas. Asimismo, azitromicina no ocupa un lugar preferente y su uso se ajusta más a su valor inmunomodulador a largo plazo que a su efecto antimicrobiano (47, 48).

En el caso de la infección bronquial crónica se recomienda tratamiento con antibioterapia inhalada en caso de aislarse *P. aeruginosa*. Desde un punto de vista microbiológico, tanto en el tratamiento antimicrobiano empírico como el dirigido en la infección respiratoria se fundamenta en el perfil de sensibilidad de los microorganismos aislados y los posibles mecanismos de resistencia que puedan presentar. Estos últimos pueden variar en diferentes áreas geográficas según los perfiles de prescripción y los programas de vacunación. Los antibióticos betalactámicos, las fluoroquinolonas y los macrólidos son los

antimicrobianos más empleados en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la neumonía adquirida en la comunidad. En su prescripción se deben tener en cuenta aspectos como la actividad intrínseca, el efecto bactericida y su capacidad para evitar el desarrollo de resistencias (49).

Tabla 9. Antibioticoterapia y sus efectos en microorganismos (50).

	$\beta$ -lactámicos	Macrólidos	Fluoroquinolonas
<i>S. pneumoniae</i>	Disminución de la resistencia a penicilina Posible repunte de la resistencia en aislados de pediatría Diferencias en las tasas de resistencia en distintas áreas geográficas Cambio de serotipos por vacunación	Disminución de la resistencia a macrólidos en paralelo a la de penicilina Dispersión de cepas con mecanismos duales [mecanismos de expulsión ( <i>mef</i> ) y de metilación ( <i>erm</i> )]	Bajo porcentaje de resistencia Coste asociado de la resistencia (menor fitness) Corresistencia a penicilina y eritromicina
<i>H. influenzae</i>	Disminución de cepas betalactamasas positivas Aumento de cepas resistentes a ampicilina betalactamasas negativa por mutaciones en PBPs Emergencia de cepas con mutaciones en PBPs y betalactamasas positivas (resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico)	Emergencia de resistencia a azitromicina por mutaciones ribosomales (resistencia intrínseca al resto de los macrólidos)	Bajo porcentaje de resistencia (mayor presencia en infección bronquial crónica)
<i>M. catarrhalis</i>	Producción casi universal de betalactamasas	Resistencia variable debido por mutaciones ribosomales	Bajo porcentaje de resistencia (mayor presencia en infección bronquial crónica)
<i>M. pneumoniae</i>	Resistencia intrínseca a betalactámicos por ausencia de pared celular (ausencia de PBPs)	Dispersión de aislados resistentes con mutaciones ribosomales en determinadas áreas geográficas con emergencia otras áreas	Ausencia de resistencia <i>in vivo</i> (mutantes <i>in vitro</i> )
<i>P. aeruginosa</i>	Hiperproducción de AmpC, hiperexpresión de bombas de eflujo, alteraciones de porinas, adquisición de carbapenemasas	Resistencia intrínseca	Mutaciones en topoisomerasa, enzimas modificantes (fosforilasas), hiperexpresión de bombas de eflujo

### 6.11 Antivirales

El remdesivir es un antiviral análogo de nucleótido que retrasa la replicación del ARN viral. Fue desarrollado para tratar las infecciones por el virus del Ébola y de Marburg y ha mostrado actividad frente a otros virus con ARN monocatenario, como los coronavirus. En España, desde el 20 de mayo está abierto el acceso a remdesivir como uso compasivo para el tratamiento de pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 y enfermedad grave (51).

El 3 de julio, la Comisión Europea autorizó de forma condicional el remdesivir para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes  $\geq 12$  años y de al menos 40 kg que presenten neumonía y que requieran oxígeno suplementario de bajo flujo. Posteriormente, el Ministerio de Sanidad recomendó priorizar el uso de remdesivir para tratamientos con una duración máxima de 5 días, en pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19 según los criterios establecidos que se presentaran a continuación (52).

Tabla 10. Remdesivir y su efecto en COVID-19.

Fármaco* (H)	Posología	Consentimiento	Comentarios
Remdesivir	Dosis de carga de 200 mg i.v. el primer día, seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/día i.v. a partir del día 2 Duración recomendada de 5 días	Medicamento autorizado en Europa, pendiente de precio y financiación. Requiere consentimiento informado. Acceso vía MSE o por ensayo clínico	Para su administración deben cumplir todos los criterios siguientes <sup>12</sup> : 1 Infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR que lleven un máximo de 7 días de síntomas 2 Necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo (gafas nasales o mascarilla simple) 3 Enfermedad definida con un mínimo de dos de los siguientes criterios: • Frecuencia respiratoria $\geq 24$ rpm • $SpO_2 \leq 94\%$ en aire ambiente – Cociente presión arterial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ) $< 300$ mmHg Los criterios de exclusión propuestos por la AEMPS son <sup>12</sup> : FG $< 30$ ml/min, hemodiálisis, diálisis peritoneal; ALT/AST $\geq 5$ veces el LSN; ventilación de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva o ECMO; dos ionotrópicos para mantener tensión arterial; fallo multiorgánico; embarazadas y lactantes <sup>7</sup>

En un artículo publicado por la NCBI, publicado el 11 de enero del 2021 se habla sobre la eficacia que tiene el remdesivir en pacientes más que todo con una enfermedad moderada. Se analizó varios estudios publicados en Japón y Estados Unidos, con una muestra total aproximadamente de 79 pacientes, los cuales se sometieron a un tratamiento temprano, desde el día 1 hasta el día 10 del inicio de los síntomas, dando a resultado de una disminución de la estancia intrahospitalaria, complicaciones y disminución de los marcadores laboratoriales. Como resultado del tratamiento temprano con remdesivir, a la vez se aplicó el tratamiento a pacientes con una infección por SARS-COVID 2 grave, el cual el resultado no fue beneficioso, ya que los marcadores inflamatorios no disminuyeron, y algunos pacientes fallecieron. En conclusión, el tratamiento temprano con remdesivir mostro resultados favorables y también como método preventivo de complicaciones futuras de la enfermedad. La carga viral de los pacientes en tratamiento temprano bajo considerablemente, mientras que los pacientes en estado grave no se mostraron favorable el resultado (53).

El lopinavir-ritonavir son inhibidores de las proteasas para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Se postuló que podía tener actividad sobre las proteasas de los coronavirus y capacidad para inhibir la replicación viral. Inicialmente, la indicación del tratamiento para el SARS-CoV-2 se basó en la extrapolación de datos in vitro y su plausibilidad mecanística (54).

Aunque tiene actividad in vitro contra el SARS-CoV-2, lopinavir-ritonavir se une en gran medida a proteínas y no parece alcanzar niveles plasmáticos cercanos a la concentración efectiva media (55).

No han logrado demostrar la eficacia en varios ensayos clínicos, y las ramas de tratamiento con lopinavir/ritonavir de los ensayos clínicos SOLIDARITY y RECOVERY se han detenido por falta de beneficio en la mortalidad en pacientes hospitalizados. Dada la falta de evidencia de eficacia y su perfil de seguridad, actualmente no se recomienda la utilización de lopinavir/ritonavir en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 (56,57).

## 6.12 Tratamiento en Enfermedades crónicas no transmisibles

### 6.12.1 COVID-19 en diabéticos

Hay 5 patologías que están asociadas a mayor progresión o deterioro del COVID-19: enfermedad cardíaca, diabetes, hipertensión arterial, neuropatías y enfermedad oncológica. Se elaboraron una serie de guías hondureñas estudiando cada patología y su relación y manejo adecuado en pacientes con COVID-19 sin descuidar su enfermedad de base. (25).

Las personas con diabetes están predispuestas a contraer infecciones, especialmente influenza y neumonía, es importante reducir este riesgo con un buen control glucémico (25).

El manejo propio de la enfermedad del COVID-19, no debe modificarse el manejo, solo adaptarlo de acuerdo con las necesidades y complicaciones que desarrolle el paciente de acuerdo a la diabetes mellitus y sus demás enfermedades de base (25).

### 6.12.2 COVID-19 en Nefrópatas

Otras guías hondureñas hablaban que desde el punto de vista nefrológico existen 3 escenarios: pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadio 5 (ERC-5) en terapia de reemplazo renal crónica, pacientes que desarrollan injuria renal aguda (IRA) y potenciales donantes. Estos pacientes deben recibir vacuna para gripe estacional (influenza) para disminuir circulación de otros virus respiratorios graves y que pueden confundir diagnóstico (26).

En caso de que un paciente presente síntomas se debe evaluar clínicamente si presenta marcadores de mal pronóstico (disnea, taquipnea, taquicardia) o aplicar scores de gravedad como QUICK SOFA. Si un paciente está diagnosticado o sospechoso de COVID-19 debe dializarse por aparte. Se deben contar con áreas hospitalarias exclusivas para asistir a pacientes infectados que cuenten con capacidad de administrar diálisis tanto a nivel de cuidados moderados como en cuidados intensivos. No hay evidencia de superioridad de una modalidad de diálisis sobre otra (26).

Hidroxiclороquina dosis de ajuste en pacientes renales: TFG entre 50-80 mL/min misma dosis, TFG 10-50 mL/min reducir dosis <50%, TFG <10 mL/min evitar medicamento. (26).

Cloroquina dosis de ajuste en pacientes renales: TFG entre 50-80 mL/min misma dosis, TFG 10-50 mL/min reducir dosis <50%, TFG <10 mL/min evitar medicamento. Azitromicina no ajuste de dosis, si TFG <10 mL/min precaución (26).

### 6.12.3 Infecciones y COVID-19

Otras guías hondureñas hablaban desde el punto de la infectología. En caso de contraer infección por COVID-19 sin signos de gravedad la persona no debe automedicarse, el uso de antibióticos y otros medicamentos debe ser indicado por personal médico, es importante tener una nutrición balanceada con abundantes vegetales y frutas frescas, tomar líquidos abundantes, en caso de necesitar analgésico usar acetaminofén o paracetamol (27).

- Neumonía leve: paciente con neumonía, sin signos de gravedad. S<sub>O2</sub> aire ambiente >90% CURB65 menor o igual a 1.
- Neumonía grave: fallo de 1 o más órganos o S<sub>O2</sub> aire ambiente <90% o frecuencia respiratoria mayor o igual a 30.
- Distrés respiratorio: hallazgos clínicos, radiográficos infiltrados bilaterales + déficit de oxigenación. Puede ser leve con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 200-300, moderado con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 100-200, o grave con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor o igual 100 mmHg.
- Índice CURB-65: Confusión aguda, urea >19 mg/dl, Frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 por minuto, presión sistólica menor o igual

90 mmHg, o diastólica menor o igual 60 mmHg, y edad mayor o igual a 65. Cada ítem puntúa 1. Se recomienda ingreso hospitalario si la puntuación total es mayor o igual a 1 (27).

Pacientes con insuficiencia respiratoria debe iniciarse oxigenoterapia suplementaria con mascarilla. De ser necesario se recomienda administrar broncodilatadores en cartucho presurizado (inhaladores) y no broncodilatadores en aerosol. No administrar fluidoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria cuando no existe evidencia de shock ya que puede empeorar la oxigenación. No administrar de forma rutinaria esteroides sistémicos para tratamiento de neumonía viral a no ser que estén indicados por alguna otra razón (EPOC). Si se sospecha sobreinfección bacteriana se recomienda iniciar antibioticoterapia de forma precoz (27).

En pacientes con sintomatología moderada se recomienda ante la presencia de cualquier infiltrado iniciar azitromicina 500 mg VO cada día por 5 días + hidroxiquina 400 mg VO cada 12 horas el primer día y luego 200 mg VO cada 12 horas hasta completar 10 días (27).

En pacientes con sintomatología grave o en UCI ante la presencia de cualquier infiltrado se sugiere azitromicina 500 mg VO o IV cada día por 5 días + ceftriaxona 2 gramos IV cada día + hidroxiquina 400 mg VO cada 12 horas el primer día y luego 200 mg VO cada 12 horas hasta completar 10 días (27).

Ante la sospecha de neumonía bacteriana se debe iniciar antibiótico lo antes posible. De forma ambulatoria se administra Amoxicilina + Acido clavulánico 500/125 mg 1 tableta VO cada 8 horas por 10 días (si es 875/125 mg administrar 1 tableta VO cada 12 horas). Otra opción es levofloxacina 500 mg VO cada día por 10 días o moxifloxacino 400 mg VO cada día por 10 días. Si el paciente está hospitalizado se recomienda ceftriaxona por 10 días + levofloxacina 500 mg IV cada día por 10 días o moxifloxacino 400 mg IV cada día por 10 días (27).

#### 6.12.4 Enfermedad Tiroidea y COVID-19

Otras guías hondureñas hablaban sobre pacientes con enfermedad tiroidea que sean diagnosticados con COVID-19. El tratamiento de su padecimiento tiroideo dependerá de la gravedad del paciente. Se recomienda tomar su tratamiento para enfermedad tiroidea a la dosis indicada.

No se ha encontrado evidencia de posibles interacciones medicamentosas entre los principales tratamientos propuestos para COVID-19 (antivirales, hidroxiclороquina) y drogas antitiroideas (28).

## VII. Telemedicina y COVID-19

Una revisión bibliográfica realizada en España hace énfasis en una nueva opción para mejorar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de pacientes con COVID-19 mediante telemedicina, comenta sus posibles usos, y beneficios, entre ellos reducción de costos (32).

A medida progresa rápidamente el COVID-19 es importante buscar nuevas estrategias para reducir, mitigar y concientizar a la población. Así mismo, dispositivos que midan la presión arterial, nivel de oxigenación y frecuencia respiratoria para posteriormente reportarlo a un equipo de salud, la búsqueda de síntomas en base a preguntas específicas, sensores tales como GPS que permitan usuarios evitar lugares potencialmente peligrosos (personas en cuarentena y así evitar cadenas de propagación) (32).

Al ofrecer consultas vía teléfono es posible reducir el tiempo para llegar a un diagnóstico, permite seguimiento continuo del paciente, reduce el riesgo de infecciones intrahospitalarias entre médicos y entre médico-paciente, se ahorran costos de materiales hospitalarios tales como guantes o gel desinfectante, así como equipo de protección personal, entre otros (32).

Es importante entrenar al profesional en salud sobre el tratamiento de infección por coronavirus para mantenerlos al día y así puedan brindar una atención individualizada dependiendo de la situación de salud de estos. En Estados Unidos se ha implementado la telemedicina sin costos adicionales. En España, las autoridades que se encargan de brindar salud pública utilizan llamadas para monitorear los síntomas de los pacientes, y en caso de que se encuentren con deterioro clínico se deben admitir directamente en el hospital. Así mismo cuentan con material electrónico que lleva el récord de sus reportes médicos, exámenes laboratoriales, radiológicos y otros exámenes complementarios (32).

## VIII. Conclusiones

- De los artículos estudiados, se resalta los siguientes tratamientos por su efectividad en su uso para la enfermedad por COVID-19.
  - Los corticosteroides probablemente reducen el riesgo de muerte y ventilación y probablemente aumente los días sin ventilador. La evidencia para los corticosteroides proviene principalmente de pacientes hipóxicos y admitido en el hospital. Se recomienda el uso cuidadoso de dosis bajas a moderadas de corticosteroides como un ciclo corto y no en la etapa inicial de la enfermedad.
  - Remdesivir por los estudios mostrados se logró establecer como un tratamiento fundamental en la etapa temprana del covid-19, ya que su estudio mostro un efecto positivo con los pacientes tratados en la etapa temprana de la enfermedad, sobre todo en pacientes estables.
  - Nueva evidencia sugiere que la colchicina puede reducir la mortalidad y ventilación mecánica en pacientes ambulatorios con enfermedad no grave.
  - En caso de utilizar anticoagulantes, deben ser dosis profilácticas siempre y cuando no existan patologías que indiquen su uso terapéutico.
  - La dexametasona es el esteroide que se sigue utilizando ya que ha demostrado disminución de la mortalidad en 1/3 de los pacientes estudiados.
  - La oxigenoterapia forma parte del manejo, sin embargo, es de vital importancia utilizarla al ser necesario cuando la SaO<sub>2</sub> es menor o igual a 90%.
  - El plasma convaleciente ha demostrado efectos beneficiosos clínico-laboratoriales en varios estudios, sin embargo, en otros no mostro disminución de la mortalidad.
  - Varias intervenciones no parecen tener un impacto importante en cualquier resultado importante para el paciente, incluidos los IECA, azitromicina, hidroxiclороquina, ivermectina, lopinavir, ritonavir.



- El uso de antibióticos se debe restringir al momento en que se encuentren datos propios de infección bacteriana.
- El uso de la ivermectina a dosis bases, como tratamiento del covid-19, se establece un posible mecanismo de acción, aumentando la inmunidad al aumentar IL-1, sin embargo, no ha mostrado mejoría en pacientes y al hablar de riesgo-beneficio, puede provocar hepatopatía medicamentosa.
- Cada fármaco posee un mecanismo de acción diferente, el cual se debe tomar en cuenta a la hora de atender pacientes para brindarle la mejor atención dependiendo del estadio de enfermedad que se encuentre.
- No existe un medicamento en específico para tratar pacientes infectados con COVID-19, se debe tomar en cuenta el estadio de enfermedad, tomar en cuenta si presenta o puede presentar una complicación, el riesgo-beneficio del fármaco aplicado en el paciente.
- Cada fármaco posee tanto beneficios como riesgo de provocar efectos adversos por lo tanto es imprescindible que al momento de utilizar un fármaco específico el beneficio sobrepase los riesgos.
- La telemedicina es una herramienta muy valiosa que puede ser de mucha utilidad para el seguimiento de pacientes estables sin presencia de complicaciones por COVID-19.

## IX. Recomendaciones

- Analizar los estudios internacionales más recientes para conocer los últimos hallazgos sobre el tratamiento apropiado para la enfermedad COVID-19 y adaptarlo a nuestra práctica clínica.
- Socializar los datos de este tipo de revisiones sistemáticas para actualizar a los médicos hondureños sobre el manejo recomendado para el paciente COVID-19 actualizado.
- Continuar educando a la población sobre la importancia de utilizar la mascarilla, higiene de manos, la distancia social y evitar las conglomeraciones de personas, ya que la pandemia y la mortalidad por COVID-19 solo disminuirá si toda la población colabora.
- Determinar el estadio del paciente en el triage para brindar un tratamiento oportuno, e identificar las patologías de base.

## X. Bibliografía

1. Tsantes, Argirios E. MDa; Frantzeskaki, Frantzeska MDb; Tsantes, Andreas G. MDa; Rapti, Evdoxia PhDa; Rizos, Michalis MDb; Kokoris, Styliani I. MDa; Paramythiotou, Elizabeth MDb; Katsadiotis, Georgios MDa; Karali, Vassiliki MDc; Flevari, Aikaterini MDb; Chrysanthopoulou, Evangelia MDb; Maratou, Eirini PhDd; Kyriakou, Elias MDa; Gialeraki, Argyri PhDa; Bonovas, Stefanos MDe,f; Dimopoulos, George MDb; Tsangaris, Iraklis MDb; Armaganidis, Apostolos MD. (2020). The haemostatic profile in critically ill COVID-19 patients receiving therapeutic anticoagulant therapy. Noviembre, 2020., de Medicine Sitio web: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/11200/The\\_haemostatic\\_profile\\_in\\_critically\\_ill\\_COVID\\_19.96.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/11200/The_haemostatic_profile_in_critically_ill_COVID_19.96.aspx)
2. Prof Renato D Lopes, MD Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva, MD Remo H M Furtado, MD Ariane Vieira Scarlatelli Macedo, MD Bruna Bronhara, PhD Lucas Petri Damiani, MS et al. . (2021). Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. 4 de Junio, 2021, de THE LANCET Sitio web: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01203-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01203-4/fulltext)
3. Bassam Atallah, Saad I Mallah, Wael AlMahmeed. (2020). Anticoagulation in COVID-19. Julio, 2020, de NCBI Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197600/>
4. Wolfgang Miesbach, Michael Makris, MD. (2020). COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation.

- Julio, 2020, de NCBI Sitio web:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370334/>
5. Rajan S Pooni . (2020). Research in brief: Coagulopathy in COVID-19: Determining and managing thrombotic risk in COVID-19 infection. Julio, 2020, de NCBI Sitio web:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385779/>
  6. Syed Imran Ahmed, M ClinPharM, Shahzad Khan. (2020). Coagulopathy and Plausible Benefits of Anticoagulation Among COVID-19 Patients. Junio, 2020, de NCBI Sitio web:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320667/>
  7. Helena Sivaloganathan, Eleni E Ladikou, Timothy Chevassut. (2020). COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents. 25, Junio, 2020, de British Journal of Haematology
  8. Cuker, A. Tseng, E. Nieuwlaat, R. Angchaisuksiri, P. Blair, C. Dane, K. Davila, J. DeSancho, M. Diuguid, D. Griffin, D. Kahn, S. Klok, F. Lee, A. Neumann, I. Pai, A. Pai, M. Righini, M. Sanfilippo, K. Siegal, D. Skara, M. Touri, K. Aki, E. (2021, 9 febrero). American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. Pubmed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33560401/>
  9. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med 26, 1017–1032 (2020). <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3#citeas>
  10. R. G. Tieleman, corresponding author F. A. Klok, E. Belfroid, J. Hoogervorst-Schilp, I. Schalkers, C. W. Jansen, H. J. Siebelink. (2021). Effect of anticoagulant therapy in COVID-19 patients. 29 Mayo, 2021, de National Center for Biotechnology Information NCBI Sitio web:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8050812/>
  11. Vivas, D. Roldán, V. Esteve-Pastor, M.A. Roldán, I. TelloMontoliu, A. Ruiz-Nodas, J.M. Sales, J.C. Gámez, J.M. Consuegra, L. Ferreiro, J. Marín, F. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. 2020. Revista Española de Cardiología. <https://www.revespcardiol.org/es->

[recomendaciones-sobre-el-tratamiento-antitrombotico-articulo-S0300893220302062?referer=buscador](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30300893220302062/?referer=buscador)

12. Isabel Lasherasa, Javier Santabárbara. (2020). Uso de antipalúdicos en el tratamiento del COVID-19: ¿una ventana de oportunidad?. Julio, 2020, de NCBI Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7174146/>
13. Recovery Trial. (2020, December 31). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. NEJM. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022926](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022926) <sup>13</sup>
14. Margo A. Halm. (2020). COVID-19 and Antimalarial Drugs: Harms Outweigh Benefits. 2020, de American Journal of Critical Care Sitio web: <https://aacnjournals.org/ajconline/article/29/6/489/31146/COVID-19-and-Antimalarial-Drugs-Harms-Outweigh> <sup>14</sup>
15. Neraj Sinha, Galit Balayla. (2020). Hydroxychloroquine and COVID-19. 2020, de BMJ Journals Sitio web: <https://pmj.bmj.com/content/96/1139/550.info> <sup>15</sup>
16. White, C. M. (2020, October 22). Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review: Annals of Internal Medicine: Vol 173, No 4. [www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2496](http://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2496) <sup>16</sup>
17. Alexandre B. Cavalcanti, M.D., Ph.D., Fernando G. Zampieri, M.D., Ph.D., Regis G. Rosa, M.D., Ph.D., Luciano C.P. Azevedo, M.D., Ph.D., Viviane C. Veiga, M.D., Ph.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., Lucas P. Damiani, M.Sc., Aline Marcadenti, Ph.D., Letícia Kawano-Dourado, M.D., Ph.D., Thiago Lisboa, M.D., Ph.D., Debora L. M. Junqueira, M.D., Pedro G.M. de Barros e Silva, M.D.. (2020). Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. Noviembre 19, 2020, de The New England Journal of Medicine Sitio web: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014> <sup>17</sup>
18. Grupo de colaboracion Recovery. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. 25, Febrero, 2021, de The New England Journal of Medicine Sitio web: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436>

19. Pierre-François Dequin, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>; Nicholas Heming, MD, PhD<sup>4,5</sup>; Ferhat Meziani, MD, PhD<sup>6,7</sup>; et al. (2020). Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19. Septiembre, 2020, de JAMA Network Sitio web: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770276?resultClick=1>
20. A. M. Berton, N. Prencipe, R. Giordano, E. Ghigo. (2020). Systemic steroids in patients with COVID-19: pros and contras, an endocrinological point of view. Junio, 2020, de NCBI Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7279635/>
21. J.L. Callejas Rubio, I. Aomar Millanb, M. Moreno-Higuerasb, L. Martín Ripollc, E. Yuste Osoriod, R. Ríos-Fernández. (2021). Precaución con el uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 en sus fases iniciales. 25 marzo, 2021, de Revista Clinica Española Sitio web: <https://revclinesp.es/es-precaucion-con-el-uso-dexametasona-avance-S0014256521000746>
22. Seitaro Fujishima. (2020). COVID-19: Stay Cool toward Corticosteroids. 2020, de National Library of Medicine Sitio web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475851/>
23. John A. Jarcho, M.D., Julie R. Ingelfinger, M.D., Mary Beth Hamel, M.D., M.P.H., Ralph B. D'Agostino, Sr., Ph.D., and David P. Harrington, Ph.D.. (2020). Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Covid-19. Junio, 2020, de The New England Journal of Medicine Sitio web: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2012924>
24. M. Choi, E.A. Aiello, I.L. Ennis, M.C. Villa-Abrille. (2020). [The RAAS and SARS-CoV-2: A riddle to solve]. 27, Mayo, 2020, de National Center for Biotechnology Information Sitio web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527699/>
25. Flores, A. C. (2020, March 25). Diabetes y COVID-19. Plataforma todos contra COVID. [http://www.desastres.hn/COVID-19/covid19guiasprovisionalesresumidasyextendidas/Diabetes\\_COVID19\\_VersionExtendida\\_25032020.pdf](http://www.desastres.hn/COVID-19/covid19guiasprovisionalesresumidasyextendidas/Diabetes_COVID19_VersionExtendida_25032020.pdf)
26. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe (STALYC) Asociación Panamericana de Infectología (API) Sociedad Hondureña de

- Nefrología (2020, March 26). Recomendaciones para el manejo de pacientes portadores de enfermedad renal frente a la epidemia de coronavirus (COVID-19). Plataforma Todos contra COVID. [http://www.desastres.hn/COVID-19/covid19guiasprovisionalesresumidasyextendidas/Nefrologia\\_COVID19\\_VersionExtendida\\_26032020.pdf](http://www.desastres.hn/COVID-19/covid19guiasprovisionalesresumidasyextendidas/Nefrologia_COVID19_VersionExtendida_26032020.pdf)
27. Alger, J. Alvarado, T. Gómez, O. Javier, C.A. Lagos, L.L. Lanza, M. López, G. Luque, M.T. Moncada, W. Muñoz, F. Padgett, D. Palou, E.Y. Rivera, S. Sierra, M. Solorzano, N. Soto, J. Varela, D. Zambrano, L. (2020, April 1). GUAS CLINICAS PROVISIONALES PARA LA DETECCION Y MANEJO DEL PACIENTE CON COVID-19 EN HONDURAS. Plataforma Todos contra COVID. [http://www.desastres.hn/COVID-19/covid19guiasprovisionalesresumidasyextendidas/Infectologia\\_COVID19\\_VersionExtendida\\_01042020.pdf](http://www.desastres.hn/COVID-19/covid19guiasprovisionalesresumidasyextendidas/Infectologia_COVID19_VersionExtendida_01042020.pdf)
28. (2020, March 30). GUA PROVISIONAL PARA LA ATENCION EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA EN PACIENTES CON COVID-19 (ENFERMEDAD POR SARS-COV-2). Plataforma Todos contra COVID. <http://www.desastres.hn/COVID-19/covid19guiasprovisionalesresumidasyextendidas/Manejo.de.Enfermedad.Tiroidea.en.pacientes.con.COVID-19.pdf>
29. Chen, P. (2021, January 21). REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. NEJM. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035002](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035002)
30. (n.d.). RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalized with COVID-19 RECOVERY Trial. [www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19](http://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19)
31. Crespo, J. Iglesias-García, J. Hinojosa del Val, J. García García, F. Gil de Miguel, A. Fernández Carrillo, C. Ampuero, J. Pérez-Cuadrado Martínez, E. (2020). COVID-19 y aparato digestivo: protección y manejo en la pandemia por SARS-CoV-2. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 112(5), 389-396. <https://www.reed.es/ArticuloFicha.aspx?id=5056&hst=0&idR=84&tp=1&AspxAutoDetectCookieSupport=1>

32. Vidal-Alaball, J. Acosta-Roja, R. Pastor Hernández, N. Sanchez Luque, U. Morrison, D. Narejos Pérez, S. Perez-Llano, J. Salvador Vérges, A. López Seguí, F. (2020, 17 abril). *El Sevier- Atención Primaria*. El Sevier. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656720301268?via%3Dihub>
33. Avedano, C., 2020. Oxígeno-terapia en pacientes adultos positivos para COVID -19. [online] Distribuna.com. Available at: <[https://distribuna.com/wp-content/uploads/2020/05/Cap2\\_Oxigenoterapia-en-pacientes\\_13-V-2020.pdf](https://distribuna.com/wp-content/uploads/2020/05/Cap2_Oxigenoterapia-en-pacientes_13-V-2020.pdf)> [Accessed 06 June 2021].
34. Liu, X., Lui, H., Lang, Q., Zheng, X., Duan, J. and Zeng, F., 2021. Early prone positioning therapy for patients with mild COVID-19 disease. [online] ELSEVIER. Available at: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2387020621001339?token=D F2EB80C147463ACC25F91F10E1EB02FD6A7AB0486213EB3133E56F 4F497D835C661E4A7DCE9183C12C9F9446BE76155&originRegion=us-east-1&originCreation=20210614151749>> [Accessed 03 June 2021].
35. Romer Villca Javier, Juan Sejas Oliver, Nadia Sandra Orozco Vargas, Juan Armando Talavera Soto, Jhossmar Cristians Auza-Santiváñez, Fernando Edgar Eduardo Duran, Marisol Márquez Leño, Frank Luis Fernández Ortiz, Ingrid Antezana Trigo, Tita Fernández de Jiménez, Luis Alberto Zamudio Rodríguez, Freddy Jorge Rojas Soto. MedOff. 2021. Protocolo Manejo Terapéutico COVID-19. [Accessed 08 June 2021].
36. Nelson M. Nina Garcia<sup>1</sup>, Guiselle Alejandra Cussi Coronel<sup>2</sup> Scielo. 2020. Uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19. [online] Available at: <<http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v43n1/v43n1a13.pdf>> [Accessed 12 June 2021].
37. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci. 2020;117(17):9490-9496.
38. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2020;35(14):e149.



39. Luque Espino, J. and Pareja Cruz, A., 2021. Seguridad y eficacia de ivermectina en tiempos de COVID-19. [online] Scielo. Available at: <[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2021000100009&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2021000100009&script=sci_arttext&tlng=en)> [Accessed 4 June 2021].
40. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [3 May 2021]. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel regularly updates the recommendations in these guidelines as new information on the management of COVID-19 becomes available. The most recent version of the guidelines can be found on the COVID-19 Treatment Guidelines website (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>).
41. Eduardo López-Medina, MD, MSc; Pío López, MD; Isabel C. Hurtado, MD; DianaMDávalos, MD, MPH, DrPH; Oscar Ramirez, MD, MPhil Infomed. 2021. Efecto de la ivermectina sobre el tiempo hasta la resolución de los síntomas en adultos con COVID-19 leve. [online] Available at: <<https://infomed.com.ar/wp-content/uploads/2021/05/ivermectina-JAMA.pdf>> [Accessed 15 June 2021].
42. Hirsch Roberto and Carvalho Hector, Medwinpublishers.com. 2021. Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update. [online] Available at: <<https://medwinpublishers.com/JIDTM/covid-19-and-ivermectin-prevention-and-treatment-update.pdf>> [Accessed 16 June 2021].
43. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S., Co infections in people with COVID 19: a systematic review and meta analysis, *J. Infect.*, 2020; 81: 266–275.
44. MacIntyre C.R., Chughtai A.A., Barnes M. y cols., The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09, *BMC Infect. Dis.*, 2018; <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3548-0>.
45. Rymer W., Wroczyńska A., Jaeschke R., Szczeklik W., Mrukowicz J., Comentario en: Flisiak R., Parczewski M., Horban A., Jaroszewicz J., Kozielowicz D., Pawłowska M., Piekarska A., Simon K., Tomaszewicz K., Zarębska Michaluk D., Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS CoV

- 2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020 roku. Aneks 2 do rekomendacji z 31 marca 2020 roku, Med. Prakt., 2020, 11: 60-69.
46. Molina J, González-Gamarra A, Ginel L, Peláez ME, Juez JL, Artuñedo A, et al. . CAPPRIC Study-Characterization of Community-Acquired Pneumonia in Spanish adults managed in primary care settings. *Microorganisms*. 2021. February 28;9(3):508. doi: 10.3390/microorganisms9030508.
47. Bathoorn E, Groenhof F, Hendrix R, van der Molen T, Sinha B, Kerstjens HA, Friedrich AW, Kocks JW. Real-life data on antibiotic prescription and sputum culture diagnostics in acute exacerbations of COPD in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.
48. De la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Calle Rubio M, Cantón Moreno R, García-Rivero JL, et al. . Documento de consenso del tratamiento de la infección bronquial crónica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2020; 56(10):651-664. doi:10.1016/j.arbres.2020.04.023.
49. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial resistant *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *Am J Ther*. 2017. May;24(3):e361-e369. doi:10.1097/MJT.0000000000000551.
50. Guitor AK, Wright GD. Antimicrobial resistance and respiratory Infections. *Chest*. 2018; 154:1202-1212. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.019.
51. CatSalut. Tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2 (versió 12, 9 des 2020). Disponible en: [https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/\\_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/recull-protocol-pneumonia.pdf](https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/recull-protocol-pneumonia.pdf).
52. AEMPS. La EMA emite recomendación positiva para autorización de comercialización condicional del primer tratamiento para el COVID-19 (MHU, 17/2020). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumanos/2020/NI-MUH-17-2020-Remdesivir.pdf?x57200>.
53. Ministerio de Sanidad. Protocolo farmacoclínico del uso de remdesivir (veklury®) en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en el

- Sistema Nacional de Salud. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200908\\_Protocolo\\_farmacoclinico\\_remdesivir2.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200908_Protocolo_farmacoclinico_remdesivir2.pdf).
54. Simons, A., Theobald, S. and Malin, J., 2021. A comparative analysis of remdesivir and other repurposed antivirals against SARS-CoV-2. [online] NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646058/> [Accessed 17 June 2021].
55. Kim YA, Gandhi RT. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. Hirsch MS, ed Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
56. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>.
57. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>.

## XI. Anexos

No	Fecha	Autor y año	Propósito	Muestra	Intervención	Resultados	Hallazgos
1	Enero 2020	R Welliver, et al	Investigar la eficacia del oseltamivir en la prevención de la propagación de la COVID19	Trescientos setenta y siete CI, 163 (43%) de los cuales tenían infección por influenza confirmada por laboratorio, y 955 contactos domésticos (edad $\geq$ 12 años) de todos los CI (415 contactos de CI positivos para influenza).	Los contactos del hogar se asignaron al azar por grupo de hogares para tomar 75 mg de oseltamivir (n = 493) o placebo (n = 462) una vez al día durante 7 días dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas en el CI. Los CI no recibieron tratamiento antivírico.	Influenza clínica en contactos de CI positivos para influenza, confirmada en un laboratorio mediante la detección de excreción del virus en frotis de nariz y garganta o un aumento de 4 veces o más en el título de anticuerpos séricos específicos de influenza entre las muestras de suero basal y convaleciente.	La profilaxis posterior a la exposición con oseltamivir, 75 mg una vez al día durante 7 días, protegió a los contactos cercanos de personas infectadas con influenza contra la enfermedad de la influenza, previno brotes en los hogares y fue bien tolerado.

2	Enero 2020	Seema Jain, et al	<p>Describen las características clínicas de los pacientes que fueron hospitalizados con COVID 19</p>	<p>272 pacientes que fueron hospitalizados durante al menos 24 horas por una enfermedad similar a la influenza y que dieron positivo para el virus H1N1 2009 con el uso de un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real.</p>	Terapia antiviral	<p>Los datos sugieren que el uso de medicamentos antivirales fue beneficioso en pacientes hospitalizados, especialmente cuando dicha terapia se inició temprano.</p>	<p>Durante el período de evaluación, la influenza H1N1 2009 causó una enfermedad grave que requirió hospitalización, incluida la neumonía y la muerte. Casi tres cuartas partes de los pacientes tenían una o más afecciones médicas subyacentes. Se notificaron pocas enfermedades graves entre las personas de 65 años o más. Los pacientes parecían beneficiarse de la terapia antiviral.</p>
---	------------	-------------------	---	---	-------------------	--	--

3	Enero 2020	Ya-Shu Chang, et al	<p>Comparar las características de los pacientes, las características clínicas y los resultados de los pacientes adultos hospitalizados con COVID 19</p>	<p>Pacientes ingresados en el Hospital de Liverpool, Sydney, con influenza confirmada por laboratorio desde el inicio de la fase "PROTEGER" de la respuesta pandémica el 17 de junio hasta el final de nuestro período de estudio el 31 de julio de 2009.</p>	<p>Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)</p>	<p>Los pacientes con influenza pandémica (H1N1) 2009 eran más jóvenes y menos propensos a estar inmunodeprimidos que los pacientes con influenza estacional. Sin embargo, las características clínicas de la influenza pandémica (H1N1) 2009 y la influenza estacional fueron similares.</p>	<p>El curso clínico y los resultados del virus de la influenza pandémica (H1N1) 2009 son comparables a los de la influenza estacional que circula actualmente en Sydney. El elevado número de ingresos hospitalarios refleja una alta incidencia de enfermedades en la comunidad más que una mayor virulencia del nuevo virus de la influenza pandémica.</p>
---	------------	---------------------	--	---	--	--	--

4	Enero 2020	Kevin T Shiley, et al	Comparar las características epidemiológicas y los resultados de COVID 19	Pacientes que recibieron diagnósticos durante el servicio de urgencias y encuentros con pacientes hospitalizados en 2 centros médicos académicos afiliados en Filadelfia, Pensilvania.	Atención estándar para la influenza	No hubo diferencias significativas en la frecuencia de las muertes de los pacientes hospitalizados, el ingreso a la unidad de cuidados intensivos o la duración de la hospitalización entre los grupos.	Aparte del embarazo, hubo pocas diferencias clínicamente importantes entre las infecciones debidas a la influenza estacional y las debidas a la influenza pandémica. La mayor tasa de síntomas de las vías respiratorias inferiores en los casos de pandemia podría servir para diferenciar la influenza pandémica de la influenza estacional.
---	------------	-----------------------	---	--	-------------------------------------	---	--

5	Enero 2020	John Mair-Jenkins, et al	Informar el manejo clínico de la infección por MERS-CoV.	32 estudios de infección por coronavirus del SARS e influenza grave.	Administración de plasma de convalecencia, suero o inmunoglobulina hiperinmune	El meta análisis exploratorio post hoc mostró una reducción estadísticamente significativa en las probabilidades combinadas de mortalidad después del tratamiento, en comparación con placebo o ninguna terapia (razón de probabilidades, 0.25; intervalo de confianza del 95%, .14-.45; I (2) = 0% ).	El plasma convaleciente puede reducir la mortalidad y parece seguro. Esta terapia debe estudiarse en el contexto de un ensayo clínico bien diseñado u otra evaluación formal, incluso para el tratamiento de la infección por coronavirus CoV del síndrome respiratorio de Oriente Medio.
---	------------	--------------------------	--	--	--	--	---



6	Febrero 2020	Kelvin K. W. To, et al	Comparar la progresión clínica; niveles de carga viral, citocinas y quimiocinas; y hallazgos histopatológicos de casos confirmados por laboratorio de diferente gravedad clínica. Se discutieron sus implicaciones sobre la patogenia y el tratamiento.	74 pacientes	La historia y el examen físico, la medición oximétrica, los resultados de las investigaciones hematológicas, bioquímicas, radiológicas y microbiológicas se ingresaron en una base de datos prediseñada.	En los exámenes post mortem se encontraron hemofagocitosis reactiva, fenómenos trombóticos, atrofia linfóide, daño alveolar difuso y disfunción multiorgánica similar a la infección fatal por influenza aviar A H5N1.	El control más lento de la carga viral y la inmunodisregulación en casos graves exige la búsqueda de regímenes antivirales e inmunomoduladores más efectivos para detener la activación excesiva de citocinas que resulta en SDRA y muerte.
---	--------------	------------------------	---	--------------	--	--	---

7	Febrero 2020	Erik Bathorn, et al	Evaluar la adherencia a esta guía en cuanto a prescripción de antibióticos en AECOPD en atención primaria y uso de cultivos de esputo.	1.297 pacientes con EPOC	Antibióticos recetados para AECOPD -10 / + 28 días a partir de la fecha de inicio de los cursos de corticosteroides	Los antibióticos recomendados doxiciclina y amoxicilina representaron el 56% de los antibióticos prescritos en general y el 35% en los ciclos de antibióticos posteriores. Las opciones alternativas no se basaron en los resultados del cultivo porque solo en 67 eventos de AECOPD (2,9%) se tomaron muestras de esputo.	Las pautas relativas a la prescripción de antibióticos se siguen de forma deficiente, sobre todo en las exacerbaciones recurrentes. Se realizaron cultivos de esputo en una pequeña minoría de casos. La realización de diagnósticos de esputo en pacientes con fracaso temprano del tratamiento o una exacerbación repetida cuando se inicia el tratamiento con antibióticos puede racionalizar aún más el tratamiento con antibióticos.
---	--------------	---------------------	--	--------------------------	---	--	---

8	Marzo 2020	Chandini Raina MacIntyre, et al	Estimar la prevalencia de neumonía e infecciones bacterianas secundarias durante la pandemia	Todos los estudios de influenza A (H1N1) pdm09 que informan infecciones bacterianas (cualquier sitio estéril) en casos de influenza A (H1N1) pdm09	Tratamiento estándar	La prevalencia media de coinfección bacteriana fue del 12% en estudios de pacientes hospitalizados que no requirieron UCI (Streptococcus pneumoniae 33%) y del 16% en estudios de pacientes pediátricos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos generales o pediátricos (UCIP) (Streptococcus pneumoniae 16%).	Pocos estudios sobre la pandemia de influenza de 2009 informaron sobre las complicaciones y las pruebas bacterianas. De los estudios que informaron sobre esto, se identificó una infección bacteriana secundaria en casi uno de cada cuatro pacientes, siendo Streptococcus pneumoniae la bacteria más común identificada. Las complicaciones bacterianas se asociaron con resultados graves como la muerte y el ingreso a cuidados intensivos.
---	------------	---------------------------------	--	--	----------------------	--	--

9	Febrero 2020	Wenjie Yang, et al	Describen las características clínicas y las manifestaciones por imágenes de pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 en Wenzhou, Zhejiang, China.	149 RT-PCR confirmaron pacientes positivos	Tratamiento para COVID	Fiebre, tos y expectoración fueron los síntomas más comunes, 14 pacientes tenían disminución de la saturación de oxígeno, 33 tenían leucopenia, 53 tenían linfopenia y 82 tenían proteína C reactiva elevada.	El patrón de imagen de vidrio esmerilado periférico multifocal u opacidad mixta con predominio en la parte inferior del pulmón es altamente sospechoso de COVID-19 en la primera semana de inicio de la enfermedad. No obstante, algunos pacientes pueden presentar un hallazgo torácico normal a pesar de dar positivo por COVID-19.
---	--------------	--------------------	--	--	------------------------	---	---

10	Febrero 2020	Chaolin Huang, et al	<p>Describir las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y radiológicas, el tratamiento y los resultados de los pacientes confirmados con infección por 2019-nCoV, y comparar las características clínicas entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los que no lo están.</p>	<p>59 casos sospechosos con fiebre y tos seca fueron transferidos a un hospital designado a partir del 31 de diciembre de 2019</p>	<p>Antibióticos (por vía oral e intravenosa), oseltamivir, terapia con corticosteroides y soporte de oxígeno</p>	<p>Las complicaciones incluyeron síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión cardíaca aguda e infección secundaria. 13 pacientes ingresaron en una UCI y seis fallecieron. En comparación con los pacientes que no estaban en la UCI, los pacientes en la UCI tenían niveles plasmáticos más altos de IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF<math>\alpha</math>.</p>	<p>La infección 2019-nCoV causó grupos de enfermedades respiratorias graves similares al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo y se asoció con el ingreso en la UCI y la alta mortalidad. Las principales lagunas en nuestro conocimiento sobre el origen, la epidemiología, la duración de la transmisión humana y el espectro clínico de la enfermedad deben ser satisfechas por estudios futuros.</p>
----	--------------	----------------------	---	--	--	---	---

11	Febrero 2020	Xiao-Wei Xu, et al	<p>Estudiar las características clínicas de los pacientes en la provincia de Zhejiang, China, infectados con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo de 2019 (SARS-Cov-2) responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (covid-2019).</p>	<p>62 pacientes ingresados en el hospital con infección por SARS-Cov-2 confirmada por laboratorio. Los datos se recopilaron desde el 10 de enero de 2020 hasta el 26 de enero de 2020.</p>	<p>Tratamiento antiviral con interferón alfa por inhalación, lopinavir y ritonavir, y arbidol, corticosteroide y gammaglobulina durante 3-5 días</p>	<p>Ninguno de los pacientes infectados en la provincia de Zhejiang estuvo nunca expuesto al mercado de mariscos de Huanan, la fuente original del virus; todos los casos estudiados fueron infectados por transmisión de persona a persona. Los síntomas más comunes al inicio de la enfermedad fueron fiebre en 48 pacientes, tos en 50, expectoración en 35, dolor de cabeza en 21, mialgia o fatiga en 32, diarrea en 3 y hemoptisis en 2.</p>	<p>A principios de febrero de 2020, en comparación con los pacientes inicialmente infectados con SARS-Cov-2 en Wuhan, los síntomas de los pacientes en la provincia de Zhejiang son relativamente leves.</p>
----	--------------	--------------------	---	--	--	---	--

12	Marzo 2020	Bin Cao, et al	Evaluar la eficacia y seguridad de lopinavir-ritonavir oral para la infección por SARS-CoV-2	Los pacientes varones y mujeres no embarazadas de 18 años o mayores eran elegibles si tenían una muestra de diagnóstico positiva en RT-PCR, tenían neumonía confirmada por imágenes de tórax y tenían una saturación de oxígeno (Sao2) del 94% o menos mientras estaban respirar aire ambiental o una relación entre la presión parcial de oxígeno (Pao2) y la fracción de oxígeno inspirado (Fio2) (Pao2: Fio2) igual o inferior a 300 mg Hg	Lopinavir-ritonavir (400 mg y 100 mg, por vía oral; proporcionado gratuitamente por la autoridad sanitaria nacional) dos veces al día, más atención estándar, o atención estándar sola, durante 14 días.	El tratamiento con lopinavir-ritonavir no se asoció con una diferencia con la atención estándar en el tiempo hasta la mejoría clínica. La mortalidad a los 28 días fue similar en el grupo de lopinavir-ritonavir y en el grupo de atención estándar.	En pacientes adultos hospitalizados con Covid-19 grave, no se observó ningún beneficio con el tratamiento con lopinavir-ritonavir más allá de la atención estándar. Los ensayos futuros en pacientes con enfermedades graves pueden ayudar a confirmar o excluir la posibilidad de un beneficio del tratamiento.
----	------------	----------------	--	---	--	---	--

13	Marzo 2020	Iek Long Lo, et al	Reportar las características clínicas y microbiológicas de diez pacientes COVID-19 inscritos en el Centro Hospitalar Conde de São Januário (CHCSJ) entre el 21 de enero y el 16 de febrero de 2020	Diez pacientes COVID-19 inscritos en el Centro Hospitalar Conde de São Januário (CHCSJ) entre el 21 de enero y el 16 de febrero de 2020	atención estándar y terapia de oxígeno	Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (80%) y diarrea (80%). En el grupo "Severo", hubo significativamente más pacientes de edad avanzada ( $p = 0.045$ ), niveles más altos de lactato deshidrogenasa ( $p = 0.002$ ) y niveles elevados de proteína C reactiva en comparación con el grupo "Leve a moderado" ( $p < 0.001$ )	Se recomienda la evaluación de la muestra tanto fecal como respiratoria para mejorar la sensibilidad diagnóstica y también para ayudar en la decisión del alta antes de aclarar el papel de la eliminación del ARN viral en las heces.
----	------------	--------------------	--	---	--	--	--



14	Marzo 2020	Dawei Wang, et al	Describir las características epidemiológicas y clínicas de NCIP.	138 pacientes hospitalizados consecutivos con NCIP confirmado en el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan en Wuhan, China, del 1 de enero al 28 de enero de 2020; La fecha final de seguimiento fue el 3 de febrero de 2020.	NCIP documentado	Se sospechó que la transmisión asociada al hospital era el presunto mecanismo de infección para los profesionales sanitarios afectados y los pacientes hospitalizados. Los síntomas comunes incluyeron fiebre, fatiga y tos seca.	En esta serie de casos de un solo centro de 138 pacientes hospitalizados con NCIP confirmado en Wuhan, China, se sospechó una presunta transmisión hospitalaria de 2019-nCoV en el 41% de los pacientes, el 26% de los pacientes recibió atención en la UCI y la mortalidad fue del 4,3%.
15	Marzo 2020	Zhongliang Wang, et al	Explorar las relaciones clínicas con respecto al COVID 19	69 pacientes que fueron hospitalizados en el hospital Union en Wuhan entre el 16 y el 29 de enero de 2020.	Terapia antiviral y antibiótica	Los pacientes del grupo SpO2 <90% eran mayores y mostraban más comorbilidades y niveles plasmáticos más altos de interleucina (IL) 6, IL10, lactato deshidrogenasa y proteína C reactiva. El tratamiento con Arbidol mostró tendencia a mejorar la tasa de descarga y	COVID-19 parece mostrar fiebre frecuente, tos seca y aumento de citocinas inflamatorias, e indujo una tasa de mortalidad del 7,5%. Los pacientes de edad avanzada o aquellos con comorbilidades subyacentes tienen un mayor riesgo de muerte.

						disminuir la tasa de mortalidad.	
--	--	--	--	--	--	----------------------------------	--

16	Marzo 2020	Fei Zhou, et al	Explorar los factores de riesgo de muerte intrahospitalaria de los pacientes y describir el curso clínico de los síntomas, la diseminación viral y los cambios temporales de los hallazgos de laboratorio durante la hospitalización.	Pacientes adultos hospitalizados ( $\geq 18$ años) con COVID-19 confirmado por laboratorio del Hospital Jinyintan y el Hospital Pulmonar de Wuhan (Wuhan, China) que habían sido dados de alta o habían fallecido antes del 31 de enero de 2020	Tratamiento estándar para COVID	La duración media de la diseminación viral fue de 20 · 0 días (IQR 17 · 0-24 · 0) en los supervivientes, pero el SARS-CoV-2 fue detectable hasta la muerte en los no supervivientes. La duración más larga observada de la diseminación viral en los supervivientes fue de 37 días.	Los posibles factores de riesgo de edad avanzada, puntuación SOFA alta y dímero d podrían ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con mal pronóstico en una etapa temprana. La diseminación viral prolongada proporciona el fundamento de una estrategia de aislamiento de pacientes infectados e intervenciones antivirales óptimas en el futuro.
----	------------	-----------------	---	---	---------------------------------	---	---

17	Marzo 2020	Bin Cao, et al	Evaluar la eficacia y seguridad de lopinavir-ritonavir oral para la infección por SARS-CoV-2	199 pacientes con SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio	Lopinavir-ritonavir (400 mg y 100 mg, respectivamente) dos veces al día durante 14 días, además de la atención estándar y la atención estándar sola.	En un análisis por intención de tratar modificado, lopinavir-ritonavir condujo a una mediana de tiempo hasta la mejoría clínica que fue 1 día más corta que la observada con la atención estándar.	En pacientes adultos hospitalizados con Covid-19 grave, no se observó ningún beneficio con el tratamiento con lopinavir-ritonavir más allá de la atención estándar. Los ensayos futuros en pacientes con enfermedades graves pueden ayudar a confirmar o excluir la posibilidad de un beneficio del tratamiento.
18	Abril 2020	Wei-Jie Guan, et al	Analizar las características clínicas de la enfermedad COVID-19	1099 pacientes con Covid-19 confirmado por laboratorio de 552 hospitales en 30 provincias	Ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI) y el uso de ventilación mecánica	Los síntomas más comunes fueron fiebre y tos. La diarrea fue poco común. El período medio de incubación fue de 4 días.	Durante los primeros 2 meses del brote actual, Covid-19 se propagó rápidamente por toda China y causó diversos grados de enfermedad. Los pacientes a menudo se presentaban sin fiebre y muchos no tenían hallazgos radiológicos anormales.

19	Abril 2020	Barnaby Edward Young, et al	Reportar la experiencia inicial en Singapur con la investigación epidemiológica de este brote, características clínicas y manejo.	18 pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en 4 hospitales en Singapur del 23 de enero al 3 de febrero de 2020; La fecha de seguimiento final fue el 25 de febrero de 2020.	Requerimiento de oxígeno suplementario y cuidados intensivos y uso de tratamiento empírico con lopinavir-ritonavir.	El virus se detectó en las heces y la sangre mediante PCR, pero no en la orina. Cinco individuos que requerían oxígeno suplementario fueron tratados con lopinavir-ritonavir. En 3 de los 5 pacientes, la fiebre desapareció y el requerimiento de oxígeno suplementario se redujo en 3 días, mientras que 2 se deterioró con insuficiencia respiratoria progresiva.	Entre los primeros 18 pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 en Singapur, la presentación clínica fue con frecuencia una infección leve del tracto respiratorio. Algunos pacientes requirieron oxígeno suplementario y tuvieron resultados clínicos variables después del tratamiento con un agente antirretroviral.
----	------------	-----------------------------	---	--	---	--	---

20	Mayo 2020	Jun Chen, et al	Presentar el progreso clínico del COVID-19.	Casos confirmados de COVID-19 del 20 de enero al 6 de febrero de 2020 en Shanghái.	Tratamiento para COVID	La duración desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización fue de 4 (2-7) días en pacientes sintomáticos. Se produjo fiebre en 235 (94,3%) pacientes. Un total de 215 (86,3%) pacientes habían sido dados de alta tras 16 (12-20) días de hospitalización.	La mayoría de los casos de COVID-19 son leves. El patrón de progresión clínica sugiere que el control temprano de la replicación viral y la aplicación de la terapia dirigida al huésped en una etapa posterior es esencial para mejorar el pronóstico de COVID-19.
21	Mayo 2020	Yuxia Cui, et al	Describir la identificación, el diagnóstico, el curso clínico y el tratamiento del paciente, incluida la progresión de la enfermedad desde el día 7 hasta el día 11 de la enfermedad.	Un caso de 55 días con COVID-19 confirmado en China	Aspiración de esputo, se suministró oxígeno a través de una cánula nasal inmediatamente y se administró ambroxol para eliminar la flema.	Este caso destaca que los niños con COVID-19 también pueden presentar daño de múltiples órganos y cambios rápidos de la enfermedad.	Al tratar a estos pacientes lactantes con COVID-19, es esencial un control clínico frecuente y cuidadoso.

22	Mayo 2020	Louise Lansbury, et al	Evaluar la carga de coinfecciones en pacientes con COVID-19.	3834 pacientes de todas las edades, en todos los entornos	Proporción de pacientes con coinfección bacteriana, micótica o viral.	En general, el 7% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 tenían una coinfección bacteriana. Una mayor proporción de pacientes de UCI tenían coinfecciones bacterianas que los pacientes en entornos mixtos de sala / UCI. Las bacterias más comunes fueron la neumonía por Mycoplasma, Pseudomonas aeruginosa y Haemophilus influenzae.	Una baja proporción de pacientes con COVID-19 tiene una coinfección bacteriana; menos que en pandemias de influenza anteriores. Estos hallazgos no apoyan el uso rutinario de antibióticos en el tratamiento de la infección confirmada por COVID-19.
----	-----------	------------------------	--	---	---	---	---

23	Mayo 2020	Xiaobo Yang, et al	Describir el curso clínico y los resultados de los pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2.	52 pacientes adultos críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del hospital Wuhan Jin Yin-tan (Wuhan, China) entre fines de diciembre de 2019 y el 26 de enero de 2020.	Oxigenoterapia, agentes vasoconstrictores, agentes antivirales, agentes antibacterianos, corticosteroides e inmunoglobulina	La mayoría de los pacientes presentaban daños en la función orgánica, incluidos 35 con SDRA, 15 con lesión renal aguda, 12 con lesión cardíaca, 15 con disfunción hepática y uno con neumotórax. 37 pacientes requirieron ventilación mecánica. La infección adquirida en el hospital ocurrió en siete pacientes.	La mortalidad de los pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 es considerable. Es probable que el tiempo de supervivencia de los no supervivientes sea de 1 a 2 semanas después de la admisión en la UCI. Los pacientes mayores (> 65 años) con comorbilidades y SDRA tienen un mayor riesgo de muerte. La gravedad de la neumonía por SARS-CoV-2 plantea una gran presión sobre los recursos de cuidados críticos en los hospitales, especialmente si no cuentan con el personal o los recursos adecuados.
----	-----------	--------------------	---	--	---	---	--



24	Junio 2020	Fang Liu, et al	Explorar la información epidemiológica, las características clínicas, los resultados terapéuticos y la progresión temporal de los hallazgos de laboratorio en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) expuestos a lopinavir.	Diez pacientes con COVID-19 ingresados entre el 22 de enero de 2020 y el 11 de febrero de 2020 en el hospital Xixi en Hangzhou, China.	Terapia combinada (lopinavir, LPV, 400 mg cada doce horas e inhalación de atomización de interferón $\alpha$ 2b, 5 millones de U dos veces al día) o LPV de fármaco único	De diez pacientes, emergieron pacientes secundarios, terciarios y en cuarto; el período de incubación fue de 3 a 7 días. Los síntomas iniciales principalmente fueron tos y fiebre baja (37,3–38,0 ° C). Un caso asintomático presentó radiografía normal, los demás presentaban opacidades en vidrio esmerilado.	El aumento de eosinófilos puede ser un indicador de mejora de COVID-19. Los pacientes con COVID-19 pueden beneficiarse del uso sostenido de lopinavir. Se necesita más investigación a mayor escala para verificar estos puntos.
----	------------	-----------------	---	--	---	---	--

25	Junio 2020	Guqin Zhang, et al	Estudiar la epidemiología, las características clínicas y los resultados a corto plazo de los pacientes con COVID-19 en Wuhan, China.	221 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio	Terapia Antiviral y Glucocorticoidea	En comparación con los pacientes con neumonía no grave, la edad media de los pacientes graves era significativamente mayor y era más probable que tuvieran comorbilidades crónicas. Los síntomas más comunes en pacientes graves fueron fiebre alta, anorexia y disnea.	Los pacientes con edad avanzada, comorbilidades crónicas, recuento de leucocitos / linfocitos en sangre, nivel de procalcitonina, coinfección y complicaciones graves pueden aumentar el riesgo de resultados clínicos desfavorables.
26	Julio 2020	<a href="#">Rajan S Pooni</a>	Determinar si hubo alguna diferencia estadística entre el grupo de pacientes con TEV confirmado (casos) en comparación con los pacientes sin TEV (controles).	Doscientos setenta y cuatro pacientes con COVID-19 confirmado (positivo por PCR) o probable (evidencia radiográfica)	Evaluación bioquímica de marcadores de laboratorio, específicamente sus valores de dímero D	De los 274 pacientes, 21 (7,7%) fueron diagnosticados con TEV (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) y, como era de esperar, este grupo de pacientes demostró valores de dímero D más altos (> 0,5 µg / ml) (4,1; p <0,001) en	La hipercoagulabilidad es un estado reconocido en la infección por COVID-19. Los valores marcadamente elevados de dímero D deberían aumentar la sospecha clínica de TEV y pueden justificar una mayor investigación.

						comparación al grupo de control.	
27	Julio 2020	Alexandre B. Cavalcanti, et al	Evaluar si la hidroxiclороquina, sola o en combinación con azitromicina, sería eficaz para mejorar el estado clínico 15 días después del ingreso hospitalario debido a Covid-19 leve a moderado.	Ensayo controlado en el que participaron pacientes hospitalizados con Covid-19 presunto o confirmado que no recibían oxígeno suplementario o un máximo de 4 litros por minuto de oxígeno suplementario	Atención estándar, atención estándar más hidroxiclороquina a una dosis de 400 mg dos veces al día, o atención estándar más hidroxiclороquina a una dosis de 400 mg dos veces al día más azitromicina a una dosis de 500 mg una vez al día durante 7 días	La prolongación del intervalo QT corregido y la elevación de los niveles de enzimas hepáticas fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron hidroxiclороquina, sola o con azitromicina, que en aquellos que no recibieron ninguno de los agentes.	Entre los pacientes hospitalizados con Covid-19 leve a moderado, el uso de hidroxiclороquina, sola o con azitromicina, no mejoró el estado clínico a los 15 días en comparación con la atención estándar.

28	Agosto 2020	Adrian V. Hernandez, et al	Resumir la evidencia sobre los beneficios y daños de la hidroxiclороquina o la cloroquina para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).	Estudios en cualquier idioma que informan resultados de eficacia o seguridad del uso de hidroxiclороquina o cloroquina en cualquier entorno en adultos o niños con sospecha de COVID-19 o con riesgo de infección por SARS-CoV-2.	Extracción de datos y evaluaciones de calidad independientes y realizadas en dos ocasiones.	Hubo pocos estudios controlados y el control de los factores de confusión fue inadecuado en los estudios observacionales.	La evidencia sobre los beneficios y daños del uso de hidroxiclороquina o cloroquina para tratar COVID-19 es muy débil y contradictoria.
29	Septiembre 2020	Pierre-François Dequin, et al	Determinar el efecto de la hidrocortisona sobre el fracaso del tratamiento el día 21 en pacientes críticamente enfermos con síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e insuficiencia respiratoria aguda.	Los pacientes de al menos 18 años ingresados en 1 de las 9 UCI francesas participantes por insuficiencia respiratoria aguda podrían incluirse si tuvieran un COVID-19 biológicamente confirmado o sospechado.	Los pacientes fueron aleatorizados para recibir hidrocortisona en dosis bajas (n = 76) o placebo (n = 73).	Ciento cuarenta y ocho pacientes (99,3%) completaron el estudio y hubo 69 eventos de fracaso del tratamiento, incluidas 11 muertes en el grupo de hidrocortisona y 20 muertes en el grupo de placebo.	En este estudio de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria aguda, la hidrocortisona en dosis bajas, en comparación con el placebo, no redujo significativamente el fracaso del tratamiento (definido como muerte o asistencia

							respiratoria persistente) el día 21.
30	Noviembre 2020	<a href="#">Argirios E. Tsantes. et al</a>	Evaluar el papel potencial de ROTEM y otros ensayos específicos en la evaluación del perfil hemostático y su asociación con el tratamiento anticoagulante y la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 en estado crítico.	61 pacientes (11 pacientes con COVID-19 en UCI, 9 UCI no COVID-19, 21 pacientes no UCI COVID-19 y 20 donantes de sangre sanos)	Índices de gravedad de la enfermedad, parámetros bioquímicos, hematológicos y hemostáticos fueron registrados en días 1,3,7 junto con la aplicación de terapia anticoagulante	Los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 mostraron un perfil de hipercoagulabilidad a pesar de las dosis terapéuticas de anticoagulante administradas.	Los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 demostraron un perfil más hipercoagulable e hipofibrinolítico en relación con aquellos con enfermedad leve COVID-19

31	Diciembre 2020	Recover y Trial	Informar los resultados de una comparación entre la hidroxiclороquina y la atención habitual en pacientes hospitalizados con Covid-19.	1561 pacientes recibieron hidroxiclороquina y 3155 recibieron la atención habitual.	Uso de hidroxiclороquina	La muerte en 28 días ocurrió en 421 pacientes (27,0%) en el grupo de hidroxiclороquina y en 790 (25,0%) en el grupo de atención habitual (cociente de tasas, 1,09; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,97 a 1,23; p = 0,15 )	Entre los pacientes hospitalizados con Covid-19, los que recibieron hidroxiclороquina no tuvieron una menor incidencia de muerte a los 28 días que los que recibieron la atención habitual.
32	Diciembre 2020	David M. Weinreich, et al	Describir los resultados de un análisis inicial en el que participaron 275 pacientes sintomáticos de nuestro ensayo de fase 1-3 en curso en el que participaron pacientes ambulatorios con infección confirmada por SARS-CoV-2.	Los pacientes debían tener 18 años o más y no estar hospitalizados. Todos los pacientes debían tener una infección confirmada por SARS-CoV-2, con un resultado positivo de la prueba de SARS-CoV-2 recibido no más de 72 horas antes de la aleatorización y el inicio de los	Recibir placebo, 2,4 g de REGN-COV2 o 8,0 g de REGN-COV2	Los porcentajes de pacientes con reacciones de hipersensibilidad, reacciones relacionadas con la infusión y otros eventos adversos fueron similares en los grupos de dosis combinada de REGN-COV2 y en el grupo de placebo.	El cóctel de anticuerpos REGN-COV2 redujo la carga viral, con un efecto mayor en pacientes cuya respuesta inmune aún no se había iniciado o que tenían una carga viral alta al inicio del estudio. Los resultados de seguridad fueron similares en los grupos de dosis combinada de REGN-COV2 y en el grupo de placebo.

				síntomas no más de 7 días antes de la aleatorización.			
--	--	--	--	--	--	--	--

33	Febrero 2021	Adam Cuker, et al	Apoyar a los pacientes, médicos y otros profesionales de la salud en las decisiones sobre el uso de anticoagulación para la tromboprofilaxis en pacientes con enfermedad crítica relacionada con COVID-19 y enfermedad aguda que no tienen TEV confirmada o sospechada.	Panel multidisciplinario de guías formado por tres personas.	Preguntas clínicas y resultados de acuerdo con su importancia para los médicos y los pacientes.	El panel emitió recomendaciones condicionales a favor de la anticoagulación de intensidad profiláctica en lugar de la anticoagulación de intensidad intermedia o terapéutica para pacientes con enfermedad crítica relacionada con COVID-19 o enfermedad aguda que no tienen TEV confirmada o sospechada.	Estas recomendaciones se basaron en una certeza muy baja en la evidencia, lo que subraya la necesidad de ensayos controlados aleatorios de alta calidad que comparen diferentes intensidades de anticoagulación. Se actualizarán utilizando un enfoque de recomendación viva a medida que se disponga de nueva evidencia.
----	--------------	-------------------	---	--	---	---	---



34	Marzo 2021	J.L. Callejas Rubio, et al	<p>Describir las características clínico-radiológicas, los parámetros de tormenta de citoquinas y la evolución clínica de una serie de pacientes tratados con dexametasona en la fase inicial de la enfermedad.</p>	<p>Estudio de 8 pacientes que recibieron dexametasona previa al desarrollo de la COVID-19.</p>	<p>Variables clínicas, pruebas de imagen, parámetros de liberación de citoquinas, tratamiento empleado y su evolución.</p>	<p>La mayoría de los pacientes presentaron una extensión grave en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y una elevación leve de los parámetros de liberación de citoquinas; 3 pacientes requirieron oxigenoterapia nasal de alto flujo (ONAF) por insuficiencia respiratoria, y ningún paciente requirió intubación orotraqueal ni falleció.</p>	<p>La dexametasona en las fases iniciales de la infección por SARS-CoV-2 parece asociarse con una COVID-19 grave.</p>
----	------------	----------------------------	---	--	--	--	---

35	Marzo 2021	Eduardo López-Medina, et al	Determinar si la ivermectina es un tratamiento eficaz para el COVID-19 leve.	476 pacientes adultos con enfermedad COVID leve y síntomas durante 7 días o menos (en casa u hospitalizados)	Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ivermectina, 300 µg / kg de peso corporal por día durante 5 días (n = 200), o placebo (n = 200).	El resultado primario fue el tiempo hasta la resolución de los síntomas dentro de un período de seguimiento de 21 días. Los eventos adversos solicitados y los eventos adversos graves fueron también recogidos.	Los hallazgos no apoyan el uso de ivermectina para el tratamiento de COVID-19 leve, aunque pueden ser necesarios ensayos más grandes para comprender los efectos de la ivermectina en otros resultados clínicamente relevantes.
36	Abril 2021	Xiaoyi Liu, et al	Evaluar la importancia clínica del tratamiento temprano con PP frente a la PP tardía.	34 pacientes diagnosticados de COVID-19 leve	Programa de tratamiento COVID-19, 3 PP, atomización de interferón, tratamiento antiviral Kelizhi, tratamiento de medicina china, oxigenoterapia con catéter nasal, intervención psicológica y otras medidas de tratamiento	Tras un día de tratamiento, la oxigenación fue más alta en el grupo PP temprano que en el grupo control. El grupo PP temprano pasó menor tiempo total en posición de decúbito prono, y requirió menor tiempo de hospitalización.	El tratamiento de PP temprano puede mejorar la hipoxia y reducir el tiempo de posición en decúbito prono en pacientes con COVID-19 leve. Se trata de una intervención potencialmente aplicable desde el punto de vista clínico.

37	Abril 2021	Kai Duan, et al	Explorar la viabilidad de la transfusión de plasma convaleciente (PC) para rescatar a pacientes graves	10 pacientes graves confirmados por prueba de ARN viral en tiempo real	Una dosis de 200 ml de plasma convaleciente	La carga viral fue indetectable después de la transfusión en siete pacientes que tenían viremia previa. No se observaron efectos adversos graves.	La terapia CP fue bien tolerada y podría mejorar potencialmente los resultados clínicos al neutralizar la viremia en casos graves de COVID-19.
38	Abril 2021	R. G. Tieleman, et al	Responder cuál es el efecto de la terapia de anticoagulación (dosis profiláctica y terapéutica) en pacientes con COVID-19 sobre las complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas y el resultado clínico	Todos los pacientes COVID-19 comprobados (subgrupos: hogar, hospital, cuidados intensivos)	Uso de antagonistas de la vitamina K, heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada, anticoagulantes orales directos	No hubo evidencia suficiente de que la anticoagulación terapéutica pudiera mejorar el resultado en pacientes hospitalizados con COVID-19. Ninguno de los estudios demostró una mejora en la mortalidad, a excepción de un estudio italiano muy pequeño.	El análisis de la literatura mostró que no había evidencia suficiente para responder a nuestro objetivo sobre el efecto de la anticoagulación en el resultado de los pacientes con COVID-19, especialmente debido a la baja calidad científica de los estudios descritos.

39	Mayo 2021	Prof Renato D Lopes, MD, et al	Comparar la eficacia y seguridad de la anticoagulación terapéutica versus profiláctica en esta población.	Se examinaron 3331 pacientes y se asignaron aleatoriamente 615 (311 [50%] al grupo de anticoagulación terapéutica y 304 [50%] al grupo de anticoagulación profiláctica). 576 (94%) estaban clínicamente estables y 39 (6%) clínicamente inestables.	Análisis jerárquico del tiempo hasta la muerte, la duración de la hospitalización o la duración del oxígeno suplementario hasta el día 30, analizado con el método del índice de victorias (un índice > 1 refleja un mejor resultado en el grupo de anticoagulación terapéutica) en la población por intención de tratar.	Se observaron resultados consistentes en pacientes clínicamente estables e inestables. La reacción alérgica a la medicación del estudio ocurrió en dos (1%) pacientes en el grupo de anticoagulación terapéutica y tres (1%) en el grupo de anticoagulación profiláctica.	En pacientes hospitalizados con COVID-19 y concentración elevada de dímero D, la anticoagulación terapéutica intrahospitalaria con rivaroxabán o enoxaparina seguida de rivaroxabán hasta el día 30 no mejoró los resultados clínicos y aumentó el sangrado en comparación con la anticoagulación profiláctica.
----	-----------	--------------------------------	---	---	---	---	---

40	Mayo 2021	Grupo de colaboración Recover y	Informar los resultados del ensayo controlado, abierto, de evaluación aleatoria de la terapia Covid-19 (RECOVERY) de dexametasona en pacientes hospitalizados con Covid-19.	Pacientes hospitalizados con Covid-19 en 176 organizaciones del Servicio Nacional de Salud en el Reino Unido	Uso de dexametasona	Las diferencias proporcionales y absolutas entre los grupos en la mortalidad variaron considerablemente según el nivel de asistencia respiratoria que recibían los pacientes en el momento de la aleatorización.	En los pacientes hospitalizados con Covid-19, el uso de dexametasona resultó en una menor mortalidad a los 28 días entre los que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva u oxígeno solo en la aleatorización, pero no entre los que no recibieron asistencia respiratoria.
----	-----------	---------------------------------	---	--	---------------------	--	---