

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**EFFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS PARA PACIENTES CON
COMPLICACIONES RESPIRATORIAS POR LA COVID-19 MODERADA A
SEVERA**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Hasel Ruby Nájera Pineda

Katherin Daniela Medrano Orellana

Médico y Cirujano

Guatemala, agosto 2021



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que las estudiantes:

1. HASEL RUBY NÁJERA PINEDA 201500341 2988776270101
2. KATHERIN DANIELA MEDRANO ORELLANA 201500745 2970703390101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulada:

**EFFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS PARA PACIENTES
CON COMPLICACIONES RESPIRATORIAS POR LA COVID-19
MODERADA A SEVERA**

Trabajo asesorado por el Dr. Luis Fernando Sandoval García y revisado por el Dr. Héctor Domingo Cabrera Juárez, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el treinta y uno de agosto del dos mil veintiuno


Dra. Magda Frantisca Velásquez Toboín
Coordinadora de la COTRAG




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO



Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD.
Decano



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. HASEL RUBY NÁJERA PINEDA 201500341 2988776270101
2. KATHERIN DANIELA MEDRANO ORELLANA 201500745 2970703390101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**EFFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS PARA PACIENTES
CON COMPLICACIONES RESPIRATORIAS POR LA COVID-19
MODERADA A SEVERA**

El cual ha sido revisado y aprobado por el Dr. César Oswaldo García García, profesor de esta Coordinación y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el treinta y uno de agosto del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Magda Francisca Velásquez Tohom
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



Guatemala, 31 de agosto del 2021

Doctora |
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. HASEL RUBY NÁJERA PINEDA
2. KATHERIN DANIELA MEDRANO ORELLANA

Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFIA titulada:

**EFFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS PARA PACIENTES
CON COMPLICACIONES RESPIRATORIAS POR LA COVID-19
MODERADA A SEVERA**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Luis Fernando Sandoval García

Dr. Luis Fernando Sandoval G.
Medicina Interna
Médico y Cirujano
Col. 18.711

Revisor: Dr. Héctor Domingo Cabrera Juárez

Dr. Héctor Cabrera J.
Neumología.
Col. 5977

Req. de personal: 20030568

DEDICATORIA

A Dios:

Por su fortaleza, sabiduría, gracia y misericordia en cada uno de nuestros días.

A nuestros padres:

Lesbia Leticia Orellana Arroyo, sin tu esfuerzo extra y ejemplo no estaría donde estoy.

Denis Marlon Nájera Portillo y Ana Fidelina Pineda Mejía, por su paciencia, ejemplo y apoyo que me

AGRADECIMIENTOS

A nuestro asesor y revisor:

Dr. Héctor Domingo Cabrera Juárez y Dr. Luis Fernando Sandoval García, por su tiempo y noble disposición en orientarnos con sus conocimientos.

**Universidad de San
Carlos de Guatemala:**

Alma máter que nos albergó durante 7 años y nos formó profesionalmente.

ÍNDICE

Prólogo	i
Introducción	iii
Objetivos	v
Métodos y técnicas	vi
Contenido Temático	
Capítulo 1. Fisiopatología de las manifestaciones clínicas de los pacientes con complicaciones respiratorias por la COVID-19 moderada a severa.....	1
Capítulo 2. Medicamentos que han reducido la estancia hospitalaria y mortalidad en pacientes con complicaciones respiratorias por la COVID-19 moderada a severa	19
Capítulo 3. Análisis	41
Conclusiones	49
Recomendaciones	51
Referencias bibliográficas	53
Anexos	64



De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

A lo largo de la historia han acontecido pandemias alrededor del mundo que lo han marcado de una u otra forma, ya sea por el descubrimiento de la enfermedad o por encontrar la cura de la misma. Estas enfermedades han causado la muerte de miles de personas dejando a hogares desintegrados y una economía inestable, sin embargo, a razón de estos efectos colaterales, las personas han aprendido a sobreponerse y los científicos a ejercer nuevos conocimientos para la búsqueda y solución de estos predicamentos.

A finales del año 2019 en Wuhan, China, se notificó una neumonía de etiología desconocida, la cual, no respondía ante fármacos comúnmente utilizados, tres meses después, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró ante el mundo entero a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19 por sus siglas en inglés) como pandemia, sin tener una idea clara de que tratamiento farmacológico utilizar para combatirla.

Hasta la fecha, el sector médico no tiene un consenso aprobado mundialmente para tratar farmacológicamente esta enfermedad. Se han elaborado distintas guías de manejo que brindan una orientación según el contexto del paciente, pero cada una de estas guías utiliza medicamentos de acuerdo a las investigaciones realizadas y recursos de cada hospital, país o región. Todavía no se cuenta con suficientes estudios que respalden totalmente la eficacia y seguridad de los fármacos que se han utilizado para reducir la mortalidad y estancia hospitalaria en los pacientes con complicaciones respiratorias por la COVID-19 moderada a severa.

La presente monografía desarrolla una compilación de varios estudios que se han realizado, con el fin de demostrar la efectividad de medicamentos al reducir las complicaciones respiratorias por la COVID-19. Se divide en tres capítulos, el primero expone los mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de las complicaciones respiratorias, el segundo aborda la eficacia de los medicamentos comúnmente utilizados para la reducción de mortalidad y tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes con infección por el virus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés) que tienen complicaciones respiratorias moderadas a severas. Cabe mencionar que, una de las partes más importantes se concentra en el tercer capítulo, donde las

autoras brindan un análisis de los diferentes medicamentos anteriormente mencionados, centrándose en la mayor cantidad y calidad de información.

Entre otros temas de importancia médica, esta monografía tiene relevancia a nivel mundial por ser una pandemia que se continúa estudiando. En Guatemala, el personal de salud ha usado protocolos con los recursos que se tienen disponibles. No obstante, esta compilación puede servir de instrumento para enriquecer el debate académico y contribuir a la orientación de nuevos esquemas de tratamiento farmacológico para reducir la mortalidad y estancia hospitalaria de los pacientes con la COVID-19.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 causa la COVID-19.¹ Su periodo de incubación es de 2 a 14 días. Los síntomas son fiebre, tos, odinofagia, cefalea, mialgias, diarrea, entre otros.² El 81% de los pacientes presenta síntomas leves, el 14% presenta síntomas moderados y requiere oxigenoterapia y, el 5% desarrolla un estado crítico.^{1, 2} Los factores de riesgo son: edad mayor a 65 años, enfermedad pulmonar crónica (EPOC), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus y obesidad.² Entre las complicaciones respiratorias que puede causar esta enfermedad está la neumonía viral, asociación con neumonía bacteriana, desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), tromboembolia pulmonar, fibrosis pulmonar, entre otros.³

El SARS-CoV-2 se contagia de persona a persona a través de aerosoles provenientes de las vías respiratorias. Esto ha generado una rápida propagación del virus y alta tasa de contagios a nivel mundial.⁴ La OMS declaró la COVID-19 como pandemia el 11 de marzo del 2020.⁵

La OMS recomienda el manejo sintomático de la enfermedad.⁶ No obstante, el Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés), recomendó el uso de remdesivir (RDV) en pacientes hospitalizados,³ dado que, la COVID-19 es una enfermedad primariamente pulmonar que puede deteriorar rápidamente en casos moderados a severos. La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés), aprobó el uso de RDV para estos pacientes.^{3,7} En el caso de Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) clasificó a la COVID-19 en asintomática, leve, moderada, severa y crítica o grave. De acuerdo a esta clasificación, realizó guías terapéuticas adaptadas a los medicamentos disponibles en el país.⁸

Para el manejo de la COVID-19, se han realizado múltiples ensayos clínicos terapéuticos en varios países, lo cual hace necesario indagar en el tratamiento aplicado, dado que, actualmente el manejo de esta enfermedad es parte de las prioridades a nivel mundial y nacional. Por lo tanto, en esta revisión bibliográfica se reúnen los resultados y recomendaciones de las distintas investigaciones para proporcionar un panorama actual del manejo farmacológico en pacientes adultos con complicaciones respiratorias por la COVID-19 moderada a severa, para disminuir el tiempo de estancia hospitalaria, necesidad de oxígeno suplementario y mortalidad en la población.

Este trabajo es una monografía compilatoria con diseño de tipo descriptivo, en la cual se utilizaron los descriptores de ciencias de la salud (DeCS) y encabezados de temas médicos (MeSH por sus siglas en inglés), el metabuscador SUMSearch, y las bases de datos de UpToDate e Iniciativa de Acceso a la Investigación (HINARI por sus siglas en inglés). Además, se utilizó el motor de búsqueda de PubMed para el acceso libre a la base de datos de Medline. Como criterios para la selección de fuentes de información, se utilizaron: artículos científicos en idioma inglés y español, publicaciones de los últimos 5 años que incluyen ensayos clínicos, revisión sistemática, metanálisis, revistas electrónicas, reportes de casos y estudios experimentales. Esta información se utilizó para redactar tres capítulos que indagan sobre ¿cuál es la efectividad de los medicamentos para pacientes con complicaciones respiratorias por la COVID-19 moderada a severa?, revisando y citando las bibliografías de cada documento empleado, a través del gestor de Mendeley, usando el estilo Vancouver para las citas.

En el primer capítulo se describe la fisiopatología de las manifestaciones clínicas de las complicaciones respiratorias por la COVID-19 moderada a severa, asimismo su clasificación. En el segundo se detallan los medicamentos que han demostrado reducción de la estancia hospitalaria en pacientes con la COVID-19. Por último, el tercer capítulo que incluye un análisis de la información contenida en los dos capítulos anteriores. Además, se presentan una serie de conclusiones y recomendaciones, con lo cual se establecen los hallazgos realizados mediante la revisión bibliográfica del tema.

Ante el aumento de pacientes en estancia hospitalaria durante la pandemia por la COVID-19 y de la mortalidad, se han realizado investigaciones que involucran el uso de distintos medicamentos para tratar a los pacientes adultos con complicaciones respiratorias, lo que ha llevado a crear guías terapéuticas.

OBJETIVOS

General

Describir la efectividad de los medicamentos para pacientes con complicaciones respiratorias por la COVID-19 moderada a severa.

Específicos

1. Describir la fisiopatología de las manifestaciones clínicas de las complicaciones respiratorias por la COVID-19 moderada a severa.

2. Detallar los medicamentos que han demostrado reducción de la estancia hospitalaria con la COVID-19.

3. Establecer los medicamentos han demostrado reducción de mortalidad en la COVID-19 moderada a severa.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

El presente trabajo es una monografía compilatoria con diseño de tipo descriptivo, en la cual se utilizaron los descriptores DeCS y MeSH, el metabuscador de medicina basada en evidencia SUMSearch, así mismo se utilizó las bases de datos de UpToDate e HINARI. Además, se utilizó el motor de búsqueda de PubMed para el acceso libre a la base de datos de Medline, para recolectar artículos científicos acerca de los medicamentos que se han utilizado para la COVID-19. Los operadores lógicos utilizados fueron WITH, SAME, NEAR y ADJ para relacionar los respectivos calificadores en la investigación, los cuales se detallan en la tabla que contiene la matriz consolidativa de los descriptores utilizados (anexo 1).

El trabajo se realizó con base en los siguientes criterios: investigaciones científicas con idioma inglés y español y publicaciones de los últimos 5 años. La revisión bibliográfica que se utilizó es información obtenida de artículos científicos, libros médicos, revistas electrónicas y físicas, bases de datos como el Portal de la Red de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS), ensayos clínicos y reportes de casos. Con respecto al diseño de los estudios, se utilizaron de tipo descriptivo, analítico de casos y controles y, de cohortes. Así mismo se revisaron estudios experimentales.

Al tener la información recolectada se realizó el procesamiento de datos. Los datos reunidos se procedieron a revisar para el análisis y búsqueda exhaustiva de la información que sea útil y verídica según el tipo de estudio que cada material bibliográfico presenta. De tal manera, se decidió cual información ameritaba incluirse en el contenido de la compilación, en una forma resumida y ordenada tal como se muestra en el anexo 2. Para evitar el plagio, en cada párrafo se señaló la referencia bibliográfica consultada. Las respectivas citas bibliográficas se realizaron por medio del gestor de Mendeley.

Luego de haber seleccionado las fuentes de información y el material bibliográfico, se revisaron, de manera minuciosa y profunda, los resultados de cada tipo de artículo científico, sintetizando y parafraseando las ideas principales de los mismos para redactar los capítulos que constituyen el cuerpo de la monografía, con el fin de responder la pregunta principal que guía esta revisión bibliográfica, ¿cuál es la efectividad de los medicamentos para pacientes con complicaciones respiratorias por la COVID-19 moderada a severa?, del tal forma lograr el alcance deseado al cumplir con los objetivos planteados.

CAPÍTULO 1. FISIOPATOLOGÍA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON COMPLICACIONES RESPIRATORIAS POR LA COVID-19 MODERADA A SEVERA

SUMARIO

- Clasificación y fisiopatología respiratoria de la COVID-19.
- Manifestaciones clínicas respiratorias en pacientes adultos con la COVID-19 moderada a severa.
- Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones respiratorias por la COVID-19.
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Para la adecuada comprensión de la COVID-19 es necesario conocer los mecanismos fisiopatológicos de la infección por el SARS-CoV-2, así como los factores de riesgo que pueden generar complicaciones respiratorias moderadas, severas y SDRA. Así mismo la estructura del virus y su mecanismo de ingreso a las células del huésped para orientar el tratamiento y manejo de la enfermedad.

1.1 Clasificación y fisiopatología respiratoria de la COVID-19

El SARS-CoV-2 es un virus de la familia Coronaviridae. Este es similar a su homólogo SARS-CoV que es responsable de la pandemia por enfermedad respiratoria durante el periodo de 2002 a 2003. Los coronavirus están hechos de cuatro estructuras proteicas Spike (S), envoltura (E), membrana (M), proteínas de nucleocápside (N). Estos virus se transmiten de persona a persona, a través de las gotículas respiratorias expulsados a través de la nariz y boca. La proteína S del SARS-CoV-2 es un factor importante, porque a través de ella se produce la fusión con la membrana para su penetración. Esta proteína consta de 2 subunidades S_1 y S_2 , la subunidad S_1 es la responsable de la unión al receptor celular y la S_2 permite la fusión viral con las membranas celulares del ser humano huésped.¹⁰

El receptor DUR de la proteína S del SARS-CoV-2 tiene la característica de reconocer al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que se expresa en múltiples órganos del cuerpo, principalmente en los alveolos pulmonares, porque estos actúan como reservorio para la replicación del virus. Entre otros órganos donde se sitúan estos receptores están el corazón, riñón y tracto digestivo. El receptor DUR se une al

ECA2 a través de una proteasa de transmembrana de serina 2 (TMPRSS2 por sus siglas en inglés) que corta a la proteína S y produce la fusión entre el virus y la membrana celular.¹¹

Después de la fusión del virus con la membrana, ingresa por endocitosis a la célula y comienza el proceso de su replicación viral.¹⁰ El SARS-CoV-2 posee una cadena ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo, por lo que, al realizar su replicación, forma una cadena de ARN de sentido negativo a través de la transcripción por la enzima ARN polimerasa, la cual luego sirve para producir la nueva cadena de ARN de sentido positivo. La proteína N une el nuevo genoma y la proteína M sirve para la integración celular del retículo endoplasmático. Esta nueva forma de nucleocápside se ensambla en el retículo endoplasmático y es transportada a través del lumen por medio de las vesículas que forma el aparato de Golgi, así el nuevo virus sale al espacio extracelular a través de exocitosis.^{10, 12}

La activa replicación del virus y su liberación produce piroptosis celular, esto es una apoptosis mediada por caspasa 1, la cual produce elevada inflamación que logra exponer estructuras intracelulares al endotelio vascular. Estas sustancias o estructuras se reconocen a través de células epiteliales, macrófagos alveolares y células endoteliales, que luego ocasiona activación de citocinas y quimosinas proinflamatorias que, al ser excesiva, puede producir una tormenta de citocinas.^{10, 12}

No hay definición exacta para la tormenta de citocinas, también denominada síndrome de liberación de citocinas, porque hay desacuerdo sobre cómo difiere este trastorno de una respuesta inflamatoria adecuada.¹³ A pesar de que, la tormenta de citocinas es fácil de identificar en desordenes con citocinas elevadas en ausencia de patógenos, es difícil definir la línea que inicia una respuesta desregulada por una infección severa, cuando las citocinas son las que ayudan a controlar la infección y el daño del organismo. Por esto, es importante que el clínico pueda reconocer una tormenta de citocinas cuando se presente, porque es un factor pronóstico y terapéutico.¹⁴

La tormenta de citocinas es un término que abarca severos desórdenes por la desregulación inmunológica que se caracteriza por inflamación sistémica y disfunción multiorgánica que puede conducir a una falla multiorgánica. Su inicio y duración puede variar dependiendo de su causa y el tratamiento administrado.¹³ La tormenta de citocinas puede ocurrir por el reconocimiento ineficaz o por hipersensibilidad, lo que se convierte en

una respuesta inapropiada que eleva la liberación de citocinas con infectiva respuesta a la evasión inmune, o como una falla para volver a la homeostasis, que tiene como una respuesta efectora y producción de citocinas elevada.¹⁴

Al inicio, las manifestaciones clínicas de la tormenta de citocinas pueden diferir entre pacientes, pero posteriormente la mayoría de manifestaciones converge y se superpone. Casi todos los pacientes pueden presentarse febriles y la temperatura es más elevada en los casos severos. Además, pueden tener fatiga, anorexia, cefalea, exantema, diarrea, artralgia, mialgia y manifestaciones neuropsiquiátricas. Estos síntomas pueden estar directamente relacionados con el daño tisular de los cambios inmunológicos mediados por respuesta celular en fases agudas. Los casos progresan rápidamente a coagulación intravascular diseminada (CID), lo que ocasiona oclusión vascular o hemorragias, disnea, choque vasodilatador y muerte. Algunos pacientes con síntomas respiratorios como tos y taquipnea pueden progresar a SDRA que ocasiona hipoxemia que puede requerir ventilación mecánica. La combinación entre hiperinflamación, coagulopatía y disminución de plaquetas conlleva a los pacientes con tormenta de citocinas a un riesgo alto de hemorragia espontánea.¹⁴

Los síntomas constitucionales de la tormenta de citocinas son fiebre, anorexia y fatiga, pero se puede desarrollar a nivel pulmonar neumonitis, edema pulmonar, disnea, hipoxia y SDRA; en el hígado, se puede ocasionar hepatomegalia, elevación de encimas hepáticas, aumento de hepcidina, lesión hepática, colestasis y falla; en los riñones causa lesión y falla renal aguda; en el sistema vascular y linfático predispone a desarrollar citopenia, anemia, leucocitosis, coagulopatía, hiperferritinemia, aumento de reactantes de fase aguda, citocinas elevadas, daño endotelial, permeabilidad vascular, síndrome de fuga capilar, choque vasodilatador, hemorragia espontánea y linfadenopatía. En el sistema nervioso central produce síntomas de confusión, delirio, afasia y convulsiones. A nivel cardiaco puede generar hipotensión, taquicardia, cardiomiopatías como el síndrome de takotsubo, etc. En el sistema reumatológico puede causar vasculitis, artritis y artralgia; mientras que, a nivel gastrointestinal puede provocar náusea, vómitos, diarrea y ascitis. Además, en la piel se puede observar edema y exantema.¹⁴

Los resultados de laboratorio de la tormenta de citocinas pueden variar de acuerdo a la causa subyacente. Los marcadores inespecíficos de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR), se encuentran elevados en todos los casos y se correlaciona con la severidad. Algunos pacientes presentan hipertrigliciridemia y anormalidades en el conteo

de células sanguíneas, como leucocitosis, leucopenia, anemia, trombocitopenia, ferritina y dímero D elevados. Estos cambios del conteo de células circulatorias son debido a la interacción entre los cambios inducidos por las citocinas y la producción y movilización de células desde la médula ósea, destrucción por el sistema inmune y la inducción de migración de quimiosinas. Se puede observar en la sangre una elevación de citocinas como el interferón gamma (IFN por sus siglas en inglés), o sus inductores CXL9 y CXL10, interleucinas (IL) 6, 10, 2, etc., dependiendo de cada caso.¹⁴

El abordaje en la evaluación del paciente con tormenta de citocinas debería ir dirigido a tres objetivos: identificar el desorden subyacente, establecer la severidad y determinar la trayectoria clínica. La medición de gases arteriales debe realizarse si, en la evaluación, el sistema respiratorio se ve comprometido. En el estudio de la fisiopatología de la tormenta de citocinas, se ha observado que la presencia de unos altos niveles circulantes de IL-6 puede resultar en una serie de eventos que causa una hiperinflamación sistémica que involucra a una secreción de monocitos quimioatrayentes-1, IL-8, y adicionales cantidades de IL-6, así como el aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) y reducción de la expresión endotelial de E-cadherina, lo que contribuye a la permeabilidad vascular, hipotensión y disfunción pulmonar.¹⁴

Durante la fase aguda de la enfermedad se ha identificado la liberación de las siguientes citocinas y quimiosinas: IL-1B, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-5, IL-17A, factor 2 de crecimiento de fibroblastos (FGF2 básico), factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMCSF por sus siglas en inglés), IFN, ligando de quimiocina 10 (IP10 por sus siglas en inglés), ligando de quimiocina 2 (MCP1 por sus siglas en inglés), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP1A por sus siglas en inglés), proteína inflamatoria de macrófagos 1 beta (MIP1B por sus siglas en inglés), subunidad B del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFB por sus siglas en inglés), regulado tras la activación, células T normales expresadas y presuntamente secretadas (RANTES por sus siglas en inglés), factor de necrosis tumoral alfa y VEGF. Las citocinas y quimiosinas son las responsables de la respuesta inflamatoria pulmonar, lo cual produce neumonía viral que posteriormente se puede complicar con una sobreinfección bacteriana y evolucionar a una enfermedad más grave.^{14, 15}

Los pacientes con la COVID-19 pueden experimentar una serie manifestaciones clínicas, desde la enfermedad asintomática hasta necesidad de estancia hospitalaria en la unidad de cuidados críticos. Los adultos con la infección por SARS-CoV-2 pueden clasificarse de acuerdo a su severidad a través de categorías. El 80% de los individuos con la COVID-19 presenta un cuadro respiratorio leve, el 15% síntomas moderados o graves y, un 5% requiere cuidados intensivos.^{15, 3}

A nivel mundial, el 29 de noviembre del 2020, se registraron 61, 869,330 casos confirmados de la COVID-19 y 1,448 896 muertes;¹⁶ mientras que, en Guatemala, el 18 de junio del 2021 se reportaron 279,947 casos acumulados registrados, 252,995 casos recuperados estimados, 8,645 fallecidos registrados y una tasa de mortalidad del 49.1 con un 3% de letalidad. Lo que ha hecho necesario realizar estudios y algoritmos de tratamiento clínico para estos pacientes.⁷

Los criterios para cada categoría pueden variar según las guías clínicas y ensayos clínicos, además, pueden cambiar de categoría en cualquier momento. Las categorías de clasificación del NIH para los pacientes con la COVID-19 son:

1.1.1 Enfermedad asintomática o infección presintomática

Individuos con una prueba de PCR o antígeno de SARS-CoV-2 positiva pero que no tiene síntomas consistentes con la COVID-19. Puede ocurrir una infección asintomática, aunque el porcentaje de pacientes que permanece asintomáticos en el curso de la infección es variable y no está totalmente definido. No obstante, se han reportado pacientes que tienen radiografías de tórax con hallazgos compatibles con neumonía por COVID-19.

1.1.2 Enfermedad leve

Individuos que tienen alguno o varios síntomas relacionados a la COVID-19 pero no tienen disnea, dificultad respiratoria o una placa de rayos X de tórax anormal. La mayoría de pacientes con enfermedad leve puede ser tratada ambulatoriamente o en casa a través de la telemedicina. No está indicado realizar pruebas de imagen ni pruebas de laboratorio de rutina en pacientes saludables con la COVID-19. Sin embargo, en pacientes ancianos o con factores de riesgo como comorbilidades de alto riesgo de progreso en la enfermedad, se debe realizar monitoreo cercano y laboratorios.

1.1.3 Enfermedad moderada

Individuos que muestran evidencia de leve dificultad respiratoria durante la evaluación clínica o presentan una placa de tórax anormal y saturación de oxígeno (SO_2) mayor o igual a 94% en una habitación a nivel del mar. En estos pacientes es recomendable el monitoreo diario porque la enfermedad pulmonar puede progresar rápidamente. Si se sospecha de sepsis o neumonía bacteriana concomitante se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico y reevaluación diaria.

1.1.4 Enfermedad severa

Individuos que tienen una SO_2 menor a 94% a nivel del mar, una PaO_2/FiO_2 menor a 300 mmHg, una frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto (rpm) o infiltrados pulmonares mayor al 50%. Estos pacientes pueden experimentar un rápido deterioro. Es necesario administrar oxígeno suplementario inmediatamente usando cánula binasal o cánula de alto flujo, además de suministrar terapia empírica con antibiótico y seguir un tratamiento específico.

1.1.5 Enfermedad crítica

Individuos con falla respiratoria, choque séptico o falla multiorgánica. Estos casos pueden presentar choque distributivo, disfunción cardíaca, tormenta de citocinas o exacerbación de las comorbilidades subyacentes. Además de la enfermedad pulmonar, estos pacientes pueden presentar falla hepática, renal y cardíaca, así como enfermedad trombotica y alteraciones en el sistema nervioso central.

La definición de las categorías de severidad para la enfermedad también se aplica para pacientes embarazadas, haciendo énfasis en que requieren oxígeno suplementario cuando su SO_2 está debajo del 95%. La evaluación inicial del paciente debe incluir rayos X de tórax, ultrasonido o tomografía axial computarizada (TAC). Los laboratorios que se deben incluir son la PCR, dímero D y ferritina porque son factores pronósticos en la evaluación.³

Algunos individuos presentan persistencia de algunos síntomas respiratorios después de su recuperación, entre ellos están: fatiga, dolor de pecho, palpitaciones y dificultad para respirar. Entre los síntomas neurológicos y psiquiátricos que se han reportado está la ansiedad y depresión, principalmente en pacientes jóvenes.³

Otros pacientes continúan con cefalea, cambios en la visión, pérdida del olfato, gusto o audición, movilidad reducida, entumecimiento en las extremidades, temblores, mialgia, pérdida de memoria, deterioro cognitivo y cambios de humor hasta después de 3 meses desde el diagnóstico.³

De acuerdo a la OMS, las categorías en las que se clasifica la COVID-19, se define por los siguientes síndromes:

1.1.6 Cuadro no complicado

Se define como la infección vírica que se encuentra en las vías respiratorias altas con síntomas inespecíficos como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, mialgia o cefalea. Los pacientes inmunodeprimidos y ancianos pueden presentar síntomas atípicos. En este cuadro no se desarrolla complicaciones.

1.1.7 Neumonía leve

Individuos con neumonía sin signos de gravedad.

1.1.8 Neumonía grave

Individuos con fiebre o sospecha de infección respiratoria con uno o más signos: frecuencia respiratoria mayor a 30 rpm, dificultad respiratoria grave o SO_2 menor a 90% en aire ambiente. El diagnóstico se hace clínicamente y las exploraciones de imagen torácica se usan para descartar complicaciones.

1.1.9 Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Pacientes con síntomas respiratorios que se agravan o son nuevos, una semana después de que aparece el cuadro clínico. En una imagen torácica diagnóstica se observan opacidades bilaterales no atribuibles a derrames, atelectasia pulmonar o lobular o nódulos. El origen del edema pulmonar no es ocasionado por insuficiencia cardiaca o sobrecarga de líquidos. El SDRA se puede clasificar en leve, moderado y grave, de acuerdo a la PaO_2/FiO_2 .

1.1.10 Septicemia

Pacientes con disfunción orgánica causada por la respuesta desregulada respuesta del sistema inmune del huésped a una infección. Presenta signos de alteración del estado mental, disnea o taquipnea, hipoxemia, oliguria, hiperbilirrubinemia, acidosis o lactoacidosis.

1.1.11 Choque septicémico

Pacientes con hipotensión que persiste a pesar de reposición de líquidos para mejorar la volemia y que requieren vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM por sus siglas en inglés) mayor o igual a 65 mmHg y que presentan un lactato sérico mayor a 2 mmol/l.

Por lo tanto, la OMS define a la IRA grave por la COVID-19, como una infección respiratoria asociada a fiebre mayor o igual a 38°C de aproximadamente 10 días de evolución, que requiere de atención hospitalaria. La IRA puede presentar los síndromes anteriormente mencionados.¹⁷

En el desarrollo de la patogenia del SARS-CoV-2, cuando el virus ingresa a las vías respiratorias altas se desarrollan síntomas leves o no se producen hasta establecerse en los pulmones. El virus también puede dirigirse en cualquier vía respiratoria o digestiva, para diseminarse a través de la sangre o epitelio subyacente a los demás órganos. Cuando el virus desciende a los pulmones por la tráquea y bronquios infecta al epitelio ciliado llegando a los neumocitos.¹⁵

Así como las citocinas y quimiosinas son responsables de la neumonía viral, también producen endotelitis con liberación de más citocinas inflamatorias y producción de fibrina a partir del fibrinógeno, agregación plaquetaria y puede ocurrir microtrombosis pulmonar y en grandes vasos o capilares de otros órganos. Algunos autores le han llamado a esta reacción como coagulación intersticial diseminada en lugar de la clásica CID. Este hallazgo sugiere que la neumonía viral no es la causa de mortalidad principal.¹⁵

La fisiopatología de la coagulopatía es compleja y se interrelaciona con los componentes de la respuesta inmune innata. El aumento de citocinas que produce inflamación pulmonar, deteriora el intercambio gaseoso y estimula la fibrinólisis pulmonar que produce el aumento de dímero D que se detecta en los casos de los pacientes con la COVID-19. Además, se produce un incremento del factor tisular que es activador de la hemostasia; la activación del endotelio, plaquetas y elementos leucocitarios producen

producción de trombina y depósito de fibrina que induce una microangiopatía y daño en los tejidos. El dímero D se encuentra elevado en las pruebas de laboratorio debido a la degradación de fibrina. También se evidencia trombocitopenia.¹⁵

Al realizar las autopsias en los fallecidos por la COVID-19, se evidenciaron coágulos dispersos en varios órganos, lo que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) en extremidades inferiores, tromboembolia pulmonar (TEP), embolia cardiaca y miocarditis, coágulos en arterias que produjeron evento cerebrovascular (EVC), etc. Cuando existe falla multiorgánica se produce choque, puede haber arritmias cardíacas graves y se ha evidenciado que el deterioro neurológico puede producir compromiso en el bulbo raquídeo del tallo cerebral donde están los centros reguladores cardio-respiratorios con daño irreversible y muerte.¹⁵

En la patogénesis del SDRA de la COVID-19 existe progresión del desequilibrio ventilación/perfusión y la pérdida de reflejos de vasoconstricción hipóxica por el componente de trombosis pulmonar microvascular, lo que puede suceder debido a la elevación de lactato deshidrogenasa, PCR y dímero D.¹⁵

Por lo anteriormente expuesto, se ha planteado que el factor agravante en estos pacientes no es la neumonía viral en sí, sino la infección bacteriana secundaria que se produce en pacientes ventilados con sepsis y la destrucción de hematíes con liberación del grupo hem y sus enlaces para captar oxígeno, lo que es otro factor que explica la hipoxemia severa sin un daño pulmonar tan evidente en algunos casos. Además, hay incremento de hierro libre que produce daño oxidativo en los pulmones y la ferritina.¹⁵

1.2 Manifestaciones clínicas respiratorias en pacientes adultos con la COVID-19 moderada a severa

Los coronavirus comúnmente provocan los síntomas de resfriado común pero los dos betacoronavirus SARS-CoV y el MERS-CoV pueden ocasionar neumonía, falla respiratoria y muerte. A finales del 2019, la infección por el nuevo betacoronavirus SARS-CoV-2 se reportó en Wuhan, China con una rápida propagación a nivel mundial.¹⁸

La rápida propagación del SARS-CoV-2 de una persona a otra se debe a las gotículas respiratorias (aerosoles) que expulsa un huésped hacia el otro a través de la tos, estornudos o habla, cuando una persona infectada está a una distancia menor de 2

metros de otra persona. La transmisión en el ámbito hospitalario también se da durante procedimientos médicos como nebulización del paciente infectado o intubación.¹⁸

La evolución de la infección por el SARS-CoV-2 puede iniciar desde un estado asintomático hasta una enfermedad crítica. Los pacientes que presentan enfermedad sintomática presentan un periodo de incubación medio de aproximadamente 4 a 5 días, y el 97.5% tienen síntomas dentro de los 11.5 días después de infectarse.¹⁹ La enfermedad severa inicia aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas, siendo la disnea (40% de los casos), acompañada de hipoxemia, la manifestación clínica más común. A partir del décimo día se puede desarrollar una enfermedad severa en el 14% de los pacientes y un estado crítico en el 5% de estos pacientes.²⁰

Los síntomas y manifestaciones clínicas más comunes al inicio de la enfermedad son la fiebre, cefalea (70.3%), obstrucción nasal (67.8%), tos seca (63.2%), malestar general (63.3%), mialgia (62.5%), dolor de garganta (52.9%), anorexia, náusea, vómitos y diarrea. No obstante, en el 68% de los casos se ha presentado anosmia y ageusia, siendo más común en las mujeres que en hombres.^{19, 20} Esto se explica por la invasión del SARS-CoV-2 al sistema nervioso por medio de la placa cribiforme y bulbo olfatoria como una vía adicional en su trayectoria por el ingreso al organismo del huésped.²⁰

La vía olfatoria inicia en las neuronas receptoras olfatorias, las cuales son bipolares con cilios sensitivos que se distribuyen en el epitelio olfatorio de la cavidad nasal, desde allí sus axones pasan por la placa cribiforme para terminar su recorrido hacia el bulbo olfatorio, en donde hacen sinapsis con las neuronas de la región. Después, el nervio olfatorio se divide en dos ramas y se dirige hacia el núcleo olfatorio de la corteza piriforme. El virus pasa por todo este recorrido del tronco encefálico y tálamo.²⁰

Anteriormente ya se han detectado en el tronco encefálico los antígenos virales de otros HCoV, principalmente en el núcleo ambiguo y núcleo del fascículo solitario. El SARS-CoV-2 tiene esta particular afinidad por estas regiones. Por lo que, la anosmia puede deberse a la respuesta inflamatoria en la cavidad nasal, la cual inicialmente puede impedir que los olores estimulen a sus células receptoras. Sin embargo, el daño a las neuronas olfativas requiere un periodo de regeneración de axones para poder realizar una adecuada sinapsis en el bulbo olfatorio del tronco encefálico. Cabe mencionar que, esto no significa que el virus invada directamente o desmielinice las neuronas durante la

infección. En caso de la ageusia, la elevación de citocinas puede suceder en las papilas gustativas y ésta ser su causa.²⁰

Los marcadores de una enfermedad moderada es la evidencia clínica o radiológica de enfermedad respiratoria inferior, pero con una saturación de oxígeno igual o mayor a 94% en aire del ambiente.¹⁴ Mientras que, una enfermedad severa se define con taquipnea mayor a 30 rpm, hipoxemia con saturación de oxígeno menor a 94%, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 300, con infiltrados pulmonares mayor al 50% de los campos pulmonares entre las 24 a 48 horas desde la evaluación.^{19, 21}

Los pacientes con enfermedad severa pueden evolucionar a estado crítico por una falla ventilatoria que, aparte de la tormenta de citocinas, puede tener un componente neurogénico debido al tropismo del virus al sistema nervioso central. El núcleo del fascículo solitario recibe señales de los mecanorreceptores y quimiorreceptores pulmonares y del tracto respiratorio, se encarga de detectar los cambios en las concentraciones de dióxido de carbono (CO_2) y oxígeno (O_2) en la sangre. Además, las fibras eferentes del núcleo ambiguo y del núcleo del fascículo solitario inervan músculo liso de la vía aérea, vasos sanguíneos y algunas glándulas. Estas interconexiones sugieren que la disfunción de los centros cardiorrespiratorios puede causar la falla respiratoria en la COVID-19.²⁰

Las manifestaciones clínicas en la enfermedad de la COVID-19 moderada a severa, varían sustancialmente de acuerdo a las comorbilidades y edad de los pacientes, ya que, los factores de riesgo juegan un papel importante en el desarrollo de los síntomas.¹⁸

1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones respiratorias por la COVID-19

Dentro de las complicaciones respiratorias por la COVID-19, se engloba un espectro de manifestaciones clínicas por infección aguda, así como secuelas de la misma, las publicaciones recientes del Servicio Nacional de Salud (NHS por sus siglas en inglés), reconocen a la tos crónica, enfermedad pulmonar fibrótica, bronquiectasia y enfermedad vascular pulmonar como evidencia de exacerbación del estado mórbido en pacientes con esta enfermedad.²²

En los casos más graves el cuadro puede derivarse a una falla respiratoria grave, la cual corresponde a la complicación más amenazante para la vida de los pacientes, ²² por lo que se ha dedicado un capítulo de revisión para el desarrollo del mismo más adelante.

Las complicaciones persistentes por la COVID-19 pueden causar el aumento de morbilidad dentro de la población y el mejor manejo aún no está establecido por lo que, al conocer los factores de riesgo para el desarrollo de las mismas, se puede tener una mejor noción de tratamiento para la enfermedad aguda. ²²

La mayor cantidad de pacientes positivos para SARS-CoV-2 tienen una adecuada evolución, pero el 19% de ellos desarrollan una enfermedad crítica con aumento de la mortalidad. ^{22,23}

1.3.1 Inmunosupresión

En cuanto a la inmunosupresión existe un dilema si éste se considera factor protector o de riesgo para desarrollar neumonía por la COVID-19, en el primer caso el sistema inmune suprimido podría evitar la tormenta de citocinas y, en el segundo, el uso de tratamientos farmacológicos inmunosupresores, además del mismo estado mórbido se asociaría a un riesgo más grande de contraer infecciones o exacerbación de la patología de base. Un estado inmunosupreso puede ser consecuencia de una patología de base o estar asociado a tratamiento farmacológico, como ya se mencionó. ²³

En cuanto a los pacientes con cáncer y el tratamiento del mismo (sea quirúrgico o farmacológico), dos metanálisis evidenciaron un aumento de la mortalidad secundario al deterioro más rápido y progresivo en este grupo por neumonía por SARS-CoV-2, mientras que, en los pacientes con patologías neurológicas, miastenia gravis, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) e inmunodeficiencias primarias, los estudios no demostraron tendencia a peores desenlaces. ²³

Ante distintos estudios realizados alrededor del mundo, que demuestran sociedades médicas en Europa y Estados Unidos, como la Sociedad Británica de Reumatología, sociedad británica de Gastroenterología, NHS, entre otros, en sus distintas ramas y especialidades recomiendan continuar con los esquemas de tratamiento inmunosupresor para los pacientes con la y comorbilidad, haciendo énfasis en el cuidado y monitoreo del paciente que se debe de tener al momento de prescribir corticoesteroides.

1.3.2 Edad

El Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades documentó una tasa de mortalidad de 49% en una serie de casos por complicaciones. El grupo de mayor riesgo se encuentra por arriba de los 80 años con una mortalidad que oscila al 10-15%.²³ Cabe mencionar el término inmunosenescencia el cual hace referencia a que el adulto mayor es más susceptible y vulnerable a desarrollar la enfermedad, sin embargo, la clínica esta descrita de formas atípicas como una enfermedad coronavírica sin fiebre, haciéndose presente solamente confusión, adinamia, hiporexia y astenia, lo cual se debe a que el sistema inmune del adulto mayor no reacciona de la misma forma que lo haría una persona joven.²⁵

1.3.4 Diabetes mellitus

Las personas con diabetes tienen una mayor mortalidad por complicaciones pulmonares secundarias a la COVID-19, así mismo esta morbilidad triplica el riesgo de ingresos en la unidad de cuidados intensivos. Los pacientes con diabetes se ven afectados por un estado de inflamación crónico de bajo grado, lo cual predispone a la tormenta de citocinas, conllevando a complicaciones pulmonares y seguidamente la muerte.²⁶

En un estudio realizado por Guo, et al., se documentó que los niveles de linfocitos son más bajos en pacientes diabéticos, mientras que los neutrófilos se encuentran en mayor proporción junto con la PCR, procalcitonina, interleucina 6 y dímero D. Por ende, estudios recientes han demostrado que el tocilizumab puede ayudar en el tratamiento de la COVID-19. Respecto al recuento alto de neutrófilos, estudios recientes evidenciaron que el número total de células T totales y los subconjuntos de células T CD4 y CD8 sufrieron reducción, dando como resultado la desregulación de respuestas inmunes en el desarrollo de la COVID-19.²⁶

De igual forma la hiperglicemia persistente conducía a mayor inflamación liberando especies reactivas de oxígeno, lo cual exacerba el deterioro del sistema inmune. En cuanto a las lesiones pulmonares en pacientes diabéticos con la COVID-19, abundante evidencia demuestra que estos pacientes tienden a presentar una capacidad vital forzada (CVF), un menor volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y una menor capacidad de difusión, en comparación con los que no padecen diabetes. Asimismo, se le

atribuye a la hiperglicemia sostenida, la lesión al intersticio pulmonar por microangiopatías.²⁶

1.3.5 Obesidad

En un estudio realizado en Nueva York, con una serie de casos que incluye 5700 pacientes hospitalizados por la COVID-19, se evidenció una prevalencia de pacientes obesos en el 41.7% del total de los casos, el informe de tal estudio revela que los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) de 30-35kg/m² triplicaba el riesgo de ser ingresados a la unidad de cuidados intensivos en comparación con aquellos cuyo IMC se encontraba <30kg/m². En Europa, el NHS por medio del centro de atención de auditoría e investigación de unidad de cuidados intensivos (UCI), informó que el 38% de pacientes ingresados a la UCI con complicaciones pulmonares por la COVID-19, eran obesos. Como se mencionó en el cuadro del paciente diabético positivo para SARS-CoV-2, la obesidad también predispone a un estado inflamatorio crónico secundario al estrés del tejido metabólico inducido por el incremento de peso y alteración de la presión arterial, esto debido a que hay una apoptosis de adipocitos y liberación de mediadores quimiotácticos lo que conlleva a infiltración inflamatoria de leucocitos e incremento en la secreción de citocinas proinflamatorias.²⁸

Cabe mencionar que, el SARS-COV-2 tiene tropismo por los adipocitos y que utiliza un mecanismo de entrada dependiente de la ECA que se expresa en la grasa. Se ha demostrado que el exceso de grasa está asociado con el incremento de activación del sistema de complemento, siendo este el principal medio para desarrollar la tormenta de citocinas, aunado a esto los pacientes obesos presentan niveles bajos de adiponectina y la deficiencia de leptina condicionan para que la activación del sistema inmune sea menor dando como resultado una respuesta nula a los estímulos infecciosos.²⁶

En cuanto la mecánica pulmonar y complicaciones de la misma, cabe mencionar que los individuos obesos utilizan un porcentaje sumamente alto de oxígeno corporal en el trabajo respiratorio, lo cual disminuye abruptamente la capacidad residual funcional y el volumen espiratorio, con lo cual el cuadro por la COVID-19 exacerbaría si hay una enfermedad pulmonar de base. El gradiente ventilación/perfusión presenta anomalías con lo que la reserva ventilatoria se ve en disminución haciendo a este tipo de pacientes más vulnerables a una insuficiencia respiratoria. En estudios anteriores se ha documentado una correlación entre la obesidad y mayor riesgo de embolia pulmonar.²⁶

1.3.6 Tabaquismo

En estudios recientes Caí, et al., evidenciaron mayor expresión de ECA2 en tejido pulmonar de fumadores (en especial en ex fumadores) a comparación de las muestras tomadas de no fumadores. Demostraron que los pacientes exfumadores tienen peor pronóstico cuando se instaura la COVID-19 a diferencia de los pacientes que se encontraban como fumadores activos o los que no fumaban. En el epitelio bronquial la ECA2 se expresa activamente en las células caliciformes de los fumadores, mientras que en los exfumadores la presentación de la ECA2 se manifiesta sobre las células alveolares tipo 2 (AT2) remodeladas, con lo que la COVID-19 puede tomar distintas vías para afectar al tracto respiratorio conduciendo a la diferente susceptibilidad, gravedad y evolución respuesta al tratamiento de la enfermedad en las células AT2. ²⁷

1.4 Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Una de las complicaciones pulmonares más temidas en un estadio grave con neumonía viral por la COVID-19 es el SDRA, éste se desarrolla en el 42% de pacientes que presentan neumonía por la COVID-19 y hasta un 61-81% de pacientes que ingresa en la UCI. A pesar de cumplir con la definición de los criterios de Berlín y poseer una evolución y mecanismos fisiopatológicos similares, el SDRA por la COVID-19 tiene fenotipos peculiares. ^{28,32}

La principal diferencia es la discordancia entre la severidad de la hipoxemia y el mantenimiento de la mecánica respiratoria relativamente buena. ²⁹ Dentro de los elementos diferenciales de la presentación de SDRA por la COVID-19, se encuentran como hallazgos imagenológicos patognomónicos en tomografía de tórax: la imagen de vidrio esmerilado acompañado de engrosamiento septal o reticulación bilateral, multilobular y de distribución predominante en zonas periféricas subpleurales y en segmentos posteriores en el 50-75% de los casos, mientras que, en la radiografía de tórax, se puede encontrar infiltrados heterogéneos bilaterales y periféricos. ³¹

Conforme avanza el SDRA la lesión pulmonar avanza y evoluciona a consolidaciones las cuales a diferencia de la neumonía por COVID-19 en la que éstas pueden resolverse, en el SDRA pueden evolucionar a bandas fibróticas según incrementa la extensión y gravedad. ³²

Otra característica predominante que difiere de la presentación clínica de SDRA asociado a la COVID-19 de otras infecciones, es que la afectación y compromiso

pulmonar se instaura tiempo después de haber iniciado con el resto de síntomas que comprende el cuadro.³⁰

En tercer lugar, hay mayor riesgo de patologías trombóticas vasculares pulmonares, causando un aumento en la mortalidad. Distintos estudios realizados han comprobado la presencia de un estado de hipercoagulabilidad por incremento de antitrombina III, factor de von Willebrand, concentración de fibrinógeno y factor VII y presencia de anticoagulante lúpico. Así mismo, se ha documentado que a diferencia de las infecciones virales y bacterianas no asociadas a la COVID-19, los valores de dímero D fueron menores, así también, se registraron puntajes menores en los índices por CID. Con base en estos hallazgos se puede inferir que el resultado de estos factores condicionantes propicia un estado de coagulación local pulmonar sin expresión sistémica, aumentando el riesgo de complicaciones por trombos pulmonares, encausados por la endotelitis y angiogénesis vascular presentes en el cuadro. Por lo que, en hallazgos por tomografía computarizada (TC) se encuentra la dilatación de vasos pulmonares.³⁰

En cuarto y último lugar, otro fenotipo diferencial entre el cuadro típico de infecciones pulmonares y SDRA, comprende a la distinta fisiopatología que desencadena las alteraciones en el intercambio gaseoso. En un SDRA típico sería una correlación en la presentación clínica deteriorada con alteraciones en la relación ventilación perfusión (V/Q) y cortocircuitos consecuentes de los cambios de la presión pulmonar en el SDRA. Sin embargo, estos pacientes pueden presentar una hipoxemia acentuada y profunda sin que se documente por métodos imagenológicos lesión pulmonar aparente, por lo que la distensibilidad toracopulmonar puede estar conservada, así mismo, hay una baja respuesta a maniobras de reclutamiento, y ante niveles altos de presión positiva al final de la espiración (PEEP), puede haber una respuesta escasa o incluso exacerbación del cuadro mórbido, la otra cara de la moneda con respecto a la presentación clínica incluye a los pacientes con una evolución típica de SDRA, presentando mayor potencial en el reclutamiento, distensibilidad comprometida, y antes los cuales el aumento del PEEP puede ser beneficioso.³¹

Un estudio preliminar realizado por Karbing y et al., tomaron a 12 pacientes bajo ventilación mecánica invasiva con SDRA por la COVID-19, con cortocircuito pulmonar y gradiente V/Q alto, los cuales fueron sometidos a maniobras de reclutamiento con niveles de PEEP inicial en 5 y luego aumentándolo a 15-20 cmH₂O midiendo la perfusión

pulmonar mediante tomografía computarizada y muestras sanguíneas para gasometría arterial, los resultados indicaban el 58% de los pacientes demostraron la disminución del cortocircuito sin aumento del gradiente V/Q, mientras que en 41% restante se observó una respuesta perjudicial en donde aumentaron tanto el cortocircuito como el V/Q alto. Con lo que se llegó a la conclusión de que no siempre el aumento del PEEP es beneficioso.³¹

Por lo que, cada manejo de caso se debe individualizar ya que, si se manejan valores altos en un pulmón con poco reclutamiento que conllevaría a una evolución hemodinámicamente decadente, hipoxemia, con aumento del cortocircuito pulmonar y retención de líquidos.³¹

Se recomienda con ahínco, evitar el uso de oxígeno nasal de alta flujo en unidades de emergencia por el riesgo de generación de aerosoles y aumento en el riesgo de transmisión. La ventilación en decúbito prono promueve una aireación pulmonar más homogénea y puede mejorar la oxigenación, se sugiere utilizarlo como mínimo, más de 12 horas al día.³²

Los parámetros recomendados para el manejo del SDRA por la COVID-19, se basan en los que están indicados para ventilación mecánica protectora: Volumen corriente bajo (5ml/kg/peso ideal o predictivo), presión meseta menor a 30 cmH₂O, presión de distensión inferior a 14 cmH₂O, niveles altos de PEEP ajustado a potencial de reclutamiento como ya se mencionó, mantener una oxigenación de 60-80 mmHg y valorar iniciar la ventilación en decúbito prono a tiempo.³⁰

Como bien se mencionó anteriormente, el diagnóstico de SDRA por la COVID-19 se basa en que un paciente positivo para la COVID-19 cumpla con los criterios del SDRA de Berlín 2012, los cuales son: insuficiencia respiratoria que no es consecuencia de sobrecarga hídrica o insuficiencia cardíaca, instauración de la clínica, nuevos síntomas o exacerbación de los mismos menor a una semana; opacidades bilaterales en radiografía, oxigenación menor a una PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg (ya sea moderado o severo según los criterios).³³

En el SDRA por la COVID-19, el derrame pleural paraneumónico sigue las tres típicas fases del mismo, sin embargo, conforme avanza la enfermedad después de la fase organizativa, aumentan las probabilidades de fibrosis pulmonar. Un estudio demostró que

el 17% de los pacientes pueden desarrollar lesiones fibrosas en la TC, las cuales se forman durante la curación de la inflamación crónica pulmonar.³²

La mortalidad en cuidados intensivos por SDRA no asociado a la COVID-19 es del 35%, sin embargo, esta se ve aumentada en pacientes positivos para el SARS-CoV-2 variando entre un 26-61.5%, y en el caso de pacientes de reingreso, aumentaba a 65,7-94%. Dentro de los factores de riesgo para exacerbación del cuadro están pacientes de tercera edad, con comorbilidades, pacientes con algún grado de inmunosupresión y valores sanguíneos aumentados de dímero D.³²

Considerando los mecanismos fisiopatológicos del SARS-CoV-2 en los pacientes con complicaciones respiratorias moderadas a severas, así como sus factores de riesgo, se puede comprender la manera en que actúan los diferentes medicamentos que se han utilizado para el tratamiento de la COVID-19, asimismo se pueden analizar los distintos tipos de estudios de investigación que se han realizado por encontrar los más efectivos para tratar la enfermedad.³²

CAPÍTULO 2. MEDICAMENTOS QUE HAN REDUCIDO LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON COMPLICACIONES RESPIRATORIAS POR LA COVID-19 MODERADA A SEVERA

SUMARIO

- Antivirales
- Inmunomoduladores
- Antibióticos
- Corticosteroides
- Broncodilatadores
- Antiparasitarios

Los diversos medicamentos que se han utilizado para tratar a los pacientes con la COVID-19 con complicaciones respiratorias, deben ser analizados en cuanto a la reducción de mortalidad y tiempo de estancia hospitalaria por medio de las mejoras clínicas que éste pueda presentar. Hasta la fecha no se tiene establecido ningún esquema de medicamentos para el manejo de pacientes con la COVID-19, se han realizado múltiples ensayos clínicos para estudiar la seguridad y eficacia de distintos medicamentos en la lucha contra la enfermedad, con base en los resultados de dichos estudios se desarrolla a continuación el siguiente capítulo.

2.1 Antivirales

La patogenia de la COVID-19 consta de dos procesos, el primero comprende al inicio de la enfermedad, durante el cual predomina la replicación del SARS-CoV-2. Más adelante, el papel principal lo desempeña la respuesta desregulada inmunitaria o inflamatoria, la cual es causante del daño a tejidos. Basándose en esta premisa, se infiere que el tratamiento antiviral surte mejores efectos durante el inicio de la enfermedad para continuar luego con terapias inmunosupresoras/antiinflamatorias según el curso de la misma.³

Dentro de los antivirales estudiados para el tratamiento de la COVID-19, como el favipiravir, rivabarina, umifenovir, oseltamivir, lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) y RDV, solo éste último ha sido aprobado por la FDA.³

El RDV es un profármaco perteneciente al grupo de análogos de nucleótidos que se metaboliza dentro de la célula a un análogo de trifosfato de adenosina que inhibe las ARN polimerasas virales. Originalmente, se propuso en respuesta al virus del Ébola, actuando al inhibir la replicación viral por terminación temprana de la transcripción de ARN. Se ha demostrado que los metabolitos del RDV son útiles contra virus de la fiebre amarilla, virus del dengue tipo 2, influenza A, parainfluenza 3 y varios deltas coronavirus (HCoV por sus siglas en inglés). En modelos animales el RDV ha demostrado eficacia en el MERS, SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, mientras que en humanos la inhibición de la polimerasa viral del SARS-CoV-2 ha tenido resultados satisfactorios solamente in vitro. El manejo con RDV vía intravenosa evidenció una mejoría en el primer paciente diagnosticado con la COVID-19 en Estados Unidos. Por ende, se han realizado múltiples estudios los cuales intentan llegar a un acuerdo en cuanto a las recomendaciones de efectividad de tal fármaco.^{33,34}

Durante los meses de febrero y marzo de 2020, se realizó un ensayo clínico, aleatorizado a doble ciego con placebo en Hubei, China donde participaron 10 hospitales. De los pacientes graves positivos para SARS-CoV-2, aleatoriamente se brindó tratamiento con RDV a un grupo y al otro se le trató con placebo por 10 días, se evaluaron los resultados a los 28 días desde el inicio de los síntomas, la mortalidad fue similar en ambos grupos, 14% del grupo de RDV murieron y 13% en el grupo placebo, tampoco se evidenció una mejora clínica frente al placebo. En el grupo tratado con RDV se interrumpió la administración del mismo por efectos adversos en un 12% de los pacientes contra un 5% en el grupo tratado con placebo. Por una incidencia disminuida por la COVID-19 en Wuhan el número de pacientes inscritos se redujo a solo el 52% de la muestra contemplada por lo que los resultados no fueron concluyentes ya que, no se contó con evidencia estadísticamente significativa de mejoría clínica en estos pacientes graves por la COVID-19.³⁵

Un ensayo clínico, abierto, de fase 3, tomó a pacientes graves por la COVID-19, los cuales fueron aleatorizados divididos en dos grupos, de los cuales a un grupo se le administró RDV intravenoso durante 5 días y al otro por 10 días. Estos fueron evaluados en el día 14 con una escala clínica ordinal que va de 1 a 7 puntos (1. Muerte 2. Hospitalizado, recibiendo ventilación mecánica invasiva 3. Hospitalizado, recibiendo ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo, 4. Hospitalizado, requiriendo oxígeno suplementario de bajo flujo, 5. Hospitalizado, no recibiendo oxígeno suplementario pero

requiriendo ir a atención médica, 6. Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario ni medicación continua, 7. No hospitalizado), los resultados indicaron una mejoría clínica para el día 14, además de que hubo mejoría de dos puntos de la escala ordinal en el 64% del grupo medicado de 5 días y 54% en el grupo de 10 días, sin embargo estos resultados no muestran una diferencia significativa.³⁶

Se documentó un aumento de afectaciones en la función renal y hepática en el grupo de los 10 días, aún queda por dilucidar si esto se debe a la consecuencia de la permanencia del virus por más tiempo en el hospedero o toxicidad propia del fármaco.³⁶

Debido a que no se cuenta con un grupo control con placebo, no se puede tener la noción de beneficio por RDV. Cabe mencionar, que a pesar que dentro los criterios de exclusión se encontraban aquellos pacientes bajo ventilación mecánica invasiva, 13 pacientes inscritos en el ensayo fueron intubados previo a comenzar con el tratamiento con RDV, de ellos 9 recibieron el esquema de los 10 días y 4 fueron tratados con RDV por 5 días; se esperaría, según los hallazgos anteriores, un deterioro en el grupo de pacientes tratados por 10 días, sin embargo, se documentó mejoría clínica en este último grupo. Por lo que los pacientes bajo ventilación mecánica pueden beneficiarse del esquema largo.³⁶

Durante las fechas del 21 de febrero al 19 de abril de 2020, por medio del ensayo de tratamiento adaptativo 1 (ACTT1 por sus siglas en inglés), el cual fue un estudio a doble ciego, controlado y aleatorizado, en el cual se incluyeron a 60 sitios y 13 subsitios de prueba, de estos 45 pertenecen a Estados Unidos y 28 a Europa y Asia; con un total de 1603 pacientes con la COVID-19 leve a moderada fueron inscritos y aleatorizados, de los cuales se administró a un grupo RDV durante diez días y al otro placebo.³⁷

Los resultados indicaron una recuperación clínica de cinco días más rápida en los pacientes tratados con RDV que en el grupo manejado con placebo, así mismo se evidenció menor necesidad de uso de oxígeno de alto flujo que en el grupo placebo en un 17% frente a 24%. Con respecto a la mortalidad, se mostró una reducción de la misma en estimaciones de Kaplan-Meier para el día 15 de 6.7% en el grupo con RDV frente a 11.9% en el grupo que recibió placebo, para el día 29 la mortalidad estimada fue de 11.4% frente a un 15.2% en el tratamiento con placebo.³⁷

Actualmente, mediante el estudio ACTT3, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas del NIH en los Estados Unidos de América (EE. UU) están investigando la eficacia y seguridad del uso de RDV combinado con interferón beta-1a, en

comparación del uso solo de RDV en pacientes hospitalizados en EE. UU y otros países positivos para SARS-CoV-2 grave con compromiso pulmonar, la fecha de finalización de tal estudio está previsto para el 01 de noviembre de 2023.³⁸

La OMS, mediante su ensayo controlado aleatorizado Solidarity, evaluó la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con la COVID-19 del RDV, LPV y de otros dos fármacos: hidroxiquina e interferón beta-1a. Con cada fármaco administrado se utilizó un grupo control. La mortalidad estimada de Kaplan-Meier a los 28 días en el grupo que recibió RDV fue de 8.23% frente a 8.20% en el grupo que recibió placebo, con respecto al LPV la mortalidad fue de 2.07% frente a 2.03% del grupo control. Las tasas de muerte fueron calculadas según la edad y el estado acorde a la ventilación mecánica a la inscripción del ensayo. Con base en estos resultados, la OMS demostró por medio del ensayo que no hubo una reducción en la mortalidad, retraso en el inicio de ventilación, ni disminución en la duración de la hospitalización con ninguno de los fármacos administrados, por lo que la OMS no recomienda el uso de tales fármacos en el tratamiento de rutina de la COVID-19.³⁹

Según establece el panel de guías de práctica clínica del NIH de los Estados Unidos, el RDV, se recomienda según las condiciones de los pacientes. En el caso de los pacientes con necesidad de oxígeno suplementario, se recomienda el uso de dicho antiviral, esto con base en los resultados del ensayo ACTT1 .³

En el grupo de pacientes que si presentan necesidades altas de oxígeno (dispositivos de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva) el panel recomienda hacer uso únicamente de dexametasona (en su defecto prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona) o combinarla con RDV como segunda opción. La seguridad y eficacia de esta combinación no se ha evaluado por ensayos clínicos, sin embargo, la recomendación del panel se basa en la fisiopatología conocida de la COVID-19, ya que el paciente desarrolla una respuesta inflamatoria sistémica que conlleva a síndrome de disfunción multiorgánica por lo que, la combinación de estos fármacos mitiga la respuesta viral y el estado hiperinflamatorio secundario. ³

Si por alguna razón el paciente no se le puede medicar corticoesteroides, baricitinib más RDV puede ser usado, este último no deber ser usado sin RDV. Esta recomendación se basa en los resultados del ensayo ACTT-2, en el cual 1033 pacientes fueron aleatorizados para recibir baricitinib más RDV y placebo más RDV, los resultados

evidenciaron un tiempo de recuperación más corto, menor progresión de uso de oxígeno y ventilación mecánica junto con menos probabilidad de complicaciones y nuevas infecciones.³

Mientras que, si el paciente entra la categoría de enfermedad moderada, pero no requiere oxígeno suplementario, el panel no recomienda el uso de RDV, esto con base en los resultados del ATT1 y Solidarity (mencionados anteriormente), en los cuales RDV no demostró algún beneficio significativo en este grupo de pacientes. ³

Así tampoco se recomienda el uso de RDV en pacientes que se encuentran bajo ventilación mecánica o membrana extracorpórea de oxígeno (ECMO por sus siglas en inglés).³

En cuanto al tratamiento con antivirales de pacientes ambulatorios sin riesgo de progresión de la enfermedad, el panel recomienda brindar solamente atención de apoyo y manejo sintomático.³

El LPV se usa en combinación con RTV para aumentar su vida medía suprimiendo al citocromo P450. El LPV ejerce su acción sobre la proteasa viral similar la quimiotripsina. Estudios recientes han demostrado su efecto contra el SARS-CoV-2 in vitro. Actualmente se han realizado 90 ensayos clínicos para evaluar de la eficacia de LPV/RTV, dentro de estos podemos mencionar a los de más relevancia; en China se realizó un ensayo clínico en el cual se administró LPV/RTV a un grupo de pacientes hospitalizados con la COVID-19, los resultados o demostraron ningún beneficio del tratamiento mencionado en comparación del grupo control, sin embargo los pacientes tratados con LPV/RTV presentaron menos complicaciones menos graves que el grupo que recibió placebo. ³³

Otro estudio demostró que si se inicia el tratamiento de LPV/RTV durante los primeros 10 días del inicio de los síntomas disminuye de manera significativa la replicación viral, sin embargo, otro estudio realizado en Taiwán demostró que este tratamiento no disminuyo la replicación viral en pacientes hospitalizados. Un estudio de metanálisis demostró que la combinación de LPV/RTV redujo las tasas de mortalidad en pacientes graves y críticos, sin embargo, hay estudios que contradicen estos resultados, ya que, las tasas de mortalidad no son estadísticamente significativas. Debido a que la evidencia aun es limitada no se puede establecer una recomendación clara a cerca del beneficio de esta terapia antiviral combinada. ³³

El panel de pautas de tratamiento de la COVID-19 no recomienda el uso de LPV con RTV y otros inhibidores de la proteasa del VIH para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes hospitalizados.³²

2.2 Terapia Inmunomoduladora

1.2.1 Anticuerpos monoclonales

La FDA ha emitido una EUA para utilizar anticuerpos neutralizantes monoclonal, estos se unen al dominio de unión al receptor de la proteína pico del SARS-CoV-2 para el tratamiento pacientes ambulatorios con la COVID-19 leve a moderada con riesgo de avance de la enfermedad (pacientes obesos, con enfermedad renal crónica, hipertensos, diabéticos, cardiópatas, EPOC, ancianos, embarazadas, pacientes inmunosupresos por tratamiento o la enfermedad de base, pacientes hospitalizados que tienen traqueostomía o están bajo ventilación a presión positiva no relacionado a la COVID-19).⁴⁰

Los datos publicados sugieren que los anticuerpos pueden ayudar a la reducción de la carga viral y prevenir las hospitalizaciones. El tratamiento de la COVID-19 está permitido en pacientes ambulatorios adultos y adolescentes mayores de 12 años con enfermedad leve a moderada.⁴⁰

El panel de guías de práctica clínica de NIH en EE.UU. recomienda que en pacientes ambulatorios con la COVID-19 leve a moderada con alto riesgo de progresión de la enfermedad, se puede administrar banlanihimab 700mg más etesevimab 1.400mg o casirivimab 1.200mg más imdevimab 1.200mg, los cuales cuentan con la aprobación de la EUA de la FDA. Cabe mencionar que, el tratamiento debe instaurarse lo antes posible, es decir, cuando el paciente da positivo para SARS-COV 2, durante los 10 días al inicio de los síntomas. El panel no aconseja utilizar anticuerpos monoclonales en pacientes hospitalizados por la COVID-19.³

Los fármacos autorizados por EUA resultan de los datos recolectados de varios estudios, de los cuales se pueden mencionar a los ensayos de bloqueo de la adhesión viral y la entrada de células con anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 1 (BLAZE-1 por sus siglas en inglés) y BLAZE-4. En el ensayo de BLAZE-1 se incluyeron 1035 pacientes de alto riesgo. Los resultados evidenciaron que de los pacientes tratados con etesevimab más bamalanivimab solo el 2.1% de pacientes fallecieron frente a un 7% del grupo que recibió placebo, por otro lado, en el grupo de pacientes con terapia de

etesevimab más bamalanivimab no se registraron muertes y mientras que del grupo control el 2% de pacientes fallecieron. ⁴⁰

Con respecto a la combinación de casirivimab más imdevimab se evidenció un 1.3% de hospitalizaciones y fallecimientos relacionadas a la COVID-19 frente a un 4.6% en el grupo control. Otro ensayo realizado a doble ciego en pacientes positivos para SARS-CoV-2 no hospitalizados demostró, disminución de la carga viral y necesidad de atención médica, por lo que basado en dichos resultados se recomienda el uso de estos inmunomoduladores en pacientes no hospitalizados por la COVID-19. ⁴⁰

En el análisis provisional del ensayo de COVID-19 para eficacia de anticuerpos monoclonales—intención de cuidados tempranos (COMET-ICE por sus siglas en inglés) se incluyó a pacientes ambulatorios positivos para SARS-CoV-2 con al menos un factor de riesgo para progresión de la enfermedad los cuales fueron aleatorizados, a un grupo se le trató con una infusión intravenosa de sotrovimab y al otro grupo con placebo. Los resultados indicaron que solo un 1% de los pacientes del grupo tratado con dicho anticuerpo progresó en la enfermedad, frente a un 27% de pacientes que si progresaron del grupo control. ⁴¹

Además, es importante mencionar que dentro del grupo de pacientes que necesitaron hospitalización y fueron tratados con sotrovimab, ningún paciente ingreso a la UCI en comparación del grupo control, en el cual 5 pacientes si fueron trasladados a tal área, estos resultados sugieren que además de haber reducido la necesidad de hospitalización en un 85% el sotrovimab puede prevenir complicaciones de la enfermedad y reducir el requerimiento de cuidados intensivos. ⁴¹

2.2.2 Inmunomoduladores

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el receptor de IL-6 que inhibe la unión de la IL-6 a sus receptores, sean estos de membrana o solubles, bloqueando la señalización de la IL-6 y reduciendo la inflamación. En Reino Unido está autorizado para tratar pacientes con artritis reumatoide y para los pacientes con receptor de antígeno quimérico de células T o el síndrome de tormenta de citoquinas. Durante los meses de abril de 2020 y enero de 2021, el ensayo de evaluación aleatoria de la terapia para la COVID-19 (RECOVERY por sus siglas en inglés) incluyó a 4116 pacientes con hipoxia (saturación de oxígeno <92% en aire o que requerían oxigenoterapia) y evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva ≥75 mg/L), los

cuales fueron separados en dos grupos, el primer grupo tratado con tocilizumab y otro control; los resultados del tratamiento se evaluaron en un plazo de 28 días, del grupo tratado con tocilizumab un 31% fallecieron frente a un 35% de los pacientes que recibieron atención habitual.⁴²

En este estudio también se evidenció que los pacientes tratados con dicho antiviral recibieron el alta hospitalaria en un 57% frente a 50% del grupo control, además de los pacientes tratados con tocilizumab que al inicio no se encontraban bajo ventilación mecánica invasiva solo el 35% progresaron a requerir dicha asistencia ventilatoria, o al deceso, frente a un 42% del grupo que no recibió este medicamento.⁴²

Se realizó un ensayo controlado, mediante el cual se aleatorizaron pacientes, un grupo fue tratado con tocilizumab y otro con placebo. Para el día 28, el 12% de los pacientes que fueron tratados con tocilizumab, habían requerido ingreso a UCI bajo ventilación mecánica o habían fallecido, frente a un 19.3% en el grupo control. Dentro de los resultados secundarios el promedio de tiempo hasta el alta hospitalaria fue de 6 días en el grupo de tocilizumab y 7.5 días en el grupo placebo. Por lo que, este ensayo mostró una reducción significativa de en la progresión de muerte o necesidad de ventilación mecánica en el grupo tratado con tocilizumab.⁴³

Otro grande ensayo internacional, multifactorial y adaptativo evaluó la eficacia de tocilizumab y sarilumab en pacientes ingresados dentro de las primeras 24 horas a la UCI que recibían soporte de órganos cardiovascular o respiratorios, los cuales fueron aleatorizados para recibir tocilizumab (8 mg por kilogramo de peso corporal), sarilumab (400 mg) o atención estándar (control), el resultado primario fue el aumento del número de días libres de soporte de órganos, 10 días en el grupo tratado con tocilizumab, 11 días en el grupo que recibió sarilumab y 0 días en el grupo control, así también se mostró una disminución en la mortalidad intrahospitalaria de 28% de los pacientes tratados con los inhibidores de IL-6 frente a 36% del grupo control.⁴⁴

Dentro de los resultados, tocilizumab y sarilumab fueron eficaces en todos los resultados secundarios, incluyendo la supervivencia a 90 días, el tiempo hasta el alta de la UCI y el de la UCI y el alta hospitalaria.⁴⁴

El panel del NIH recomienda que la adición de tocilizumab a la terapia con dexametasona sola o en combinación con RDV mejora la supervivencia en pacientes que demandan altas cantidades de oxígeno y que presentan inflamación sistémica, asimismo

se recomienda utilizarlo en combinación con dexametasona en aquellos pacientes descompensados que han sido ingresados recientemente a UCI y requieren ventilación mecánica invasiva.³

Como se ha expuesto en el capítulo de fisiopatología de la COVID-19, el coronavirus puede inducir la producción de IL-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral y otras citocinas. Relacionado con enfermedades autoinflamatorias, se ha planteado la hipótesis de anakinra un antagonista del receptor de IL-1 podría ayudar a combatir e inhibir el estado inflamatorio excesivo por el SARS-CoV-2.⁴⁵

En el estudio titulado ANA-COVID, se aleatorizaron pacientes con SARS-CoV-2 confirmados por laboratorio o que tuvieran infiltrados pulmonares típicos en una TC de pulmón, y una saturación de oxígeno del 93% o menos con oxígeno a 6 L / min o más, un grupo se trató con anakinra subcutáneo (100 mg dos veces al día durante 72 h, luego 100 mg al día durante 7 días), y otro grupo con atención habitual.⁴⁵

Los resultados indicaron que el ingreso a la UCI por ventilación mecánica invasiva o la muerte ocurrió en 13 (25%) pacientes en el grupo de anakinra y 32 (73%) pacientes en el grupo control. Se observaron resultados similares para la muerte y la necesidad de ventilación mecánica invasiva sola.⁴⁵

En este estudio de cohorte, anakinra redujo significativamente la demanda de ventilación mecánica invasiva en la UCI y la tasa de mortalidad de los pacientes con la COVID-19 grave sin efectos colaterales graves.⁴⁵

El panel de guías de práctica clínica de NIH, afirma que actualmente no hay evidencias suficientes para recomendar, ni desaconsejar el uso de la anakinra.³

2.2.3 Plasma convaleciente

Desde la antigüedad el plasma de convalecencia se ha empleado para tratar enfermedades infecciosas, bajo la hipótesis de que la inmunización pasiva puede reactivar al sistema inmune para manejar la evolución de la enfermedad hasta que haya inmunidad específica del hospedero. A pesar que ha despertado un gran interés, se ha demostrado claramente que el plasma de convalecencia solo se utiliza para el tratamiento fiebre hemorrágica, por lo que se considera un tratamiento estándar.⁴⁶

Ensayos abiertos no aleatorizados confirman la eficacia del plasma convaleciente en el SARS, el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS por sus siglas en inglés),

gripe porcina en 2009, gripe aviar y Ébola, no se cuentan con datos concluyentes. Un ensayo, controlado aleatorizado realizado en un grupo de pacientes hospitalizados con neumonía grave por la COVID-19, asignó a una parte del grupo recibir plasma convaleciente y al segundo grupo placebo, los resultados indicaron para el día 30 una mortalidad global de 10.96% en el grupo que recibió plasma y 11.43% en el grupo control, por lo que los datos no demostraron diferencias significativas en el ensayo. ⁴⁶

Mediante el ensayo RECOVERY, que evalúa varios tratamientos posibles en pacientes hospitalizados con la COVID-19 en el Reino Unido, que incluyó durante el 28 de mayo de 2020 a 15 de enero de 2021 al 71% de pacientes inscritos en el ensayo para ser aleatorizados y recibir un grupo tratamiento con plasma convaleciente y otro grupo una terapia estándar. ⁴⁷

Los resultados fueron evaluados en el día 28, la tasa de mortalidad documentada fue de 24% para ambos grupos, así tampoco hubo diferencia alguna en el porcentaje de pacientes dados de alta del hospital; 66% para el grupo que recibió plasma convaleciente y 66% para el grupo control, tampoco se mostró diferencia significativa en la proporción de pacientes que progresaron a requerir ventilación mecánica invasiva o muerte, por lo que se llegó a la conclusión de que el plasma no mostró algún beneficio para los pacientes que recibieron dicha terapia en combinación con el grupo que recibió atención habitual. ⁴⁷

Un metanálisis publicado en enero de 2021, realizó la revisión sistemática de un total de 1060 pacientes de 4 ensayos controlados aleatorizados, revisados por pares y 10722 pacientes de otros 6 ensayos clínicos disponibles públicamente. Este investigó la mortalidad, duración de la estancia hospitalaria, mejoría clínica, deterioro clínico, uso de ventilación mecánica y eventos adversos graves en los resultados de los ensayos incluidos de los pacientes tratados con plasma y de su respectivo grupo control.

Las conclusiones a las que se llegaron en el metanálisis fueron que, el tratamiento con plasma de convalecencia en comparación con el placebo, tratamiento habitual, no presentaba diferencias significativas en cuanto a la disminución de la mortalidad por todas las causas, ni con ningún beneficio para otros resultados clínicos. ⁴⁸

2.3 Antibióticos

Las guías del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE por sus siglas en inglés) publicadas en marzo de 2021 no recomiendan usar antibióticos para prevención o tratamiento de la COVID-19 a menos que haya sospecha clínica de una coinfección bacteriana adicional, así tampoco está a favor de usar azitromicina para tratar la COVID-19. ⁴⁹

Las coinfecciones bacterianas son muy comunes en infecciones respiratorias y representan una causa importante de morbilidad y mortalidad, las cuales ameritan el diagnóstico temprano con su respectiva antibioticoterapia. En la COVID-19, la prevalencia, incidencia y características de la existencia de copatógenos no se tiene bien establecida, por lo que, entender la proporción de pacientes con SARS-CoV-2 y presencia de copatógenos bacterianos respiratorios es vital para poder dar un tratamiento antibiótico adecuado y garantizar la seguridad de la utilización de los mismos, evitando correr el riesgo de fomentar la resistencia bacteriana con el uso indiscriminado. ⁵⁰

Un metanálisis incluyó 24 estudios para revisión rápida de 3,338 pacientes positivos para la COVID-19, los resultados indicaron que solo un 6.9% de los pacientes presentaron coinfección bacteriana, la cual fue más común encontrarla en pacientes críticamente enfermos. Los patógenos más comunes aislados fueron, según el orden de frecuencia: *Mycoplasma species* (reportado como *M. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Cabe mencionar que, la mayoría de los pacientes con la COVID-19 recibieron antibióticos (71.9%). Se llegó a la conclusión que la coinfección bacteriana es relativamente poco frecuente en pacientes hospitalizados con la COVID-19. Es posible que la mayoría de estos pacientes no requieran tratamiento antibacteriano empírico. ⁵⁰

Un estudio de cohorte, muestreada aleatoriamente evaluó el uso de terapia antibiótica temprana y las coinfecciones bacterianas en 1705 pacientes con la COVID-19, a pesar de la gran preocupación de encontrar coinfecciones en los pacientes solo el 3.5% de pacientes presentaron coinfección bacteriana, aumentaba la probabilidad si los pacientes padecían de una comorbilidad, eran de edad mayor, tenían un índice de masa corporal más bajo, o ingresaban a la UCI. ⁵⁰

A un 56,6% de los pacientes se les prescribió un tratamiento antibacteriano empírico temprano. Los antibacterianos empíricos más prescritos fueron ceftriaxona 38.9%, vancomicina 13.8%, doxiciclina 10,9% y cefepima 10.4%. De los pacientes que

recibieron tratamiento antibiótico empírico la mayoría 63.4%, sólo recibieron prescribieron antibacterianos dirigidos a patógenos adquiridos en la comunidad; sin embargo, el 25.8% recibió antibacterianos dirigidos a infecciones por estafilococo resistente a meticilina, y el 26,3% recibieron antibacterianos dirigidos a *Pseudomonas aeruginosa*. Se puede inferir, que por cada paciente que presentaba una coinfección bacteriana 20 pacientes sin infección fueron tratados también con antibióticos empíricos.⁵⁰

Estos resultados evidencian que se encontró un alto uso de antibioticoterapia empírica temprana en los pacientes hospitalizados por la COVID-19 a pesar de la baja prevalencia de coinfecciones bacterianas confirmadas. Se necesitan estudios más amplios o prospectivos para ayudar a determinar quiénes se beneficiarían del tratamiento antibacteriano empírico.⁵⁰

En cuanto al uso de azitromicina un ensayo clínico controlado y aleatorizado, realizado en diversos centros de atención médica de Brasil, incluyó a 447 pacientes con COVID-19 severa, a quienes como parte del tratamiento estándar se les dio hidroxicloroquina de base, de estos a 214 pacientes se les adicionó azitromicina y 183 recibieron la atención medica habitual.⁵¹

Los resultados revelaron una tasa de mortalidad a los 29 días de 42% en el grupo tratado con azitromicina versus un 40% del grupo control, así mismo el promedio de días sin requerimientos de ventilación mecánica fue de 0 días en el primer grupo frente a 1 día en el grupo control, el promedio de duración de estancia hospitalaria fue de 26 días en el grupo de azitromicina versus 18 días en el grupo control, el 41% de pacientes medicados con dicho macrólido presentaron infección secundaria versus un 36% en el grupo manejado con atención habitual.⁵¹

Por lo que, se demostró que la adición de azitromicina en pacientes con la COVID-19 grave no presentaron beneficio alguno en comparación con el tratamiento estándar en el grupo control, basado en dichos resultados, no se recomienda el uso de azitromicina en el tratamiento convencional de pacientes con SARS-CoV-2 grave.⁵¹

El ensayo RECOVERY tomó al 47% de los 16442 pacientes inscritos en el ensayo para evaluar la efectividad de la azitromicina, se administró, pues 500 mg una vez al día por vía oral o por vía intravenosa a un grupo y se comparó con la atención habitual sola en el grupo control, los resultados demostraron una tasa de mortalidad a los 28 días del 22% para ambos grupos, un promedio de estancia hospitalaria de 10 días en el grupo

tratado con azitromicina frente a 11 días en el grupo control, así tampoco se observaron diferencias en cuanto a la progresión y necesidad de ventilación mecánica invasiva en el grupo de azitromicina frente al grupo que recibió atención estándar.⁵²

Por lo que, los resultados no estadísticamente significativos de este gran ensayo aleatorizado, evidencian que la azitromicina no es eficaz para el tratamiento de pacientes hospitalizados por la COVID-19 grave. Se sabe que los macrólidos desde tiempo atrás, han sido empleados para el tratamiento de neumonías víricas inflamatorias. Esta hipótesis ha demostrado poca evidencia de beneficio en ensayos clínicos.⁵²

2.4 Corticosteroides

La COVID-19 se ha descrito como la enfermedad con mayor daño en el sistema de salud, economía y sistema social de todo el mundo, por su rápida tasa de contagio y su alto número de víctimas. Se ha establecido que, la respuesta inflamatoria sistémica por la desregulación de la respuesta del sistema inmune, tiene un rol muy importante en la enfermedad y esto se encuentra en una prioridad de investigación.⁵³

Los corticosteroides se han utilizado por más de 70 años para modular la respuesta inmune en varias enfermedades, porque se ha demostrado que previene y atenúa la inflamación en los tejidos y en los vasos a partir de los efectos que se producen en vías genómicas y no genómicas.⁵³

Ensayos controlados aleatorios con metanálisis de alta calidad han proporcionado una certeza moderada para una mayor probabilidad de supervivencia y alivio sintomático de la terapia de soporte vital con corticosteroides administrados a una dosis de 6 mg de dexametasona al día o dosis equivalentes de hidrocortisona o metilprednisolona. En estos estudios, la corticoterapia no se asoció con un mayor riesgo de infección bacteriana o de aclaramiento viral retardado. En la práctica diaria los médicos pueden utilizar corticosteroides en pacientes que requieren suplemento de oxígeno.⁵³

El SARS-CoV-2 se propaga rápidamente y, el 9 de noviembre del 2020 afectó a 50,446,517 personas alrededor del mundo, matando alrededor de 1,256,869 personas.⁵⁵ Después del ingreso del virus al cuerpo y del proceso de anclaje del virus a los receptores de la ECA2, las proteínas pico del virus son activadas por proteasas, particularmente en el sitio de escisión de la purina, expresadas de manera ubicua, lo que hace al SARS-CoV-2 muy patogénico. La penetración del virus a través de las células epiteliales del pulmón,

produce daño asociado a la activación de macrófagos y células dendríticas que producen la consecuente inflamación.⁵⁴

Mientras la citotoxicidad directa e indirecta del SARS-CoV-2 permanezca localizada en el epitelio pulmonar, la enfermedad seguirá caracterizada por una inflamación pulmonar leve a moderada. Cuando el endotelio se daña por la invasión viral directa de las células endoteliales, la hiperinflamación sistémica y la disfunción de múltiples órganos, se convierten en el sello distintivo de la COVID-19.⁵⁵

Modular la respuesta del sistema inmune frente al SARS-CoV-2, se ha considerado una prioridad. Entre los medicamentos que actúan en el sistema inmune, los corticosteroides han sido los más rutinarios en el manejo de una variedad de enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Estos tienen efectos pleiotropicos que resultan en mecanismos moleculares que incluyen efectos genómicos y no genómicos. Los glucocorticoides (GR) ejercen un efecto antiinflamatorio al estimular la síntesis y liberación de proteínas antiinflamatorias, por medio de la inhibición de proteínas proinflamatorias.⁵³

Los glucocorticoides se unen al receptor de GR ubicado en el citoplasma de casi todas las células. Después de esta unión, el GR se disocia de las proteínas chaperonas por medio de un choque térmico en Hsp70 y Hsp90. Luego entra al núcleo para interactuar con secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) específicas de la región reguladora de los genes dianas para su posterior remodelación de la cromatina. Esto hace que el GR activado reprima la expresión de genes proinflamatorios inhibiendo las histonas acetiltransferasas y activando las histonas desacetilasas.⁵³

Además, inducen la expresión de la cremallera de la cremallera de leucina inducida por glucocorticoides (GILZ por sus siglas en inglés), un inhibidor de NF-kB, y de la proteína fosfato quinasa activada por mitógenos, que inhibe la translocación de transcripción nuclear GATA-3 implicado en los linfocitos T cooperadores 2 (Th2 por sus siglas en inglés) en la expresión de citocinas. Estos promueven la producción de anexina 1, inhibiendo la expresión de fosfolipasa A2 mejorando la resolución de la inflamación y la fagocitosis por los macrófagos de los neutrófilos apoptóticos.⁵³

Los glucocorticoides suprimen la producción de los reactantes de fase aguda y citocinas, de este modo se previene el reclutamiento de leucocitos a través de la supresión de la expresión de la molécula de adhesión leucocitaria al endotelio 1 (ELAM-1

por sus siglas en inglés) y la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), oponiéndose a la diapédesis de leucocitos. Las células diana de los glucocorticoides son: monocitos, macrófagos, células dendríticas, granulocitos, linfocitos CD8, Th1, Th2 y Th17; además, estos medicamentos previenen la activación de células B y su liberación de inmunoglobulinas. Los corticosteroides reprimen la maduración, diferenciación y proliferación de todos estos tipos de leucocitos.⁵³

Los glucocorticoides incrementan los neutrófilos liberados por la médula ósea, aumentan la liberación de células dendríticas de las citocinas antiinflamatorias IL-10 y el factor de crecimiento transformador beta.⁵³

Los efectos de los corticosteroides en el tratamiento de la neumonía viral y el SDRA, han sido de controversia durante décadas. En el 2003, con la aparición del coronavirus SARS, un estudio retrospectivo evidenció el beneficio del uso de corticosteroides en el SDRA por el virus. En un estudio retrospectivo del uso de corticosteroides en pacientes críticos con MERS, se demostró que la mortalidad en pacientes que no recibieron corticosteroides fue mayor que los que si recibieron tratamiento con corticosteroides. Además, el aclaramiento de ARN viral se retrasó.⁵⁶

En un artículo publicado por Liu y Zhang, et al., se desarrolló un estudio retrospectivo de 774 pacientes con la COVID-19 y SDRA en cinco hospitales de tercer nivel en China entre diciembre 2019 y marzo 2020. En conjunto, la mortalidad a los 28 días fue de 38%. Los pacientes que fueron tratados con corticosteroides (n=409) tuvieron una mortalidad mayor a los 28 días que aquellos pacientes (n=365) que no recibieron tratamiento con corticosteroides (OR 1.77, 95% CI1.32-2.38, P < 0.001). La dosis del tratamiento con corticosteroides es un factor importante. La dosis media de corticosteroides en el estudio fue de 200 mg del equivalente de hidrocortisona y los no sobrevivientes recibieron una dosis media de 400 mg.⁵⁶

Durante el empeoramiento de la enfermedad, los corticosteroides retrasan el reconocimiento y control del agente patógeno. La señalización de peligro amortiguada, conduce a una liberación de IFN deteriorada, replicación viral desenfrenada, y el consecuente daño en los alveolos pulmonares. En la enfermedad severa tratada sin corticosteroides, la propagación viral en los alveolos amplifica las señales de peligro y empeora el daño en el epitelio alveolar y endotelial. La persistencia del daño permite que el NF-kB se active y la inflamación empeore, aunque la carga viral disminuya; mientras

que, en enfermedad severa tratada con corticosteroides, puede disminuir las citoquinas proinflamatorias y ayudar a la resolución. Además, los corticosteroides promueven un fenotipo de macrófagos de resolución progresiva que pueden eliminar los restos celulares. También reducen la permeabilidad capilar e incrementan el aclaramiento del edema alveolar mejorando la función de barrido.⁵⁶

2.4 Broncodilatadores

La utilidad de los broncodilatadores en los pacientes que sobreviven por la COVID-19 aún es incierta, especialmente para pacientes con EPOC concomitante. En un estudio realizado en la Unidad de Rehabilitación Pulmonar de Maugeri, Italia, se tomaron a 105 pacientes que se les había dado de alta hospitalaria después de haber estado en la UCI por neumonía debido a la COVID-19. A estos pacientes se les realizó una espirometría antes y después de la inhalación de salbutamol 400 microgramos para determinar la respuesta de broncodilatación dentro de las 48 horas desde el ingreso a la unidad.⁵⁷

Todos los pacientes del estudio habían padecido la COVID-19 moderada a grave, clasificado como 3 y 4 según la OMS. En el estudio, 17 de los pacientes tenían EPOC concomitante y de ellos, 14 tenían EPOC y 3 padecían de asma. El FEV1 después de administrar el salbutamol mejoró un promedio de 41.7 ml en toda la muestra examinada, 29.4 ml en pacientes sin enfermedades pulmonares obstructivas concomitantes, un 59.3 ml en pacientes con EPOC y un 320 ml en pacientes con asma. La CVF media después del salbutamol mejoró un 65.7 ml en toda la muestra examinada, 52.5 ml en los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas concomitantes, 120 ml en pacientes con EPOC y en 200 ml en pacientes con asma. Este estudio sugirió que el tratamiento con broncodilatadores debe tomarse en consideración en pacientes que tuvieron la COVID-19 porque induce una mejora funcional que facilita la respiración de estos pacientes.⁵⁷

En grupos especiales como pacientes ancianos con asma o EPOC, existe compromiso pulmonar en infecciones virales como el virus respiratorio sincitial (VRS) y requieren tratamiento con salbutamol por dosificador presurizado (pMDI por sus siglas en inglés). Además, requieren adicionalmente terapia con nebulización, comúnmente intercambiable con el uso de pMDI, lo que no se recomienda en pacientes con la COVID-19, debido al riesgo que producen los aerosoles expulsados que facilitan la propagación del SARS-CoV-2.⁵⁷

En los hospitales se ha visto un aumento del uso de pMDI pero el suministro se ha convertido limitado. Durante la pandemia por la COVID-19, el salbutamol pMDI, que es utilizado en la terapia de millones de pacientes asmáticos y EPOC, ha tenido escasez. Mientras la COVID-19 incrementa, el salbutamol ha tendido a ser usado en pacientes con ventilación mecánica con alto volumen, lo cual, es una complicación para los pacientes con la COVID-19 severa. Con la pandemia, a través de meses el personal de salud ha requerido de estrategias de conservación optimizando la entrega de salbutamol y disminuir su gasto.⁵⁸

Se ha explorado el uso del salbutamol intravenoso, pero la evidencia respecto a su eficacia y efectividad durante la pandemia ha sido escasa. Además, la administración de salbutamol intravenoso en unidad de cuidados intensivos requiere monitorización electrocardiográfica por la posible hipocalcemia y la toxicidad sérica por lactato. La nebulización con broncodilatadores es mejor recomendada en estos pacientes. No obstante, muchos hospitales han implementado una técnica de sanitización para la reutilización de pMDI. Aunque se prohíbe el uso de medicamentos vencidos, en ciertas circunstancias también se han usado pMDI vencidos en 12 meses o menos de la fecha de expiración, lo cual los mantiene aún seguros.⁵⁸

Desde que los pMDI han reducido el riesgo de la generación de partículas de aerosol y por ende, han aumentado su demanda durante la pandemia, los hospitales han creado estrategias para su conservación, entre las cuales están: que cada paciente cuente con su propio pMDI, reutilizar pMDI después de su esterilización, nebulizar con salbutamol a pacientes con la COVID-19 negativa, dar plan educacional a los pacientes sobre la prioridad e importancia del uso de pMDI y su uso apropiado.⁵⁸

En el caso de los pacientes asmáticos, es importante determinar la severidad de la crisis para determinar el tratamiento correcto. De acuerdo a las guías de la Sociedad Británica del Tórax, si un paciente no puede completar oraciones o tiene una frecuencia respiratoria mayor o igual a 25 rpm, se clasificará el caso como severo y se trata como emergencia asmática. Si tiene un flujo espiratorio pico menor al 50% o una frecuencia cardíaca mayor o igual a 110 latidos por minuto, también son indicativos de asma severa y potencialmente mortal.⁵⁹

Si los pacientes no cumplen con estos criterios, el tratamiento se dirige como ataque asmático moderado, el cual debe tener un PEF de 50-75%, pero si no se cuenta

con un medidor de flujo espiratorio máximo (FEM) o si no se está seguro de la severidad del asma, se debe realizar una breve evaluación del paciente para auscultar sibilancias y evaluar saturación de oxígeno para determinar el tratamiento adecuado del paciente. Los infectados por el SARS-CoV-2 han reportado disnea y para su examen físico es importante que los proveedores de salud usen equipo de protección personal (EPP).⁵⁹

Para los pacientes con exacerbaciones asmáticas moderadas, se recomienda administrar 10 puffs inhalados por cada agonista beta de acción corta (SABA). No existe evidencia de que la nebulización se más efectiva, pues 4-6 puff de salbutamol pMDI es tan efectivo como 2.5 mg por nebulización. De manera alternativa, el paciente que toma la combinación inhalada de corticosteroides y un agonista beta de larga acción (LABA) con posterior terapia de mantenimiento y rescate (MART); si se puede continuar de acuerdo al plan. El manejo de la exacerbación aguda no debe depender del tratamiento de monoterapia de SABA, sino que se recomienda que los pacientes continúen su terapia personal de asma.⁵⁹

En cuanto al EPOC, se ha reportado que los virus agudizan la enfermedad. En una revisión sistemática de infecciones respiratorias en pacientes con EPOC se observó que el rinovirus, el VRS y el virus de influenza fueron las genticas más prevalentes. No obstante, les siguió el virus de parainfluenza y coronavirus. En un estudio que se realizó en España, un 26% de pacientes en época de gripe fueron ingresados en el hospital y presentaban como comorbilidad el EPOC.⁶¹

En otros estudios se han reportado prevalencias menores (17.3%) y, en el caso de VRS se presentó hasta un 7.6%. Se ha reportado en diversos estudios que el SARS con EPOC como comorbilidad se presenta en un 6%, mientras que el MERS en un 13%.^{61,62} En relación a la actual pandemia, el SARS-CoV-2 se consideró como un factor de riesgo que, para desarrollar infección más grave en pacientes con EPOC, pero los estudios de series de casos publicados evidencian una baja prevalencia 6.6% en Estados Unidos, 3% en Italia y 1.4% en China.⁶¹

Se ha postulado que, los tratamientos de corticosteroides y broncodilatadores inhalados pueden tener un efecto protector para la infección por SARS-CoV-2. En estudios in vitro con corticosteroides inhalados como budesonida, solos o combinados, con broncodilatadores como glipirronio y formoterol, han resultado en una supresión de la replicación del coronavirus HCoV229E.⁶²

Se ha publicado en una revisión sistemática sobre el posible efecto protector de los corticoides inhalados, pero no se ha podido determinar si es beneficioso o perjudicial para el tratamiento. No obstante, en un estudio italiano de cohortes de pacientes con la COVID-19, se compararon los pacientes con la misma enfermedad de la población general y no se evidenciaron diferencias en la evolución de los pacientes con los corticoides inhalados y SABA o LABA. En otros estudios, el bromuro de tiotropio que, es uno de los principales medicamentos en la EPOC y suele administrarse en el 30% de los pacientes en atención primaria, han demostrado tener un efecto protector durante la infección por SARS-CoV-2.^{49,63}

En el hospital de Mataró, se realizó un estudio observacional retrospectivo en donde se identificó a los pacientes hospitalizados con diagnóstico de la COVID-19 y EPOC. Se comparó el tratamiento de base de los pacientes con EPOC de la cohorte de SARS-CoV-2, con otros estudios publicados de pacientes con ingreso agudizado de EPOC relacionado a otros agentes patógenos respiratorios. No constataron diferencias en el uso de corticoides inhalados entre ambos grupos, sin embargo, el uso de tiotropio resultó significativamente menor en los pacientes con la COVID-19, comparado con los pacientes con EPOC que lo utilizaron sin tener infección por SARS-CoV-2 y que fueron controlados (12% vs 29.5% y 31.7%, $p < 0.03$).⁶¹

2.5 Antiparasitarios

El antiparasitario estudiado durante la COVID-19 ha sido la ivermectina. Este es un fármaco que actúa potenciando la neurotransmisión mediada por ácido gamma-aminobutírico (GABA por sus siglas en inglés) y se une a canales de cloruro activados por glutamato en el parásito, lo que resulta en hiperpolarización de las células nerviosas y musculares del nemátodo y su consecutiva parálisis y muerte. Asimismo, refuerza el sistema inmune al incrementar la producción de citocinas como la IL-1, activa la producción de aniones superóxido y la respuesta de los linfocitos a los mitógenos.⁶⁴

La ivermectina tiene una vida media de 18 horas, uniéndose en un 93.2% a las proteínas plasmáticas. La dosis que usualmente se usa en la mayoría de parasitosis es de 0.15 mg/kg en tabletas, vía oral.⁶⁵ En diversos estudios ha demostrado efectos antivirales in vitro en los virus ARN como el Zika, influenza A, dengue, el virus de la enfermedad de Newcastle y Chikungunya.⁶⁶ En cuanto al VIH, la ivermectina bloquea su replicación

inhibiendo la interacción entre la proteína integrasa del VIH-1 y el heterodímero alfa/beta1 de la misma importina.⁶⁴

Se ha demostrado que la ivermectina inhibe la replicación del SARS-CoV-2 in vitro, lo que ha llevado a su uso sin estar indicado, pero su eficacia clínica no se había descrito anteriormente. Se realizó un estudio en pacientes de 4 hospitales de condados en Florida, Estados Unidos con la COVID-19, quienes fueron tratados con ivermectina. De 280 pacientes, 173 fueron tratados con ivermectina y 107 sin ivermectina. La mayoría de pacientes de ambos grupos también recibieron hidroxicloroquina, azitromicina o ambos. Un análisis univariado demostró la disminución de la mortalidad en el grupo que recibió ivermectina (15% vs 25.2%; OR, 0.52; 95% CI, 0.29-0.96; P=0.03), la mortalidad también disminuyó en pacientes con complicaciones pulmonares severas (38.8% vs 80.7%; OR, 0.15; CI, 0.05-0.47; P=0.001). No obstante, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad o tiempo de estancia en pacientes extubados.⁶⁶

El tratamiento con ivermectina en los pacientes de los condados de Florida, fue asociado con la disminución de la mortalidad durante la COVID-19, especialmente en pacientes con complicaciones pulmonares severas. No obstante, hacen falta estudios aleatorios para confirmar los hallazgos.⁶⁶

Dado que, investigadores de Australia encontraron que la ivermectina disminuye in vitro la replicación viral del SARS-CoV-2 en 48 horas. Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Clínico de Barcelona, España, en el que se tomaron a pacientes de pacientes con endemia por *Strongyloides stercoralis* que recibieron medicamentos inmunosupresores por la COVID-19, y empíricamente fueron tratados con 200 ug/kg en una dosis, se tomó un número similar de pacientes con las mismas características tratados con tratamiento inmunosupresor que no recibió ivermectina. Dando como resultado que, una dosis de 200 ug/kg de ivermectina no mejoró su clínica ni los resultados microbiológicos en pacientes con complicaciones pulmonares severas por la COVID-19 al compararlo con el grupo de pacientes que no recibió ivermectina.⁶⁷

Estudios recientes han evaluado que dosis máximas arriba de 800 ug/kg distribuidos en una sola dosis o en tres días consecutivos, demostraron un buen perfil de seguridad, aunque pueden aparecer problemas oculares transitorios como visión borrosa, pero no genera efectos adversos en estas dosis más altas. No obstante, los resultados de dichos estudios reflejaron que el uso generalizado de ivermectina en dosis estándar

puede tener un impacto en la disminución de la mortalidad relacionada con la COVID-19.⁶⁷

La estructura molecular de la ivermectina está formada por isómeros de lactona macrocíclicos. De esta manera, se une a los canales de cloruro de las células nerviosas y musculares de los nemátodos. No obstante, los virus también pueden tener canales iónicos activos en su ensamble (como la proteína E del SARS-CoV-2), y su inhibición puede disminuir la replicación viral, lo que se demostró in vitro.⁶⁷

En cuanto a la asociación de la ivermectina con las importinas y su actividad antiviral, cabe mencionar que, los mediadores del transporte fuera y dentro del núcleo dependen de importinas. La vía que se encuentra mediada por el heterodímero IMPalfa/beta1 es la ruta por la cual ingresan proteínas del huésped al núcleo por medio de poros nucleares presentes en la envoltura nuclear. Por lo que, la ivermectina inhibe la importación nuclear para evitar el reconocimiento de la señal por IMPalfa e impedir la formación del complejo IMPalfa/beta1, para mediar el transporte posterior por el poro del núcleo.⁶⁸

En Cali, Colombia, se realizó un estudio aleatorizado de doble ciego en el cual se tomó a 476 pacientes adultos con la COVID-19 moderada para determinar si la prescripción de ivermectina como potencial tratamiento traía beneficios clínicos. Los resultados en este estudio concluyeron que los síntomas moderados de la COVID-19 tratados con ivermectina no mejoraron significativamente, por lo que son necesarios ensayos más grandes para tener resultados clínicamente relevantes.⁶⁹

2.6 Anticoagulantes

Se ha reportado, en diversos estudios, que la COVID-19 confluente en disfunción vascular, inflamación sistémica y trombosis. Los pacientes con esta enfermedad están predispuestos a tromboembolismo arterial y venoso por la inflamación excesiva, hipoxemia, inmovilización y la CID, siendo ésta última, prevalente en un 71% de pacientes que fallecen por esta infección.⁷⁰

En los pacientes con complicaciones pulmonares severas, existe un estado procoagulante por el incremento de la viscosidad sanguínea y por la señalización de la transcripción inducida por hipoxia, lo que perpetúa la relación hipoxemia-trombosis. Además, se sabe que las infecciones virales pueden provocar una respuesta inflamatoria sistémica que ocasiona alteración en el balance de los mecanismos procoagulantes y

anticoagulantes, debido a la disfunción endotelial, aumento del factor de von Willebrand, activación de los receptores tipo Toll y las vías del factor tisular, entre otros.⁷¹

La familia de los coronavirus puede generar el SDRA debido a la respuesta protrombótica que se genera para prevenir hemorragia alveolar difusa. En las autopsias que se han realizado a pacientes que fallecieron por la COVID-19, se han observado oclusiones y formación de microtrombos en las paredes pulmonares. Esto también se debe a la existencia de una activación plaquetaria mediada por el estímulo antigénico del coronavirus, con el fin de eliminar estos patógenos a través de la activación leucocitaria y formación de trombos.⁷²

Los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidado crítico son los que tienen mayor riesgo a la tromboembolia. La terapia anticoagulante se ha asociado con menor mortalidad en pacientes con coagulopatía. Para determinar la coagulación, se deben realizar laboratorios de dímero D, tiempos de coagulación, fibrinógeno y recuento plaquetario. Además, se recomienda calcular la CID y el índice de coagulopatía inducida por sepsis. Aunque la CID es un fenómeno estudiado, la alta incidencia de CID trombótica en pacientes con la COVID-19 requiere mayores ensayos controlados con distribución aleatoria para sustentar lineamientos y evidencia para el manejo a través de anticoagulación.^{71, 73}

En pacientes que requieren tratamiento anticoagulante, la OMS recomienda tromboprolifaxis con heparinas de bajo peso molecular, o heparina no fraccionada cada 12 horas. La dosis recomendada es de 40 mg de enoxaparina subcutánea al día si la tasa de filtrado glomerular es normal. Mientras que, en pacientes críticos con elevación del dímero D y alta sospecha de trombosis, debe realizarse tratamiento con enoxaparina 1 mg/kg vía subcutánea (sc) cada 12 horas o 1.5 mg/kg sc cada 24 horas.^{74,75}

Con base en la recopilación de información sobre la fisiopatología de la COVID-19, junto con los factores de riesgo que promueven el desarrollo de enfermedad moderada a severa, y los medicamentos que se han utilizado para tratarla con el objetivo de describir su efectividad, reducción de estancia hospitalaria y mortalidad, se recalca la importancia del análisis de la información expuesta.

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS

La pandemia por la COVID-19 ha causado numerosas muertes alrededor del mundo. De acuerdo con el NIH, a pesar de que el 80% de personas infectadas tiene síntomas leves o no presenta síntomas, su rápida propagación de persona a persona hace que los servicios de salud se recarguen de pacientes con complicaciones y, disminuya la cantidad de recursos para su tratamiento. La mayor parte de personas que tienen comorbilidades o factores de riesgo cursan un cuadro clínico con complicaciones pulmonares moderadas (15%) o severas (5%) que requieren estancia en la UCI.

En una revisión bibliográfica realizada por Saéñz J, et al., se describieron los principales síntomas de la COVID-19, los cuales son la fiebre, cefalea (70.3%), obstrucción nasal (67.8%), tos seca (63.2%), malestar general (63.3%), mialgia (62.5%), dolor de garganta (52.9%), anorexia, náusea, vómitos y diarrea. No obstante, en el 68% de los casos se ha presentado anosmia y ageusia. Esto se explica por el tropismo del virus hacia las vías respiratorias y su diseminación en otros órganos.

En cuanto a la fisiopatología de la infección por el SARS-CoV-2 descrita en un artículo presentado por Gil R, et al., cabe mencionar que, el receptor DUR de la proteína S del virus tiene la característica de reconocer al receptor ECA2, el cual se expresa principalmente en alveolos pulmonares, y estos actúan como reservorio para replicación del virus. Entre otros órganos con mayor cantidad de receptores ECA2 están: corazón, riñón y tracto digestivo. El ingreso del virus a las células pulmonares desencadena una serie de respuestas mediadas por el sistema inmune que permite el paso de citocinas, permeabilidad vascular y activación de factores de coagulación. Esta es la principal razón por la cual los pacientes pueden tener complicaciones pulmonares moderadas a severas. La tormenta de citocinas es el principal desencadenante de estas complicaciones, por lo que, es necesario frenar, a través de medicamentos, esta respuesta inmunológica excesiva, así como la elevada replicación viral.

Saber identificar los factores de riesgo que predisponen el desarrollo de complicaciones pulmonares en pacientes con la COVID-19, contribuye para tener una idea más clara al momento de brindar el tratamiento farmacológico y optimizar el beneficio de los resultados, ya que un paciente sin factores de riesgo atribuibles tendrá una mejor evolución comparado a uno que sí tenga. Según la sociedad española de reumatología y el colegio mexicano de reumatología, la inmunosupresión se considera en cierta medida

como factor protector, ya que la fase inflamatoria de la infección por SARS-CoV-2 estaría disminuida debido a que, no se cuenta con una competencia inmunológica conservada mientras que, el estado inmunosupreso haría vulnerable al paciente para contraer nuevas infecciones y llevar a la exacerbación del estado inicial. Sin embargo dos metanálisis reportaron que el único estado inmunosupreso que aumenta la mortalidad y probabilidad de complicaciones en los pacientes con la COVID-19, es tener cáncer y/o estar recibiendo tratamiento para el mismo, dicha vulnerabilidad es menor si paciente se encuentra comprometido inmunológicamente por distinta patología al cáncer (miastenia gravis, infección por virus de inmunodeficiencia humana, patologías neurológicas, o inmunodeficiencias primarias), por lo que no se recomienda suspender el tratamiento para patologías distintas al cáncer.

En cuanto a la edad, el Centro Chino reportó una mortalidad asociada a complicaciones del 49% en un ensayo, de la cual el 15% correspondía a pacientes arriba de los 80 años, esto encausa en la inmunosenescencia que presenta el adulto mayor y alude a un aumento de vulnerabilidad y presentación atípica de los síntomas, por lo que las complicaciones pulmonares son más difíciles de identificar.

Por otro lado, la diabetes mellitus representa otro factor de riesgo para las complicaciones pulmonares debido a que estos pacientes se encuentran en un estado inflamatorio crónico, lo cual exacerba la hipercitocinemia en la COVID-19. Según reporta el Departamento de Endocrinología del Hospital de la Facultad de Medicina de Qingda en China, hay una respuesta inmunológica desregulada en estos pacientes, debido a un aumento de marcadores de inflamación aguda y niveles más bajos de linfocitos, así mismo las hiperglicemias sostenidas, provocan la liberación de radicales libres, causando microangiopatías que lesionan al pulmón y deterioran aún más al sistema inmune; similar a la diabetes, las personas obesas presentan inflamación por la apoptosis de adipocitos, lo cual causa quimiotaxis de células inflamatorias y liberación de citocinas, además esta descrito que el SARS-CoV-2 presenta tropismo hacia los adipocitos porque en su superficie se expresa ECA2, además los niveles bajos de adiponectina y leptina condicionan que la activación del sistema inmune sea en menor medida, exacerbando el cuadro al no tener una respuesta inmunológica adecuada.

Según establece Cai G. Bulk en el artículo preliminar sobre la disparidad de transcripción en la expresión de genes pulmonares de la ECA2, los pacientes obesos presentan una capacidad residual funcional disminuida y anomalías en el gradiente

ventilación/perfusión, lo cual hace a estos pacientes más proclives a desarrollar insuficiencia respiratoria. Además, otros estudios han reportado una alta relación entre pacientes obesos y embolia pulmonar que expresan en mayores cantidades de ECA2 en tejido pulmonar, observándose aumento en exfumadores que, en fumadores activos, por lo que pacientes con antecedente de tabaquismo y patologías pulmonares de base, están más propensos a desarrollar complicaciones pulmonares.

De acuerdo a lo evidenciado en el artículo científico publicado por Valentini R., en la revista argentina de medicina interna, dentro de las complicaciones pulmonares más perjudiciales en pacientes con neumonía por la COVID-19 severa, se encuentra el SDRA causado por otros agentes ajenos al SARS-CoV-2, además se debe cumplir con los criterios de Berlín, sin embargo, el SDRA por la COVID-19 presenta diferencias en cuanto a la presentación clínica, ventilatoria y porcentual comparada con las infecciones causadas por otros microorganismos. El SDRA se presenta en 42% de pacientes con neumonía por la COVID-19, y hasta en el 61-81% de pacientes ingresados en UCI y una mortalidad de 26-61% frente a 35% de los pacientes que presentan SDRA no asociado a la COVID-19.

Según las publicaciones de Gibson PG, en el diario médico de Australia, la presentación clínica se disocia de la mecánica ventilatoria conservada del paciente, ya que la afectación pulmonar se instaura después de haber iniciado con los síntomas, los patrones radiológicos varían de los patognomónicos del SDRA no COVID-19, conforme deteriora el cuadro las consolidaciones en el SDRA por SARS-CoV-2 pueden llegar a convertirse en bandas fibróticas pulmonares, un estudio demostró que la formación de dichas bandas se daba durante la curación de la inflamación crónica de los pulmones, así mismo aumentan las probabilidades de presentar tromboembolia pulmonar por aumento de un estado pro coagulante a nivel pulmonar, más no así, a nivel sistémico, ya que se ha evidenciado valores disminuidos de dímero D y menores índices de CID a diferencia del SDRA no producido por SARS-CoV-2. Por la diferente presentación clínica relacionada a cambios imagenológicos y ventilatorios, se llegó a la conclusión que el ajuste de parámetros ventilatorios se debe basar en los indicados para ventilación mecánica protectora, ya que niveles aumentados de PEEP no demostraron algún beneficio alguno en cambio podrían exacerbar el cuadro, así mismo se recomienda la ventilación en decúbito prono del paciente.

Se sabe que la patogenia del SARS-CoV-2 puede constar de una fase de replicación viral y una inflamatoria, por lo que la terapia antiviral ha sido causante de la realización de múltiples ensayos clínicos aleatorios para comprobar la eficacia y seguridad de tales medicamentos en el tratamiento de la COVID-19. El RDV se ha sido utilizado contra diversos virus en el pasado, y por demostrar efectividad in vitro contra SARS-COV-2 ha sido el centro de varios ensayos de los cuales se han obtenido resultados beneficiosos, mientras que otros no demuestran diferencias significativas, por ende, muchas instituciones líderes en salud a nivel mundial discrepan en cuanto su uso. La OMS, con base en los resultados del estudio Solidarity, reveló una tasa de mortalidad de 8.23% frente a 8.20% en el grupo control, así también evidencio que no hay diferencia en los días de estancia hospitalaria ni retraso en la duración de días para progresión a ventilación mecánica por lo que no recomiendan el uso de dicho antiviral.

Durante los primeros meses del año 2020 se realizó un ensayo clínico aleatorizado en Hubei, China, mediante el cual se trató con RDV a un grupo y con placebo a otro, los resultados no mostraron diferencia significativa en cuánto a la mortalidad en ambos grupos (14%vrs 13%) ni alguna mejora clínica, además los datos no fueron concluyentes, ya que el estudio se interrumpió. Por otro lado, el ensayo ACTT1 demostró que un porcentaje de 17% de personas progresaron a requerir oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica invasiva tratados con RDV frente a un 24% del grupo control, la mortalidad redujo a un 6.5% en el grupo de RDV versus 11.9% del grupo que recibió placebo.

Un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, abierto, realizado en diversos países de América y Europa entre el 6 y el 26 de marzo de 2020, realizado por Goldman JD, et al., comparó la efectividad de dicho antiviral administrado durante 5 días frente a 10 días de tratamiento, los resultados evidenciaron una mejoría clínica en el grupo que recibió el esquema de los 5 días en comparación con los que fueron tratados con RDV durante 10 días (64% vs 54%), pero estos no fueron estadísticamente significativos, cabe mencionar que se documentó mayor riesgo de daño por efectos secundarios al grupo tratado con esquema de 10 días, sin embargo en pacientes bajo ventilación mecánica, se mostró una mejoría clínica siguiendo tal esquema.

Debido a estas variantes de resultados, las pautas actuales del NIH recomiendan el uso de RDV en pacientes con la COVID-19 leve a moderada con oxígeno suplementario, en caso de que el paciente dependa de cánula con alto flujo de oxígeno o ventilación mecánica no invasiva, combinarlo con dexametasona, si el paciente presenta

COVID-19 moderada pero no depende de oxígeno suplementario o que se encuentren bajo ventilación mecánica invasiva no se recomienda el uso de RDV; con respecto al uso de LPV en combinación con RTV no se cuenta con suficiente evidencia en cuanto a mortalidad y duración de estancia hospitalaria, por lo que no se cuenta con una recomendación en contra o a favor de su uso.

Basado en los resultados de los ensayos BLAZE-1 Y BLAZE-4, la FDA recientemente aprobó el uso de anticuerpos neutralizantes monoclonales, como lo son banlavitimab más etesevimab o casirivimab1 más imdevimab, pero solo en pacientes positivos para la COVID-19 leve a moderada con riesgo de progresión. El panel de guías de tratamiento de la NIH no recomienda utilizar anticuerpos monoclonales en pacientes hospitalizados. El estudio COMET-ICE mostró beneficios del tratamiento instaurado tempranamente en pacientes ambulatorios positivos para SARS-CoV-2 con algún factor de riesgo para progresión, mas no en pacientes hospitalizados.

Dentro de los inmunomoduladores que han demostrado reducción en la mortalidad, estancia hospitalaria y retraso en la progresión de ventilación mecánica se incluye el tocilizumab, el cual mediante el ensayo RECOVERY demostró una mortalidad en el grupo tratado con dicho fármaco de 31% frente al 35% del grupo control, el alta hospitalaria se dio en 57% de los pacientes con tocilizumab comparado con el 50% del grupo placebo, del primero grupo un 35% progreso a requerir ventilación mecánica frente a un 42% del grupo que no recibió el inmunomodulador. Otro ensayo controlado evidenció que 12% de los pacientes tratados con tocilizumab habían requerido ingreso a la UCI bajo ventilación mecánica o habían fallecido frente a 19.3% en el grupo control. El ensayo Remap cap, mostró eficacia en reducir el tiempo en UCI al alta hospitalaria con una reducción de mortalidad de 28% frente a 36% del grupo control.

El panel del IDSA y NIH recomiendan utilizar tal inhibidor de IL-6 combinado con dexametasona en pacientes críticamente enfermos. En cuanto a los inhibidores de IL-1 el fármaco anakinra se evaluó mediante el ensayo ANA-COVID en el cual se evidenció la reducción de la mortalidad e ingreso a UCI en pacientes críticamente enfermos, un 25% versus un 32% que no recibieron anakinra. A pesar de estos resultados el panel de INH no recomienda ni desaconseja el uso de anakinra por la falta de evidencia. Con respecto al uso de plasma convaleciente el ensayo RECOVERY, no reporta diferencias estadísticamente significativas de mortalidad entre los pacientes que se tratan con plasma convaleciente y los que no lo reciben.

Según la última actualización de las guías del NICE, no se recomienda el uso de antibióticos para prevenir o tratar a pacientes con SARS-CoV-2, salvo que se sospeche clínicamente de una coinfección bacteriana en el cuadro; por su parte, en los Estados Unidos el panel de guías terapéuticas del NIH, establece que si se inician antibióticos empíricos se debe evaluar desescalonar diariamente. La sociedad de enfermedades infecciosas de América, requiere más datos para poder pronunciarse a favor o en contra del uso de antibioticoterapia en pacientes críticamente enfermos por la COVID-19. Un metanálisis evidenció que de 3338 pacientes hospitalizados por la COVID-19, el 71.9% fue cubierto con antibióticos de manera empírica, solo un 6.9% presentaron infección bacteriana, los patógenos aislados más comunes fueron *Mycoplasma species*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Por medio del estudio Coalición II se evidenció que la azitromicina no presentó beneficio alguno con respecto a la mortalidad y días de estancia hospitalaria (42% grupo con azitromicina versus 40% grupo control), como parte del ensayo RECOVERY, también se evaluó la eficacia de dicho antibiótico en un grupo de pacientes graves con la COVID-19 cuyos resultados indicaron que no hay diferencias significativas en cuanto a la mortalidad, progresión a ventilación mecánica y requerimiento de la unidad de cuidado crítico en pacientes tratados con azitromicina frente a la atención habitual. Otro ensayo realizado en 1705 pacientes con SARS-CoV-2 reportó que al 56.6% de los pacientes se les administró antibióticos empíricos y que solo un 3.5% presentó copatógenos, evidenciando una baja prevalencia de coinfecciones bacterianas y alta prescripción de antibióticos empíricos.

El tratamiento que se ha utilizado para frenar la respuesta inmune excesiva en múltiples infecciones y enfermedades es el uso de corticosteroides. Por lo que, ante la pandemia se han realizado diversos estudios para determinar su beneficio clínico. En un estudio retrospectivo de 774 pacientes con SDRA por la COVID-19 en cinco hospitales de tercer nivel en China, entre diciembre 2019 y marzo 2020, la mortalidad a los 28 días fue de 38%. Los pacientes que fueron tratados con corticosteroides (n=409) tuvieron una mortalidad mayor a los 28 días que aquellos pacientes (n=365) que no recibieron tratamiento con corticosteroides (OR 1.77, 95% CI 1.32-2.38, P < 0.001).

La dosis del tratamiento con corticosteroides es un factor importante, de acuerdo al estudio retrospectivo realizado en los cinco hospitales de China, la dosis media de corticosteroides en el estudio fue de 200 mg del equivalente de hidrocortisona y los no

sobrevivientes recibieron una dosis media de 400 mg. Esto se debe a que los corticosteroides retrasaron el agravamiento de la enfermedad en dosis moderadas, porque pueden disminuir las citoquinas proinflamatorias y ayudar a la resolución.

Respecto a la relación de las infecciones virales y EPOC, en un estudio realizado en España por Boixeda R, et al., se evidenció que el 26% de pacientes que fueron ingresados en el hospital en épocas de primavera, presentaba como comorbilidad la EPOC. En otros estudios se han reportado prevalencias menores (17.3%) y, en el caso de VRS se presentó hasta un 7.6%. Se ha reportado en diversos estudios que el SARS con EPOC como comorbilidad se presenta en un 6%, mientras que el MERS en un 13%. Por lo que, se consideró que, durante la pandemia, el SARS-CoV-2 sería un factor de riesgo que propensa a desarrollar infección más grave en pacientes con EPOC, pero los estudios de series de casos publicados evidencian una baja prevalencia 6.6% en Estados Unidos, 3% en Italia y 1.4% en China. Por lo que, entre los medicamentos que se han utilizado en estos pacientes, y en asmáticos, están los broncodilatadores descritos.

No obstante, la utilidad de broncodilatadores en los pacientes que sobreviven por la COVID-19 aún es incierta, especialmente para pacientes con EPOC. Pero se recomienda su uso a través de pMDI para atenuar la propagación de aerosoles.

Otro medicamento que se ha estudiado durante la pandemia es la ivermectina, en un análisis univariado se demostró la disminución de la mortalidad en el grupo que recibió ivermectina (15% vs 25.2%; OR, 0.52; 95% CI, 0.29-0.96; P=0.03). Además, la mortalidad también disminuyó en pacientes con complicaciones pulmonares severas (38.8% vs 80.7%; OR, 0.15; CI, 0.05-0.47; P=0.001). No obstante, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad o tiempo de estancia en pacientes extubados. En Colombia, realizó un estudio aleatorizado de doble ciego, en el cual se tomaron a 476 pacientes adultos con la COVID-19 moderada para determinar si la prescripción de ivermectina como potencial tratamiento traía beneficios clínicos. Los resultados en este estudio concluyeron que los síntomas moderados de la COVID-19 tratados con ivermectina no mejoraron significativamente. A pesar de su acción in vitro para disminuir la replicación viral, no ha habido estudios concluyentes en cuanto a su eficacia y efectividad como tratamiento durante la infección por SARS-CoV-2.

En una revisión sistemática publicada por Jiménez R, et al., se documentó que un 71% de los que fallecen cursaron con CID. Esto se debe a los diversos mecanismos por

los cuales el SARS-CoV-2 activa la coagulación en los capilares pulmonares y resto de vasos sanguíneos en el cuerpo que predisponen a la muerte. Esto hace necesario seguir las recomendaciones de las guías para la profilaxis con anticoagulantes en pacientes hospitalizados por la COVID-19.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas en pacientes con complicaciones respiratorias moderadas a severas por la COVID-19, se deben a la tormenta de citocinas y activación de los factores de coagulación que actúan en la región pulmonar por la respuesta del sistema inmune excesiva causada por la presencia del SARS-CoV-2.

Dentro de los factores de riesgo que predisponen a los pacientes para desarrollar complicaciones respiratorias se encuentran el cáncer, ser obeso, padecer diabetes mellitus, edad avanzada por el concepto de inmunosenescencia, patología pulmonar de base y antecedente de tabaquismo, los cuales por distintos mecanismos fisiopatológicos promueven un estado inflamatorio per se y desregulación del sistema inmune con daño pulmonar, exacerbando el cuadro de SARS-CoV-2.

La instauración, presentación clínica-radiológica y mortalidad del SDRA en pacientes con la COVID-19 difiere del SDRA causado por patógenos ajenos al SARS-CoV-2.

Dentro de todos los antivirales investigados hasta la fecha actual, el único recientemente aprobado por la FDA fue el RDV, ya que demostró un mejor tiempo de recuperación. Las guías recomiendan utilizarlo en pacientes con SARS-COV-2 severo y con oxígeno suplementario en un esquema de 5 días en lugar de 10. No se recomienda administrar RDV en pacientes que no necesiten oxígeno suplementario o que estén bajo ventilación mecánica invasiva o con oxigenación por membrana extracorpórea.

El tocilizumab ha demostrado reducción de la mortalidad y disminución de la estancia hospitalaria en pacientes graves por la COVID-19, por lo que las guías recomiendan su uso en combinación con dexametasona, en pacientes con enfermedad severa.

Inhibidores de la IL-1, como la anakinra han sido estudiados en ensayos clínicos como el ANA-COVID, y han demostrado reducción de la mortalidad y días de progresión a ventilación mecánica en pacientes con la COVID-19 severa, sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente para aprobar su uso.

No se ha estudiado beneficio alguno con respecto a las tasas de mortalidad y disminución del tiempo en UCI al brindar antibioticoterapia en pacientes con la COVID-19, sin embargo, estudios recientes evidencian una baja prevalencia de coinfecciones

bacterianas en pacientes con SARS-CoV-2 severo, y alta prescripción de antibioticoterapia empírica innecesaria.

El uso de corticosteroides en pacientes con enfermedad avanzada es necesario, mientras que, el tratamiento temprano con corticosteroides en la enfermedad leve parece ser perjudicial.

El bromuro de tiotropio es uno de los principales medicamentos en la EPOC, que suele usarse en un 30% de los pacientes que reciben atención primaria. Este medicamento tiene un efecto protector frente a otras terapias inhaladas en la infección por SARS-CoV-2, como así también, los corticosteroides y broncodilatadores inhalados.

El uso de ivermectina para prevenir o tratar la COVID-19 no ha demostrado tener un beneficio significativo en la reducción de mortalidad o mejoría clínica en pacientes con complicaciones pulmonares moderadas o severas, a pesar de que se ha demostrado su efecto al inhibir la replicación del SARS-CoV-2 in vitro.

En pacientes hospitalizados por la COVID-19 que tienen riesgo de CID se debe aplicar profilaxis y tratamiento de tromboembolia con heparinas de bajo peso molecular, dado que la coagulopatía que puede generar la infección por SARS-CoV-2 predispone a complicaciones pulmonares severas.

RECOMENDACIONES

Es menester informarse en la medida de lo posible sobre la historia natural de la enfermedad coronavírica 2019 para identificar factores de riesgo, diferencias clínicas y presentación del SDRA por SARS-CoV-2, junto con sus complicaciones pulmonares, de tal forma que se pueda intervenir adecuadamente antes, durante y después del cuadro mórbido.

Se recomienda incluir dentro del esquema de tratamiento en pacientes con la COVID-19, los medicamentos que han demostrado eficacia en la reducción de mortalidad y estancia hospitalaria descritos en esta revisión bibliográfica.

Es necesario hacer uso de la antibioticoterapia cuando se tenga la certeza de que existe coinfección bacteriana en el paciente con SARS-CoV-2, para evitar de tal forma los riesgos asociados al uso indiscriminado de antimicrobianos.

A los pacientes que se encuentran hospitalizados con la COVID-19, usando oxígeno suplementario, incluyendo ventilación mecánica, se recomienda el uso de dexametasona a dosis de 6-20 mg (u otro corticosteroide equivalente) para reducir la mortalidad. Para ello, es importante evitar exceder la dosis a más de 20 mg.

El uso de broncodilatadores, como salbutamol en pMDI, se recomienda en pacientes con crisis asmática o con EPOC y COVID-19 con complicaciones pulmonares moderadas a severas. También es importante continuar su tratamiento de base para sus comorbilidades. No obstante, se requieren más estudios retrospectivos y aleatorizados en pacientes con estas comorbilidades y sus tratamientos de base como posibles factores protectores para la COVID-19, y así determinar su significativa eficacia en la reducción de mortalidad y estancia hospitalaria.

Respecto al uso de ivermectina en pacientes con la COVID-19, se recomienda realizar más estudios aleatorizados para determinar su eficacia y efectividad en pacientes con complicaciones moderadas a severas, dado que los datos de este desparasitante para el tratamiento o profilaxis de esta enfermedad son insuficientes. Además, se sugiere evaluar dosis altas de ivermectina en ensayos clínicos aleatorizados para probar la eficacia de ivermectina en pacientes con la COVID-19.

En los pacientes con complicaciones pulmonares severas, es necesario el uso de enoxaparina como profilaxis para CID, por lo que se recomienda usar las dosis de

acuerdo a las guías recientes. Además, es necesario hacer más investigaciones con el uso de otros anticoagulantes para crear algoritmos de tratamiento acuerdo a los recursos menos costosos y disponibles en los hospitales de países en vías de desarrollo como Guatemala.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 18 Oct 2020]; Evaluación de los factores de riesgo de enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19) entre trabajadores de salud: protocolo para un estudio de casos y testigos [aprox. 5pant.]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332505/WHO-2019-nCoV-HCW_RF_CaseControlProtocol-2020.1-spa.pdf
2. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate COVID-19. N Engl J Med [en línea]. 2020 Abr [citado 25 Feb 2020]; 1(383):1757-1766. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2009249?query=featured_coronavirus
3. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines Panel. Maryland: NIH; 2020.
4. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res [en línea]. 2020 Jul [citado 20 Oct 2020]; 24:91–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
5. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra: OMS; [Actualizado 29 Jun 2020; citado 20 Oct 2020]; Cronología de la respuesta de la Organización Mundial de Salud a la COVID-19; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
6. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 25 Oct 2020]; Manejo clínico de la COVID-19 [aprox. 3pant.]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. tablerocovid.mspas.gob.gt, Situación de COVID-19 en Guatemala [en línea]. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; 2020. [citado 20 Feb 2021] Disponible en: <https://tablerocovid.mspas.gob.gt/>
8. Food and drug administration [en línea]. Silver Spring MD: FDA; 2020 [Actualizado 22 Oct; citado 20 Feb 2021]; La FDA aprueba el primer tratamiento para el COVID-19; [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news->

events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-primer-tratamiento-para-el-COVID-19

9. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2020 [Actualizado Junio; citado 20 Feb 2021]; Guía para la atención del paciente asintomático o con síntomas leves de COVID-19, en el domicilio, centros de aislamiento temporal y con apoyo de la comunidad Guatemala Junio 2020; [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://www.mspas.gob.gt/component/jdownloads/category/485-anexos.html?Itemid=-1>
10. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J* [en línea]. 2021 Sep [citado 16 Mayo 2021]; 97(1147):312–20. doi:<https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
11. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. Cuadro clínico del COVID-19. *Rev Médica Clínica Las Condes* [en línea]. 2021 Feb [citado 16 Mayo 2021]; 32(1):20–9. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.11.004>
12. Ortiz Naretto Á, Pereiro PM, Saab MA, Hospital Francisco Javier Muñiz CA de BA. Fisiopatología pulmonar de la COVID-19. *Rev Am Med Respir* [en línea]. 2020 Dic [citado 17 Mayo 2021]; 20(4):402–9. Disponible en:http://www.ramr.org/articulos/volumen_20_numero_4/articulos_revision/articulos_revision_fisiopatologia_pulmonar_de_la_COVID-19.php
13. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* [en línea]. 2018 Dic [citado 18 Mayo 2021]; 25(4):625–38. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>
14. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 Dic [citado 19 Mayo 2021]; 383(23):2255–73. doi: 10.1056/NEJMra2026131
15. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19.

- Nature [en línea]. 2020 Jun [citado 15 Jun 2021] ; 584(7821):463–9. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y
16. Khoo EJ, Lantos JD. Lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Acta PaediatrInt J Paediatr* [en línea]. 2020 Abr [citado 18 Mayo 2021]; 109(7):1323–5. doi:<https://doi.org/10.1111/apa.15307>
 17. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave presuntamente causada por el nuevo coronavirus (2019-nCoV) [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 18 Jun 2021]; Disponible en:https://www.salud.gob.ec/wpcontent/uploads/2020/03/Manejo_clinico_infeccion_respiratoria_aguda_coronavirus_ops_2020.pdf
 18. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med* [en línea]. 2020 Abr [citado 18 Jun 2021]; 288(3):335–44. doi:<https://doi.org/10.1111/joim.13089>
 19. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *N Engl J Med*. [en línea] 2020 Dic [citado 14 Jun 2021]; 383(25):2451–60. doi: 10.1056/NEJMcp2009575
 20. Sáenz-lópez JD, Tatis-villamizar KE, Bohórquez- JDJ. Aspectos fisiopatológicos y manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 *Rev Cien Bio* [en línea]. 2021 Ene [citado 15 Jun 2021]; Disponible en:<http://hdl.handle.net/11227/11700>
 21. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 Oct [citado 18 Jun 2021]; 383(18):1757–66. doi: 10.1056/NEJMcp2009249
 22. Fraser E. Long term respiratory complications of COVID-19. *BMJ* [en línea]. 2020 Ago [citado 22 Mayo 2021]; 370 (1): 1-2. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3001>
 23. Cajamarca-Baron J, Guavita-Navarro D, Buitrago-Bohorquez J, Gallego-Cardona L, Navas A, Cubides H, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) in Patients with some Degree of Immunosuppression. *ReumatolClin* [en línea]. 2020 Ago

[citado 22 Mayo 2021]; 17(7):408-419. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.08.004>

24. Thng ZX, De Smet MD, Lee CS, Gupta V, Smith JR, McCluskey PJ, et al. COVID-19 and immunosuppression: A review of current clinical experiences and implications for ophthalmology patients taking immunosuppressive drugs. *Br J Ophthalmol* [en línea]. 2021 Mayo [citado 22 Mayo 2021]; 105(3):306–310. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316586
25. Pedrañez AB, Mosquera JA, Muñoz NE. Envejecimiento inflamatorio e inmunosenescencia, la posible respuesta a la severidad de la COVID-19 en los adultos Mayores. Revisión Narrativa. *RevNarKas*[en línea].2020 Nov [citado 24 Mayo 2021]; 48(2): 1-9.doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4268664>
26. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diabetes Metab Res Rev* [en línea]. 2020 Jun [citado 24 Mayo 2021]; 37(2). [aprox. 13 pant.]doi: 10.1002/dmrr.3377
27. Cai G. Bulk and Single-Cell Transcriptomics Identify Tobacco-Use Disparity in Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of 2019-nCov. *MedRxiv* [en línea]. 2020 Feb[citado 24 Mayo 2021]; 1–15.doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.20020107>
28. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *CritCare*[en línea]. 2020 Abr [citado 24 Mayo 2021];24(1):1–3.doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02880-z>
29. Valenzuela-Molina LC, Arrambí-Díaz C, Morales-Barraza JA, Ramírez-Campaña JC. Síndrome de dificultad respiratorio agudo en paciente con COVID-19. *Med Crítica* [en línea]. 2020 Mayo[citado 26 Mayo 2021]; 34(4):249–253.doi: 10.35366/95881
30. Valentini R. Síndrome de dificultad respiratorio agudo en la COVID-19. *RevArgMed*[en línea]. 2020 Mayo[citado 27 Mayo 2021]; 8(3):196-199.Disponible en:
<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:GDhxX2Eao5wJ:ww>

w.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/download/467/387/+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=gt

31. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust* [en línea]. 2020 Abr [citado 26 Mayo 2021]; 213(2):54-56. doi: 10.5694/mja2.50674
32. Karbing DS, Panigada M, Bottino N, Spinelli E, Protti A, Rees SE, et al. Changes in cortocircuito, ventilation/perfusion mismatch, and lung aeration with PEEP in patients with ARDS: A prospective single-arm interventional study. *Crit Care* [en línea]. 2020 Mar [citado 27 Mayo 2021]; 24(1):1–13. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2834-6>
33. Indari O, Jakhmola S, Manivannan E, Jha HC. An Update on antiviral therapy against SARS-CoV-2: How Far Have We Come?. *Rev Front Pharmacol* [en línea]. 2021 Mar [citado 11 Jun 2021]; 6326 (12):1-15. doi: 10.3389/fphar.2021.632677
34. ŞimşekYavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Rev Turkish J Med Sci* [en línea]. 2020 Abr [citado 12 Jun 2021]; 50(SI-1):611–619. doi:10.3906/sag-2004-145
35. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. RDV in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* [en línea]. 2020Abr[citado 12 Jun 2021]; 395(10236):1569–1574. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
36. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. RDV for 5 or 10 Days in Patients with Severe COVID-19. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 Mayo [citado 11 Jun 2021]; 383(19):1827–1837. doi:10.1056/NEJMoa2015301
37. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. RDV for the treatment of COVID-19 final report. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 Mayo [citado 11 Jun 2021]; 383(19):1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
38. Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, Hernández García C, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 — Interim WHO

- Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*[en línea]. 2020 Dic [citado 11 Jun 2021]; 384(6):497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
39. Centerwatch.com, Adaptive COVID-19 treatment trial 3 (ACTT-3) [en línea]. Washington: Trial; 2021 [actualizado 14 Feb; citado 12 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/249972/adaptive-COVID-19-treatment-trial-3-actt-3/>
40. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 Dic [citado 13 Jun 2021]; 384(3):238–251.doi: 10.1056/NEJMoa2035002
41. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, RodriguesFalci D, et al. Early COVID-19 treatment with SARS-CoV-2 neutralizing antibody Sotrovimab. *Med RXiv*[en línea]. 2021 Mayo [citado 13 Jun 2021]; [4] doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.27.21257096>
42. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*[en línea].2021Mar[citado 13 Jun 2021]; 397(10285):1637–1645. doi: doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
43. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*[en línea]. 2021 Dic[citado 14 Jun 2021]; 384(1):20–30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
44. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*[en línea]. 2021 Feb [citado 14 Jun 2021]; 384(16):1491–1502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
45. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* [en línea]. 2020 Mayo[citado 19 Jun 2021]; 2(7): e393–e400. Disponible en:[https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30164-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30164-8/fulltext)

46. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto M V., Vallone MG, Vázquez C, et al. A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *N Engl J Med*[en línea]. 2020 Nov[citado 19 Jun 2021]; 384(7):619–629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304
47. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* [en línea]. 2021 Mayo[citado 21 Jun 2021]; 397(10289):2049–2059. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00897-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00897-7)
48. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Heprich M, et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* [en línea]. 2021 Feb [citado 22 Jun 2021]; 325(12):1185–1195. doi:10.1001 / jama.2021.2747
49. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *ClinMicrobiolInfect* [en línea]. 2020 Jul [citado 22 Jun 2021]; 26(12):1622-1629. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
50. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2020Ago [citado 22 Jun 2021]; 72(10):533–541. doi:10.1093/cid/ciaa1239
51. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* [en línea]. 2020 Sep [citado 23 Jun 2021]; 396(10256):959–967. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6)
52. Abaleke E, Abbas M, Abbasi S, Abbott A, Abdelaziz A, Abdelbadiee S, et al. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a

- randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* [en línea]. 2021 Feb [citado 23 Jun 2021]; 397(10274):605–612. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5)
53. Annane D. Corticosteroids for COVID-19. *J Intensive Med* [en línea]. 2020 Nov [citado 1 Jul 2021]; 1–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.01.002>
54. coronavirus.jhu.edu/map.html, Coronavirus resource center [en línea]. Maryland: Johns Hopkins University of Medicine; 2020 [citado 2 Jul 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
55. Polidoro RB, Hagan RS, de Santis Santiago R, Schmidt NW. Overview: systemic inflammatory response derived from lung injury caused by SARS-CoV-2, infection explains severe outcomes in COVID-19. *Front Immunol* [en línea]. 2020 Jun [citado 1 Jul 2021] (11):1-10 doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01626>
56. Matthay MA, Wick KD, Matthay MA, Wick KD. Distress syndrome corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* [en línea]. 2020 Sep [citado 2 Jul 2021]; 130(12):6218–21. doi: <https://doi.org/10.1172/jci143331>
57. Maniscalco M, Ambrosino P, Fuschillo S, Stufano S, Sanduzzi A, Matera MG, et al. Bronchodilator reversibility testing in post-COVID-19 patients undergoing pulmonary rehabilitation. *Respir Med* [en línea]. 2021 Jun [citado 3 Jul 2021]; 182. doi: [10.1016/J.RMED.2021.106401](https://doi.org/10.1016/J.RMED.2021.106401)
58. Elbeddini A, Tayefehchamani Y, Yang L. Strategies to conserve salbutamol pressurized metered-dose inhaler stock levels amid COVID-19 drug shortage. *Drugs Ther Perspect* [en línea]. 2020 Jul [citado 3 Jul 2021]; 36(10):451–4. doi <https://doi.org/10.1007/s40267-020-00759-1>
59. Beaney T, Salman D, Samee T, Mak V. Assessment and management of adults with asthma during the COVID-19 pandemic. *BMJ* [en línea]. 2020 Jun [citado 4 Jul 2021]; 369(June):1–5. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2092>
60. Malosh RE, Martin ET, Callear AP, Petrie JG, Lauring AS, Lamerato L, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization in middle-aged and older adults. *J*

- Clin Virol [en línea]. 2017 Nov [citado 5 Jul 2021]; 96:37–43. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2017.09.001>
61. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [en línea]. 2020 Feb [citado 5 Jul 2021]; 75(7):1730–41. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14238>
62. FigueiraGonçalves JM, Golpe R, García-Talavera I. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección por SARS-CoV-2. ¿Qué sabemos hasta ahora? *Arch Bronconeumol* [en línea]. 2020 Mayo [citado 5 Jul 2021]; 56:5–6. doi: [10.1016/j.arbres.2020.04.016](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.04.016)
63. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 Mayo [citado 6 Jul 2021] 382(25):2431–40. doi: [10.1056/NEJMoa2006923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923)
64. Pareja Cruz A, Luque Espino JC. Seguridad y eficacia de ivermectina en tiempos de COVID-19. *Horiz Médico* [en línea]. 2020 Feb [citado 6 Jul 2021]; 21(1):e1331. doi: [10.24265/horizmed.2021.v21n1.10](https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n1.10)
65. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot* [en línea]. 2020 Dic [citado 6 Jul 2021]; 73(9):593–602. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
66. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019: The ivermectin in COVID-19 study. *Chest* [en línea]. 2020 Oct [citado 7 Jul 2021]159(1):85–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>
67. Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler HI, Soriano A, Hurtado JC, Subirà C, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *Plos One* [en línea]. 2020 Nov [citado 8 Jul 2021]; 15(11 November):1–6. doi: [10.1371/journal.pone.0242184](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242184)

68. Jans DA, Wagstaff KM. Ivermectin as a Broad-Spectrum Host-Directed Antiviral: The real deal? *Cells* [en línea]. 2020 Ago [citado 9 Jul 2021]; 9(9):1–19. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9092100>
69. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* [en línea]. 2021 Mar [citado 9 Jul 2021]; 325(14):1426–35. doi: [10.1001/jama.2021.3071](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071)
70. Huang X, Chinese Society of Neurology, Peripheral Neuropathy Collaboration Group of Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Electromyography, Chinese Society of Neuromuscular Disease. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of subacute combined degeneration. *Chinese J Neurol* [en línea]. 2020 [citado 9 Jul 2021] 53(4):269–73. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>
71. Jiménez-soto R, Montiel-romero S, Neme-yunes Y, Demichelis-gómez R, Inclán-alarcón SI. Estrategias de anticoagulación en pacientes con COVID-19. *Rev hematol Mex* [en línea]. 2020 [citado 9 Jul 2021]; 21(4):210–24. doi: https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4727
72. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med* [en línea]. 2020 Ago [citado 10 Jul 2021]; 173(4):268–77. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
73. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost* [en línea]. 2020 [citado 10 Jul 2021]; 18(8):2060–3. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14860>
74. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* [en línea]. 2020 Abr [citado 11 Jul 2021]; 135(23):2033–40. doi: [10.1182/BLOOD.2020006000](https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020006000)
75. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb*

Thrombolysis [en línea]. 2020 Mayo [citado 11 Jul 2021]; 50(1):72–81. doi:
<https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>

76. Ríos Guzmán RE. ¿Cómo elaborar una monografía?. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2021

ANEXOS

ANEXO 1 Matriz consolidativa de herramientas de búsqueda.

Tabla 1 Matriz consolidativa de herramientas de búsqueda

Herramientas de Búsqueda			
DeCS	MeSH	Calificadores	Operadores de Pro
			WITH, SAME, NEAR, ADJ
Manifestaciones respiratorias de la COVID-19	Current Medical Management for COVID-19.	Fisiopatología, complicaciones respiratorias, COVID-19 moderada y severa.	COVID-19 WITH pathophysiology COVID-19 NEAR respiratory complication COVID-19 WITH moderate patients COVID-19 SAME severe patients
Manejo con medicamentos	Drug Management	Manejo médico, medicamentos, ensayos clínicos terapéuticos.	COVID-19 AND Medical Management COVID-19 NEAR Therapy COVID-19 WITH drugs
Reducción en estancia en unidad de cuidados críticos y mortalidad	Reduction in stay in critical care unit and mortality	Reducción, mortalidad, unidad de cuidados críticos, hospitalización.	COVID-19 ADJ Mortality COVID-19 ADJ Critical care unit COVID-19 ADJ Hospitalization

Fuente: Construcción propia adaptado de Ríos-guzmán RE. ⁷⁶

ANEXO 2 Matriz consolidativa del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio.

Tabla 2 Matriz consolidativa del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio.

Tipo	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos	Sin filtro	253
Ensayos aleatorios	“Ensayos clínicos controlados” (DeCS). “Random allocation” (MeSH).	155
Estudios de casos y controles	“Estudios de casos y controles” (DeCS) “Case-Control Studies” (MeSH)	63
Reporte de caso	“Reporte de casos” (DeCS) “Case Reports” (MeSH) (Publication type)	25
Estudios de cohorte	“Estudio de cohorte” (DeCS) “Cohort studies” (MeSH)	10

Fuente: Construcción propia adaptado de Ríos-guzmán RE. ⁷⁶

ANEXO 3 Siglario

ACTT: ensayo de tratamiento adaptativo COVID-19, por sus siglas en inglés.

ARN: ácido ribonucleico.

AT2: células alveolares tipo 2, por sus siglas en inglés.

BLAZE: bloqueo de la adhesión viral y la entrada de células con anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés.

BVS: biblioteca virtual de salud.

CD: cúmulo de diferenciación.

CID: coagulación intravascular diseminada.

CO₂: dióxido de carbono, por sus siglas en inglés.

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019, por sus siglas en inglés.

COMET-ICE: ensayo de COVID-19 para eficacia de anticuerpos monoclonales-intención de cuidados tempranos, por sus siglas en inglés.

CVF: capacidad vital forzada.

DeCS: descriptores de Ciencias de la Salud.

ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2.

ECMO: membrana extracorpórea de oxigenación, por sus siglas en inglés.

ECV: evento cerebrovascular.

EE.UU: Estados Unidos de América

ELAM-1: molécula de adhesión leucocitaria al endotelio, por sus siglas en inglés.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EVA: autorización de uso de emergencia, por sus siglas en inglés.

FDA: administración de Medicamentos y Alimentos, por sus siglas en inglés.

FEM: medidor de flujo espiratorio máximo, por sus siglas en inglés.

FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo, por sus siglas en inglés.

FGF2: factor 2 de crecimiento de fibroblastos, por sus siglas en inglés.

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

GABA: ácido gama-aminobutírico, por sus siglas en inglés.

GCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos, por sus siglas en inglés.

GILZ: cremallera de leucina inducida por glucocorticoides, por sus siglas en inglés.

GMCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, por sus siglas en inglés.

GR: glucocorticoides.

HcoV: coronavirus, por sus siglas en inglés.

HINARI: Iniciativa de Acceso a la Investigación

IFN: interferón.

IL: interleucina.

IMC: índice de masa corporal.

IP10: ligando de quimiocina 10, por sus siglas en inglés. También conocida como CXCL10

IRA: infección respiratoria aguda.

LABA: agonista beta de larga acción, por sus siglas en inglés.

LPV: lopinavir.

MART: terapia de mantenimiento y rescate, por sus siglas en inglés.

MCP1: ligando de quimiocina 2, por sus siglas en inglés. También conocida como CCL2.

MERS: síndrome respiratorio del medio oriente, por sus siglas en inglés.

MERS-CoV: coronavirus del síndrome del medio oriente, por sus siglas en inglés.

MeSH: encabezados de temas médicos, por sus siglas en inglés.

MIP1A: proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa recombinante humano, por sus siglas en inglés. También conocida como CCL3.

MIP1B: proteína inflamatoria de macrófagos-1 beta recombinante humano, por sus siglas en inglés. También conocida como CCL4.

mmHg: milímetros sobre mercurio, por sus siglas en inglés.

MSPAS: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

NHS: Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, por sus siglas en inglés.

NIH: Instituto Nacional de Salud, por sus siglas en inglés.

O₂: oxígeno.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAM: presión arterial media.

PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial.

PCR: proteína C reactiva.

PDGFB: subunidad B del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por sus siglas en inglés.

PEEP: presión positiva al final de la espiración, por sus siglas en inglés.

PEF: pico espiratorio flujo.

pMDI: dosificador presurizado, por sus siglas en inglés.

RANTES: regulado tras la activación, células T normales expresadas y presuntamente secretadas, por sus siglas en inglés. Quimiocina ligando 5, también conocida como CCL5.

RDV: remdesivir.

RECOVERY: evaluación aleatoria de la terapia para la COVID-19, por sus siglas en inglés.

RTV: ritonavir.

SABA: agonista beta de acción corta, por sus siglas en inglés.

SARS-CoV: coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo, por sus siglas en inglés.

SARS-CoV-2: coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo, por sus siglas en inglés.

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

SO₂: saturación de oxígeno en sangre.

TAC: tomografía axial computarizada.

TC: tomografía computarizada.

TEP: tromboembolia pulmonar.

Th: linfocitos T cooperadores, por sus siglas en inglés.

TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina 2, por sus siglas en inglés.

TVP: trombosis venosa profunda.

VCAM-1: molécula de adhesión vascular, por sus siglas en inglés.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular, por sus siglas en inglés.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

V/Q: relación ventilación y perfusión.

VRS: virus respiratorio sincitial.

UCI: unidad de cuidados intensivos.