



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :	Localidad :						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: _____ Tipo: _____

Orientación: _____

FIRMAS


Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico


Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico


Alumno
Nombre, firma


M. en C. Alma E. Ibarra Cázares 32807
Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza



Matehuala, S. L. P., 31 de Mayo de 2021
ASUNTO: CARTA DE LIBERACIÓN DE SERVICIO SOCIAL

Dr. Angel Antonio Vértiz Hernández
Secretario General
Coordinación Académica Región Altiplano
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
PRESENTE

Por este medio me permito comunicar a usted que la alumna ARELI NOEMÍ SIGALA VARGAS, matrícula número 2153075419, de la carrera de QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO; realizó el Servicio Social con el proyecto intitulado: “Revisión Narrativa-Sistemática: Eficacia del abordaje terapéutico en pacientes con COVID-19” bajo las asesorías del **Dr. Angel Antonio Vértiz Hernández** Profesor investigador de tiempo completo nivel VI, UASLP-, como asesor externo y de la **M. en C. Alma E. Ibarra Cázares**, núm. econ. 32807, como asesora interna.

La alumna realizó el servicio social en el periodo del día 03 de Noviembre del 2020 al 03 de Mayo del 2021; cubriendo un total de 480 horas.

Por lo que solicito su apoyo para los trámites de liberación correspondientes.

No me resta más que enviarle saludos cordiales.

Atentamente

Dr. Angel Antonio Vértiz Hernández

Profesor investigador

Coordinación Académica Región Altiplano

Universidad Autónoma de San Luis Potosí





Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Ciudad de México 31 de Mayo de 2021

ASUNTO: CARTA DE LIBERACIÓN DE SERVICIO SOCIAL

Mta. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de CBS
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco
PRESENTE

Por este medio me permito comunicar a usted que la alumna **ARELI NOEMÍ SIGALA VARGAS**, matrícula número **2153075419**, de la carrera de **QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**; realizó el Servicio Social con el proyecto intitulado: *“Revisión Narrativa-Sistemática: Eficacia del abordaje terapéutico en pacientes con COVID-19”* bajo las asesorías del Dr. **Angel Antonio Vértiz Hernández** -Profesor investigador de tiempo completo nivel VI, UASLP-, como asesor externo y de la **M. en C. Alma E. Ibarra Cázares**, núm. econ. 32807, como asesora interna.

La alumna realizó el servicio social en el periodo del día **03** de **Noviembre** del **2020** al **03** de **Mayo** del **2021**; cubriendo un total de **480 horas**.

Por lo que solicito su apoyo para los trámites de liberación correspondientes.

No me resta más que enviarle saludos cordiales.

M. en C. Alma E. Ibarra Cázares 32807
Profra. Asociada “D” Tiempo Completo

Datos contacto: 55.26.70.09.40; 54.83.72.80 y 57

aibarracorreo.xoc.uam.mx; aeicazares@hotmail.com

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada
Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio
Calz. del Hueso 1100, Col. Villa Quietud. Alcaldía Coyoacán, CDMX 04960,
Tel: 5483-7257; 5483-7280

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

ARELI NOEMÍ SIGALA VARGAS

MATRICULA: 2153075419

INFORME DE SERVICIO SOCIAL:

**Revisión Narrativa-*Sistemática*: Eficacia del abordaje terapéutico
en pacientes con COVID-19**

ASESOR INTERNO:

M. en C. Alma E. Ibarra Cázares 32807



Profesora Asociada D, Tiempo Completo

ASESOR EXTERNO:

Dr. Angel Antonio Vértiz Hernández RPE 15359



Profesor investigador de Tiempo completo nivel VI UASLP

MAYO, 2021

Índice

1. Antecedentes.....	4
1.1 COVID-19, numeraria, ubicación: México	4
1.2 Terapéutica, seguridad y eficacia	8
1.3 Protocolos institucionales	10
1.4 Protocolos MATH+	15
1.5 Parámetros eficacia clínica en COVID-19	17
2. Planteamiento del problema	18
3. Justificación	18
4. Objetivos.....	18
4.1 General:.....	18
4.2 Objetivos específicos.....	18
5. Metodología:	19
5.1 Criterios inclusión:	20
5.2 Criterios exclusión:	20
6. Resultados.....	21
6.1 Medicamentos en ensayos clínicos	27
6.2 Comorbilidades.....	28
6.2.1 Obesidad.....	29
6.2.3 Diabetes	31
6.2.4 Hipertensión	32
6.2.5 Neurológico	33
6.2.6 Inmunocomprometidos.....	36
6.2.6.1 Cáncer.....	37
6.2.6.2 Malignidad hematológica.....	38
6.2.6.3 Trasplante de órganos sólidos	38
6.2.6.4 VIH	39
6.2.6.5 EPOC	39
6.3 Poblaciones especiales	42
6.3.1 Tercera edad.....	42
6.3.2 Mujeres embarazadas.....	43



6.3.3	Pediátricos	47
6.3.4	Tratamientos utilizados en COVID-19	52
6.3.4.1	Antivirales	53
6.3.4.2	Antimalárico/Antipalúdico	54
6.3.4.3	Antirreumático	55
6.3.4.4	Terapia basada en células y plasma	56
6.3.4.5	Estrategias alternativas de tratamiento	57
6.3.5	Análisis de todos los fármacos mencionados.....	59
7.	Discusión	68
8.	Conclusión	70
9.	Referencias.....	71
10.	Anexos	79
11.	Vo. Bo	80

Revisión Narrativa-*Sistemática*: Eficacia del abordaje terapéutico en pacientes con COVID-19

1. Antecedentes

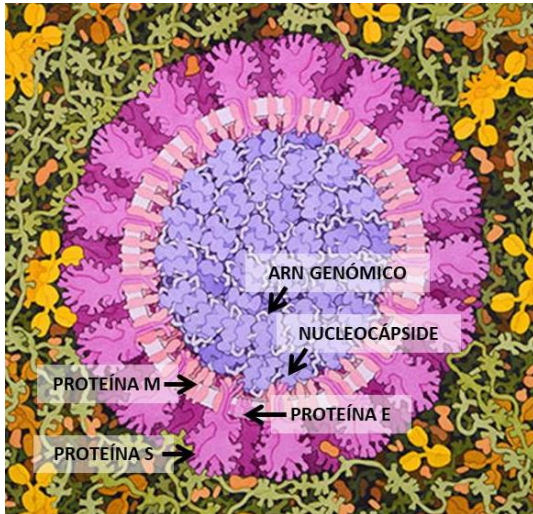
Los coronavirus son una familia extensa de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En los humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común, hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) (OMS, 2020).

1.1 COVID-19, numeraria, ubicación: México

El SARS-CoV-2 apareció en China en diciembre de 2019 y provoca una enfermedad llamada COVID-19, que se extendió por todo el mundo, al poco tiempo fue declarada pandemia global por la Organización Mundial de la Salud (Gobierno de México, 2020).

Diversas investigaciones están enfocando su esfuerzo en la búsqueda de los reservorios naturales e intermediarios del virus; las investigaciones recientes indican que el genoma de este nuevo virus se parece a los coronavirus encontrados en murciélagos (Ramos , 2020).

Por otro lado, se desconoce si ha habido un animal intermedio entre el murciélago y el humano que haya amplificado el potencial de virus; a esto se conoce como vector de transmisión. En este vector, se podría haber producido la mutación necesaria para que el virus pase a humanos (Alcalá, 2020).



Su genoma contiene 29891 nucleótidos que codifican para 9860 aminoácidos. El virión de SARS-CoV-2, consiste en una membrana con glicoproteínas dentro de la que se empaqueta el material hereditario compactado con proteínas. En la superficie destaca la presencia de la proteína S, denominada así por formar la espícula, que tiene un papel relevante en la infección.

Figura 1. Estructura propuesta del SARS-CoV-2.

Imagen: Amparo Tolosa, Coronavirus SARS-CoV-2: estructura, mecanismo de infección y células afectadas, doi: https://genotipia.com/genetica_medica_news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas/.

Los mecanismos de fisiopatología y virulencia de los CoV y, por lo tanto, también del SARS-CoV-2 tienen vínculos con la función de los NSPS y las proteínas estructurales (Cascella , Rajnik, Cuomo, Dulebohn, & Di Napoli, 2020).

El dominio de unión al receptor (RBD) se une libremente entre los virus, por lo tanto, el virus puede infectar múltiples huéspedes.

Otros coronavirus reconocen principalmente a las aminopeptidasas o carbohidratos como un receptor clave para la entrada a las células humanas, mientras que el SARS-CoV y el MERS-CoV reconocen las exopeptidasas. El mecanismo de entrada de un coronavirus depende de las proteasas celulares, que incluyen la proteasa similar a la tripsina de las vías respiratorias humanas (HAT), las catepsinas y la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) que dividen la proteína espiga y establecen más cambios de penetración (Shereen, Khan, Kazmi, Bashir, & Siddique, 2020).

Entre todas las proteínas estructurales, la diana terapéutica potencial más importante es la glicoproteína de pico (S), que es responsable de la unión del virus a las células huésped. La proteína S está preparada por la proteasa de la célula huésped y es reconocida por el receptor celular. La serina proteasa humana TMPRSS2 es responsable de cebar la proteína S tanto del SARS-CoV como del

SARS-CoV-2, y la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se activa como receptor para la entrada de estos dos virus (Yung-Fang, y otros, 2020).

La proteína S del SARSCoV-2 conforma una estructura tridimensional en la región RBD (del inglés: receptor-binding domain). De este modo, el residuo de glutamina 394 de dicha región es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor humano de la ECA2. El ciclo vital del SARS-CoV-2 se inicia una vez la proteína S se liga al receptor celular de la ECA2. Una vez unida al receptor, se produce un cambio en la conformación de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura vírica con la membrana celular. De ese modo, el SARS-CoV-2 libera su ARN en la célula huésped. El ARN genómico se traduce en poliproteínas helicadas ppa1a y pp1b, que a su vez se escinden en otras proteínas menores mediante la acción de proteinasas virales. A continuación, las polimerasas inician la síntesis de ARN mensajeros sub-genómicos mediante un procedimiento de transcripción discontinua que finalmente se traducen en proteínas víricas.

A su vez, las proteínas víricas y el ARN genómico se ensamblan en viriones en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi, y, transportados vía vesículas, se liberan fuera de la célula (Arcod, 2020).

A continuación, se ejemplifica el ciclo propuesto sobre la entrada, replicación e infección del virus SARS-CoV-2 sobre las enzimas convertidoras de angiotensinas 2 (ACE2).

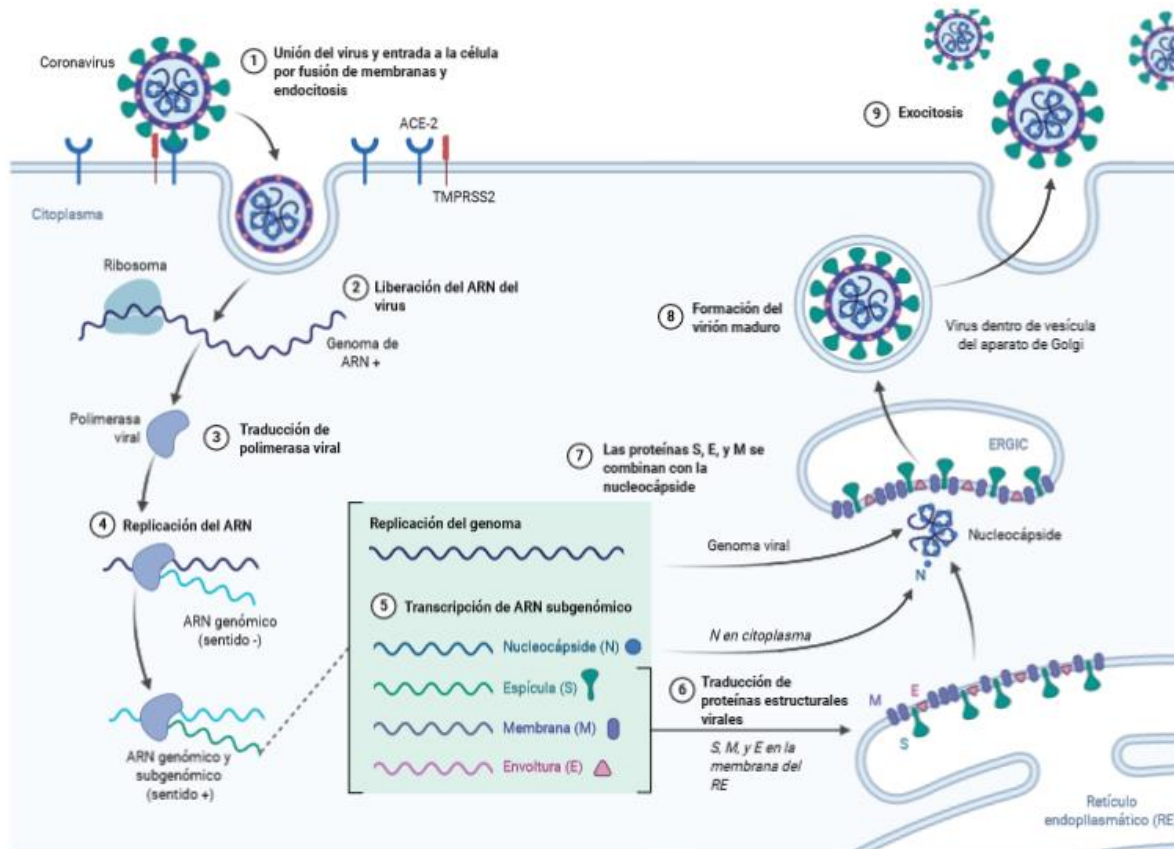


Figura 2. Ciclo propuesto de replicación de SARS-CoV-2. Actualmente el ciclo de replicación propuesto involucra al receptor ACE-2 donde se une la proteína S del virus. Y se traducen en poliproteínas helicadas ppa1a y pp1b, para finalmente quedar en proteínas virales para ser transportados por vesículas fuera de la célula huésped. *Imagen obtenida: Amparo Tolosa, Coronavirus SARS-CoV-2: estructura, mecanismo de infección y células afectadas, doi: https://genotipia.com/genetica_medica_news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas/.*

En contexto en México, emerge el primer caso confirmado de SARS-CoV-2 el 27 de febrero de este año y para el 19 de marzo se presenta la primera defunción por este virus.

Al 21 de abril, México ya había entrado en fase 3 de emergencia sanitaria y solo un mes después se tenían alrededor de 191,410 casos positivos, 59,106 casos sospechosos y 23,377 lamentables defunciones (Gobierno de México, 2020).

A la mitad de Julio, la ciudad presentaba un aumento exponencial de los casos positivos con un aproximado de 304,000 y más de 35,000 muertes; en cuanto a la ocupación hospitalaria se estima que cuatro de cada diez camas permanecen ocupadas en los más de 910 hospitales que atienden COVID en México.

En lo que va del último trimestre del año en octubre se han acumulado 860,714 casos positivos, cobrando una prevalencia mayor en hombres con el 51.47% de la población positiva para esta enfermedad y de los cuales 19% padece hipertensión, siendo una de las principales comorbilidades. Por otro lado, lamentablemente se ha rebasado 101,726 fallecimientos (Dirección General de Epidemiología , 2020).

A la fecha los casos positivos, así como las defunciones siguen en ascenso y con ello la incansable búsqueda del mejor tratamiento y la posibilidad de una vacuna que aminore los fatales efectos que esta enfermedad está dejando detrás.

1.2 Terapéutica, seguridad y eficacia

Múltiples organismos, países e investigaciones en proceso, se han esforzado en conseguir un fármaco que pueda erradicar o aminorar los síntomas que esta enfermedad presenta.

Muchos de los medicamentos actualmente utilizados son medicamentos que ya existían pero que han demostrado tener cierta eficacia contra esta nueva enfermedad. Debido a esta situación, de utilizar medicamentos off-label las instancias de salud han sugerido el uso únicamente bajo prescripción médica, en ensayos clínicos o salvo alguna otra indicación del médico tratante.

A continuación, se presenta una tabla de los fármacos investigados en este trabajo, su indicación terapéutica, así como la clasificación a la que pertenece.

Fármacos utilizados para el tratamiento en Covid-19

Fármaco	Tipo	Indicación	Referencia
Lopinavir/Ritonavir	Antirretroviral	Tratamiento contra el VIH	(Scavone, y otros, 2020), (PLM, s.f.)
Interferón β (INF β)	Proteína	Esclerosis múltiple	(Davoudi-Monfared, y otros, 2020), (PLM, s.f.)
Azitromicina	Antibiótico	Bacterias Gram positivas/negativas	(Parra-Lara, Martínez-Arboleda, & Rosso, 2020), (Sultana, Cutroneo, Crisafulli, Puglisi, & Trifirò, 2020), (PLM, s.f.)
Hidroxicloroquina	Antimalárico, antipalúdico	Artritis reumatoide, Lupus	(Sinha & Balayla, 2020), (PLM, s.f.)

Cloroquina	Antipalúdico	Malaria, Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico	(Sinha & Balayla, 2020), (PLM, s.f.)
Umifenovir	Antiviral	Influenza A, B; Sars-CoV, Adenovirus, Poliovirus-1	(Viveiros-Rosa & Santos, 2020)
Remdesivir	Antiviral	SARS, MERS	(Singh, Singh, Singh, & Misra, 2020), (PLM, s.f.)
Baricitinib	Antirreumático	Artritis reumatoide	(Richardson, y otros, 2020), (PLM, s.f.)
Ivermectina	Antiparasitario	Virus Influenza, Dengue, Nilo Occidental, Zika, tratamiento contra VIH	(Aguirre-Chang, 2020)
Ruxolitinib	Inhibidor de la tirosina-quinasa	Mielofibrosis, PV	(Scavone, y otros, 2020), (PLM, s.f.)
Colchicina	Antimitótico	Tratamiento de la gota	(Scavone, y otros, 2020) (Rizk, y otros, 2020), (PLM, s.f.)
Anakinra	Antagonista del R-IL1	Artritis reumatoide, Osteoartritis, Fiebre mediterránea familiar	(Scavone, y otros, 2020), (PLM, s.f.)
Danoprevir	Inhibidor de la proteasa	Hepatitis C, Crónica	(Rosa & Santos, 2020)
Talidomida	Antiangiogénico, antiinflamatorio, antifibrótico, antineoplásico	Tratamiento contra el VIH, Fibrosis pulmonar	(Yung-Fang, y otros, 2020), (PLM, s.f.)
Oseltamivir	Antiviral	Influenza	(Rosa & Santos, 2020), (PLM, s.f.)
Tocilizumab (TCZ)	Antirreumático	Artritis reumatoide idiopática juvenil sistémica	(Scott, 2017), (PLM, s.f.)
Eculizumab	Anticuerpo (inhibidor del complemento)	Hemoglobinuria paroxística nocturna, Síndrome urémico hemolítico atípico	(Scavone, y otros, 2020)
Favipiravir	Antiviral	Influenza, fiebre amarilla, Nilo Occidental	(Oliva Marín, 2020)
Metilprednisolona	Glucocorticoide	Enfermedades respiratorias, trastornos	(Rosa & Santos, 2020)

		endocrinos, anemia, enfermedades reumáticas	
Plasma	Derivado hemolítico	Inmunológica, oncológica	(Oliva Marín, 2020)

Tabla 1. Algunos fármacos en investigación para el tratamiento del COVID-19. El uso de medicamentos off-label presenta un problema de seguridad para los pacientes, por eso es de suma importancia para las autoridades sanitarias que se investiguen y así evitar el mayor número de reacciones adversas. *Elaboración propia.*

Al momento, no existe un tratamiento específico para el manejo de los pacientes con COVID-19. Los medicamentos que muestran evidencia de resultados clínicos son: hidroxiclороquina, cloroquina, azitromicina, remdesivir, danoprevir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, corticoesteroides y tocilizumab (Salud, 2020).

Pero cada día el número de fármacos utilizados en este tratamiento ha ido en aumento y algunos de ellos serán incorporados aquí.

1.3 Protocolos institucionales

Por su parte, las instancias de salud se han dado a la tarea de crear protocolos que ayuden al entendimiento y cuidado personal respecto a esta enfermedad.

Es importante destacar hasta este punto que a no todos los pacientes infectados por este virus se dará el tratamiento aquí especificado.

El Instituto Nacional de Salud (INH por sus siglas en inglés), menciona que no se ha demostrado que ninguna terapia sea beneficiosa en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado que no tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad. El **Panel de Pautas de Tratamiento de COVID-19** (The Panel) recomienda brindar atención de apoyo y manejo sintomático a los pacientes ambulatorios con COVID-19; También se deben tomar medidas para reducir el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 a otras personas. Se debe informar a los pacientes sobre cuándo solicitar una evaluación en persona (National Institutes of Health, 2020).

Por su parte, la OMS también dio conocer una guía sobre el manejo clínico del COVID-19, en el cual se describe el tratamiento, clasificación y cuidados sobre los pacientes que han adquirido esta enfermedad.

Por lo que, emite dos recomendaciones respecto al uso de medicamentos:

Antivíricos, inmunomoduladores y otros tratamientos complementarios: La OMS recomienda que no se administren los fármacos como tratamiento ni profilaxis de la COVID-19, a no ser en el contexto de ensayos clínicos.

Corticoesteroides y COVID-19: La OMS no recomienda el uso sistemático de corticoesteroides sistémicos para tratar las neumonías víricas (OMS, 2020).

De la misma forma, en México, el Gobierno de México en conjunto con la Secretaría de Salud crearon un protocolo sobre los medicamentos utilizados para tratar esta enfermedad, pero también se posiciona en lo mismo que las dependencias anteriormente mencionadas; al momento, no existe un tratamiento específico para el manejo de los pacientes con COVID-19. Los medicamentos que muestran evidencia de resultados clínicos son: hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, remdesivir, danoprevir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, corticoesteroides y tocilizumab. Sin embargo, el nivel de evidencia para la mayoría de los estudios de estos medicamentos es bajo 4 y 3, de acuerdo con la clasificación de SIGN, por lo que el grado de recomendación se ubica entre C y E.

Se sugiere tomar con cautela la información proporcionada para la toma de decisiones, y evaluar siempre los riesgos de la administración fuera de indicación y el uso compasivo en los pacientes a los que se les administran estos medicamentos (Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud, Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud, 2020).

Adicional a la información proporcionada en el protocolo de la Secretaría de Salud de México, un punto importante a resaltar son las tablas con las interacciones que existen entre los fármacos: Lopinavir/Ritonavir, Cloroquina, Hidroxicloroquina y Tocilizumab. Como por ejemplo los utilizados con una comorbilidad también importante en la severidad de esta enfermedad como lo es la hipertensión, a continuación, se muestra un fragmento de la misma para su análisis:

	LPV/RTV	CLQ	HCLQ	TCZ
Antihipertensivos - Otros				
Aliskiren	↑	↔	↔	↔
Clonidina	↔	↔	↔	↔
Digoxina	↑♥	↑	↑	↔
Dopamina	↔	↔	↔	↔
Eplerenona	↑	↔	↔	↔
Espironolactona	↔	↔	↔	↔
Hidralazina	↔	↔	↔	↔
Isosorbide, dinitrato	↑	↔	↔	↔
Ivabradina	↑	↔♥	↔♥	↔
Labetalol	↓	↔	↔	↔
Lercanidipino	↑	↔	↔	↔
Metildopa	↔	↔	↔	↔
Nitroprusiato de sodio	↔	↔	↔	↔
Prazosina	↑	↔	↔	↔
Sacubitrilo	↑	↔	↔	↔
Prazosina	↑	↔	↔	↔
Sacubitrilo	↑	↔	↔	↔
	LPV/RTV	CLQ	HCLQ	TCZ
Antipsicóticos/Neurolépticos				
Amisulprida	↔	↔	↔	↔
Aripipazol	↑	↔	↔	↔
Clorpromazina	↑♥	↑♥	↑♥	↔
Clozapina	↑♥	↔♥	↔♥	↔
Haloperidol	↑♥	↔♥	↔♥	↔
	LPV/RTV	CLQ	HCLQ	TCZ

	LPV/RTV	CLQ	HCLQ	TCZ
Antihipertensivos - Inhibidores de la ECA				
Captopril	↔	↔	↔	↔
Enalapril	↔	↔	↔	↔
Lisinopril	↔	↔	↔	↔
Ramipril	↔	↔	↔	↔
	LPV/RTV	CLQ	HCLQ	TCZ
Antihipertensivos - Diuréticos				
Clortalidona	↔	↔	↔	↔
Furosemida	↔	↔	↔	↔
Hidoclorotiazida	↔	↔	↔	↔
Indapamida	↑	↔	↔	↔
	LPV/RTV	CLQ	HCLQ	TCZ
Antihipertensivos - Hipertensión pulmonar				
Bosentan	↑	↔	↔	↔
Iloprost	↔	↔	↔	↔
Sildenafil	↑	↔	↔	↔
	LPV/RTV	CLQ	HCLQ	TCZ
Antivirales				
Lopinavir/ritonavir		↑♥	↑♥	↔
Remdesivir	↔	↔	↔	↔
Cloroquina	↑♥		X	↔
Hidroxiclороquina	↑♥	X		↔
Nitazoxanida	↔	↔	↔	↔
Oseltamivir	↔	↔	↔	↔
Tocilizumab	↔	↔	↔	
	LPV/RTV	CLQ	HCLQ	TCZ

Figura 3. Interacciones farmacológicas. Se presenta un ejemplo de algunos medicamentos antihipertensivos, antivirales y neurolépticos junto con sus interacciones farmacológicas con los fármacos: Lopinavir/Ritonavir, Cloroquina, Hidroxiclороquina y Tocilizumab; donde:

↑ Posible aumento de la exposición de la medicación

↓ Posible disminución de la exposición de la medicación

↑♥ Posible aumento de la exposición del fármaco

↓♥ Posible disminución de la exposición del fármaco

↔ Sin efecto significativo

♥ Uno o ambos medicamentos pueden causar prolongación de QT y / o PR. Se recomienda la monitorización del ECG si se coadministran.

- Colores, donde:
- Estos medicamentos no deben ser coadministrados
 - Interacción potencial que puede requerir un ajuste de dosis o monitoreo cercano.
 - Interacción potencial que puede ser de intensidad débil. Acción / monitoreo adicional o ajuste de dosis puede no ser necesario.
 - No se espera interacción clínicamente significativa.

Imagen obtenida de: Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud, Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud, Propuesta de medicamentos para el tratamiento de COVID-19, 2020.

Para hacer el trabajo más enriquecedor, se muestra una tabla comparativa sobre la información que nos presenta cada uno de los protocolos mencionados:

Protocolos a nivel mundial sobre tratamientos contra COVID-19

PROTOCOLOS

CRITERIO	MÉXICO, SS	INH	OMS
<i>Clasificación (dependiendo de sintomatología y complicaciones)</i>	1. Pacientes con sospecha de contagio. 2. Pacientes con diagnóstico clínico. 3. Pacientes con requerimientos hospitalarios. 4. Pacientes con requerimientos de terapia intensiva. 5. Pacientes fallecidos.	1. Infección asintomática o pre-sintomática 2. Enfermedad leve. 3. Enfermedad moderada. 4. Enfermedad severa. 5. Enfermedad crítica.	1. Enfermedad leve. 2. Enfermedad moderada. 3. Enfermedad grave. 4. Enfermedad crítica.
<i>Medicamentos utilizados en ensayos clínicos</i>	Hidroxicloroquina, Cloroquina, Azitromicina, Remdesivir, Danoprevir, Lopinavir/Ritonavir, Favipiravir, Corticoesteroides y Tocilizumab. Terminados: 74	Explicación de algunos ensayos clínicos disponibles en Clinical Trials: Hidroxicloroquina: 4 diferentes estudios, todos relacionados con el manejo de la hidroxicloroquina en pre-exposición al virus. Ivermectina: Existen limitados ensayos clínicos que muestren seguridad y eficacia en pre-exposición. Remdesivir Cloroquina/Hidroxicloroquina Lopinavir/Ritonavir	Cloroquina e hidroxicloroquina, con o sin azitromicina Lopinavir/ritonavir Remdesivir Umifenovir Favipiravir Interferon-β-1a Tocilizumab

<i>Severidad de los pacientes</i>	La mayoría de las recomendaciones están dirigidas a pacientes moderados a severos.	No se recomienda el uso como tratamiento ni profilaxis de la COVID-19, a no ser en el contexto de ensayos clínicos.	No se recomienda el tratamiento ni la profilaxis con antibióticos en casos sospechosos o confirmados de COVID-19 leve. No se prescribirán antibióticos a los casos sospechosos o confirmados de COVID-19 moderada, a menos que haya sospecha clínica de infección bacteriana.
<i>Fecha de publicación</i>	2020	2021	Mayo, 2020

Tabla 2. Comparación de los protocolos existentes de diferentes dependencias de salud en el mundo. La mayoría de los protocolos existentes de las dependencias a nivel mundial de salud, concuerdan en muchos datos, salvo en algunos medicamentos donde la evidencia clínica es diferente en cada país y dependiendo de su población. *Elaboración propia.*

1.4 Protocolos MATH+

Básicamente, se trata de una recopilación de algunos de los protocolos que emitieron las instancias de salud, como por ejemplo, el NIH. Además de contener información como la descrita antes de los protocolos institucionales, nos da un acercamiento a algo no descrito, como es la terapia farmacológica en la preexposición, post-exposición e incubación de la enfermedad, como se muestra a continuación:

Terapia farmacológica en COVID-19 según la etapa de la enfermedad: que ha funcionado y que ha fallado

	Preexposición/Post-exposición/Incubación
Hidroxiclороquina	Beneficio poco claro
Remdesivir	n/a
Lopinavir/Ritonavir	n/a
Interferón β	¿Beneficio inhalado?

Tocilizumab	n/a
Plasma convaleciente	n/a
Ivermectina	Beneficio

Tabla 3. Uso de algunos medicamentos dependiendo la etapa de la enfermedad. A diferencia de los otros protocolos, en este MATH+ se estudia e investiga la profilaxis en una etapa preexposición, impulsando el prevenir los posibles contagios. *Adaptada de (FLCCC, 2020).*

Otros datos interesantes que hay que resaltar es que este protocolo proporciona información de un tratamiento a pacientes con enfermedad leve, con síntomas tratables en casa, en este protocolo para esos pacientes utilizan los siguientes medicamentos:

- Ivermectina: 0,2 mg/kg el día 1 y el día 3 (repita el día 5 y 7 si la respuesta es mala) (ClinTrials.gov NCT04523831).
- Vitamina C: 500 mg dos veces al día y quercetina 250-500 mg dos veces al día.
- Zinc: 75-100 mg/día (zinc elemental).
- Melatonina: 10 mg por la noche (se desconoce la dosis óptima)
- Vitamina D3 2000–4000 UI/día. Calcifediol 0,2 mg es una alternativa.
- AAS: 81-325 mg/día (a menos que esté contraindicado; AAS tiene propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, efectos inmunomoduladores y antivirales. La activación plaquetaria juega un papel importante en propagar el estado protrombótico asociado con COVID-19.
- Vitaminas del complejo B.

También se recomienda la monitorización de la oxigenación, debido a hipoxia asintomática.

No recomendado:

- Hidroxicloroquina (HCQ). El uso de HCQ es muy controvertido.
- Corticosteroides sistémicos o inhalados (Budesonida). En los primeros como su uso en síntomas (fase de replicación viral), los corticosteroides pueden aumentar la replicación viral y la gravedad de la enfermedad.
- Azitromicina

1.5 Parámetros eficacia clínica en COVID-19

Como se ha mencionado, el uso de medicamentos para COVID-19 únicamente está indicado para enfermedad moderada a grave, neumonía o agravamiento de la misma, lo mismo que sucede con los ensayos clínicos.

Debido a esto es importante estudiar todas las posibilidades de cada medicamento, es por ello que necesitamos medir ciertos parámetros que nos ayuden a aceptar el uso de cierto medicamento.

Es importante destacar los casos en los cuales será necesario el uso de medicación, como se menciona en el protocolo de NIH, se anticipa que las terapias antivirales tendrían el mayor efecto al principio del curso de la enfermedad, mientras que las terapias inmunosupresoras/antiinflamatorias probablemente sean más beneficiosas en las últimas etapas de COVID-19.

No se ha demostrado que ninguna terapia sea beneficiosa en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado que no tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad (National Institutes of Health, 2020).

En este contexto de pandemia se debe evaluar rigurosamente la inmunoterapia basada en transferencia pasiva de suero o plasma convaleciente. Resulta claro que independientemente del tipo de tratamiento para combatir la COVID-19 se requerirán muchos meses para ensayar la eficacia in vitro e in vivo de las terapias antivirales, las que deberán ser rigurosamente diseñadas y monitoreadas. Es importante considerar que este virus tiene la ventaja de guardar relación filogenética con los virus del SARS-CoV y del MERS-CoV, lo que permitiría el uso de conocimientos previos para adaptar los modelos terapéuticos y de vacunas (Lozada-Requena & Ponce, 2020).

En el pasado se ha observado como muchos fármacos, que in vitro parecían candidatos adecuados, fracasaron luego cuando se realizaron ensayos clínicos. Por otro lado, si bien utilizar medicamentos antiguos en forma off-label tiene la ventaja de que se conoce su perfil de seguridad, aún faltan datos que demuestren su eficacia. La mayor parte de los estudios de casos publicados hasta el momento, utilizando unos u otros medicamentos, carecen de un grupo de comparación pertinente. Afortunadamente, y como se mencionó a propósito de cada fármaco

evaluado, están en marcha protocolos diseñados con controles adecuados, que en el corto plazo permitirán caracterizar mejor su balance beneficio/riesgo y, de hecho, aunque con datos preliminares, se empiezan a publicar sus resultados (Cañas & Urtasun, 2020).

2. Planteamiento del problema

Análisis de la eficacia de los medicamentos que actualmente se encuentran en investigación para aminorar los síntomas y fatales números de defunción que existen en el mundo a causa de la infección por el virus asiático, SARS-CoV-2.

3. Justificación

A partir de la pandemia generada en el continente asiático, nos vemos en la necesidad de encontrar un tratamiento coadyuvante al COVID-19, debido al gran número de defunciones y casos positivos en el mundo. Ya que no solo ha cobrado un sinnúmero de vidas, si no que a su vez tanto la economía, educación y actividades se han tenido que detener a causa del posible contagio que representa la enfermedad. Siendo una enfermedad nueva, se mantiene la incertidumbre de además de encontrar un medicamento idóneo, éste o el conjunto de ellos mantenga la eficacia que se propone para su uso.

4. Objetivos

4.1 General:

Revisar de forma *narrativa* la **eficacia** del abordaje terapéutico recomendadas por la OMS, agencias regulatorias nacionales e internacionales, los colegios médicos especialistas, farmacéuticos; así como las terapias “fuera de indicación” (off-label) en el manejo de pacientes con COVID-19.

4.2 Objetivos específicos

4.2.1 Evaluar la información científica disponible (artículos y plataformas (Micromedex y UpToDate)) sobre la **eficacia** (reacciones y eventos adversos) en el abordaje terapéutico de pacientes con COVID-19 tanto recomendada, así como las fuera de indicación.

4.2.2 Informar de los **tratamientos actuales disponibles**, así como la dispensación de estos, para la enfermedad del Covid-19.

4.2.3 Analizar la información existente acerca del impacto que tienen las **comorbilidades** en la severidad de la enfermedad.

4.2.4 Estudiar las **poblaciones vulnerables** (mujeres embarazadas, pediátricos, adultos mayores) con respecto al manejo del COVID-19.

5. Metodología:

Se realizó una revisión exhaustiva sobre la información que se encontró de los tratamientos utilizados para la enfermedad causada por SARS-CoV-2 (Covid-19) y la eficacia que estos aportan, bajo algoritmos como:

- Ongoing clinical trials, covid-19
- Treatment, covid-19
- Features, covid-19
- Covid-19, pediatrics
- Covid-19, pregnant
- Covid-19, geriatric
- Antiviral treatment, covid-19
- Antiviral treatment, covid-19, sars-cov-2
- Characteristics, covid-19, mechanism of action
- Information, mechanism, covid-19
- Lopinavir ritonavir, covid-19, off label
- Ivermectin, covid-19

Realizándolo en buscadores científicos como son Google Académico, NCBI, PubMed, Clinical Trials, Web of Science, Refseek, SciELO, UpToDate, Micromedex, PLM, FIP, OMS.

Con el material que se obtuvo, se procedió a delimitar a solo aquellos que cumplieran con los siguientes criterios:

5.1 Criterios inclusión:

- 5.1.1** Fecha: desde noviembre 2019 a la fecha (sin descartar información útil y relevante de los últimos 15 años).
- 5.1.2** Fármacos autorizados por la OMS o por agencias regulatorias nacionales e internacionales.
- 5.1.3** Comorbilidades: Obesidad, Diabetes, hipertensión, neurológicos, EPOC y tabaquismo, inmunodeficiencias.
- 5.1.4** Todas las vías de administración y posología utilizadas y recomendadas.
- 5.1.5** Pacientes: adultos y poblaciones especiales (pediátricos, embarazo, geriátrico, neurológicos, inmunocomprometidos).

5.2 Criterios exclusión:

- 5.2.1** Homeopatía, herbolaria, terapias alternativas (dióxido de cloro), acupuntura, medicina tradicional y complementaria en general.

Una vez recopilada la información necesaria, se elaboraron tablas organizadas de tal forma que se encontraran fácilmente los tratamientos eficaces contra la enfermedad causada por SARS-CoV-2.

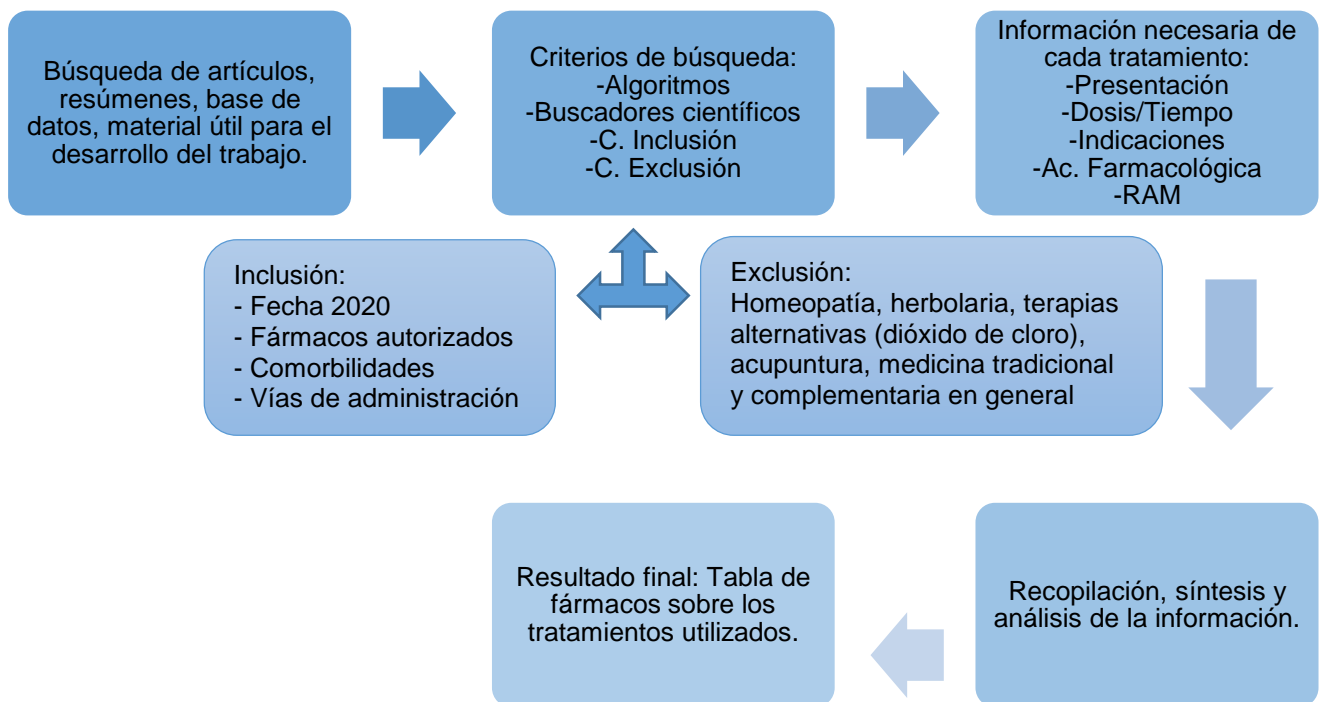


Diagrama 1. Metodología utilizada para el desarrollo del trabajo. Describe la metodología que se llevó a cabo para poder obtener la información pertinente para poder obtener el resultado final de unas tablas que hablen sobre los tratamientos utilizados en COVID-19. *Elaboración propia.*

6. Resultados

Es de suma importancia para la población y el gobierno frenar los contagios por COVID-19 y esto sólo se logrará mediante la comunicación de los datos importantes sobre esta enfermedad. Lo primordial es la divulgación oportuna de la sintomatología que se puede presentar ante una posible infección a causa de este virus (Cuadro 1); evitando el riesgo de complicaciones y futuras hospitalizaciones, con una detección oportuna y cuidados del paciente.

Síntomas que presentan la mayoría de los pacientes con COVID-19

Síntomas de COVID-19

Presentación clínica	*Los signos y síntomas del COVID-19 son variables. - Fiebre ($\geq 38^{\circ}$) (se presenta entre el 83% y 99% de pacientes) - Tos (59%-82%) - Cansancio (44%-70%)
-----------------------------	--

- Anorexia (40%-84%)
 - Disnea (31%-40%)
 - Mialgias (11%-35%)
- También se han descrito otros síntomas inespecíficos como:
- Odinofagia (dolor de garganta)
 - Congestión nasal
 - Cefaleas
 - Diarrea
 - Náuseas y vómitos
 - Anosmia (pérdida del olfato) y ageusia (pérdida del gusto) antes del inicio de los síntomas respiratorios.

Cuadro 1. Descripción de la sintomatología en COVID-19. Descripción de algunos de los síntomas que más frecuentemente se presentan en los casos positivos reportados, así como el porcentaje de pacientes que lo presentan. *Adaptada de (ACIN, 2020), (OMS, 2020).*

A pesar de que los síntomas son muy claros y detectables, existen personas asintomáticas, siendo esto un factor importante en la propagación del virus (ACIN, 2020). Pues este tipo de pacientes únicamente pueden saber de la existencia del virus en su organismo mediante la prueba RT-PCR.

A su vez, la salud con la que cuenta el paciente infectado cumple un papel importante, pues se ha visto que es uno de los factores que influyen en la severidad de la enfermedad, entre ellos se pueden mencionar:

Factores de riesgos que pueden aseverar el COVID-19

Factores de riesgo en COVID-19

Factores	<ul style="list-style-type: none"> - Edad superior a 60 años (el riesgo aumenta con la edad). - Sobrepeso y obesidad - Enfermedades no transmisibles subyacentes: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Hipertensión • Cardiopatías • Neuropatías crónicas • Enfermedades cerebrovasculares • Enfermedades pulmonares • Inmunodepresión • Cáncer • Polifarmacia -Tabaquismo
-----------------	---

Cuadro 2. Factores de riesgo asociados al COVID-19. Descripción de los factores de riesgo que influyen en la severidad de los pacientes positivos para COVID-19. *Adaptado de (OMS, 2020) (Renzo Aquino-Canchari, Quispe-Arrieta, & Huaman Castillon, 2020).*

Siendo estas un factor determinante para esta investigación, pues la mayoría se centra en una comorbilidad asociada a medicación, esto aunado al tratamiento prescrito para la emergente infección, es importante el papel que juegan estas interacciones medicamentosas.

Todas las instancias de salud han indicado que no todo caso positivo requiere medicación y menos ser candidato a entrar en un protocolo experimental para COVID-19. Por su parte, también se ha intentado homologar la clasificación con base en la gravedad que presente la infección. Analizando la bibliografía consultada, se pudo obtener la siguiente tabla (Tabla 2) que definiría una posible clasificación de severidad frente al COVID-19:

Clasificación del COVID-19

Nivel de gravedad	Descripción
Enfermedad leve	Paciente sintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia.

	<p>Síntomas locales en vías respiratorias altas y puede cursar con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor muscular o síntomas atípicos en ancianos.</p>
<p>Enfermedad moderada (Neumonía leve)</p>	<p>Confirmada con radiografía de tórax y sin signos de gravedad. Tener en cuenta la escala CURB-65 para determinar hospitalización.</p> <p>Adolescente o adulto: con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular SpO₂ ≥90% con aire ambiente.</p> <p>Niño: con signos clínicos de neumonía no grave (tos o dificultad para respirar más taquipnea o tiraje costal) y sin signos de neumonía grave.</p> <p>Taquipnea (en inspiraciones/min): <2 meses: ≥60; 2–11 meses: ≥50; 1–5 años: ≥40.</p> <p>Aunque el diagnóstico se puede establecer por la clínica, la radiología torácica (radiografía, TC, ecografía) puede ayudar al diagnóstico e identificar o descartar complicaciones pulmonares.</p>
<p>Enfermedad grave (Neumonía grave)</p>	<p>Sospecha de infección respiratoria, falla de 1 órgano, SaO₂ aire ambiente <90% o frecuencia respiratoria >30 resp/min.</p> <p>Adolescente o adulto: con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria >30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o SpO₂ <90% con aire ambiente.</p> <p>Niño: con signos clínicos de neumonía (tos o dificultad para respirar) más alguno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cianosis central o SpO₂ <90%; grave dificultad para respirar (por ejemplo, taquipnea, gemidos, tiraje costal muy intenso); signos generales de peligro: incapaz de mamar o beber, aletargado, inconsciente o con convulsiones. • Taquipnea (en inspiraciones/min): <2 meses: ≥60; 2–11 meses: ≥50; 1–5 años: ≥40.
<p>Enfermedad crítica de (Síndrome de</p>	<p>Hallazgos clínicos, radiográficos infiltrados bilaterales + déficit de oxigenación:</p> <p>-Leve: 200 mmHg < PaO₂/FiO₂ <300 mmHg.</p>

Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)

-Moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$.
 -Grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$.

Si PaO_2 no disponible $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$

Inicio: en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (neumonía) o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes.

Radiología torácica: (radiografía, TC o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales que no se explican totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar ni nódulos.

Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria que no se explica totalmente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Si no hay factores de riesgo es necesaria una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar una causa hidrostática de los infiltrados o edema.

Oxigenación deficiente en adultos:

- SDRA leve: $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).
- SDRA moderado: $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).
- SDRA grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).

Oxigenación deficiente en niños: Anótese el ISO y el IOC. A ser posible, se utilizará el IO. Si no se dispone de la PaO_2 , se reducirá gradualmente la FiO_2 para mantener la $\text{SpO}_2 \leq 97\%$ a fin de calcular el ISO o la razón $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$.

- Ventilación binivel (ventilación no invasiva o CPAP) $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ con mascarilla facial: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$.
- SDRA leve (con ventilación invasiva): $4 \leq \text{IO} < 8$ o $5 \leq \text{ISO} < 7,5$.
- SDRA moderado (con ventilación invasiva): $8 \leq \text{IO} < 16$ o $7,5 \leq \text{ISO} < 12,3$.
- SDRA grave (con ventilación invasiva): $\text{IO} \geq 16$ o $\text{ISO} \geq 12,3$.

Enfermedad crítica (Septicemia)

Definida como disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala

	<p>SOFA >2 puntos. <i>Quick SOFA</i> (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow 13 o inferior, presión sistólica de 100 mmHg o inferior y frecuencia respiratoria de 22/min o superior.</p> <p>La insuficiencia orgánica puede manifestarse con las siguientes alteraciones: Estado confusional agudo, Insuficiencia respiratoria, Reducción en el volumen de diuresis, Taquicardia, Coagulopatía, Acidosis metabólica, Elevación del lactato.</p> <p>Adultos: disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal causada por una desregulación de la respuesta del huésped a una infección presunta o demostrada. Signos de disfunción orgánica: alteración del estado mental, disnea o taquipnea, SpO₂ baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel jaspeada, datos de coagulopatía en las pruebas de laboratorio, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia o hiperbilirrubinemia.</p> <p>Niños: infección presunta o demostrada y ≥ 2 criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en función de la edad, uno de los cuales debe consistir en anomalías de la temperatura o del número de leucocitos.</p>
<p>Choque séptico</p>	<p>Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM >65 mmHg y lactato >2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.</p> <p>Adultos: lactato sérico >2 mmol/l e hipotensión persistente que, pese a la reposición de la volemia, necesita vasopresores para mantener una TA media ≥ 65 mm Hg.</p> <p>Niños: hipotensión (TA sistólica <5^o centil o >2 desviaciones típicas por debajo del valor normal para la edad) o dos o tres de los siguientes: alteración del estado mental; bradicardia o taquicardia (<90 lpm o >160 lpm en lactantes y <70 lpm o >150 lpm en niños); relleno capilar prolongado (>2 seg) o pulso</p>

débil; taquipnea; piel fría o jaspeada o erupción petequial o purpúrica; lactato elevado; oliguria; hipertermia o hipotermia.

Tabla 4. Descripción de los niveles de gravedad en COVID-19. A pesar de que cada protocolo tiene su clasificación, la mayoría se basa en decir si es leve: presentan pocos síntomas, parecido a una gripa normal; moderado: que puede necesitar tratamiento, pero no requiere hospitalización o uso de oxigenoterapia; grave: que requerirá hospitalización, posiblemente oxigenoterapia; critico: posible presentación de neumonía y mayores complicaciones aunadas al uso de oxigenoterapia. *Adaptada de (ACIN, 2020), (OMS, 2020).*

6.1 Medicamentos en ensayos clínicos

Hasta la fecha, (diciembre 16, 2020) para los medicamentos investigados en esta revisión se encontraron 477 ensayos clínicos registrados a nivel mundial en la plataforma de *Clinical Trials*, varios de los cuales aún se encuentran reclutando, otros más ya disponibles y concluidos para consulta de resultados (ver Anexo 1).

Actualmente, la hidroxiclороquina es el medicamento más investigado en el mundo, entre los ensayos se encuentran algunos que son aplicados al personal de sector salud y personas que presentan una infección grave a causa de este virus, como por ejemplo, neumonía por COVID-19. Algunos de los medicamentos más investigados y que muestran evidencia en los ensayos clínicos son: hidroxiclороquina, como ya la mencionamos, ivermectina, tocilizumab, azitromicina, remdesivir y, por último, aunque no propiamente es un medicamento, pero que actualmente se utiliza como una terapia alternativa, el plasma convaleciente, que recientemente se ha investigado y utilizado en muchos tratamientos para diversas afecciones.

A continuación, se aprecia una gráfica que describe la cantidad de ensayos registrados por cada medicamento investigado.

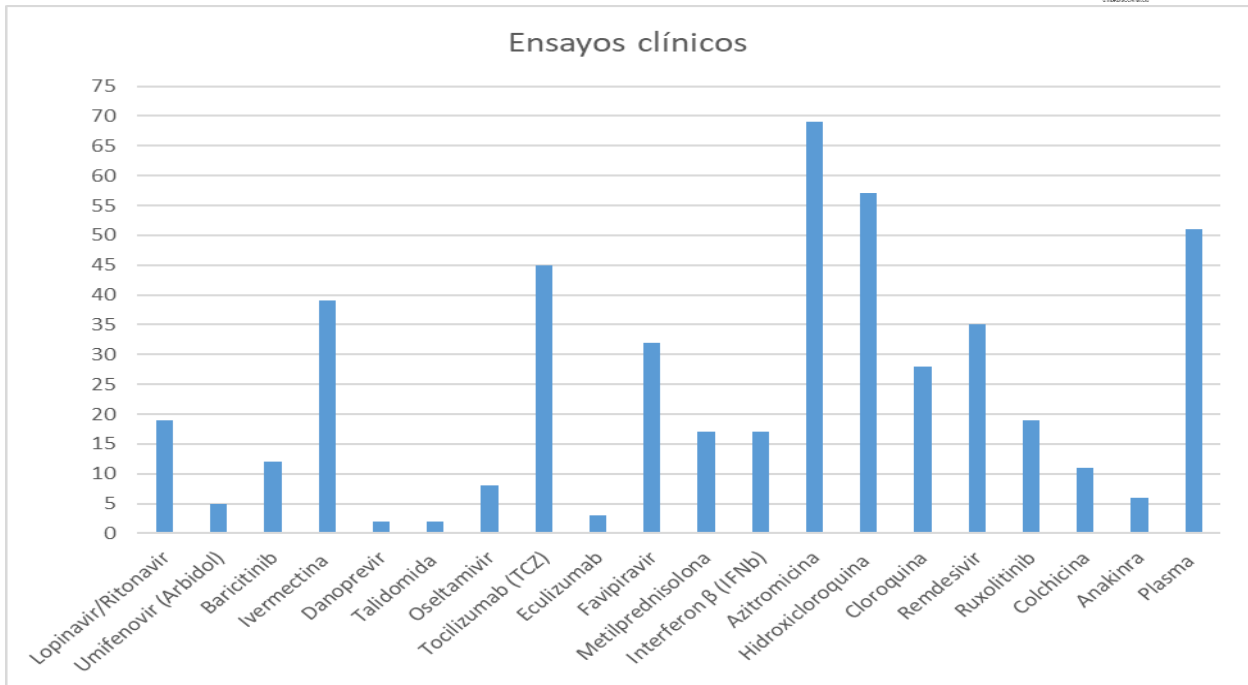


Gráfico 1. Ensayos en *Clinical Trials* sobre los medicamentos investigados. Actualmente existen muchos ensayos clínicos en curso y todos con un solo objetivo, de encontrar un medicamento que ayude y aminore los efectos que causa esta enfermedad. A pesar de que existen muchos ensayos, no todos han tenido resultados favorables. *Elaboración propia.*

Es importante mencionar que 24 de los 477 ensayos clínicos que se encuentran registrados, fueron retirados por diferentes razones; entre ellas porque faltaban centros de estudio interesados en participar o no se obtuvieron aprobaciones regulatorias y en algunos casos porque el uso de cierto medicamento era controvertido o faltaba un grupo control.

6.2 Comorbilidades

Diversos estudios han demostrado que algunas enfermedades crónicas agravan el estado y la duración de la enfermedad por COVID-19. Hablando estadísticamente, solo aproximadamente el 25% de los pacientes infectados presentan comorbilidades y del 60% al 90% de los pacientes infectados hospitalizados presentan comorbilidades (W. Joost Wiersinga, Andrew Rhodes, & Allen C. Cheng, 2020).

Las comorbilidades que más afectan son:

- Obesidad

- Diabetes
- Hipertensión
- Neurológico
- Inmunocomprometidos
- EPOC y su relación con el tabaquismo

6.2.1 Obesidad

La obesidad tiene un papel importante en la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2. De hecho, el sistema inmune, es clave en la fisiopatología de la inflamación del tejido adiposo inducida por la obesidad, la cual produce una disfunción metabólica (Aquino-Canchari, Quispe-Arrieta, & Huaman Castillon).

Algo importante que se debe tomar en cuenta en este tipo de comorbilidad, es la edad, ya que como lo mencionan en el artículo Obesity and COVID-19 in Latin America: A tragedy of two pandemics—Official document of the Latin American Federation of Obesity Societies, la edad junto con la obesidad es un factor de la severidad del COVID-19 (Halpern, y otros, 2020).

Más que sugerencias de medicación para aquellos pacientes con obesidad que contraen COVID-19, autores mencionan algo más importante, ciertas recomendaciones que como paciente obeso debe tener en cuenta. Yue Zhou, Jingwei Chi, Wenshan Lv, Yangang Wang mencionan en su artículo 4 recomendaciones:

1. La eficacia de los antivirales y las vacunas podría reducirse en pacientes obesos, lo que no solo es el resultado de la inflamación crónica inducida por la obesidad, sino también del ciclo de vida viral alterado y una mayor diversidad viral que complementa la respuesta inmune ya debilitada. Si la dosis de antivirales o vacunas debe ajustarse en pacientes obesos es una cuestión que vale la pena considerar.

Especialmente, los estudios de farmacocinética de Oseltamivir mostraron que los sujetos obesos eliminan el fármaco más rápido que los sujetos no obesos, pero este aumento en la tasa de eliminación no fue obvio con un impacto biológico potencialmente insignificante.

2. Basado en la tendencia por la continuidad prolongada y propagación del virus en sujetos obesos, se debe considerar seria y exhaustivamente si la cuarentena debe prolongarse en dichos sujetos en comparación con los que no la presentan.
3. Una dieta equilibrada o una restricción calórica leve, en lugar de una dieta excesiva para perder peso, parece más importante en pacientes obesos con Covid-19 para una posible inmunidad. Se recomienda el ejercicio físico de leve a moderado, no solo con el objetivo de perder peso sino también de mejorar rápidamente la modulación inmunológica.
4. Diferentes tratamientos para Covid-19 pueden tener impactos diferenciales sobre la obesidad. Con respecto a los agentes antivirales, se ha demostrado que el uso de Hidroxicloroquina reduce el peso corporal, mejora la lipotoxicidad inducida por la obesidad y la RI, a través de la vía del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas. Por otro lado, aunque hubo disminuciones en el peso total y el IMC con el tratamiento con Cloroquina, los investigadores observaron aumentos en la grasa corporal total en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C.

Como agente inicial de primera línea en el tratamiento de Covid-19, se ha demostrado que Lopinavir/Ritonavir induce lipodistrofia y síndrome metabólico, lo que conduce a una reducción del peso, pero a un aumento de los niveles plasmáticos de lípidos e insulina. Además, se informó que el Remdesivir tiene efectos protectores contra la enfermedad del hígado graso no alcohólico inducida por una dieta alta en grasas, al regular la dislipidemia y la inflamación de los hepatocitos. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento antivírico a largo plazo con Azitromicina y los Corticosteroides tanto a corto como a largo plazo como tratamiento de apoyo en circunstancias graves aumentan significativamente el peso corporal.

Dados los impactos diferenciales de varios tratamientos en pacientes obesos, se debe prestar atención a la estratificación por IMC mientras se evalúan los resultados de seguridad y eficacia en los próximos ensayos clínicos.

6.2.3 Diabetes

Algo tienen en común todos los artículos que se encontraban, todas las comorbilidades agravan o aumentan la enfermedad por COVID-19.

Las personas con diabetes son vulnerables a las infecciones y los resultados adversos como: la hiperglucemia, la función inmunológica deteriorada, las complicaciones vasculares y las comorbilidades como la hipertensión, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. Se ha visto que las personas con esta comorbilidad tienden a que aumente su severidad e incluso su mortalidad.

Otros mencionan que un factor importante en la severidad de esta enfermedad aunado al COVID-19, es la edad, la ubicación y la situación de la pandemia en ese lugar.

La proporción total de diabéticos infectados con COVID-19 fue del 5,3% al 33,9% en China, Corea, Italia y EE. UU (In-Kyung Jeong, 2020).

Por otro lado, los síntomas que llegaron a presentar algunos sujetos que entraron en los estudios fueron: fiebre (38,6 C), tos, faringe congestionada, leve hinchazón de las amígdalas bilaterales, respiración ronca sin estertores, disminución de la saturación de oxígeno en sangre (Alireza Abdi, 2020).

Algunos de los fármacos utilizados con éxito durante lo largo de esta pandemia son: hidroxicloroquina, potencialmente en combinación con azitromicina (aceleró la eliminación viral en un pequeño estudio piloto francés). Los análogos de nucleósidos (Remdesivir, Favipiravir, Geldesivir y Ribavirina, etc.) pueden limitar la replicación del virus.

Remdesivir trató con éxito el primer caso de COVID-19 en EE. UU en enero de 2020. Se han utilizado inhibidores de proteasa (lopinavir, ritonavir, etc.) para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y podrían mejorar los resultados de MERS-CoV y pacientes con SARS-CoV.

Las cargas virales de SARS-CoV-2 de los pacientes en Corea del Sur disminuyeron significativamente después del tratamiento con lopinavir / ritonavir.

El antagonista del receptor de IL-6 recombinante, tocilizumab se ha utilizado con éxito en pacientes con COVID-19. El antagonista del receptor de IL-1 recombinante

anakinra se está probando en niños y adultos con síndrome de tormenta de citosinas asociado a COVID-19 en China.

Las sugerencias para los pacientes con diabetes y COVID-19 incluyeron el control de la glucosa, la disminución de los efectos adversos de los medicamentos, evitar los agentes antihiper glucémicos, reducir la dosis de los medicamentos antidiabéticos y suspender los agentes orales, especialmente la Metformina y los inhibidores del cotransportador 2 de glucosa sódica en casos críticos de pacientes enfermos (Alireza Abdi, 2020).

6.2.4 Hipertensión

Así como hemos descrito en las comorbilidades de obesidad y diabetes, la hipertensión también juega un papel muy importante en la severidad del COVID-19. La hipertensión se ha informado repetidamente como la comorbilidad preexistente más alta en pacientes con COVID-19. En un ensayo retrospectivo que realizaron, reveló que los pacientes con hipertensión tienen un mayor riesgo de infección grave y mortalidad. (Callender , y otros, 2020).

En una investigación efectuada en China se demostró que los pacientes del sexo masculino en edades avanzadas o con enfermedades asociadas (o ambas), entre ellas la hipertensión arterial, con una alta expresión de ECA 2, tenían un peor pronóstico durante la evolución de la COVID-19 (García Céspedes, Bell Castillo, Romero Calzado, & Ferrales Biset, 2020).

Factores asociados a muerte de pacientes con neumonía por COVID-19 se demostró que había más fallecimientos en el grupo que padecía hipertensión arterial (61,9% frente a 28,5%, $p=0,005$) contra enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares (57,1% frente a 10,8%, $p<0,001$).

Cabe señalar que la infección por el virus SARS-CoV-2 utiliza como elemento receptor la proteína de superficie de las células llamada enzima convertidora de angiotensina (ECA)—clave en el complejo sistema que regula la presión sanguínea— y la utiliza para infectar células, por lo que los niveles de ECA 2 (enzima convertidora de angiotensina 2) aumentan después del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II).

Se ha demostrado que tanto el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 utilizan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) como receptor para facilitar su entrada en las dianas celulares. La sobreexpresión de ACE2 se ha asociado a la enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y enfermedad crónica respiratoria.

Actualmente se desconoce si la hipertensión en sí misma o el uso de terapias hipertenivas son responsables de las estadísticas.

Los pacientes hipertensos suelen tratarse con inhibidores del sistema renina angiotensina, como los inhibidores de la ECA (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA). Como ACEI y ARB pueden aumentar significativamente la expresión de ACE2, muchos especulan que son responsables del aumento del riesgo para los pacientes hipertensos.

Algunos autores de los artículos citados, mencionan que sería importante poner principal atención en los medicamentos prescritos para la hipertensión, ya sea que se usen a favor o en contra del COVID-19.

Callender y otros, mencionan que cerca del 12,23% presentaba hipertensiones subyacentes, lo que indicó que los IECA y los BRA pueden tener un efecto protector frente al COVID-19, ya que el porcentaje de casos graves fue menor en los pacientes tratados con IECA / BRA (23,5%) en comparación con los tratados con otros tratamientos antihipertensivos, como bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta y diuréticos (48%).

Por su parte, García Céspedes, y otros, mencionan que la suspensión brusca de los tratamientos con IECA y ARA II puede conducir a inestabilidad clínica y a resultados desfavorables en estos pacientes.

6.2.5 Neurológico

La pandemia COVID-19 plantea importantes interrogantes sobre el riesgo para los pacientes con enfermedades neuroinmunológicas; la otra área de preocupación actual para los neurólogos es la vulnerabilidad de los pacientes con enfermedades neurológicas al COVID-19. Esto se aplica especialmente a los pacientes que reciben tratamientos modificadores de la enfermedad e inmunosupresión (Manji, Carr, Brownlee, & Lunn, 2020).

Aunque existen varios elementos de riesgo de COVID-19 en pacientes con enfermedad neuroinmunológica, no todos están claros.

Algunos síntomas como la hipogeusia y la hiposmia se informan con frecuencia y se han convertido en un factor cardinal en el diagnóstico precoz de COVID-19. Lo más probable es que esto se deba a la invasión directa del bulbo olfatorio cuando el SARS-CoV-2 ingresa al cráneo a través de la placa cribiforme.

Un informe alemán reciente afirma que parece distinguirse bien de un trastorno olfativo pos infeccioso que sigue a una rinitis u otra infección del tracto respiratorio superior: la mayoría de los pacientes describen una pérdida de olor bastante repentina, casi completa (es decir, principalmente anosmia, con menos frecuencia hiposmia).

Los pacientes con COVID-19 tienen menos probabilidades de tener otros síntomas nasales como obstrucción de la respiración nasal, rinitis clínicamente manifiesta o secreciones nasales excesivas.

Se cree que estas enfermedades neuroinmunológicas, un ejemplo clave de las cuales es la esclerosis múltiple (EM), son el resultado de una disfunción de tolerancia inmunológica que afecta las redes reguladoras inmunitarias y a menudo necesita una terapia inmunosupresora o inmunomoduladora continua.

Las terapias inmunosupresoras pueden limitar la competencia inmunológica.

Los deterioros agudos o las recaídas de enfermedades neuroinmunológicas generalmente se tratan con terapia de pulsos de corticosteroides, plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa (IgIV) antes del inicio o cambios en las terapias modificadoras de la enfermedad (DMT) a largo plazo. (Korsukewitz, Reddel, Bar-Or, & Wiendl, 2020).

En algunos casos reportados, en los que sucede una infección por SARS-CoV-2 son muy diferentes a los casos que no tienen alguna comorbilidad neurológica.

En una serie china con 214 casos confirmados, el 36,4% (78/214) de los pacientes presentó síntomas neurológicos que se clasificaron en centrales (25%), periféricos (9%) y musculares (11%). Los síntomas centrales más frecuentes fueron: mareo/vértigo (17%) y dolor de cabeza (13%). Los síntomas periféricos más frecuentes fueron: hipogeusia (6%) e hiposmia (5%). El 41% de los casos

correspondió a pacientes graves, que tuvieron síntomas neurológicos con mayor frecuencia: ictus (6% de los pacientes graves vs 1% de los leves; $p < 0,05$), bajo nivel de consciencia (15% vs 2%; $p < 0,001$) y daño muscular (19% vs 5%; $p < 0,001$) (García-Ptazek & Xu, 2020).

Por su lado, Verstrepen, Kato, et al., dice que, según su investigación la presencia de algunos síntomas depende directamente de la enfermedad neurológica que presente el paciente, por lo que era importante recalcar y diferenciar que síntomas podían presentar estos pacientes, como se muestra en la Tabla 4 y así poder tener un diagnóstico rápido y eficaz.

Síntomas que presentan algunos pacientes con enfermedades neurológicas y COVID-19

Enfermedad	Acontecimientos
Epilepsia	Hung y col. describió la primera evidencia de entrada de SARS CoV en el líquido cefalorraquídeo (LCR) causando convulsiones. Informaron del caso de una mujer de 59 años que experimentó un estado epiléptico asociado con el SARS. Tanto el suero como el LCR dieron positivo para ARN del SARS mediante RT-PCR.
Desordenes neuromusculares	Los trastornos neuromusculares en el SARS son predominantemente secuelas de aparición tardía e incluyen polineuropatía y miopatía por enfermedades críticas. Más del 30% de los pacientes con SARS presentan debilidad muscular y niveles elevados de creatincinasa sérica.
Derrame	Se describieron cinco casos de accidente cerebrovascular isquémico de arteria grande en el SARS. Se sugiere que podría estar presente un estado procoagulante en pacientes con SARS. Esto podría contribuir a un gran tromboembolismo arterial cerebral, junto con factores como hipotensión sistémica y disfunción cardíaca.
Síndrome post-SARS crónico y disfunción autonómica	El síndrome post-SARS crónico fue descrito por Moldofsky et al. El síndrome se caracteriza por fatiga persistente, mialgia difusa, debilidad, depresión, sueño no reparador con apneas / hipopneas asociadas relacionadas con el REM, un patrón alternante cíclico del EEG del sueño elevado y anomalía del sueño del EEG- α .

<p>La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda puede preceder a la enfermedad respiratoria</p>	<p>A fines de abril de 2020, después de 4 meses de evolución de la pandemia, se informó el síndrome de Guillain Barré (GBS) en menos de diez pacientes con COVID-19, pero hay más casos en prensa. La mayoría de los casos ocurrieron en la etapa temprana de COVID-19 en pacientes que presentaban sólo síntomas respiratorios menores al inicio del SGB. Aunque es notable que la gravedad de la enfermedad tanto para el GBS como para la neumonía puede empeorar simultáneamente. Un informe describió el SGB en un paciente sin ningún síntoma respiratorio, pero con pérdida del olfato y del gusto antes del SGB.</p>
<p>Enfermedad cerebrovascular durante COVID-19</p>	<p>La enfermedad cerebrovascular se asoció con un resultado desfavorable (más dificultad respiratoria, más disfunción multiorgánica y mayor mortalidad) de los pacientes con COVID-19.</p>

Tabla 5. Síntomas en relación a las enfermedades neurológicas. Alrededor de las diferentes enfermedades neurológicas que se pueden presentar, se describe como el COVID-19 puede impactar en éstas, haciendo complicado el tratamiento entre la enfermedad existente neurológica y la infección por el virus SARS-CoV-2. *Adaptada de (Verstrepen, Baisier, & Cauwer, 2020).*

6.2.6 Inmunocomprometidos

A diferencia de otras comorbilidades mencionadas anteriormente, las enfermedades autoinmunes no se han informado como un factor de riesgo en los metaanálisis actuales.

Una posible explicación podría ser que las enfermedades autoinmunes a menudo se tratan con medicamentos diseñados para restringir la activación inmune, muchos de los cuales ahora se están reutilizando para COVID-19 y se discutirán a continuación (Callender , y otros, 2020).

A pesar de ello, Plasencia-Urizarri Thais M., y otros, mencionan que por medio de la evaluación de tres estudios, se obtuvo que pacientes con inmunodeficiencias tienen un riesgo global de 2,90 (IC 95 %: 2,06-4,09) de padecer la COVID-19 con presentación grave (Plasencia-Urizarri, Aguilera-Rodríguez, & Almaguer-Mederos, 2020).

A los pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia, llámese cáncer, VIH, o alguna otra, se debe poner mayor esfuerzo por el tipo de comorbilidad con el que se presentan.

A lo largo de toda esta revisión, hemos podido percatarnos que entre más enfermedades crónicas tenga el paciente, mayor puede ser la gravedad de la enfermedad e incluso la mortalidad. Otra enfermedad importante a destacar, es el cáncer.

6.2.6.1 Cáncer

Los pacientes con cáncer, particularmente aquellos con neoplasias hematológicas que reciben tratamiento activo, están severamente inmunodeprimidos.

Datos epidemiológicos dicen que de 72314 pacientes, de ellos 107 (0,5 %) tenían enfermedades crónicas como el cáncer, 6 de ellos murieron, los cuales representaron una tasa bruta de mortalidad de 5,6 % en comparación a los demás (2,3%) (Aquino-Canchari, Quispe-Arrieta, & Huaman Castillon).

Otro estudio en 1590, infectados con el SARS-CoV-2, dieciocho (1,13 %) presentaban cáncer, se encontró que los afectados por esta patología desarrollaban los signos y síntomas más graves, a su vez de empeorar más rápidamente a diferencia de los pacientes sin cáncer (39 % y 8 %, $p=0,003$).

A pesar de ello, no existen recomendaciones para los pacientes que desarrollan COVID-19 mientras reciben inmunoterapia o terapias avanzadas de participación inmunitaria cada vez más populares.

La evidencia existente sugiere una disfunción inmunológica y un estado hiperinflamatorio inducidos por el SARS-CoV-2.

Con la comprensión inmunológica preliminar de los factores de riesgo asociados con el SDRA y la mortalidad en COVID-19, la neumonitis asociada a ICI puede exacerbar aún más la inflamación pulmonar.

Por lo tanto, el potencial arsenal terapéutico para el SDRA asociado con COVID-19 podría ser similar al utilizado para tratar el SRC asociado con las células T con CAR. Estos pueden incluir inhibición del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, bloqueo de citosinas dirigido como interleucina-1 (Anakinra), interleucina 6 (Tocilizumab, Siltuximab y Sarilumab) (Muhammad Bilal Abid, 2020).

6.2.6.2 Malignidad hematológica

De los pacientes hospitalizados, el 52% desarrolló síndrome de dificultad respiratoria aguda y el 33% requirió intubación, con una mortalidad del 40% al mes. La mayoría de los pacientes recibieron cuidados de apoyo; 3 recibieron Lopinavir/Ritonavir, Anakinra o una combinación de hidroxiclороquina, azitromicina y tocilizumab.

6.2.6.3 Trasplante de órganos sólidos

La literatura existente sobre COVID-19 entre los receptores de SOT consiste en series de casos, informes de casos y encuestas de China, España, Italia, los Países Bajos, Irán y los Estados Unidos.

Los receptores de SOT con COVID-19 eran predominantemente hombres y mayores (mediana de edad, 51-72 años) que la población general de pacientes con COVID-19.

Las comorbilidades que incluyen hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y obesidad fueron altamente prevalentes. Los síntomas que se presentaron comúnmente fueron fiebre, tos seca y diarrea y la mayoría de los pacientes presentaban linfopenia y proteína C reactiva (PCR) elevada al momento de la presentación. Las tasas de complicaciones, incluida la ventilación mecánica, fueron altas en la mayoría de los informes, incluso hasta un 39% en un estudio de la ciudad de Nueva York y un 75% en un estudio de Irán, ambos en receptores de trasplante de riñón.

La mortalidad entre los receptores de SOT varió significativamente, del 5% al 67%, reflejado potencialmente en las diferencias geográficas en el número de casos y los recursos hospitalarios disponibles.

A la mayoría de los pacientes de estos estudios (hasta el 90%) se les suspendió el tratamiento con antimetabolitos y a una proporción menor se les mantuvo o disminuyó el inhibidor de la calcineurina (hasta un 70%). Otras terapias variaron significativamente según el centro y el país e incluyeron hidroxiclороquina, tocilizumab, inhibidores de proteasa potenciados e inmunoglobulina intravenosa.

Si bien existe una heterogeneidad significativa entre los estudios, muchos sugieren una mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad entre los receptores de SOT con COVID-19. Se desconoce el manejo óptimo de estos pacientes, incluidos los cambios en los regímenes inmunosupresores y la terapia antiviral dirigida.

6.2.6.4 VIH

Además de la inmunosupresión, las personas que viven con el VIH (PWH) pueden estar en riesgo de contraer un COVID-19 más grave debido a las características demográficas y médicas superpuestas que son factores de riesgo conocidos de la enfermedad por COVID-19 grave, por ejemplo, más de la mitad de los PWH en los Estados Unidos tienen más de 50 años y muchos padecen enfermedades concomitantes como diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.

El VIH podría proteger contra el COVID-19 grave, ya que la inmunosupresión podría ayudar a manipular la tormenta de citocinas del COVID 19 y algunos antirretrovirales pueden tener actividad teórica contra el SARS-CoV-2. Aunque existía la esperanza de que algunos de los inhibidores de la proteasa pudieran tener actividad contra el SARS-CoV-2, los datos existentes no apoyan la eficacia de lopinavir/ritonavir o darunavir.

La tasa de mortalidad osciló entre 0% y 28% en la mayoría de los estudios, con la excepción de una pequeña serie de casos de la ciudad de Nueva York donde murieron 7 de 9 pacientes con COVID-19. En la serie de casos más grande de España de 51 pacientes con VIH con COVID-19, los parámetros clínicos, de laboratorio y radiológicos de COVID-19 en PWH fueron similares a los observados en la población general (Fung & Babik, 2020).

6.2.6.5 EPOC

Otra comorbilidad importante de investigar son las relacionadas con el sistema respiratorio, pues son los principales órganos afectados por el COVID-19. Un ejemplo de ellas es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica que causa la obstrucción del flujo de aire de los pulmones.

En varios ensayos científicos se dieron a la tarea investigar qué pasa con este tipo de pacientes, algunos como el autor Alqahtanil, Jaber S., y otros, mencionan en su estudio que la prevalencia de EPOC en pacientes con COVID-19 fue baja, pero que el riesgo de gravedad (63%) y mortalidad (60%) fue alto, lo que indica que los pacientes con EPOC con COVID-19 confirmado tienen un mayor riesgo de complicaciones graves y muerte. Las infecciones virales en los pacientes con EPOC aumentan la inflamación sistémica, lo cual provoca una recuperación lenta respecto a los síntomas informados.

Además de los efectos del COVID-19, los pacientes con EPOC tienen varias comorbilidades, algunas de las cuales están asociadas con un mayor riesgo de hospitalización (Alqahtanil, y otros, 2020).

Sin embargo, continúa el debate sobre el tratamiento de COVID-19 con esteroides sistémicos (independientemente de la enfermedad subyacente). Un pequeño estudio en China no demostró ningún beneficio, pero tampoco daño, en contraste con la guía de los CDC para evitar el uso de esteroides sistémicos al tratar el COVID-19, que se basa en la experiencia previa con el SARS-CoV y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (Tal-Singer & Crapo, 2020).

No obstante, un comunicado de prensa reciente antes de la publicación de un gran ensayo de control aleatorio en el Reino Unido anunció que la dexametasona 6 mg IV al día administrada durante 10 días redujo las muertes en un tercio en pacientes ventilados y en un quinto en aquellos que recibieron oxígeno en comparación con cuidado estándar.

Si un paciente presenta una exacerbación de la EPOC con una infección concurrente por COVID-19, recomendamos el tratamiento estándar con corticosteroides.

El estándar de atención habitual para la insuficiencia respiratoria aguda en la EPOC incluye tratamiento con broncodilatadores nebulizados, ventilación no invasiva (VNI) y, a veces, cánula nasal de alto flujo (HFNC) antes de comprometerse con la ventilación mecánica invasiva. Existe la preocupación de que estas terapias aumenten la aerosolización del SARS-CoV-2, aumentando así el riesgo de exposición de los trabajadores de la salud.

Recomendamos la inclusión de estas terapias con las siguientes precauciones:

- Los pacientes deben cambiar a terapia broncodilatadora a través de inhaladores de dosis medidas o inhaladores de polvo seco en lugar de la vía de nebulización siempre que sea posible. Los inhaladores de dosis medidas deben utilizarse con un espaciador.
- Cuando se usa terapia nebulizada, HFNC y VNI, los trabajadores de la salud en la habitación deben usar equipo de protección personal apropiado para las precauciones de transmisión aérea. El uso de VNI debe incluir filtros virales inspiratorios y espiratorios.
- Los pacientes que reciben HFNC deben usar una mascarilla quirúrgica, que reduce la dispersión en el aire de las partículas exhaladas (Attaway & lu, 2020).

La sintomatología clínica de COVID - 19 y la exacerbación aguda de la EPOC es difícil de diferenciar, lo que potencialmente puede resultar en una intervención médica tardía o inapropiada (Zhao, y otros, 2020). Como fue el caso en un hallazgo de diagnóstico tardío de los pacientes con EPOC infectados con COVID-19 debido a un diagnóstico erróneo como una exacerbación de la EPOC que se confirmó en un podcast reciente de un médico en primera línea entrevistado por Steven Q.Simpson, MD, FCCP, American College of Chest Physicians President- Electo (Tal-Singer & Crapo, 2020).

Por otro lado, el impacto del tabaquismo activo y continuo en la progresión de COVID-19 es controvertido. Lippi et al demostraron que el tabaquismo activo no se asoció con la gravedad de COVID-19, lo que es contrario a nuestra conclusión. Los resultados de nuestro estudio muestran que el tabaquismo activo aumenta el riesgo de desarrollar COVID-19 grave en aproximadamente dos veces (Zhao, y otros, 2020).

Una revisión sistemática publicada el 15 de abril confirmó la asociación del tabaquismo con un riesgo de mal resultado en COVID-19. Por lo tanto, se necesitan más datos epidemiológicos sobre la EPOC, el tabaquismo y el vapeo para comprender completamente el impacto de la exposición a la nicotina y el desarrollo de EPOC en los resultados de COVID-19. Como la nicotina se ha asociado

anteriormente con la regulación positiva de ACE2, el receptor del SARS-CoV-2, la investigación sugiere la importancia de enfatizar el abandono del hábito de fumar y vapear (Tal-Singer & Crapo, 2020).

6.3 Poblaciones especiales

Existen poblaciones vulnerables como son las mujeres embarazadas, pediátricos y adultos mayores; siendo estos últimos por la importancia de la edad en la severidad de la enfermedad y el aumento en las posibles comorbilidades que van aumentando de suma importancia su atención.

6.3.1 Tercera edad

A medida que aumenta la edad se incrementa también la prevalencia, de modo que a partir de los 55 años, de 5 a 6 personas por cada 10 presentan cifras de tensión arterial elevadas (García Céspedes, Bell Castillo, Romero Calzado, & Ferrales Biset, 2020).

Actualmente, no existe un manejo estándar en adultos mayores infectados con el SARS-CoV-2, existen propuestas que aún se siguen investigando (Aquino-Canchari, Quispe-Arrieta, & Huaman Castillon).

La tasa de mortalidad por casos de COVID-19 para México en la población de adultos mayores de 60 años es de 51 defunciones por cada mil casos confirmados (Vega Rivero JA, 2020).

Los pacientes de edad avanzada, especialmente los frágiles con múltiples comorbilidades, pueden no mostrar síntomas típicos, como fiebre, tos, malestar en el pecho o producción excesiva de esputo en las infecciones pulmonares tanto como lo hacen los jóvenes, por lo que las presentaciones atípicas pueden ser un problema importante que causa retraso en el diagnóstico de infecciones por Covid-19.

Estos síntomas típicos ocurren en menos del 50% de las personas mayores, pero pueden mostrar síntomas como confusión o cambios mentales agudos, caídas frecuentes, disminución de la movilidad/marcha, taquicardia inexplicable o disminución de la presión arterial, disminución del apetito, dificultad para tragar y aparición reciente de incontinencia (Isik, 2020).

Por otro lado, Annweiler, Cédric, et. al, mencionan que la mayoría de los pacientes (57,8%) presentaron = 3 síntomas y el 15% tuvo 0-1 síntoma durante las primeras 72 horas de la infección. Los síntomas más frecuentes fueron desregulación térmica (83,6%), tos (58,9%) y deterioro repentino del estado general (52,7%).

Al término de su investigación, concluyeron que los resultados del análisis de correspondencia múltiple se distinguieron entre 2 perfiles de pacientes mayores. El primer perfil correspondía con pacientes menores de 80 años sin EMN, que presentaban hipertermia y tos más frecuentes durante las primeras 72 horas de la infección, pero sin recaída, alteración de la conciencia o delirio hipoactivo. Por el contrario, el segundo perfil coincidió con pacientes de 80 años o más con EMN; este último no presenta con mayor frecuencia síntomas específicos ni ausencia de hipertermia, polipnea, tos y disgeusia-ageusia (Annweiler, y otros, 2020).

Otro importante foco de infección para las personas mayores, son las casas hogar; en donde Saccoa, Guillaum y et. al, realizaron un estudio el cual arrojó que la tasa de letalidad fue del 27% entre los residentes. La tasa de mortalidad por todas las causas fue del 15% entre los residentes, en comparación con el 3% en promedio durante el mismo período en los cinco años anteriores. Ningún miembro del personal murió durante el período de estudio.

A su vez, también encontraron una probabilidad de COVID-19 del 100% en los siguientes grupos: i) menores de 90 años con disnea y decaída; ii) mayores de 90 años con anorexia; iii) mayores de 90 años sin anorexia pero con alteración de la conciencia (Sacco, Foucaulta, Brierea, & Annweilera, 2020).

Aunado a toda la información existente, el gobierno de México expidió una guía para el manejo de la enfermedad en residencias para adultos mayores; donde detallan el manejo del paciente sano y/o contagiado de COVID-19, así como su aislamiento, para frenar posibles contagios (Secretaría de Salud; Instituto Nacional de Geriatria, 2020).

6.3.2 Mujeres embarazadas

En este momento, en general, las mujeres embarazadas no parecen tener un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 en comparación con la población general.

Se han descrito casos de infección materna grave, incluida la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y fallo de órganos multisistémicos, aunque no se han informado casos de muerte materna al momento de escribir este artículo.

Los síntomas más comunes informados fueron tos (24%, 2704/11 308) y fiebre (18%, 2051/11 308), seguidos de fatiga, malestar o mialgias (13%, 1525/11 308), dolor de cabeza (13%, 1448/11 308) y dificultad para respirar o disnea (12%, 1391/11 308); en general, <5% se informó como completamente asintomático (366/11 308 o 3%) (Dotters-Katz & Hughes, 2020).

La mayoría de estos casos de COVID-19 fueron de severidad leve a moderada (79% [1583/1999]), y los autores definieron el 21% (416/1999) como graves o críticos que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos o intubación; El 82% (9309/11308) no comentó sobre la gravedad de la enfermedad (Pastick, y otros, 2020).

Por otro lado, la infección no parece aumentar el riesgo de preclamsia. Las mujeres con preclamsia tampoco parecían tener peores resultados, en comparación con las mujeres con COVID-19 sin preclamsia.

Se ha documentado un caso de muerte fetal intrauterina con COVID-19, esto ocurrió en el contexto de insuficiencia orgánica multisistémica y ECMO.

También se encontraron datos de los centros de Londres y Nueva York donde todas las mujeres embarazadas admitidas para dar a luz se sometieron a pruebas de PCR con hisopos nasales / faríngeos de rutina, encontraron que de las mujeres que dieron positivo, el 88% eran asintomáticas (Wastnedge, y otros, 2020).

En una serie, los bebés que habían sido separados inmediatamente de una madre COVID-19 positiva, dieron positivo 2 a 3 días después del parto.

En otro informe, un bebé nació con inmunoglobulina (Ig) -M elevada en el marco de estrictas medidas de control de infecciones, lo que sugiere una posible infección durante el parto, aunque los autores afirman que no se puede descartar la transmisión vertical (Dotters-Katz & Hughes, 2020).

En general, el 99% (1155/1163) de los fetos / recién nacidos sobrevivieron; se notificaron 8 muertes neonatales. Las pruebas neonatales para el SARS-CoV-2

variaron ampliamente, lo que dificulta sacar conclusiones definitivas sobre la transmisión materno-fetal.

En muchas series de casos e informes de casos, se probó el SARS-CoV-2, pero no se detectó en el líquido amniótico, la leche materna, la sangre del cordón umbilical, el tejido placentario o las secreciones vaginales maternas, ni se detectó el SARS-CoV-2 en el suero, plasma, sangre entera, heces, secreciones gástricas o frotis de garganta.

Por su parte, respecto al tratamiento utilizado se encontraron informes de 106 mujeres que recibieron hidroxiquina, 39 lopinavir/ritonavir, 13 remdesivir, 13 inhibidores de interleucina 1 (IL-1) o IL-6 y 9 inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o gammaglobulina durante el embarazo o durante el posparto. Período (Pastick, y otros, 2020).

Los resultados de Suecia indican que las mujeres embarazadas con COVID-19 tenían cinco veces más probabilidades de ser admitidas en la unidad de cuidados intensivos y cuatro veces más probabilidades de recibir ventilación mecánica en comparación con las que no están embarazadas (Taylor, y otros, 2020).

De algunos ensayos realizados se pudo obtener información importante (Tabla 5) sobre los medicamentos actualmente utilizados para el tratamiento en COVID-19.

Fármacos utilizados en mujeres embarazadas con COVID-19

Fármaco	Información disponible
Lopinavir/Ritonavir	Es un medicamento de categoría C para el embarazo según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), usa para el tratamiento del VIH. Desde 2005, se ha utilizado ampliamente en todo el mundo para mujeres embarazadas con infección por VIH para prevenir la transmisión del VIH de madre a hijo. Los defectos de nacimiento no son mayores en las mujeres que toman este medicamento.
Cloroquina e hidroxiquina	La cloroquina no ha sido asignada a una categoría de embarazo por la FDA de EE. UU. No existen estudios controlados en embarazos humanos. Sin embargo, la cloroquina es el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de la malaria no resistente a la cloroquina durante el embarazo y no ha mostrado daño fetal.

La cloroquina también se ha utilizado para COVID y ha demostrado una aparente eficacia en el tratamiento de COVID-19.

Alguna evidencia indicó que la cloroquina y la hidroxiclороquina mostraron una seguridad materna y fetal superior y son dignas de consideración para las mujeres embarazadas con COVID-19.

Remdesivir

Es un tratamiento potencial para la enfermedad por el virus del Ébola, sin una categoría de embarazo asignada por la FDA de EE. UU. Sin embargo, en un ensayo en el que 17 (6,1%) de 277 mujeres embarazadas tenían la enfermedad por el virus del Ébola, 6 (35%) de 17 fueron asignadas al azar a remdesivir. No se observaron efectos adversos significativos en la madre, el embarazo o el recién nacido en el grupo de remdesivir.

Un estudio internacional de Remdesivir encontró que el 68% de los participantes mejoraron y el 13% empeoró y murió después del tratamiento. Varios casos mostraron que el remdesivir podría ser eficaz y seguro para el tratamiento del COVID-19 grave durante el embarazo. (Wu, Fang, Wang, Deng, & Liao, 2020)

Interferón β

Se ha utilizado para tratar la esclerosis múltiple y es seguro utilizarlo al principio del embarazo. En 2019, la Agencia Europea de Medicamentos publicó una recomendación de que las mujeres con esclerosis múltiple reincidente pueden continuar el tratamiento con interferón beta durante el embarazo y la lactancia. La exposición al interferón beta al comienzo del embarazo no tuvo influencia sobre el peso al nacer, riesgo de parto prematuro u otros resultados adversos del embarazo, (según un estudio de cohorte prospectivo alemán, y estudios adicionales no mostraron ningún efecto sobre las tasas de anomalías congénitas o abortos espontáneos, datos de exposición y prevalencia de embarazos e infantes en mujeres embarazadas con esclerosis múltiple). Sin embargo, los beneficios potenciales podrían superar los riesgos, lo que podría justificar su uso en mujeres embarazadas.

Ivermectina

La ivermectina es un medicamento de la categoría C del embarazo por la FDA que se usa para el tratamiento de infecciones parasitarias. Las mujeres embarazadas (397

mujeres, 399 resultados del embarazo) recibieron ivermectina como parte de un ensayo controlado aleatorio abierto y no se registraron muertes neonatales, morbilidad materna, partos prematuros o bajo peso al nacer. Se ha informado de un riesgo no significativo de abortos espontáneos, mortinatos y anomalías congénitas, pero los datos siguen sin ser concluyentes.

Tabla 6. Tratamientos disponibles para uso en mujeres embarazadas con COVID-19. El tratamiento en mujeres embarazadas se torna un poco complicado pues en su estado, la mayoría de los medicamentos podrían presentar alguna complicación para el feto, como en el parto; por eso se dio a la tarea de incluir en los ensayos clínicos a mujeres embarazadas y obtener información relevante sobre el tratamiento. *Adaptada de (Wu, Fang, Wang, Deng, & Liao, 2020), (Taylor, y otros, 2020).*

Los problemas de seguridad bajos o no significativos se asocian con lopinavir-ritonavir, cloroquina, interferón beta, corticosteroides e ivermectina, cuando se administra a mujeres embarazadas. Los datos disponibles sobre el uso de remdesivir en mujeres embarazadas siguen siendo escasos.

La exclusión continua de las mujeres embarazadas de los ensayos terapéuticos para COVID-19 resultará en oportunidades perdidas para identificar tratamientos eficaces y seguros para prevenir resultados adversos maternos, embarazos y nacimientos (Wastnedge, y otros, 2020).

A pesar de que si hay estudios y artículos donde se incluyan mujeres embarazadas, la información aun es escasa, la mayoría de los autores solamente sugieren seguir las medidas de sanidad y salir lo menos posible, para así evitar una infección por este virus.

6.3.3 Pediátricos

Actualmente todos los tratamientos o recomendaciones que las entidades de salud hacen respecto al manejo de esta enfermedad, están basados en ensayos clínicos que aún siguen en marcha o investigaciones que se van desarrollando. Aunado a la poca información que se tiene y a los muchos ensayos que siguen en proceso, se encuentra esta población que es más difícil de poder prescribir medicamentos o recomendaciones; puesto que las dosis que manejan muchas veces no son las mismas de la presentación derivado de esto, el ajuste de dosis y por otro lado las reacciones adversas que estos puedan provocar.

En los artículos consultados la mayoría llegaban al punto en que el tratamiento únicamente debía ser prescrito sólo si eran en el contexto de un ensayo clínico o en su defecto en situaciones especiales con atención monitorizada.

En relación a las características clínicas que presentan los infantes ante esta enfermedad, Acosta Torres, José y otros, mencionan que pueden mostrar una infección asintomática o presentar fiebre, tos seca, con síntomas localizados en las vías respiratorias superiores, dados por congestión y secreción nasal o disnea en caso de invasión al tracto respiratorio inferior, situación infrecuente. Otros enfermos exponen manifestaciones digestivas, que incluyen molestias abdominales, náuseas, vómitos, dolor y diarrea.

Aunque también muchos de los casos reportados con muestra RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 en donde los niños son asintomáticos prevalece la preocupación por la gran propagación que pudiera suceder en un escenario adelantado del regreso a clases.

Hablando del tratamiento, los autores mencionan que este sólo debe ser utilizado en el escenario de un caso crítico/severo, la tabla 6 nos menciona información importante sobre el uso de los medicamentos, como son: dosis, reacciones adversas y precauciones que se deben de tomar en cuenta en estos pacientes.

En el caso de casos leves a moderados, el paracetamol debe tomarse como antipirético de primera línea y el ibuprofeno sólo debe ser prescrito con precaución.

Información del tratamiento utilizados en pacientes pediátricos

INFORMACIÓN DISPONIBLE

LOPINAVIR/RITONAVIR	<p>DOSIS: Si >15 kg y puede tragar comprimidos:</p> <p>15-25 kg: 1 tabl, 2 veces por día.</p> <p>>25 kg-35 kg: 1+ ½ tabl, 2 veces por día.</p> <p>>35 kg: 2 comp, 2 veces por día.</p> <p>Si <15 kg o no puede tragar los comprimidos:</p> <p>7-10 kg: 1,25 mL, 2 veces por día.</p> <p>10-15 kg: 1,75 mL, 2 por día.</p> <p>15-20 kg: 2,25 mL, 2 veces por día.</p> <p>20-25 kg; 2,75 mL 2 veces por día.</p> <p>25-30 kg: 3,5 mL, 2 veces por día.</p> <p>30-35 kg: 4 mL, 2 veces por día.</p> <p>35-40 kg: 4,75 mL 2 veces por día.</p>
----------------------------	---

	<p>> 40 kg: 5 mL 2 veces por día.</p> <p>ETADISTICAS: 14 pacientes (39 %) recibieron jarabe de lopinavir-ritonavir en igual frecuencia, y seis (17 %) necesitaron inhalación de oxígeno.</p> <p>PRECUACIONES: No está indicado en neonatos prematuros antes de las 42 semanas de edad y en todos los casos antes de los 14 días de vida.</p> <p>REACCIONES ADVERSAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Nauseas -Vómitos -Dolor abdominal -Tiene con cierta frecuencia efectos adversos gastrointestinales al inicio del tratamiento (diarrea, vómitos).
IVERMECTINA	<p>La ivermectina, un antiparasitario aprobado por la FDA, parece tener una actividad antiviral de amplio espectro in vitro, es un inhibidor del virus causante (SARS-CoV-2), 2 h después de la infección por el SARS-CoV-2 capaz para efectuar una reducción de 5000 veces en el ARN viral a las 48 h.</p>
TOCILIZUMAB	<p>DOSIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> –Vial de 20 mg / mL –Primera perfusión a una dosis de 10-12 mg / kg <30 kg y 8 mg / kg> 30 kg, (dosis máxima 800 mg, duración de la perfusión al menos 60 min) –Segunda infusión 12 h después de la primera (a criterio del médico, en caso de no respuesta) –Puede considerarse una posible tercera infusión después de 24 h. <p>Transcurridas 24 h desde la última administración, repita la dosis plasmática de IL-6 y / o dímero D.</p>
INTERFERÓN β (IFNβ)	<p>DOSIS: <12 años: No hay información en menores de 12 años 12-16 años: 250 mcg (8,0 millones de U) de Interferón beta 1B sc /48h durante 14 días.</p> <p>PRECAUCIONES: En ficha técnica se recomienda comenzar con 62,5 microgramos (0,25 ml) sc/48h e ir aumentando 62,5 microgramos (0,25 mL) cada vez hasta alcanzar la dosis de 250 microgramos (1,0 ml) sc/48h.</p>
AZITROMICINA	<p>DOSIS: 15 mg / kg el primer día, luego 7,5 mg / kg una vez al día durante otros 4 días.</p> <p>ESTADISTICAS: El 100% de los pacientes que tomaban hidroxiclороquina y azitromicina tenían hisopado nasofaríngeo</p>

	<p>negativo 6 días desde el inicio de la terapia, en comparación con el 57,1% de la hidroxiclороquina sola y el 12,5% del grupo de control.</p> <p>Estudios de laboratorio han confirmado que es capaz de inhibir el crecimiento del virus SARS-CoV-2 en cultivos celulares Vero-hSLAM infectados en el orden de 5000 veces el ARN viral a las 48 horas de aplicado.</p> <p>PRECAUCIONES: Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección por SARS-Cov-2, especialmente lopinavir/ritonavir y azitromicina/ hidroxiclороquina, pueden tener interacciones con otros medicamentos. Antes de administrar esos tratamientos, evalúe las posibles interacciones con los medicamentos.</p>
<p>HIDROXICLOROQUINA</p>	<p>FORMULACIONES DISPONIBLES: Tabletas de hidroxiclороquina 200 mg.</p> <p>DOSES: Niños: 6 mg / kg (máximo: 400 mg / dosis) dos veces al día el día 1, seguido de 3 mg / kg (máximo: 200 mg / dosis) dos veces al día durante un máximo de 5 días*</p> <p>* Se recomienda la preparación de la solución de hidroxiclороquina para niños.</p> <p>Inicialmente tratar durante 5 días (máxima duración 14 días). Si se mantiene más de 5 días, se recomienda bajar la dosis a la mitad.</p> <p>Las pautas recomendadas son: <6 años: hidroxiclороquina sulfato 6,5 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máx. 400 mg/día). >6 años: hidroxiclороquina sulfato 10 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máx. 400 mg/día)</p> <p>PRECAUCIONES: En los niños, es poco probable que tenga un beneficio clínico significativo cuando se administra UCIP de forma rutinaria, pero puede considerarse en el raro caso de ingreso en la UCIP.</p> <p>La hidroxiclороquina puede prolongar el intervalo QTc. Además, dado que la mayoría de los niños manifiestan solo síntomas leves, un uso generalizado de hidroxiclороquina puede conferir solo un beneficio mínimo.</p> <p>REACCIONES ADVERSAS: Se debe vigilar la aparición de hipoglucemia, toxicidad hematológica, musculo esquelética y ocular.</p>

<p>REMDESIVIR</p>	<p>DOSIS: Niños (<40 kg): 1er día 5 mg / kg IV (en 30 min), seguido de 2.5 mg / kg IV (en 30 min) / día durante otros 9 días.</p> <p>En la actualidad, no se ha establecido la dosis para las 2 primeras semanas de vida y el peso es <2,5 kg.</p> <p>ESTADÍSTICAS: En una guía aprobada por la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas Pediátricas para el tratamiento con COVID-19 en niños, si se usa un antiviral, el panel sugirió remdesivir como el agente preferido.</p> <p>REACCIONES ADVERSAS: Remdesivir no puede ser empleado con otros fármacos experimentales para la o infección COVID-19 (e.j., lopinavir/ritonavir). Si el paciente recibe lopinavir/ritonavir debe suspenderse al menos 12 horas antes (preferible 24 horas antes).</p>
<p>ANAKINRA</p>	<p>DOSIS: Se puede administrar por vía intravenosa (fuera de la etiqueta) o por vía subcutánea y tiene una amplia ventana terapéutica; cuando anakinra es eficaz para los síndromes de tormentas de citoquinas, actúa en 2 a 3 días.</p> <p>Esquema terapéutico:</p> <ul style="list-style-type: none"> –Vial de Anakinra 100 mg / 0,67 ml –Por vía intravenosa: 8-10 mg / kg / día en 2 o 4 administraciones dependiendo de la dosis total (hasta un máximo de 100 mg 4 veces al día) <p>Después de 48 a 72 h, repita la dosis plasmática de IL-6 y / o dímero D.</p> <p>ESTADÍSTICAS: Hay pocos informes pediátricos de niños tratados con Anakinra que demuestren que dicho tratamiento en casos graves puede ser seguro y beneficioso.</p>

Tabla 7. Información disponible sobre casos pediátricos en COVID-19. La preocupación con surge con los pacientes pediátricos es a partir de las dosis que se empleara y de conocer información útil sobre el fármaco y saber si puede ser utilizado en ellos. Es importante recordar que la mayoría de los pediátricos a pesar de obtener una RT-PCR positiva, son asintomáticos o con síntomas leves; pero a pesar de ello la literatura arroja casos moderados-graves donde será necesario el uso de estos tratamientos. *Adaptada de (Torres, Cutiño, Prieto, & González, 2020), (Venturini, Montagnani, Garazzino, Donà, & Pierantoni, 2020), (Ministerio de sanidad, Gobierno de España, 2020).*

6.3.4 Tratamientos utilizados en COVID-19

Si bien, actualmente no existen terapias antivirales efectivas para la infección por SARS-CoV-2, es necesario que haya intervenciones de salud pública rápidas con anticuerpos monoclonales (ANM), antivirales o nuevas estrategias de vacunación. En este contexto de pandemia se debe evaluar rigurosamente la inmunoterapia basada en transferencia pasiva de suero o plasma convaleciente. Resulta claro que independientemente del tipo de tratamiento para combatir el COVID-19 se requerirán muchos meses para ensayar la eficacia *in vitro* e *in vivo* de las terapias antivirales, las que deberán ser rigurosamente diseñadas y monitoreadas. Es importante considerar que este virus tiene la ventaja de guardar relación filogenética con los virus del SARS-CoV y del MERS-CoV, lo que permitiría el uso de conocimientos previos para adaptar los modelos terapéuticos y de vacunas (Lozada-Requena & Ponce, 2020).

Sin embargo, el nivel de evidencia para la mayoría de los estudios de estos medicamentos es bajo; se sugiere tomar con cautela la información proporcionada para la toma de decisiones, y evaluar siempre los riesgos de la administración fuera de indicación y el uso compasivo en los pacientes a los que se les administran estos medicamentos (Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud, Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud, 2020)

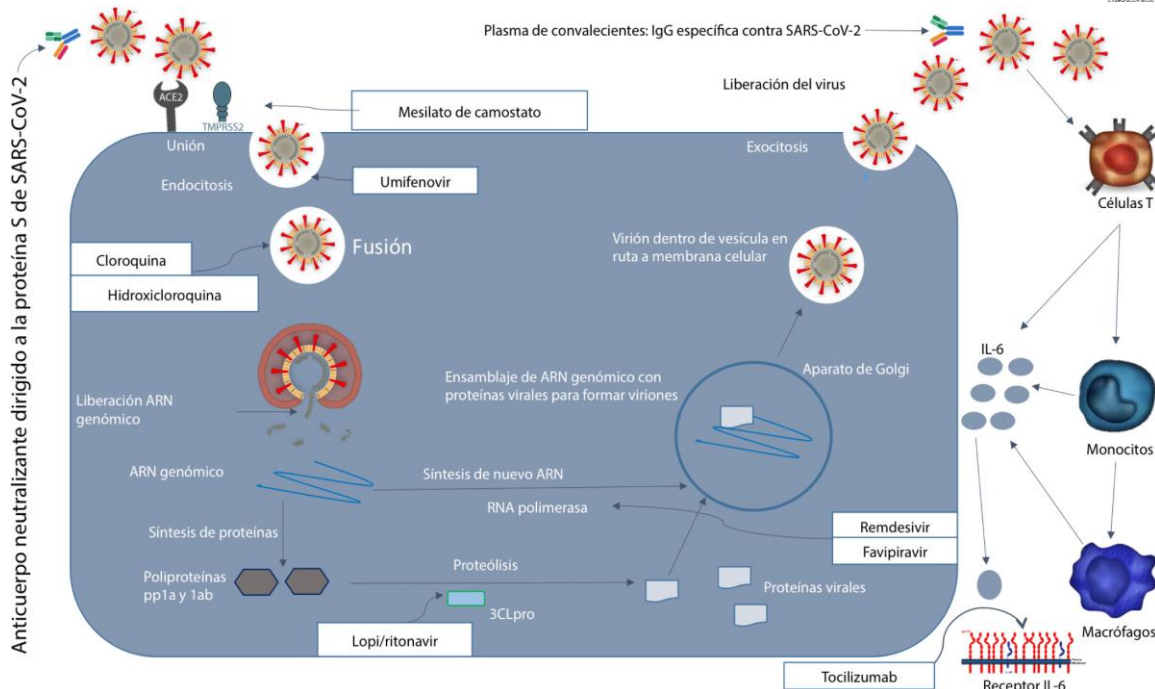


Figura 3. Objetivos terapéuticos identificados. A raíz de conocer como es el ciclo de replicación se pudo conocer el nivel al que cada medicamento hace su labor, como por ejemplo tanto el Remdesivir como el Favipiravir que actúan a nivel del ARN polimerasa inhibiéndolo. *Imagen de (Oliva Marín, 2020).*

6.3.4.1 Antivirales

Como se ha mencionado a lo largo de esta revisión, las autoridades aún no han aprobado el uso de medicamentos para el tratamiento del COVID-19.

Por su parte, la OMS reitera la recomendación de no administrar los siguientes fármacos como tratamiento ni profilaxis de la COVID-19, a no ser en el contexto de ensayos clínicos (OMS, 2020):

- Lopinavir/Ritonavir
- Umifenovir
- Remdesivir
- Oseltamivir
- Favipiravir

Dos grupos de drogas que pueden tener alto potencial de acción contra el SARS-CoV-2 son los análogos de nucleósidos (AN) aprobados (favipiravir y ribavirin) y los experimentales (remdesivir y galidesivir).

Los AN en forma de derivados de adenina o guanina se dirigen hacia la ARN polimerasa dependiente de ARN y bloquean la síntesis de ARN viral en una gran cantidad de virus, incluso los coronavirus humanos. De estos AN, remdesivir (GS5734), un profármaco fosforamidato de un derivado de adenina con potencial actividad sobre la transcriptasa reversa, tiene actividades de amplio espectro contra virus ARN como MERS y SARS, tanto en cultivos como en modelos animales. Recientemente se ha ensayado en células Vero E6 infectadas con SARS-CoV-2 y ha demostrado un EC50 (concentración media efectiva máxima) de 0,77 μM (Lozada-Requena & Ponce, 2020). Ha habido mucho interés en esta molécula, después del tratamiento del primer caso de COVID-19 y su posterior recuperación en los EE. UU (Lythgoe & Middleton, 2020).

Por otra parte, en China se realizó un ensayo LOTUS para investigar la eficacia y la seguridad de lopinavir/ritonavir (LPV/RTV, inhibidores de proteasas); sin embargo, no hubo diferencias en la mejora clínica (Lozada-Requena & Ponce, 2020).

Puede agregarse que en un estudio aleatorizado de etiqueta abierta (lopinavir/ritonavir versus atención estándar) en 199 pacientes con COVID-19 (Número de ensayo clínico: ChiCTR2000029308, el objetivo de reclutamiento se estableció como 160 participantes en el registro) no se obtuvo ningún beneficio significativo ni en la mortalidad general ni en la reducción de la carga viral. Los autores destacaron varias limitaciones, incluida la falta de cegamiento del tratamiento, con los participantes del estudio y los investigadores al tanto de las asignaciones de tratamiento, lo que reduce la objetividad del estudio. Si bien hay muchos otros estudios en curso que exploran lopinavir / ritonavir en COVID-19, ninguno utiliza una metodología doble ciego para abordar esta limitación (Lythgoe & Middleton, 2020).

6.3.4.2 Antimalárico/Antipalúdico

La terapia antimalárica comenzó a mediados del siglo XVII gracias a misioneros jesuitas en el Perú, lo que llevó a obtener el alcaloide quinina por los franceses Pelletier y Caventou y luego a sintetizarse en los Estados Unidos como cloroquina (CQ). Las perspectivas de fármacos como CQ e hidroxiclороquina (HCQ) son promisorias por los estudios *in vitro* y en animales, pero éstos fármacos requieren

una sólida evidencia clínica para ser recomendados para su uso contra la COVID-19 (Lozada-Requena & Ponce, 2020).

Treinta y cinco ensayos están investigando ahora el uso de los medicamentos antipalúdicos como la cloroquina e hidroxiclороquina contra COVID-19. Se encontró que la cloroquina tiene efectos inhibidores significativos sobre la entrada y replicación de las células virales *in vitro*. Un informe inicial de experiencia clínica en 100 pacientes con COVID-19 informó resultados tanto clínicos como virológicos beneficiosos con el tratamiento con cloroquina (Lythgoe & Middleton, 2020).

Otro fármaco utilizado en la terapia contra el COVID-19 es la azitromicina. Ésta demostró (Pfizer Inc., Manhattan, Nueva York, NY, EE. UU.) ser activa *in vitro* contra los virus del Ébola. Además, se cree que la azitromicina tiene un buen potencial para prevenir infecciones respiratorias graves entre niños en edad preescolar cuando se administra a pacientes que padecen una infección viral.

Según un estudio reciente, se demostró que la azitromicina (500 mg el día 1, seguida de 250 mg por día, de 2-5 días) refuerza significativamente la eficacia de la hidroxiclороquina (200 mg tres veces al día, durante 10 días) en el tratamiento de 20 pacientes con COVID-19 grave. La concentración sérica media de hidroxiclороquina fue de 0,46 a 0,20 mg / mL. Se pensó que el buen resultado clínico entre estos pacientes con COVID-19 se debía a la excelente eficacia de la eliminación del virus después de la administración de esta terapia de combinación. En consecuencia, el régimen de hidroxiclороquina en combinación con azitromicina podría ser una alternativa prometedora al remdesivir en el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el futuro. Sin embargo, debe preocupar la posibilidad de una prolongación complicada del intervalo QTc (Jean, Lee, & Hsueh, 2020).

6.3.4.3 Antirreumático

Otro grupo de fármacos que presentaron evidencia sólida contra SARS-CoV-2, son los antirreumáticos, ejemplo de ellos son el baricitinib y tocilizumab.

Por su parte, el baricitinib fue identificado como un inhibidor de NAK, con una afinidad particularmente elevada para AAK1, (un regulador central de la clatrina endocitosis mediada), por lo que se sugiere que este medicamento podría ser útil

para contrarrestar las infecciones por SARS-CoV-2, sujeto a pruebas clínicas apropiadas.

Baricitinib, fedratinib y ruxolitinib son inhibidores de JAK potentes y selectivos aprobados para indicaciones como la artritis reumatoide y la mielofibrosis. Los tres son potentes antiinflamatorios que, como inhibidores de la señalización JAK-STAT, probablemente sean efectivos contra las consecuencias de los niveles elevados de citocinas (incluido el interferón- γ) que se observan típicamente en personas con COVID-19. Aunque los tres candidatos tienen potencias inhibitoras de JAK similares, una alta afinidad por AAK1 sugiere que baricitinib es el mejor del grupo, especialmente dada su dosificación oral una vez al día y su perfil aceptable de efectos secundarios. Además, el potencial de la terapia combinada con baricitinib es alto debido a su baja unión a proteínas plasmáticas y su mínima interacción con las enzimas CYP y los transportadores de fármacos. Se debe agregar que existe la posibilidad de combinar baricitinib con los antivirales de acción directa (lopinavir o ritonavir y remdesivir) que se utilizan actualmente (Stebbing, y otros, 2020).

También cabe comparar que uno de los primeros fármacos utilizados en pacientes con COVID-19 fue tocilizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión del ligando al IL-6R y que está autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil sistémica. La evidencia científica sugiere que la vía de la IL-6 juega un papel clave en la orientación de la respuesta inmune inflamatoria a nivel de los alvéolos pulmonares en pacientes afectados por COVID-19. De hecho, esta respuesta inmune produce daño en el parénquima pulmonar, lo que reduce significativamente la función respiratoria (Mehta, y otros, 2020).

El fármaco se probó por primera vez en China para reducir las complicaciones pulmonares en 20 pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 (Scavone, y otros, 2020).

6.3.4.4 Terapia basada en células y plasma

La terapia alternativa del uso de plasma de pacientes convalecientes con anticuerpos formados durante la evolución de la enfermedad, no es nuevo. Esto fue utilizado durante el brote de SARS en 2002; el brote de influenza aviar A en

1997(H5N1); la pandemia de influenza A en 2009 (H1N1) y otras infecciones virales (Oliva Marín, 2020).

El uso de plasma de pacientes que se han recuperado de COVID-19 tiene el beneficio potencial de proporcionar anticuerpos neutralizantes específicos de la enfermedad, antes de que se puedan desarrollar terapias dirigidas. Durante el brote de ébola en 2014, la OMS recomendó el uso de plasma de convalecencia o terapias de sangre total.

Sin embargo, un estudio comparativo no aleatorizado en 84 pacientes con Ébola no encontró una mejora asociada en la supervivencia. Actualmente hay 12 ensayos registrados para investigar el plasma de convalecencia o las inmunoglobulinas en COVID-19 (Lythgoe & Middleton, 2020).

6.3.4.5 Estrategias alternativas de tratamiento

Se debe agregar que además de los fármacos ya mencionados, existen algunos más que han probado tener cierta eficacia contra el COVID-19, entre ellos están:

- Talidomida: un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la fibrosis pulmonar intersticial, daño pulmonar por paraquat y mieloma, se planteó la hipótesis de un posible papel para el tratamiento de COVID-19. Actualmente, dos estudios están probando su eficacia en pacientes con COVID19 (Scavone, y otros, 2020).
- Azitromicina: La evidencia más sólida de la eficacia de la azitromicina se refiere a su función como fármaco antibacteriano. Aunque no hay evidencia directa de la eficacia de la azitromicina en COVID-19, algunos organismos científicos han sugerido que las propiedades antibacterianas de la azitromicina siguen siendo clínicamente útiles en el tratamiento empírico de la NAC que se presenta en pacientes con COVID-19 (Sultana, Cutroneo, Crisafulli, Puglisi, & Trifirò, 2020).
- Ivermectina: En un estudio *in vitro* reciente, llevado a cabo por Caly *et al.* en Australia, se observó una reducción del 93 % del ARN viral presente en los cultivos celulares en 24 horas, al ser tratados con ivermectina. A las 48 horas, se observó una reducción del 99.8 %. El tratamiento con ivermectina resultó

en la pérdida efectiva de casi todo el material viral en 48 horas. Parece que la actividad inhibidora del transporte nuclear de la ivermectina, puede ser efectiva ante el SARS-CoV-2. En conjunto, los hallazgos de este estudio con su perfil de seguridad conocido, orientan a que la ivermectina merece ser considerada como un posible antiviral contra SARS-CoV-2. (Oliva Marín, 2020).

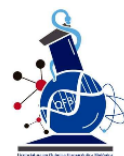
- Ruxolitinib: es un inhibidor selectivo de JAK, que puede ser potencialmente efectivo contra el SARS-CoV-2 para reducir la inflamación y los niveles de citocinas, incluidos IFN- γ e IL-6, y la endocitosis del virus (Scavone, y otros, 2020).
- Colchicina: Otro fármaco capaz de reducir la tormenta de citocinas es la colchicina, que está autorizada para el tratamiento del ataque agudo de artritis gotosa y pericarditis. El fármaco reduce la respuesta inflamatoria a través de varios mecanismos: la inhibición del metabolismo, la motilidad y la quimiotaxis de las células polimorfonucleares, la inhibición de la adhesión y el reclutamiento de neutrófilos y la modulación de las actividades inflamatorias mediadas por leucocitos (Scavone, y otros, 2020).
- Anakinra: Un estudio de fase 2/3, aleatorizado y abierto, está investigando la eficacia y seguridad de emapalumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al IFN- γ , y anakinra, un antagonista de IL-1R, para reducir la hiperinflamación y la dificultad respiratoria en pacientes con Infección por SARS-CoV-2 (Clinicaltrial.gov t, 2020). Este estudio recibió la aprobación de la AIFA (Scavone, y otros, 2020).
- Danoprevir: es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC aprobado en China para el tratamiento de genotipo no cirrótica 1b hepatitis C crónica, en combinación con ritonavir, peginterferón- α , y ribavirina (Rosa & Santos, 2020).
- Eculizumab: es un inhibidor de la porción terminal de la cascada del complemento involucrada en la respuesta inflamatoria. Aunque el papel de la cascada del complemento en la patogénesis de las infecciones por SARS-CoV-2 es incierto, muchos estudios sugirieron que su inhibición podría

funcionar potencialmente como un enfoque terapéutico (Scavone, y otros, 2020)

- Metilprednisolona: La metilprednisolona se probará contra COVID-19. Long y col. 2016 informó que la terapia con corticosteroides (metilprednisolona, dexametasona e hidrocortisona) es beneficiosa para el tratamiento de pacientes con SARS-CoV; prolonga significativamente el tiempo de supervivencia de los casos clínicos. Sin embargo, otros autores describieron el uso de corticosteroides en las primeras etapas de la infección por SARS con valores crecientes de carga viral. La metilprednisolona ya se ha utilizado en pacientes con COVID-19 en combinación con antibióticos, oseltamivir y oxigenoterapia (Rosa & Santos, 2020).
- Interferón β : son proteínas que se unen a los receptores de las superficies celulares e inician cascadas de señalización JAK-STAT, con regulación transcripcional de genes controlados por interferones y efectos contra algunos virus como el virus de la hepatitis B y el VHC. Se ha determinado que remdesivir e IFN- β tienen mayor actividad antiviral *in vitro* que LPV/RTV (Lozada-Requena & Ponce, 2020).

6.3.5 Análisis de todos los fármacos mencionados

A continuación, la tabla 7 recopila la información simplificada para su rápida y eficiente consulta de los tratamientos investigados para el COVID-19, así como datos importantes.



	PRESENTACIÓN	DOSIS/TIEMPO	INDICACIONES	ACCIÓN FARMACOLÓGICA	REACCIONES ADVERSAS	ENSAYOS CLINICOS
<i>LOPINAVIR/ RITONAVIR</i>	<p>- Solución: Lopinavir 520 mg/Ritonavir 130 mg (6.5 ml); con comida.</p> <p>- Tableta oral: Lopinavir 500 mg/Ritonavir 125 mg; con o sin comida.</p>	- 400 mg/100 mg vía oral, 2 veces al día (máximo 14 días)	Tratamiento contra VIH	Antirretroviral. Inhibidor de la proteasa de aspartato. Ritonavir inhibe metabolismo de Lopinavir (por CYP3A), lo que aumenta la concentración sérica de lopinavir.	<p>>10%: Gastrointestinales, dermatológico, hepático, respiratorio.</p> <p>2-10%: Cardiovascular, SNC, Dermatológico, hipersensibilidad.</p>	19
<i>UMIFENOVIR (ARBIDOL)</i>	Tableta oral: Arbidol (umifenovir) 100 mg	200 mg, 3 veces al día (no más de 10 días)	Influenza A,B, SARS-CoV, adenovirus, poliovirus-1	Antiviral. Bloquea la fusión viral con la membrana objetivo, proporcionando así la entrada viral en las células objetivo.	<p>-Hiperbilirrubinemia (68.7%).</p> <p>-Síntomas gastrointestinales leves (diarrea, náuseas) (43.7%).</p>	5
<i>BARICITINIB</i>	- Tableta oral: Olumiant 1 mg, 2 mg; con o sin alimentos, se puede masticar (cuando se presenten dificultades para tragar), también se puede dispensar en líquido (5-10 mL).	4 mg/día vía oral. *Pacientes ancianos (≥75 años), con infecciones crónicas o recurrentes, insuficiencia renal: 2 mg/día.	Artritis reumatoide	Antirreumático. Inhibidor de NAK, con una afinidad particularmente alta por AAK1. Inhibidor selectivo y reversible de JAK1 y JAK2. Bloquea la proteína quinasa 1 asociada con AR2(AAK1), evitando la unión del virus al epitelio alveolar.	<p>>10%: Respiratorio</p> <p>1-10%: Gastrointestinales, hepático, infección por herpes zoster.</p>	12
<i>IVERMECTINA</i>	- Tableta oral: Stromectol 3 mg; administrar con el estómago vacío con agua.	*Diferente para cada tratamiento. - Oncocercosis: oral 150 mcg/kg, dosis única. - Ascariasis por <i>Ascaris lumbricoides</i> :	Virus de influenza, dengue, Nilo Occidental, Zika, VIH	Antiparasitario, vermífugo. Inhibidor de la interacción entre la proteína integrasa del virus VIH y el heterodímero importina (IMP1).	<p>>10%: Dermatológico, hematológicos, oncológicos, neuromusculares, esquelético, fiebre.</p> <p>1-10%: Cardiovascular, SNC, gastrointestinales.</p>	39



		<p>oral 200 mcg/kg, dosis única.</p> <p>- Piojos: <i>Capitis</i>: oral 400 mcg/kg/dosis cada 7 días por 2 dosis. <i>Corpois</i>: oral 200 mcg/kg/dosis cada 7 días por 3 dosis. <i>Pubis</i>: oral 250 mcg/kg/dosis cada 7 días por 2 dosis o cada 14 días por 2 dosis.</p>				
DANOPREVIR	Tabletas 100 mg	Oral: 100 mg, dos veces al día.	Hepatitis C	Inhibidor de la proteasa NS3 del VHC.	No se han reportado importantes reacciones adversas.	2
TALIDOMIDA	<p>- Cápsula oral: Thalomid 50 mg, 100 mg.</p> <p>-Tabletas oral: Inmunoprim 100 mg.</p> <p>-Tabletas oral: Talizer 25, 50, 100, 200 mg.</p> <p>*Preferible a la hora de acostarse, una vez al día, al menos 1 h después de cenar.</p>	<p>*Diferente para cada tratamiento:</p> <p>- Estomatitis aftosa (relacionada c/SIDA): oral 200 mg, 1 vez al día, hasta por 8 semanas.</p> <p>- Eritema nodoso leproso cutáneo agudo: oral inicial de 100-300 mg, 1 vez al día, hasta desaparecer síntomas (2 semanas), luego disminuir en decrementos de 50 mg cada 2-4 semanas.</p> <p>- Mieloma múltiple: oral 200 mg, 1 vez al día.</p>	VIH, Fibrosis pulmonar	<p>Antiangiogénico, antiinflamatorio, antifibrótico y antineoplásico. Suprime la producción de citosinas proinflamatorias como TNF-α e IL-8 a través de NF-κB. Capacidad para acelerar la degradación del ARNm en células sanguíneas y reducir el TNF-α. Aumentar la secreción de interleucinas, como IL-2, Linfocitos T, activación de NK.</p>	<p>>10%: SNC</p> <p>1-10%: Cardiovascular, SNC, dermatológico, gastrointestinales, neuromuscular y esquelético.</p>	2



OSELTAMIVIR	<p>Tamiflu</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cápsula oral: 30, 45, 75 mg; tomar con alimentos para mejorar tolerancia. - Suspensión reconstituida: 6 mg/mL (60 mL) - Oral; Cápsulas: Gremiltal 30, 45, 75 mg. - Oral; Cápsulas: Ineolflu 75 mg. <p>Seltaferon</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oral; Cápsulas: 75 mg. - Suspensión: 6 mg/mL (60 mL). 	<p>*Diferente para cada tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Influenza estacional: 75 mg, 1 vez al día. -Influenza A, aviar (H7N9 o H5N1) (tratamiento): 75 mg, 2 veces al día, hasta por 5 días. 	Influenza	<p>Antiviral.</p> <p>Inhibe la neuraminidasa del virus de la influenza, una enzima conocida por escindir la progenie viral en ciernes de su punto de unión a la envoltura celular (ácido neuramínico) justo antes de la liberación.</p>	<p>>10%: Gastrointestinales, SN.</p> <p>1-10%: Gastrointestinales, SN.</p>	8
TOCILIZUMAB	<ul style="list-style-type: none"> - Solución IV: Actemia 80 mg/4mL (4 mL); 200 mg/10 mL (10 mL); 400 mg/20 mL (20mL). -Solución IV: Roactemra 80 mg (4 mL), 200 mg (10 mL), 400 mg (20 mL). -Jeringa precargada en solución subcutánea: 	<p>I.V: - 8 mg/kg (máximo 800 mg/dosis) como dosis única, repetir dosis de 8-12 h si empeoran síntomas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 mg/kg (máximo 800 mg/dosis) cada 12 h durante 2 dosis. - 8 mg/kg como dosis única. - 4-8 mg/kg (dosis habitual 400 mg/dosis, máxima 800 mg/dosis) como dosis única, repetir dosis \geq12 h en pacientes febriles. 	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica	Anticuerpo inmunosupresor, antagonista del receptor de IL-6.	<p>>10%: Endocrino, metabólico, hepático, reacción en el lugar de la inyección.</p> <p>1-10%: Cardiovascular, dermatológico, gastrointestinales, inmunológico, infección por herpes simple, SN, oftálmico.</p>	45



<i>ECULIZUMAB</i>	Actemia 162 mg/0.9 mL.					
	Solución IV: Soliris 300 mg/30 mL; infundir en más de 35 minutos en adultos, y de 1-4 h en pediátricos.	- Síndrome urémico hemolítico atípico: IV, Inducción: 900 mg semanales por 4 dosis, Mantenimiento: 1200 mg en la semana 5, después 1200 mg cada 2 semanas. -Hemoglobinuria paroxística nocturna: IV, Inducción: 600 mg semanales por 4 dosis, Mantenimiento: 900 mg en semana 5, después 900 mg cada 2 semanas.	Tratamiento de trastornos de la sangre: Hemoglobinuria paroxística nocturna, Síndrome urémico hemolítico atípico.	Anticuerpo, inhibidor del complemento. Anticuerpo IgG monoclonal que se une al complemento de la proteína C5, evitando la escisión en C5a y C5b.	>10%: Cardiovascular, SNC, dermatológico, endócrino, metabólico, gastrointestinal, hematológico, oncológico y respiratorio. 1-10%: Genitourinario, inmunológico, infección por herpes simple, conjuntivitis.	3
<i>FAVIPIRAVIR</i>	-Tabletas oral: Avifavir 200 mg.	Oral: - 1600 mg, 2 veces al día (por 1 día). - 600 mg, 2 veces al día, de 7-14 días.	Influenza, fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental.	Antiviral. Inhibe de forma selectiva y potente al ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) de los virus ARN. Análogo de guanosinenucleótidos.	Gastrointestinales, endócrino, metabólico, hematológico, oncológico, hepático.	32
<i>CORTICOSTEROIDES: METILPREDNISOLONA</i>	-Solución inyectable: Metilprednisolona ampula con liofilizado de succinato sódico de metilprednisolona equivalente a metilprednisolona 500 mg.	IV: 30-80 mg/día, durante 3-5 días	Enfermedades reumáticas, enfermedades respiratorias, trastornos endocrinos, anemia	Antiinflamatorio. Suprime la inflamación. Reduce la fiebre.	SNC, cardiovascular, gastrointestinal, sistema inmunitario, endocrino metabólico, musculoesquelético, piel, cataratas, glaucoma, moniliasis, síndrome abstinencia (náuseas, fatiga, anorexia, disnea).	17
<i>INTERFERÓN β (IFNβ)</i>	Intravenosas	IV: 5 g diarios, por 3 días.	Esclerosis múltiple	Antiviral e inmunomodulador. Proteína	Edema periférico, erupción cutánea, dolor abdominal,	17



		Otra dosificación: 0,25 mg (8 millones de unidades) durante 3 días; días 1, 2, 3 o días 1, 3, 5			urgencia urinaria, leucopenia, linfocitopenia, neutropenia, aumento de ALT, reacción en el lugar de la inyección, ataxia, escalofríos, dolor de cabeza, hipertensión, insomnio, astenia, mialgia, síntomas similares a los de la gripe, fiebre.	
AZITROMICINA	Oral: Polvo para suspensión oral en frasco 200 mg/5 ml envase con 1 frasco de 30 ml.	Oral: 500 mg del medicamento el primer día, seguido de 250 mg por día durante los siguientes 4 días.	Infecciones por patógenos sensibles en infecciones del tracto respiratorio inferior (bronquitis, neumonía, odontoestomatológicas), piel, tejidos blandos, otitis media aguda, Infecciones del tracto respiratorio superior (sinusitis, faringitis/amigdalitis), infecciones genitales no complicadas (<i>Chlamydia</i> , <i>Chancroide</i> , <i>Neisseria</i>).	Se une al ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50s. bloquea la síntesis proteica al inhibir el paso de transpeptidación/translocación de la síntesis proteica y al inhibir el ensamblaje de la subunidad ribosómica 50s.	<ul style="list-style-type: none"> - Episodios transitorios de neutropenia leve. - Alteración de la audición (pérdida de audición, sordera, tinnitus). - Náusea, vómito, diarrea, heces de consistencia blanda, malestar abdominal, flatulencia, función hepática anormal. - Reacciones alérgicas (exantema, angioedema). 	69
HIDROXICLO-ROQUINA	Oral: Comprimidos 200 mg. *Tomar con alimentos o un vaso de leche. Plaquenil®	Inicial: Adultos entre 400 y 600 mg/día. Mantenimiento: 200 a 400 mg/día.	Antiinflamatorio e inmunomodulador. Artritis reumatoide, Lupus.	Incrementa el pH intracelular e inhibe la actividad lisosómica en las células presentadoras de antígenos, incluidas las células dendríticas plasmacitoides y las células B, lo que evita el procesamiento de antígenos y la presentación de autoantígenos a las células T, esta última mediada por el	<ul style="list-style-type: none"> - Depresión de la médula ósea (anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia). - Anorexia, hipoglucemia. - Retinopatía con cambios en pigmentación y defectos en campo visual. - Eritema cutáneo, prurito, cambios pigmentarios de piel, 	57



			complejo de histocompatibilidad clase II.	<p>encanecimiento del cabello y alopecia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea. - Nerviosismo, labilidad emocional, psicosis. - Mareo, cefalea, convulsiones. 		
<i>CLOROQUINA</i>	<p>Oral: comprimidos 250 mg. Aralen®</p>	<p>Inicial: 600 mg a las 12 h, 300 mg seguida de 300 mg cada 12 h por 5 días. Mantenimiento: 300 mg cada 12 h por 1 día y después 300 mg cada 12 h de 2 a 5 días.</p>	Malaria, amebiasis,	<p>Inhibe la producción y liberación de TNF e IL-6. Bloquea la infección viral al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus/membrana celular. Bloquea la producción de citosinas proinflamatorias como la interleucina-6, interrumpiendo así la aceleración inmunológica que eventualmente conduce al SDRA.</p>	<p>Dolor abdominal; anorexia, diarrea, náusea, vómitos; pérdida de peso; visión anormal, deterioro de la percepción de colores, opacificación de la córnea. *Debido a que la cloroquina está asociada con la prolongación del intervalo QT, se recomienda precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT o que estén recibiendo otros medicamentos asociados con arritmias.</p>	28
<i>REMDESIVIR</i>	<p>Perfusión bolsa 250 m. Cada vial contiene 100 mg de Remdesivir. Cada ml de concentrado contiene 5 mg de Remdesivir. Veklury®</p>	<p>IV: Pacientes >12 años o que pesen al menos 40 kg. 200 mg/ día 1, después 100 mg diariamente; duración al menos 5 días, no más de 10.</p>	SARS, MERS	<p>Actúa como un análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato ATP natural para la incorporación en las cadenas de ARN del SARS-CoV-2, lo que resulta en la terminación de la cadena retardada durante la replicación del ARN viral.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anafilácticas - Hipotensión - Taquicardia, bradicardia - Disnea - Silbancias - Angioedema - Erupción cutánea - Náuseas, vómitos ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) - Diaforesis - Escalofríos - Cefalea ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) 	35
<i>RUXOLITINIB</i>	<p>Oral: comprimidos 5, 10, 15 y 20 mg.</p>	<p>Varios regimenes en investigación: 5 mg dos veces al día durante 14 días; 10</p>	Miofibrosis, PV, GVHD	<p>Inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Inhibe la transducción de señales de</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia (80.5%) - Anemia (83.8%) - Neutropenia (20.8%) - Hemcitomas (33.3%) 	19



COLCHICINA

<p>*Tomas con o sin alimentos, 2 veces al día. Jakafi</p>	<p>mg dos veces al día; Dosis de 2 x 10 mg dos veces al día el día 1 y se puede aumentar hasta 2 x 15 mg dos veces al día desde el día 2 al día 28; 5 mg dos veces al día desde el día 1 hasta el día 3 y luego 10 mg dos veces al día desde el día 4 hasta el día 10; 10 mg dos veces al día, durante 14 días seguidos de 5 mg dos veces al día durante 2 días y 5 mg una vez al día durante 1 día.</p>		<p>JAK-STAT y la proliferación celular en modelos celulares dependientes de citoquinas de los procesos hematológicos malignos, así como la proliferación de células Ba/F3.</p> <p>Bloquea las señales que ocasionan que las células del cáncer se multipliquen.</p>	<p>- Mareo (21.9%)</p>	
<p>Oral: tabletas 1 mg, envase con 30 tabletas.</p>	<p>Inicial: 1 tableta (1mg) (pasada 1 o 2 hrs puede tomar 1 mg, no exceder 4 mg en 24 hrs) Mantenimiento: 0.5-0.6 mg/día; 4 días seguidos, descansar 3 días entre 2 tratamientos consecutivos.</p>	<p>Gota, cirrosis hepática</p>	<p>Potente inhibidor de la polimerización de la β-tubulina en los microtúbulos (mantenimiento de la forma de la célula, la transferencia de sustancias intracelulares, secreción de citosinas y quimiocinas). Inhibe expresión de E-selectina (moléculas de adhesión). Inhibe la formación y activación de inflammasoma NLRP, lo que suprime la activación de la caspasa-1 y la posterior liberación de IL-1β e IL-18. Efecto directo sobre la inhibición de la síntesis del TNFα e IL6.</p>	<p>Cuando se trata de una sobredosis leve: -Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.</p>	<p>11</p>



<p>ANAKINRA</p>	<p>Jeringa precargada y jeringa graduada precargada de 20 y 100 mg. Kineret</p>	<p>IV: 100 mg cada 6 h (dosis diaria total: 400 mg) durante 15 días; 200 mg cada 8 h durante 7 días; 300 mg una vez al día durante 4 días, seguidos de 100 mg una vez al día SC: 100 mg una vez al día durante 10 o 28 días. Régimen alternativo: 100 mg cada 12 h los días 1 a 3, luego 100 mg una vez al día entre los días 4 y 10.</p>	<p>Artritis reumatoide (AR), Osteoartritis, Síndromes asociados a criopirina (APS), Síndrome Muckle-Wells (MWS), Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS), Fiebre mediterránea familiar (FMF), Enfermedad de Still.</p>	<p>Antagonista del R-IL1 Neutraliza la actividad biológica de la IL-1α e IL-1β inhibiendo competitivamente su unión al RI de la IL-1RI.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones graves - Neutropenia, trombocitopenia - Reacciones alérgicas (anafilácticas, angioedema, urticaria, prurito) - Cefalea - Aumento de enzimas hepáticas, hepatitis no infecciosa - Reacción en el lugar de inyección - Erupción - Altos niveles sanguíneos de colesterol 	<p>6</p>
<p>PLASMA</p>	<p>Intravenosa. Proceso de transfusión es el mismo al efectuado con el plasma fresco congelado.</p>	<p>Se recomienda de 200 a 400 mL (dosis única). 1 o 2 dosis adicionales en función a gravedad y tolerancia.</p>	<p>Inmunología, oncológica.</p>	<p>Ejerce efectos antivirales mediante Nabs específicos, pero además destacan los posibles mecanismos inmunomoduladores descritos a diferentes niveles, los cuales podrían inferir en la fisiopatología de COVID-19 y por consiguiente prevenir complicaciones.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones febriles no hemolíticas. - Reacciones alérgicas. - Infecciones asociadas a transfusión, reacciones hemolíticas. - Lesión pulmonar aguda (TRALI). - Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (TACO). 	<p>51</p>

Tabla 7. Descripción de los fármacos investigados, así como datos relevantes para su uso hospitalario, reacciones adversas, dosis, presentación. Derivado de la problemática planteada se crea esta tabla que además de recopilar información importante y útil sobre los medicamentos actualmente utilizados, fuera de fácil y rápido acceso para su uso hospitalario. Cabe resaltar que los medicamentos arriba mencionados no presentaron alguna reacción importante que comprometiera su uso y deplorara la salud del paciente. *Elaboración propia.*

7. Discusión

Con la llegada de este nuevo virus, el mundo se enfrentó al origen de una pandemia que se originó a raíz del gran número de infectados que surgieron y las numerosas muertes que ya existían alrededor del mundo. Esto ha derivado una importante búsqueda e investigación de tratamientos que puedan combatir la infección.

A raíz de esto, la comunidad científica se dio a la tarea de crear investigaciones que se centren en encontrar el fármaco o grupo de ellos que ayude a sino eliminar, aminorar los síntomas que causa esta enfermedad, y así evitar el fallecimiento de más personas.

Después de revisar toda la información actual disponible, se hizo una recopilación de los principales fármacos utilizados y todos los efectos que estos podrían presentar. El gobierno de México se ha encargado de publicar protocolos que ayuden al entendimiento de lo que es esta enfermedad, medidas preventivas para evitar el contagio, así como los diversos medicamentos que se han utilizado para su tratamiento; todos los fármacos que actualmente están en investigación son medicamentos utilizados para otro tipo de padecimiento, por ejemplo, los anti-reumáticos como el baricitinib, el ruxolitinib y el tocilizumab; lo que como dice el protocolo presenta un problema de seguridad, pues se debe investigar si el beneficio será mayor a las posibles reacciones a las que el paciente se podría enfrentar.

Por su parte la OMS se pronuncia ante que aún no existe un tratamiento que demuestre ser lo suficientemente bueno para que se utilice contra el COVID-19. A pesar de ello, muchas organizaciones siguen en la búsqueda del fármaco “ideal” que aminore los síntomas, es por ello que en la base de datos de ensayos de Clinical Trials, actualmente existen 62 ensayos completados de los diferentes fármacos aquí investigados. Esto abre un gran preámbulo de las posibilidades con las que en un futuro cercano pudiéramos contar para tratar esta enfermedad y así evitar en su mayoría la muerte de más personas.

De la misma forma, Cañas, M., et. al., mencionan que desde el inicio de la pandemia se han utilizado medicamentos fuera de etiqueta y por lo mismo seguimos sin saber el riesgo-beneficio que presentan estos.

Ahora, a pesar de que existe un gran número de ensayo clínicos que se están llevando a cabo para evaluar la eficacia de diversos fármacos, muchos aún siguen inconclusos; como hemos visto a diario se descubren nuevas cosas, pues desde inicios de la pandemia hasta la fecha, se han descubierto nuevos síntomas y sus posibilidades de tratarlos, así como medicamentos que no han demostrado beneficio contra la enfermedad e incluso que su uso incrementa la gravedad de la enfermedad. Como es el caso del Lopinavir/Ritonavir, pues un ensayo de Cao, y otros demostró que este no presenta significancia respecto a la mortalidad ni reduce la carga viral. Así como este caso, hay muchos que aún no logran demostrar si existe beneficio alguno al usar este tratamiento.

Hasta el momento, no se tiene registro de que algún medicamento haya causado alguna reacción adversa grave, las más frecuentes involucran problemas intestinales, tales como mareos y náuseas, reportados únicamente en menos del 10% de los pacientes tratados.

Las autoridades sanitarias solamente han aprobado ciertos medicamentos como son el remdesivir, hidroxiclороquina y cloroquina para su uso en emergencia; pues a pesar de que existen ensayos, aun no se ha logrado evidenciar la eficacia total de los medicamentos.

En general, de las comorbilidades es importante mencionar que todos los artículos consultados concuerdan en que el tratamiento preestablecido no lo deben dejar, salvo alguna indicación especial; es por ello que la polifarmacia en este punto juega un papel importante, pues sería de gran utilidad el ver con cada paciente y dependiendo de su tratamiento cual medicamento le será prescrito, sin que interaccione de alguna forma con los demás o en caso de requerir un ajuste de dosis. Callender, Laurent y otros mencionan que la Hipertensión es la comorbilidad predominante dentro de los casos que requirieron hospitalización, lo mismo que sucedió en nuestra ciudad, se desconoce si es por ser la comorbilidad junto con la obesidad más predominante.

A su vez, una comorbilidad que consideramos podría afectar gravemente en los pacientes COVID-19 serían las respiratorias, como es el EPOC, la literatura consultada arroja que entre los pacientes que presentan EPOC y se infectan de

COVID-19 la prevalencia era relativamente baja, pero donde realmente impacta esta comorbilidad es la severidad de la infección, teniendo mayor riesgo de complicaciones e incluso la muerte. A pesar de que aún no se tiene una conclusión clara, la mayoría de los ensayos concluyen que el tabaquismo activo, asociado con el EPOC, podría ser una importante variante en la asociación con la infección grave en el COVID-19. Zhao, Qianwen y otros en su estudio realizado descubrieron que 7 de los casos reportados de tabaquismo activo empeoraba la situación de una infección por COVID-19. Pero, por su parte Pitti, et. al. mencionan que no hay relación entre los fumadores y la severidad del COVID-19.

8. Conclusión

En la actualidad, al momento de buscar la palabra COVID, se despliega una gran cantidad de resultados relacionados donde muchos de ellos hablan sobre un posible tratamiento que ayude a disminuir la sintomatología; a pesar del gran esfuerzo aun las instancias de salud alrededor del mundo no han autorizado algún medicamento para su uso. La OMS y el NHI únicamente recomiendan el uso de estos medicamentos bajo ensayo clínico u hospitalización y siempre cuidando que el riesgo sea menor que el beneficio.

Actualmente a nivel mundial, la Azitromicina y la Hidroxicloroquina son los medicamentos más investigados, aunque aún existe controversia sobre su uso, pues algunos no han encontrado algún beneficio significativo en la recuperación del paciente, pero si en la disminución de la sintomatología e incluso en algunos casos se evitó la intubación en el área de cuidados intensivos.

Las agencias regulatorias si se han pronunciado en contra del uso de AINES, así como evitar el uso de estos medicamentos cuando la severidad de la enfermedad es leve.

Otro factor importante a tomar en cuenta en la severidad con la que se presenta la enfermedad, son las comorbilidades, las cuales han demostrado tener un papel importante en la gravedad; entre las más importantes y frecuentes se encuentran, la obesidad, diabetes e hipertensión; siendo estas las más recurrentes entre la población mexicana.

Por otro lado, también están las poblaciones vulnerables como son los pediátricos, mujeres embarazadas y personas de la 3ª edad, entre las cuales se mantenía un número al alza de contagios en las personas mayores de 60 años, de los cuales eran más propensos a desarrollar una infección grave, ser intubados o incluso el fatal deceso. En lo que respecta a los niños y mujeres embarazadas no había mayor incidencia, incluso se hablaba de ser la población asintomática y la más peligrosa, esto por lo que conlleva el no saber que tienes la enfermedad y propagarla con facilidad. Salvo algunos casos de mujeres embarazadas que presentaron una infección moderada, no habría datos importantes que reportar.

En conclusión, es importante tomar en cuenta para esta enfermedad los siguientes puntos a recomendar:

- La salud con la que cuente el paciente, esto derivado a que, entre más comorbilidades presente puede exhibir mayor severidad la enfermedad a la que se enfrentará.
- La polifarmacia existente (derivado a las comorbilidades) y las posibles interacciones fármaco-fármaco que se puedan derivar de la prescripción de un nuevo medicamento para su tratamiento.
- La detección oportuna de la infección, así evitar la posibilidad del agravamiento e intubación del paciente.
- El uso adecuado del tratamiento, dependiendo de la severidad de la infección y el estado del paciente.

9. Referencias

- A.C, Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas. (25 de Junio de 2020). "Evolución de la pandemia de COVID-19 en México" Segunda parte. CDMX.
- ACIN. (Marzo de 2020). Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. *Infectio Revista de la Asociación Colombiana de Infectología* , 24(3).
- Adnan Shereen, M., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (15 de Marzo de 2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 91-98.

- Aguirre-Chang, G. (2020). *INCLUSIÓN DE LA IVERMECTINA EN LA PRIMERA LÍNEA DE ACCIÓN TERAPÉUTICA PARA COVID-19.*
- Alcalá, G. (2020). *Origen del SARS-CoV-2 (COVID-19).*
- Alireza Abdi, M. J. (Mayo de 2020). Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Research and Clinical Practice* , 166, 108347-108360.
- Alqahtani, J. S., Oyelade, T., Aldhahir, A. M., Alghamdi, S. M., Almeahmadi, M., Alqahtani, A. S., . . . Hurst, J. R. (2020). Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* .
- Annweiler, C., Sacco, G., Salles, N., Aquino, J.-P., Gautier, J., Berrut, G., . . . Gavazzi, G. (Junio de 2020). National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clinical Infectious Diseases*, 490-494.
- Aquino-Canchari, C. R., Quispe-Arrieta, R., & Huaman Castillon, K. (s.f.). COVID-19 y su relación con poblaciones vulnerables. *Revista habanera de Ciencias* .
- Arcod, J. (2020). Agente causal: SARS-CoV-2. En D. Ezpeleta, & D. García Azorín, *Handbook of COVID-19 for neurologists - Manual COVID-19 para el neurólogo general* (págs. 13-17).
- Attaway, A., & lu, U. H. (Julio de 2020). Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE*, 1-3.
- Callender , L., Curran, M., Bates, S., Mairesse, M., Weigandt, J., & Betts, C. (Agosto de 2020). The Impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11.
- Cañas, M., & Urtasun, M. A. (2020). La evidencia en tiempos de coronavirus (COVID-19). *Evidencia, Actualizacion En La práctica Ambulatoria.*
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., . . . Y. Wei, e. a. (2020). A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with severe Covid-19. *The new england Journal of medicine*, 1787-1799.

- Cascella , M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (18 de Mayo de 2020). Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* .
- Davoudi-Monfared, E., Rahmani, H., Khalili, H., Hajiabdolbaghi, M., Salehi, M., Abbasian, L., . . . Yekaninejad, M. S. (2020). A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon b-1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64.
- Dirección General de Epidemiología . (21 de Octubre de 2020). *Gobierno de México*. Obtenido de <https://datos.covid-19.conacyt.mx>
- Dotters-Katz, S. K., & Hughes, B. L. (Abril de 2020). Considerations for Obstetric Care during the COVID-19 Pandemic. *COVID-19 and Obstetric Care*, 773-779.
- FLCCC. (2020). COVID-19 MANAGEMENT PROTOCOL, An overview of the MATH+ and I-MASK+ Protocols .
- Fung, M., & Babik, J. M. (Junio de 2020). COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We know so far. *Clinical Infectious Diseases*.
- García Céspedes, M., Bell Castillo, J., Romero Calzado, D., & Ferrales Biset, N. (Mayo de 2020). La covid en personas hipertensas. *MEDISAN*.
- García-Ptazek, S., & Xu, H. (2020). Capítulo 3, Epidemiología de la enfermedad. En D. Ezpeleta, M. T.-E. Lois, D. G. Azorín, P. M. Martín, & J. P. Etesam, *MANUAL COVID-19 PARA EL NEURÓLOGO GENERAL* (págs. 19-23). España: Ediciones SEN.
- Gobierno de México. (Marzo de 2020). *Covid-19-Coronavirus*. Obtenido de <https://coronavirus.gob.mx/covid-19/>
- Halpern, B., Louzada, M. L., Aschner, P., Gerchman, F., Brajkovich, I., Faria-Neto, J. R., . . . Franco, O. H. (Octubre de 2020). Obesity and COVID-19 in Latin America: A tragedy of two pandemics—Official document of the Latin American Federation of Obesity Societies. *Obesity Review, Wiley* , 1-12.
- In-Kyung Jeong, K. H. (Mayo de 2020). Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives . *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108303-108317.
- Isik, A. T. (2020). Covid-19 Infection in Older Adults: A Geriatrician's perspective. *Clinical Interventions in Aging*, 1067-1069.

- Jean, S.-S., Lee, P.-I., & Hsueh, P.-R. (Abril de 2020). Treatment options for COVID-19: The reality and challenges . *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 436-443.
- Korsukewitz, C., Reddel, S., Bar- Or, A., & Wiendl, H. (Septiembre de 2020). Neurological immunotherapy in the era of COVID-19 — looking for consensus in the literature. *Nature Reviews, Neurology*, 493-505.
- Lozada-Requena, I., & Ponce, C. N. (Mayo de 2020). COVID-19: RESPUESTA INMUNE Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS . *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 312-319.
- Lythgoe, M. P., & Middleton, P. (Junio de 2020). Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic . *Trends in Pharmacological Sciences*, 41(6), 363-382.
- Manji, H., Carr, A. S., Brownlee, W. J., & Lunn, M. P. (Junio de 2020). Neurology in the time of COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91(6).
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (Marzo de 2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395, 1033-1034.
- Ministerio de sanidad, Gobierno de España . (Marzo de 2020). Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico.
- Muhammad Bilal Abid, M. M. (Octubre de 2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-Engaging Cancer Treatment. *JAMA Oncology*, 6(10), 1529, 1530.
- National Institutes of Health. (2020). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.
- Oliva Marín, J. E. (2020). Posibles estrategias de tratamiento para COVID-19. *Alerta* , 87-100.
- OMS. (27 de Mayo de 2020). *Manejo clínico de la COVID-19*.
- OMS. (Marzo de 2020). *Nuevo Coronavirus 2019*. Obtenido de <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjw8-78BRA0EiwAFUw8LC8-I->

EDdzmU_k56KgaPnuNAfxr2efRMrDpsaklzXnbaxEReEIHWxoCxWAQAvD
_BwE

- Parra-Lara, L. G., Martínez-Arboleda, J. J., & Rosso, F. (2020). Azithromycin and SARS-CoV-2 infection: Where we are now and where we are going. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 680-684.
- Pastick, K. A., Nicol, M. R., Smyth, E., Zash, R., Boulware, D. R., Rajasingham, R., & McDonald, E. G. (Agosto de 2020). A Systematic Review of Treatment and Outcomes of Pregnant Women With COVID-19—A Call for Clinical Trials. *COVID-19 in Pregnancy & Clinical Trials*.
- Plasencia-Urizarri, T., Aguilera-Rodríguez, R., & Almaguer-Mederos, L. (Mayo de 2020). Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*.
- PLM. (s.f.). *PLM: Restaurando la Salud a través del Conocimiento*. Recuperado el 2021
- Ramos, C. (20 de Febrero de 2020). Covid-19: la nueva enfermedad causada por un coronavirus. *Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos México*, 225-227. Obtenido de Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos México.
- Renzo Aquino-Canchari, C., Quispe-Arrieta, R., & Huaman Castillon, K. (Mayo de 2020). COVID-19 y su relación con poblaciones vulnerables. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 1-18.
- Richardson, P., Griffin, I., Tucker, C., Smith, D., Oechsle, O., Phelan, A., . . . Stebbing, J. (2020). Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *The Lancet*, e30-31.
- Rizk, J. G., Kalantar-Zadeh, K., Mehra, M. R., Lavie, C. J., Rizk, Y., & Forthal, D. N. (2020). Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *ADIS*.
- Rosa, S. G., & Santos, W. C. (2020). Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica*.
- Sacco, G., Foucaulta, G., Brierea, O., & Annweilera, C. (2020). COVID-19 in seniors: Findings and lessons from mass screening in a nursing home. *Maturitas*, 46-52.

- Salud, D. G. (2020). Propuesta de medicamentos para el tratamiento de COVID-19.
- Scavone, C., Brusco, S., Bertini, M., Sportiello, L., Rafaniello, C., Zoccoli, A., . . .
Capuano, A. (Abril de 2020). Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *British Pharmacological Society*, 1-12.
- Scott, L. J. (2017). Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *ADIS DRUG EVALUATION*, 1865-1879.
- Secretaría de Salud; Instituto Nacional de Geriátría. (Abril de 2020). *PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 EN RESIDENCIAS DE PERSONAS MAYORES*.
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (Julio de 2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 91-98.
- Singh, A. K., Singh, A., Singh, R., & Misra, A. (2020). Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, preclinical and clinical studies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 641-648.
- Sinha, N., & Balayla, G. (2020). Hydroxychloroquine and COVID-19. *Postgrad Med J*, 550-555.
- Stebbing, J., Phelan, A., Griffin, I., Tucker, C., Oechsle, O., Smith, D., & Richardson, P. (Abril de 2020). COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments . *The lancet*, 20, 400-402.
- Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud, Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud. (2020). Propuesta de medicamentos para el tratamiento de COVID-19.
- Sultana, J., Cutroneo, P. M., Crisafulli, S., Puglisi, G., & Trifirò, G. C. (Julio de 2020). Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Safety*.
- Tal-Singer, R., & Crapo, J. D. (2020). COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, 7(2), 73-75.

- Taylor, M. M., Kobeissi, L., Kim, C., Amin, A., Thorson, A. E., Bellare, N. B., . . . Broutet, N. (Diciembre de 2020). Inclusion of pregnant women in COVID-19 treatment trials: a review and global call to action. *Health Policy*.
- Torres, J. A., Cutiño, M. P., Prieto, M. R., & González, A. M. (2020). COVID-19 en pediatría: aspectos clínicos, epidemiológicos, inmunopatogenia, diagnóstico y tratamiento . *Revista Cubana de Pediatría*.
- Vega Rivero JA, R. L. (2020). La Salud de las Personas Adultas Mayores durante la Pandemia de COVID-19. *Journal of negative and no positive results* , 726-739.
- Venturini, E., Montagnani, C., Garazzino, S., Donà, D., & Pierantoni, L. (1-11 de 2020). Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Italian Journal of Pediatrics*.
- Verstrepen, K., Baisier, L., & Cauwer, H. D. (Julio de 2020). Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS. *Acta Neurologica Belgica*, 1051-1060.
- Viveiros-Rosa, S. G., & Santos, W. C. (2020). Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica*, 1-7.
- W. Joost Wiersinga, M. P., Andrew Rhodes, M. P., & Allen C. Cheng, M. P. (Julio de 2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A review. *Clinical Reveiw and Education*, 782-793.
- Wastnedge, E. A., Reynolds, R. M., Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. (Septiembre de 2020). PREGNANCY AND COVID-19. *Physiological Reviews*, 303-318.
- Wu, D., Fang, D., Wang, R., Deng, D., & Liao, S. (2020). Management of Pregnancy during the COVID-19 Pandemic. *Global challenges* , 1-8.
- Yung-Fang, T., Chian-Shiu, C., Yarmishyn, A., Yi-Ying, L., Yung-Hung, L., Yi-Tsung, L., . . . Shih-Hwa, C. (12 de Marzo de 2020). A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials . *International Journal of Molecular Sciences*, 2-19.

Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Lian, N., . . . Lin, S. (2020). The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.*, 1915-1921.

10. Anexos

Anexo 1. Cronograma de actividades

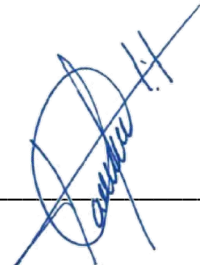
ACTIVIDAD	Delimitar: - Pregunta de investigación. -Hipótesis de trabajo. -Horizonte de temporalidad. -Criterios de inclusión. -Criterios de exclusión. -Algoritmos de búsqueda. *Primera revisión*	-Vías de administración. -Búsqueda y revisión bibliográfica de terapias utilizadas en el tratamiento de COVID-19 en nuestro país, autorizados por las autoridades sanitarias.	-Búsqueda y revisión bibliográfica de las comorbilidades que agravan el COVID-19. -Revisión bibliográfica de terapias utilizadas en el tratamiento de COVID-19 en pacientes con comorbilidades. *Segunda revisión*
ACTIVIDAD	-Búsqueda y revisión bibliográfica de terapias utilizadas en el tratamiento de COVID-19, en pacientes especiales (pediátricos, embarazo, geriátrico psiquiátricos, neurológicos, inmunocomprometidos).	-Análisis de información. -Elaboración de tablas finales de los tratamientos más utilizados. -Preparación de discusión. *Tercera revisión*	-Elaboración de Conclusiones. -Entrega del trabajo. -Defensa del trabajo.

Anexo 2. Recopilación de los ensayos en Clinical Trial de los medicamentos investigados (presentes en archivo Excel: Ensayos Clinical trials).

11. Vo. Bo



M. en C. Alma E. Ibarra Cázares 32807
Profesora Asociada D, Tiempo Completo



Dr. Angel Antonio Vértiz Hernández RPE 15359
Profesor investigador de Tiempo completo nivel
VI UASLP