UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

Formando líderes para la construcción de un nuevo país en paz

MANEJO DEL COVID-19: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Luis Aparicio Veloza
Marcela Archila Tarazona
Harold Ramón Mora
Angela Rodríguez Contreras

ASESOR METODOLOGICO:
German Wilches Reina
Medico Cirujano y Magister en Salud Publica

Universidad de Pamplona

Facultad de Salud

Programa de Medicina

Investigación

2021

ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL
Avanzamos...¡Es nuestro objetivo!

AGRADECIMIENTOS

MANEJO DEL COVID-19: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN:

La pandemia reciente del COVID-19 ha dado la vuelta al globo causando una gran preocupación a nivel mundial, debido a la evidencia limitada disponible al inicio de la pandemia sobre la biología del virus y sobre la eficacia de las opciones de tratamiento disponible se ha presentado un enorme impacto en términos de morbilidad y mortalidad, así como en el impacto económico y social.

El objetivo de esta monografía es el de presentar una visión general sobre esta patología de gran interés en la salud pública y referenciar las diversas opciones de tratamiento que están siendo aplicadas y estudiadas por su potencial para servir como agentes contra el SARS-CoV-2.

Esta monografía se realizó mediante la revisión de los artículos más relevantes consignados con respecto al manejo del COVID-19.

Se concluyó que existen, a día de hoy estrategias terapéuticas muy prometedoras para el tratamiento del COVID-19 moderado y severo, destacando entre ellas opciones de corticoides y antivirales, sin embargo el enfoque preventivo continua siendo el más costo-eficaz para luchar con la pandemia, aún más con teniendo en cuenta las múltiples opciones de vacunación que se han desarrollado e implementado como base fundamental de dicho enfoque.

Palabras clave

COVID-19, SARS-COV-2, Ventilación, Corticosteroides, Agentes antivirales

MANAGING COVID-19: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

The recent COVID-19 pandemic has circled the globe causing great concern worldwide, due to the limited evidence available at the start of the pandemic on the biology of the virus and on the efficacy of available treatment options a huge impact in terms of morbidity and mortality has been presented, as well a vast economic and social impact.

The objective of this monograph is to present an overview of this pathology of great public health interest and to reference the various treatment options that are being applied and studied for their potential to serve as agents against SARS-CoV-2.

This monograph was carried out by reviewing the most relevant articles consigned with respect to the management of COVID-19.

It was concluded that there are, today, very promising therapeutic strategies for the treatment of moderate and severe COVID-19, highlighting among them corticosteroid and antiviral options, however the preventive approach continues to be the most cost-effective to fight against the pandemic, even more so with taking into account the multiple vaccination options that have been developed and implemented as the fundamental basis of this approach.

Key words

COVID-19, SARS-COV-2, Ventilation, Corticosteroids, Antiviral agents

CONTENIDO

Introducción 3
Pregunta de investigación: 6
Justificación 6
Objetivo general: 6
Objetivo específico: 6
Metodología 6
Epidemiología del COVID-19 8
Edad, diferencias de género e impacto de las comorbilidades médicas en COVID-19 8
Disparidades étnicas y raciales en COVID-19 9
Fisiopatología 10
Patogenia del SARS-CoV-2 11
Patogenia de la neumonía inducida por el SARS-CoV-2 11
Efecto del SARS-CoV-2 en los sistemas extrapulmonares 12
Manifestaciones renales 13
Manifestaciones cardiacas 13
Manifestaciones hematológicas 13
Manifestaciones gastrointestinales 14
Manifestaciones hepatobiliares 14
Manifestaciones endocrinológicas 14
Manifestaciones neurológicas 15
Manifestaciones cutáneas 15
Tratamiento y manejo de la infección por SARS-COV-2 15
Cuestiones generales de manejo 16
Tratamiento empírico de los cuadros gripales durante la temporada de influenza 16
Tratamiento empírico para la neumonía bacteriana en pacientes seleccionados 16
Prevención y evaluación del trombo-embolismo venoso 17
Uso de AINEs 17
Evitar los medicamentos nebulizados 17
Terapias farmacológicas en el manejo de adultos con COVID-19 18
Terapias antivirales 18

Productos de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 20
Agentes inmunomoduladores 22
Inhibidores de la quinasa Janus (JAK) 25
Indicaciones con respecto a medicaciones crónicas 26
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensiona (IECA) / Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) 26
Statinas y aspirina 27
Agentes inmunomoduladores 27
Manejo de la oxigenación y ventilación en el COVID-19 28
Oxigeno-terapia convencional 28
Manejo de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda en COVID-19 28
Manejo del paciente de acuerdo a la severidad 30
Infección asintomática o presintomática 30
Enfermedad leve 30
Enfermedad moderada 31
Enfermedad grave / crítica 31
Prevención del COVID-19 32
Vacuna BNT162b2 33
Vacuna ARNm-1273 33
Vacuna Ad26.COV2.S 34
Vacuna ChAdOx1 nCoV-19 34
Vacuna NVX-CoV2373 34
Pronóstico 35
Discusión 36
Conclusión 38
Anexo 1
Referencias 1

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, Wuhan, provincia de Hubei, China, se convirtió en el centro de un brote de neumonía de causa desconocida, que generó una intensa atención no solo dentro de China sino a nivel internacional. Las autoridades sanitarias chinas realizaron una investigación inmediata para caracterizar y controlar la enfermedad, incluido el aislamiento de las personas sospechosas de tener la enfermedad, el seguimiento estrecho de los contactos, la recopilación de datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes y el desarrollo de procedimientos de diagnóstico y tratamiento (1).

Los seres humanos han sufrido enfermedades infecciosas letales, incluidos brotes virales, durante mucho tiempo. Los Coronavirus son virus ARN zoonóticos, de 60 nm a 140 nm de diámetro, cadena simple y polaridad positiva. En su superficie tiene proyecciones en espiga, que le dan su apariencia característica de corona en microscopía electrónica. Se dividen en cuatro géneros: alfa, beta, delta, y gamma coronavirus (1). El coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es dicho virus, recientemente identificado, que difiere de otros coronavirus tales como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), que también pueden causar una sintomatología similar asociada con neumonía (2) (3) (4).

La sospecha de COVID-19 se basa principalmente en signos clínicos (fiebre, fatiga, tos seca, anorexia, disnea, rinorrea, ageusia, anosmia), en parámetros vitales (temperatura, saturación de oximetría de pulso) y en entornos radiológicos (rayos X, Tomografía computarizada de tórax). Los hallazgos de laboratorio a menudo pueden demostrar linfopenia y LDH elevada. Hisopo nasofaríngeo y orofaríngeo, que permite el aislamiento del virus, confirma el diagnóstico (5).

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), la enfermedad viral altamente contagiosa causada por el SARS-CoV-2, ha tenido un efecto catastrófico en la demografía mundial que ha provocado más de 3.8 millones de muertes en todo el mundo, emergiendo como la crisis de salud mundial más importante desde la era de la pandemia de influenza de 1918. Después de que los primeros casos de esta enfermedad viral predominantemente respiratoria se informaron por

primera vez, como se mencionó anteriormente, en Wuhan, provincia de Hubei, China, a fines de diciembre de 2019, el SARS-CoV-2 se diseminó rápidamente a través de mundial en un corto período de tiempo (2), lo que obligó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declararlo como una pandemia mundial el 11 de marzo de 2020 (6). Desde que se declaró una pandemia mundial, el COVID-19 ha devastado muchos países en todo el mundo y ha provocado el colapso a muchos servicios de salud (7). La pandemia también ha provocado la pérdida de medios de vida debido a cierres prolongados, que han tenido un efecto dominó en la economía mundial (8).
Un porcentaje elevado de pacientes desarrolla neumonía, a menudo bilateral, que puede originar insuficiencia respiratoria, algunos requieren ingreso hospitalario y en menor porcentaje en unidades de cuidados intensivos. La letalidad aumenta en el adulto mayor con enfermedades asociadas y con compromiso respiratorio (9).

La neumonía asociada con la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) puede llevar a falla respiratoria con hipoxemia profusa, requiriendo intubación orotraqueal y ventilación mecánica (10). En el contexto de esta pandemia ampliamente diseminada ha resultado en un aumento significativo de la demanda de ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos (11). Los reportes sugieren que entre aquellos infectados con síndrome respiratorio agudo severo hasta un 20% desarrollará una enfermedad severa con requerimiento de hospitalización, y entre estos aproximadamente un 25% requerirá de admisión en unidad de cuidados intensivos, representando, de esta manera, entre un 5 al 8% del total de la población infectada (12). La infección por SARS-CoV-2 puede, a su vez, cursar sin síntomas o con síntomas muy leves, los más comunes son fiebre, tos seca y disnea; menos frecuente pueden aparecer odinofagia, síntomas gastrointestinales, anosmia o ageusia (9).

El COVID-19, por tanto, es una pandemia con una incidencia rápidamente creciente de infecciones y muertes. Se están utilizando o considerando muchas terapias farmacológicas para el tratamiento. Dada la rapidez de la literatura emergente, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) identificó la necesidad de desarrollar pautas basadas en evidencia viva y frecuentemente actualizadas para apoyar a los pacientes, médicos y otros profesionales de la salud en sus decisiones sobre el tratamiento y manejo de pacientes con COVID-19 (13).

Aunque el progreso sustancial en la investigación clínica ha llevado a una mejor comprensión del SARS-CoV-2 y el manejo del COVID-19, limitar la propagación continua de este virus y sus variantes se ha convertido en un tema de creciente preocupación, ya que el SARS-CoV- 2 continúa causando estragos en todo el mundo, y muchos países padecen una segunda o tercera ola de brotes de esta enfermedad viral atribuida principalmente a la aparición de variantes mutantes del virus (14).

Al igual que otros virus de ARN, el SARS-CoV-2, se adapta a sus nuevos huéspedes humanos, siendo consecuente el desarrollo de mutaciones a lo largo del tiempo, lo que da como resultados variantes que pueden tener características diferentes a las de sus cepas ancestrales. Se han descrito varias variantes de SARS-CoV-2 durante el curso de esta pandemia, entre las cuales la OMS solo considera unas pocas variantes de preocupación, dado su impacto en la salud pública mundial. Según la reciente actualización epidemiológica de la OMS, al 22 de junio de 2021, se han identificado cuatro variantes de preocupación del SARS-CoV-2 desde el comienzo de la pandemia, estas son: Alfa (B.1.1.7): primera variante de preocupación descrita en el Reino Unido (Reino Unido) a finales de diciembre de 2020; Beta (B.1.351): se informó por primera vez en Sudáfrica en diciembre de 2020; Gamma (P.1): se informó por primera vez en Brasil a principios de enero de 2021; Delta (B.1.617.2): se informó por primera vez en India en diciembre de 2020 (15).

A pesar de la velocidad sin precedentes del desarrollo de vacunas contra la prevención de COVID-19 y los sólidos esfuerzos de vacunación masiva a nivel mundial, la aparición de estas nuevas variantes del SARS-CoV-2 amenaza con revertir el progreso significativo logrado hasta ahora para limitar la propagación de esta enfermedad viral (14).

El objetivo de esta monografía es el de hacer una revisión del estado del arte con respecto a la enfermedad causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 con énfasis en los diversos enfoques de tratamiento que han sido planteados, su eficacia y la evidencia científica que soporta o descarta dichos enfoques terapéuticos que se han o se encuentran en desarrollo con el fin de lidiar con esta pandemia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son las diversas opciones de tratamiento que están siendo aplicadas y estudiadas por su potencial para servir como agentes contra el SARS-CoV-2?

JUSTIFICACIÓN

La siguiente revisión tiene como objetivo el presentar una visión general sobre el SARS-CoV-2 de gran interés en la salud pública y referenciar las diversas opciones de tratamiento que están siendo aplicadas y estudiadas por su potencial para servir como agentes contra esta patología. Siendo este un tema de importancia global en la actualidad, con serias implicaciones para la salud pública mundial y las economías locales, del cual falta mucho por entender; es interesante y necesario poder contribuir en la construcción de nuevos conocimientos sobre este tema. Nuestro proyecto pretende brindar información de interés que pueda llegar a tener relevancia en la atención médica a pacientes que adquieran esta enfermedad para así evitar los desenlaces fatídicos que conllevan las complicaciones de este virus y que ponen en riesgo la vida de las personas.

OBJETIVO GENERAL

Identificar las diversas opciones de tratamiento que están siendo aplicadas y estudiadas por su potencial para servir como agentes contra el SARS-CoV-2 mediante la revisión de artículos científicos.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Analizar cómo estas opciones de tratamiento para el COVID-19 actúan en la historia natural de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión literaria de múltiples artículos, utilizando los más referenciados en bases de datos indexadas incluyendo PubMed, ScienceDirect, Springerlink, Access medicine y Google Scholar, para acceder a revistas científicas, artículos de revisión, reportes de casos, monografías, serie de casos, guías de manejo y tratamiento y artículos de revisiones sistemáticas.

Como criterio de inclusión se tomó a todo artículo publicado en base de datos indexadas relacionados aspectos fisiopatológicos de abordaje y manejo del covid-19 o qué en su defecto brinden información qué colabore en la explicación de los mecanismos biológicos subyacentes a dichos tópicos. Se incluyeron artículos de lengua inglesa y castellana, utilizando los términos clave: COVID-19, tratamiento del COVID 19, Sarv-cov2, pronostico, pacientes, coronavirus y cuadro clínico del COVID19.

Para los criterios de exclusión, se descartaron artículos publicados qué propongan abordajes de manejo para covid-19 de los que posteriormente se hayan retractado formalmente o que no aporten información pertinente para esta revisión de literatura.

EPIDEMIOLOGÍA DEL COVID-19

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la aparición de enfermedades virales representa un grave riesgo para la salud pública. En las últimas dos décadas, varias epidemias causadas por virus como el SARS-CoV de 2002 a 2003, la influenza H1N1 en 2009, el MERS-CoV en 2012 se han descrito que han tenido un impacto significativo en la salud mundial. Desde que fue declarado una pandemia mundial por la OMS, el SARS-CoV-2, el virus responsable de COVID-19 se ha extendido a 223 países con más de 178 millones de casos confirmados y más de 3.8 millones de muertes reportadas en todo el mundo. Estados Unidos experimentó el mayor número de infecciones por SARS-CoV-2 y muertes relacionadas con COVID-19, seguidos de Brasil e India. De hecho, en dicho contexto, COVID-19 fue la tercera causa principal de muerte en los EE. UU. en 2020 después de las enfermedades cardíacas y el cáncer, con aproximadamente 375,000 muertes reportadas (16). Al 22 de junio de 2021, la variante Alpha (B.1.1.7) se ha extendido a 170 países, la variante Beta (B.1.351) se ha informado en 119 países, la variante Gamma (P.1) se ha detectado en 71 países y la variante Delta (B.1.617.2) se ha extendido a 85 países de todo el mundo según la actualización epidemiológica semanal de la OMS. La estimación actual de la OMS de la tasa mundial de letalidad por COVID-19 es del 2,2%. Sin embargo, la tasa de letalidad se ve afectada por factores que incluyen la edad, las condiciones preexistentes subyacentes y la gravedad de la enfermedad y varía significativamente entre países (14).

Edad, diferencias de género e impacto de las comorbilidades médicas en COVID-19

Los individuos de todas las edades están en riesgo de contraer la infección y de padecer una enfermedad severa. Sin embargo, los pacientes con edades superiores a 60 años y los pacientes con condiciones médicas subyacentes (tales como obesidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo, cáncer, usuarios de trasplante de órgano sólido o de tejido celular hematopoyético) tienen un mayor riesgo de desarrollar una infección grave por COVID-19. El porcentaje de pacientes con COVID-19 que requirieron hospitalización fue seis veces mayor en aquellos con afecciones médicas preexistentes que en aquellos sin afecciones médicas (45,4% frente a 7,6%) según un análisis de Stokes et al. de casos confirmados notificados al CDC durante el 22 de enero al 30 de mayo de

2020. En particular, el estudio también informó que el porcentaje de pacientes que sucumbieron a esta enfermedad fue 12 veces mayor en aquellos con condiciones médicas preexistentes que en aquellos sin condiciones médicas (19.5% frente al 1,6%) (17). Los datos con respecto a las diferencias de género en COVID-19 sugieren que los pacientes masculinos tienen riesgo de desarrollar una enfermedad grave y una mayor mortalidad debido a COVID-19 en comparación con las pacientes femeninas (18) (19). Los resultados de un estudio de cohorte retrospectivo del 1 de marzo al 21 de noviembre de 2020, que evaluó la tasa de mortalidad en 209 hospitales de cuidados agudos de EE. UU. Que incluyeron 42604 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, informaron una tasa de mortalidad más alta en pacientes masculinos (12,5%). en comparación con pacientes femeninos (9,6%) (20).

Disparidades étnicas y raciales en COVID-19

La gravedad de la infección y la mortalidad relacionadas con COVID-19 también varían entre los diferentes grupos étnicos. [30] Se informó que los grupos minoritarios raciales y étnicos tienen un porcentaje más alto de hospitalizaciones relacionadas con COVID-19 que los pacientes blancos según un análisis reciente del CDC de hospitalizaciones de una gran base de datos administrativa que incluía aproximadamente 300,000 pacientes con COVID-19 hospitalizados desde marzo de 2020 hasta diciembre de 2020. Este alto porcentaje de hospitalizaciones relacionadas con COVID-19 entre grupos raciales y étnicos fue impulsado por un mayor riesgo de exposición al SARS-CoV-2 y un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad grave por COVID-19 (21). Los resultados de un metanálisis de 50 estudios de investigadores de EE. UU. y el Reino Unido señaló que las personas de grupos minoritarios étnicos afroamericanos, hispanos y asiáticos tienen un mayor riesgo de contraer y morir a causa de la infección por COVID-19 (22). Las tasas de muerte relacionadas con COVID-19 fueron más altas entre las personas hispanas (16), Otro análisis realizado el CDC que evaluó el riesgo de COVID-19 entre adultos de minorías sexuales informó que las comorbilidades médicas subyacentes que aumentan el riesgo de desarrollar COVID-19 grave eran más prevalentes en individuos de minorías sexuales que en individuos heterosexuales, tanto dentro de la población general como dentro de grupos étnicos específicos (23).

FISIOPATOLOGÍA

La descripción general de la estructura viral y el genoma del coronavirus (CoV) es esencial para abordar la patogénesis del SARS-CoV-2. Como se describió anteriormente, los CoV son virus de ARN de cadena positiva con envoltura con una nucleocápside, y la estructura genómica está organizada en un ARNss + de aproximadamente 30 kb de longitud y con una estructura de 5'-cap y una cola de 3'-poli-A es el más grande entre los virus de ARN. Tras la entrada en el hospedador, se inicia la replicación del ARN viral con la síntesis de la poliproteína 1a / 1ab (pp1a / pp1ab). La transcripción se produce a través del complejo de replicación-transcripción (RCT) organizado en vesículas de doble membrana y mediante la síntesis de secuencias de ARN subgenómico (sgRNA) (3). Por el contrario, la terminación de la transcripción ocurre en las secuencias reguladoras de la transcripción, ubicadas entre los llamados marcos de lectura abiertos (ORF) que funcionan como plantillas para la producción de ARNm subgenómicos. En un genoma de CoV atípico, pueden estar presentes al menos seis ORF. Entre estos, un cambio de marco entre ORF1a y ORF1b guía la producción de polipéptidos pp1a y pp1ab que son procesados por proteasa similar a quimotripsina codificada viralmente (3CLpro) o proteasa principal (Mpro), así como una o dos proteasas similares a papaína para producir 16 con proteínas no estructurales de funciones de modificación y síntesis de ARN conocidas o previstas (NSP 1-16). Además de ORF1a y ORF1b, otros ORF codifican proteínas estructurales, incluidas proteínas de espiga, membrana, envoltura y nucleocápside y cadenas proteicas accesorias (24). Diferentes CoV poseen proteínas estructurales y accesorias únicas traducidas por sgRNA dedicados. La patogenia de CoV y SARS-CoV-2 está relacionada con la función de los NSP y las proteínas estructurales. Por ejemplo, los investigadores han descrito el papel de los NSP en el bloqueo de la respuesta inmune innata del huésped (25). Entre las funciones de las proteínas estructurales, la envoltura tiene un papel crucial en la patogenicidad del virus, ya que promueve el ensamblaje y la liberación del virus. Entre los elementos estructurales de los CoV, se encuentran las glicoproteínas de pico compuestas por dos subunidades (S1 y S2). Los homotrímeros de las proteínas S componen los picos en la superficie viral, guiando el enlace a los receptores del huésped (26).

Patogenia del SARS-CoV-2

Estructural y filogenéticamente, el SARS-CoV-2 es similar al SARS-CoV y MERS-CoV y se compone de cuatro proteínas estructurales principales: pico (S), glicoproteína de la envoltura (E), nucleocápside (N), proteína de membrana (M), junto con 16 proteínas no estructurales y 5-8 proteínas accesorias (27). La glicoproteína de pico de superficie (proteína S), que se asemeja a una corona, está ubicada en la superficie externa del virión y se divide en una subunidad S1 amino (N) -terminal, que facilita la incorporación del virus en la célula huésped y un carboxilo. La subunidad (C) -terminal S2 que contiene un péptido de fusión, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático es responsable de la fusión de la membrana entre el virus y la célula (28) (27). La subunidad S1 se divide además en un dominio de unión al receptor (RBD) y un dominio N-terminal (NTD), que facilita la entrada viral en la célula huésped y sirve como un objetivo potencial para la neutralización en respuesta a antisueros o vacunas (26). El RBD es un dominio peptídico fundamental en la patogénesis de la infección, ya que representa un sitio de unión para los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) humana. La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), como se planteó previamente, no aumenta el riesgo de hospitalización por COVID-19 y enfermedad grave (29).

El SARS-CoV-2 obtiene la entrada en las células de los huéspedes alla proteína S (S1) a los receptores ACE2 abundantemente en el epitelio respiratorio, como las células epiteliales alveolares de tipo II. Además del epitelio respiratorio, los receptores ACE2 también se expresan en otros órganos como la parte superior del esófago, los enterocitos del íleon, las células del miocardio, las células tubulares proximales del riñón y las células uroteliales de la vejiga (30). El proceso de unión viral es seguido por el cebado de la subunidad S2 de la proteína de pico por la serina proteasa 2 transmembrana del hospedador (TMPRSS2) que facilita la entrada celular y la subsecuente replicación viral con el ensamblaje de viriones (31).

Patogenia de la neumonía inducida por el SARS-CoV-2

La patogenia de la neumonía inducida por SARS-CoV-2 se explica mejor en dos etapas, una fase temprana y una tardía. La fase temprana se caracteriza por la replicación viral que resulta en daño

tisular directo mediado por virus, que es seguida por una fase tardía cuando las células huésped infectadas desencadenan una respuesta inmune con el reclutamiento de linfocitos T, monocitos y reclutamiento de neutrófilos que liberan citocinas como factor de necrosis tumoral α (TNF α), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6),), IL-1β, IL-8 , IL-12 e interferón (IFN) -γ. En el COVID-19 severo, la sobreactivación del sistema inmunológico da como resultado una 'tormenta de citocinas' caracterizada por la liberación de altos niveles de citocinas, especialmente IL-6 y TNF-α, en la circulación, lo que provoca una respuesta inflamatoria local y sistémica (32) (33). El aumento de la permeabilidad vascular y el desarrollo posterior de edema pulmonar en pacientes con COVID-19 grave se explican por múltiples mecanismos, que incluyen a) endotelitis como resultado de una lesión viral directa e inflamación perivascular que conduce a depósitos microvasculares y de microtrombos b) desregulación del RAAS debido al aumento de la unión del virus a los receptores ACE2 yc) activación de la vía calicreína-bradicinina, cuya activación aumenta la permeabilidad vascular, d) aumento de la contracción de las células epiteliales que causa inflamación de las células y alteración de las uniones intercelulares (34) (35) (36). Además de IL-6 y TNF-α, la unión del SARS-CoV-2 al receptor de tipo Toll (TLR) induce la liberación de pro-IL-1β, que se escinde en la IL-1β madura activa que media la inflamación pulmonar hasta fibrosis (37).

Efecto del SARS-CoV-2 en los sistemas extrapulmonares

A pesar de que el sistema respiratorio es el blanco principal del SARS-CoV-2, este también puede afectar otros sistemas de órganos importantes como el tracto gastrointestinal (GI), el sistema hepatobiliar, cardiovascular, renal y nervioso central. La disfunción orgánica inducida por el SARS-CoV-2, en general, se explica posiblemente por uno o una combinación de los mecanismos propuestos, como la toxicidad viral directa, la lesión isquémica causada por vasculitis, trombosis o trombo-inflamación, desregulación inmunitaria y desregulación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (38).

Manifestaciones renales

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave tienen riesgo de desarrollar lesión renal, que se manifiesta más comúnmente como injuria renal aguda (IRA), que probablemente sea multifactorial en el contexto de hipervolemia, lesión por fármacos, lesión vascular, y posiblemente citotoxicidad directa del propio virus. La IRA es la manifestación extrapulmonar más frecuente de COVID-19 y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad (39). Un gran estudio de cohorte multicéntrico de pacientes hospitalizados con COVID-19 que involucró a 5.449 pacientes ingresados con COVID-19 informó que 1993 (36,6%) pacientes desarrollaron IRA durante su hospitalización, de los cuales el 14,3% de los pacientes requirieron terapia de reemplazo renal (TRR) (40) Otras manifestaciones clínicas y de laboratorio incluyen proteinuria, hematuria, anomalías electrolíticas como hiperpotasemia, hiponatremia, alteración del equilibrio ácido-base como acidosis metabólica (41) (38) (19).

Manifestaciones cardiacas

La lesión miocárdica que se manifiesta como isquemia / infarto de miocardio (IM) y miocarditis son manifestaciones cardíacas bien reconocidas en pacientes con COVID-19. Otras manifestaciones cardíacas comunes incluyen ACS, arritmias, miocardiopatía y shock cardiogénico. Un análisis de un estudio retrospectivo de un solo centro de 187 pacientes con COVID-19 confirmado informó que el 27,8% de los pacientes presentaban una lesión miocárdica indicada por niveles elevados de troponina. El estudio también señaló que los pacientes con niveles elevados de troponina tenían arritmias malignas más frecuentes y una alta tasa de ventilación mecánica que los pacientes con niveles normales de troponina (41). Un estudio de metanálisis de 198 estudios publicados que incluyeron a 159, 698 pacientes con COVID-19 informó que la lesión miocárdica aguda y la alta carga de enfermedad cardiovascular preexistente se asociaron significativamente con una mayor mortalidad e ingreso en la UCI (42).

Manifestaciones hematológicas

La linfopenia es una anomalía de laboratorio común en la gran mayoría de los pacientes con COVID-19. Otras anomalías de laboratorio incluyen trombocitopenia, leucopenia, niveles elevados de VSG, proteína C reactiva (PCR) lactato deshidrogenasa (LDH) y leucocitosis. El

COVID-19 también se asocia con un estado hipercoagulable, evidenciado por la alta prevalencia de eventos venosos y tromboembólicos como embolismo pulmonar, tromboembolismo pulmonar, IM, ictus isquémicos y trombosis arteriales que también ocurrieron en pacientes a pesar de mantenerse en profilaxis o incluso anticoagulación sistémica terapéutica. En particular, COVID-19 se asocia con niveles marcadamente elevados de dímero D, fibrinógeno, tiempo de protrombina (TP) prolongado y tiempo de tromboplastina parcial (aPTT) en pacientes con riesgo de desarrollar trombosis arterial y venosa (38) (41).

Manifestaciones gastrointestinales

Los síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas y / o vómitos, anorexia y dolor abdominal se observan en hasta 1 de cada 5 pacientes con infección por COVID-19 según los resultados de un estudio de metaanálisis de Tariq et al. que analizó 78 estudios que involucraron a 12, 797 pacientes. La prevalencia del grupo ponderado de diarrea fue del 12,4% (IC del 95%, 8,2% al 17,1%), náuseas y / o vómitos fue del 9% (IC del 95%, 5,5% al 12,9%), la pérdida de apetito fue del 22,3% (95% IC, 11,2% a 34,6%) y el dolor abdominal fue del 6,2% (IC del 95%, 2,6% a 10,3%). El estudio también informó que la tasa de mortalidad entre los pacientes con síntomas gastrointestinales fue similar a la tasa de mortalidad general (43).

Manifestaciones hepatobiliares

La elevación de las pruebas de función hepática que se manifiesta como un aumento agudo de aspartato transaminasa (AST) y alanina transaminasa (ALT) se observa con frecuencia en 14% a 53% de los pacientes con infección por COVID-19 (41).

Manifestaciones endocrinológicas

Los pacientes con trastornos endocrinológicos subyacentes, como diabetes mellitus, que contraen este virus tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave. Se han observado manifestaciones clínicas como niveles anormales de glucosa en sangre, cetosis euglucémica y cetoacidosis diabética en pacientes hospitalizados con COVID-19 (41).

Manifestaciones neurológicas

Además de la anosmia y la ageusia, otros hallazgos neurológicos incluyen dolor de cabeza, accidente cerebrovascular, deterioro de la conciencia, trastorno convulsivo y encefalopatía metabólica tóxica. Cinco pacientes con COVID-19 desarrollaron el síndrome de Guillain-Barré (GBS) según un informe de una serie de casos del norte de Italia (44).

Manifestaciones cutáneas

Las lesiones acrales que se asemejan a pseudo sabañones (40,4%) fueron las manifestaciones cutáneas más comunes observadas en pacientes con COVID-19 según los resultados de un estudio de metanálisis que incluyó 34 estudios publicados que describían a 996 pacientes con COVID-19. Otras manifestaciones cutáneas describieron exantema eritematoso maculopapular (21,3%), exantema vesicular (13%) y exantema urticariforme (10,9%). En particular, la aparición de un tipo específico de erupción parecía depender de la edad del paciente. Otras erupciones poco frecuentes descritas fueron erupciones vasculares (4%) similares a livedo o púrpura, especialmente en pacientes de edad avanzada, y erupciones similares a eritema multiforme (3,7%), principalmente en niños (45).

TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Inicialmente, al comienzo de la pandemia, la comprensión de COVID-19 y su manejo terapéutico era limitada, creando una urgencia para mitigar esta nueva enfermedad viral con terapias experimentales y reutilización de fármacos. Desde entonces, debido a los intensos esfuerzos de los investigadores clínicos a nivel mundial, se ha logrado un progreso significativo, lo que ha llevado a una mejor comprensión no solo de COVID-19 y su manejo, sino que también ha resultado en el desarrollo de nuevas terapias y el desarrollo de vacunas a nivel mundial con una velocidad sin precedentes (14).

Cuestiones generales de manejo

Tratamiento empírico de los cuadros gripales durante la temporada de influenza

Las características clínicas de la influenza estacional y COVID-19 se superponen y solo pueden distinguirse de manera confiable mediante pruebas microbiológicas. Además, es posible la co-infección con ambos, por lo que el diagnóstico de COVID-19 no descarta la posibilidad de influenza. El Panel de Pautas de Tratamiento de COVID-19 de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH), recomienda la terapia empírica para la influenza para pacientes hospitalizados con COVID-19 sospechoso o documentado en lugares donde circula el virus de la influenza (46). La terapia antiviral para la influenza debe suspenderse si las pruebas moleculares para la influenza son negativas en las muestras del tracto respiratorio superior en pacientes no intubados y en las muestras del tracto respiratorio superior e inferior en pacientes intubados (47).

Tratamiento empírico para la neumonía bacteriana en pacientes seleccionados

Para los pacientes con COVID-19 documentado, no se recomienda de forma rutinaria terapia empírica para la neumonía bacteriana. Los datos son limitados, pero la sobreinfección bacteriana no parece ser una característica destacada de COVID-19 (47).

Sin embargo, dado que las características clínicas de COVID-19 pueden ser difíciles de distinguir de la neumonía bacteriana, el tratamiento empírico para la neumonía extrahospitalaria es razonable cuando el diagnóstico es incierto. El tratamiento empírico para la neumonía bacteriana también puede ser razonable en pacientes con COVID-19 documentado si existe sospecha clínica de ello (Fiebre nueva después de defervescencia con nueva consolidación en las imágenes del tórax). Si se inicia la antibioticoterapia empírica, se debe intentar hacer un diagnóstico microbiano (Mediante tinción y cultivo de Gram de esputo, análisis de antígenos urinarios, etc) y reevaluar la necesidad de continuar la antibioticoterapia a diario. En tales situaciones, una procalcitonina baja puede ser útil para sugerir en contra una neumonía bacteriana; Sin embargo, se ha descrito un aumento de la procalcitonina en COVID-19, particularmente al final del curso de la enfermedad, y no necesariamente indica una infección bacteriana (48) (49) (50) (51).

Prevención y evaluación del trombo-embolismo venoso

Se recomienda la profilaxis farmacológica del tromboembolismo venoso para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, de acuerdo con las recomendaciones de varias sociedades de expertos (52), Varios estudios sugieren una alta tasa de complicaciones tromboembólicas entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, particularmente aquellos que están críticamente enfermos (47).

Uso de AINEs

Al igual que con el enfoque general para la reducción de la fiebre en adultos, se recomienda acetaminofén como el agente antipirético preferido en pacientes con COVID-19 y, en caso de necesidad de uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), se recomienda el uso de la dosis efectiva más baja para minimizar los efectos adversos comunes. No se recomienda la suspensión de los AINEs en pacientes que los toman de forma crónica por otras afecciones, a menos que existan otras razones para suspenderlos (Lesión renal, hemorragia gastrointestinal, etc.) (47).

Las preocupaciones iniciales acerca de los posibles efectos negativos de los AINE en pacientes con COVID-19 (53) no han sido respaldadas por la mayoría de los datos observacionales, que no han logrado identificar peores resultados en COVID-19 con el uso de AINE en comparación con el paracetamol o sin el uso de antipiréticos (54) (55) (56) (57) (58). Por ejemplo, en un estudio de pacientes que fueron hospitalizados por COVID-19 en el Reino Unido, las tasas de mortalidad hospitalaria, ventilación invasiva y requerimiento de oxígeno no fueron diferentes entre los 4205 pacientes que habían usado AINE sistémicos las dos semanas anteriores. a la hospitalización en comparación con los controles emparejados por puntuación de propensión (58).

Evitar los medicamentos nebulizados

Los medicamentos inhalados deben administrarse con un inhalador de dosis medida, siempre que sea posible, en lugar de a través de un nebulizador, para evitar el riesgo de aerosolización del SARS-CoV-2 a través de la nebulización (47).

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN EL MANEJO DE ADULTOS CON COVID-19

Actualmente, hay una variedad de opciones terapéuticas disponibles que incluyen medicamentos antivirales (p. Ej., Remdesivir), anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 (p. Ej., Bamlanivimab / etesevimab, casirivimab / imdevimab), medicamentos antiinflamatorios (p. Ej., Dexametasona), Los agentes inmunomoduladores (p. ej., baricitinib, tocilizumab) están disponibles bajo la autorización de uso de emergencia (EUA) emitida por la FDA o están siendo evaluados en el manejo de COVID-19 (38).

La utilidad clínica de estos tratamientos es específica y se basa en la gravedad de la enfermedad o en determinados factores de riesgo. El curso clínico de la enfermedad COVID-19 ocurre en 2 fases, una fase temprana cuando la replicación del SARS-CoV-2 es mayor antes o poco después del inicio de los síntomas. Es probable que los medicamentos antivirales y los tratamientos basados en anticuerpos sean más efectivos durante esta etapa de la replicación viral. La última fase de la enfermedad es impulsada por un estado hiperinflamatorio inducido por la liberación de citocinas y la activación del sistema de coagulación que causa un estado protrombótico. Los medicamentos antiinflamatorios como los corticosteroides, las terapias inmunomoduladoras o una combinación de estas terapias pueden ayudar a combatir este estado hiperinflamatorio que las terapias antivirales (59).

Terapias antivirales

Remdesivir

Es un agente antivírico de amplio espectro que previamente demostró actividad antiviral contra el SARS-CoV-2 in vitro (60). Según los resultados de tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados que mostraron que el remdesivir fue superior al placebo para acortar el tiempo de recuperación en adultos que fueron hospitalizados con COVID-19 de leve a grave, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) aprobó el remdesivir para uso clínico en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 12 años y que pesen al menos 40 kilogramos o más) en pacientes hospitalizados con COVID-19 (61) (62) (63). Sin embargo, los resultados del

ensayo SOLIDARITY de la OMS realizado en 405 hospitales de 40 países que incluyeron a 11,330 pacientes hospitalizados con COVID-19 que fueron aleatorizados para recibir remdesivir (2750) o ningún fármaco (4088) encontraron que el remdesivir tenía poco o ningún efecto sobre la mortalidad general, inicio de la ventilación mecánica y duración de la estancia hospitalaria (64). No hay datos disponibles sobre la eficacia de remdesivir contra las nuevas variantes del SARS-CoV-2; sin embargo, la resistencia adquirida contra virus mutantes es una preocupación potencial y debe ser monitoreada (14).

Hidroxicloroquina y cloroquina

se propusieron como tratamientos antivirales para COVID-19 inicialmente durante la pandemia. Sin embargo, los datos de los ensayos controlados aleatorios que evaluaron el uso de hidroxicloroquina con o sin azitromicina en pacientes hospitalizados no mejoraron el estado clínico ni la mortalidad general en comparación con el placebo (64) (65). Los datos de los ensayos controlados aleatorios de hidroxicloroquina utilizada como profilaxis posterior a la exposición no previnieron la infección por SARS-CoV-2 ni la enfermedad sintomática por COVID-19 (66) (67).

Lopinavir-ritonavir

Es una terapia combinada aprobada por la FDA para el tratamiento del VIH y se propuso como terapia antiviral contra COVID-19 durante el inicio temprano de la pandemia. Se observaron datos de un ensayo de control aleatorio que informó que no se observaron beneficios con el tratamiento con lopinavir-ritonavir en comparación con la atención estándar en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave (68). Actualmente, lopinavir / ritonavir no está indicado para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados y no hospitalizados (14).

Ivermectina

Es un fármaco antiparasitario aprobado por la FDA que se utilizó en todo el mundo en el tratamiento de COVID-19 según un estudio in vitro que mostró inhibición de la replicación del SARS-CoV-2 (69). Un ensayo de control aleatorizado, doble ciego y de un solo centro que incluyó a 476 pacientes adultos con enfermedad leve por COVID-19 se asignó al azar para recibir ivermectina 300 mcg / kg de peso corporal durante cinco días o placebo no logró una mejoría

significativa o resolución de los síntomas (70). Actualmente, la ivermectina no está indicada para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados y no hospitalizados (14).

Productos de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2

Las personas que se recuperan de COVID-19 desarrollan anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2, y la duración de esta inmunidad no está clara. Sin embargo, su papel como agentes terapéuticos en el manejo de COVID-19 se está investigando ampliamente en los ensayos clínicos en curso.

REGN-COV2 (casirivimab e imdevimab), bamlanivimab / etesevimab y sotrovimab fueron aprobados para uso clínico por la FDA bajo tres EUA separados emitidos en noviembre de 2020, febrero de 2021 y mayo de 2021, respectivamente, que permitían el uso de estos medicamentos solo en Pacientes no hospitalizados (≥12 años y peso ≥40 kg) con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio y COVID-19 leve a moderado que tienen un alto riesgo de progresar a una enfermedad grave y / u hospitalización (14).

Plasma de convalecencia

La terapia se evaluó durante las epidemias del SARS, MERS y Ébola; sin embargo, carecía de ensayos controlados aleatorios que respaldaran su eficacia real. La FDA aprobó la terapia con plasma de convalecencia bajo una EUA para pacientes con COVID-19 grave y potencialmente mortal (71) (72). Aunque parecía prometedor, los datos de múltiples estudios que evaluaron el uso de plasma convaleciente en COVID-19 potencialmente mortal han generado resultados mixtos. Un estudio retrospectivo basado en un registro nacional de EE. UU. Informó que entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, sin ventilación mecánica, hubo un menor riesgo de muerte en los pacientes que recibieron una transfusión de plasma convaleciente con mayor nivel de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 que los pacientes que recibieron una transfusión de plasma convaleciente con niveles bajos de anticuerpos. Los datos de tres ensayos controlados aleatorizados pequeños no mostraron diferencias significativas en la mejoría clínica o la mortalidad general en pacientes tratados con plasma convaleciente en comparación con la terapia estándar (73) (74) (75). Un análisis in vitro de plasma de convalecencia obtenido de individuos

previamente infectados con las cepas ancestrales del SARS-CoV-2 demostró una neutralización significativamente reducida contra la variante B.1.351 / 501Y.V2 del SARS-CoV-2 (76). Otro estudio in vitro informó que la variante B.1.351 exhibió marcadamente más resistencia a la neutralización por plasma convaleciente obtenido de individuos previamente infectados con las cepas ancestrales SARS-CoV-2 en comparación con la variante B.1.1.7, que no fue más resistente a la neutralización (77).

REGN-COV2 (Casirivimab e Imdevimab)

REGN-COV2 es un cóctel de anticuerpos que contiene dos anticuerpos IgG1 no competidores (casirivimab e imdevimab) que se dirigen al dominio de unión al receptor (RBD) en la proteína S del SARS-CoV-2 que ha demostrado disminuir la carga viral in vivo, previniendo las secuelas patológicas inducidas por virus cuando se administra profilácticamente o terapéuticamente en primates no humanos (78). Resultados de un análisis intermedio de 275 pacientes de un ensayo doble ciego en curso en el que participaron pacientes no hospitalizados con COVID-19 que fueron aleatorizados para recibir placebo, 2,4 g de REGN-COV2 (casirivimab 1200 mg e imdevimab 1200 mg) u 8 g de REGN -COV2 COV2 (casirivimab 2,400 mg e imdevimab 2,400 mg) informó que el cóctel de anticuerpos REGN-COV2 redujo la carga viral en comparación con el placebo. Este análisis intermedio también estableció el perfil de seguridad de este cóctel de anticuerpos, similar al del grupo placebo (79). Los datos preliminares de un ensayo de fase 3 de REGN-COV (casirivimab / imdevimab) revelaron una reducción del 70% en la hospitalización o muerte en pacientes no hospitalizados con COVID-19. Se dispone de datos in vitro sobre el efecto de REGN-COV2 en las dos nuevas variantes preocupantes del SARS-CoV-2 (variantes B.1.1.7; B.1.351) que revelan actividad retenida (14).

Bamlanivimab y Etesevimab (LY-CoV555 o LY3819253 y LY-CoV016 o LY3832479)

Son potentes anticuerpos monoclonales neutralizantes anti-S. El bamlanivimab es un anticuerpo monoclonal neutralizante derivado del plasma de convalecencia obtenido de un paciente con COVID-19. Al igual que REGN-COV2, también se dirige al RBD de la proteína de S de SARS-CoV-2 y se ha demostrado que neutraliza el SARS-CoV-2 y reduce la replicación viral en primates no humanos (63). Los experimentos in vitro revelaron que etesevimab se une a un epítopo diferente al bamlanivimab y neutraliza variantes resistentes con mutaciones en el epítopo unido por

bamlanivimab. En la fase 2 del ensayo BLAZE-1, bamlanivimab / etesevimab se asoció con una reducción significativa de la carga viral del SARS-CoV-2 en comparación con el placebo (80). Los datos de la parte de la Fase 3 de BLAZE-1 están pendientes de publicación, pero la información preliminar indica que la terapia redujo el riesgo de hospitalización y muerte en un 87%. Se dispone de datos in vitro sobre el efecto de bamlanivimab / etesevimab en las nuevas variantes preocupantes del SARS-CoV-2 (B.1.1.7; B.1.351) que revelan actividad retenida (81).

Sotrovimab (VIR-7831)

Es un potente anticuerpo monoclonal neutralizante anti-S que demostró actividad in vitro contra los cuatro COV Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P1) y Delta (B.1.617.2). Los resultados de un análisis intermedio planificado previamente (aún no revisado por pares) del ensayo COMET-ICE de fase 3, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, realizado por Gupta et. Al, que evaluó la eficacia clínica y la seguridad de sotrovimab, demostraron que una dosis de sotrovimab (500 mg) redujo el riesgo de hospitalización o muerte en un 85% en pacientes no hospitalizados de alto riesgo con COVID-19 leve a moderado en comparación con placebo (14).

Agentes inmunomoduladores

Corticoesteroides

El COVID-19 severo se asocia con una lesión pulmonar relacionada con la inflamación impulsada por la liberación de citocinas caracterizadas por una elevación de los marcadores inflamatorios. Durante el curso temprano de la pandemia, la eficacia de los glucocorticoides en pacientes con COVID-19 no se describió bien. El ensayo Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy (RECOVERY), que incluyó pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 clínicamente sospechoso o confirmado por laboratorio que fueron asignados al azar para recibir dexametasona (n = 2104) o atención habitual (n = 4321), mostró que el uso de dexametasona resultó en una menor mortalidad a los 28 días en pacientes que estaban en ventilación mecánica invasiva o soporte de oxígeno, pero no en pacientes que no recibían ningún soporte respiratorio (82), Según los resultados de este ensayo histórico, la dexametasona se considera actualmente el estándar de atención, ya sea sola o en combinación con remdesivir según la gravedad de la enfermedad en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario o ventilación mecánica no invasiva o invasiva (14).

Interferón-β-1a (IFN- β-1a)

Los interferones son citocinas que son esenciales para generar una respuesta inmune a una infección viral, y el SARS-CoV-2 suprime su liberación in vitro (83). Sin embargo, la experiencia previa con IFN-β-1a en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) no ha evidenciado beneficio (84). Los resultados de un pequeño ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo mostraron que el uso de IFN-β-1a inhalado tenía mayores probabilidades de mejoría clínica y recuperación en comparación con el placebo (85). Otro pequeño ensayo clínico aleatorizado mostró que la respuesta clínica con IFN-β-1a inhalado no fue significativamente diferente de la del grupo de control. Los autores informaron que cuando se usó de forma temprana, este agente resultó en una estadía hospitalaria más corta y disminuyó la tasa de mortalidad a los 28 días. Sin embargo, se excluyeron cuatro pacientes que murieron en el grupo de tratamiento antes de completar la terapia, lo que dificulta la interpretación de estos resultados (86). Actualmente, no hay datos disponibles sobre la eficacia del interferón β-1a en los cuatro COV del SARS-CoV-2 Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P1) y Delta (B. 1.617.2). Dada la cantidad insuficiente y pequeña de datos sobre el uso de este agente y el potencial relativo de toxicidad, no se recomienda esta terapia para tratar la infección por COVID-19 (14).

Antagonistas de interleucina (IL) -1

Anakinra es un antagonista del receptor de interleucina-1 que está aprobado por la FDA para tratar la artritis reumatoide. Su uso en el COVID-19 grave se evaluó en un pequeño ensayo de estudio de casos y controles basado en el fundamento de que el COVID-19 grave es impulsado por la producción de citocinas, incluida la interleucina (I.L.) - 1β. Este ensayo reveló que de los 52 pacientes que recibieron anakinra y 44 pacientes que recibieron atención estándar, anakinra redujo la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave (87). No hay datos disponibles sobre la eficacia de los antagonistas del receptor de interleucina-1 en las tres nuevas variantes del SARS-CoV-2 (B.1.1.7; B.1.351 y P.1). Dados los datos insuficientes sobre este tratamiento basado solo en series de casos, actualmente no se recomienda para tratar la infección por COVID-19 (14).

Anticuerpos monoclonales anti-receptor de IL-6

La interleucina-6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria que se considera el factor clave del estado hiperinflamatorio asociado con COVID-19. Dirigirse a esta citocina con un inhibidor del receptor de IL-6 podría ralentizar el proceso de inflamación según los informes de casos que mostraron resultados favorables en pacientes con COVID-19 grave (37) (88) (89). La FDA aprobó tres tipos diferentes de inhibidores del receptor de IL-6 para diversas afecciones reumatológicas (Tocilizumab, Sarilumab) y un trastorno poco común llamado síndrome de Castleman (Siltuximab) (14).

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal anti-receptor alfa del receptor de interleucina-6 que ha sido indicado para diversas enfermedades reumatológicas. Los datos sobre el uso de este agente son mixtos. Un ensayo de control aleatorizado en el que participaron 438 pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 grave, de los cuales 294 fueron aleatorizados para recibir tocilizumab y 144 para placebo, mostró que tocilizumab no se tradujo en una mejora significativa en el estado clínico ni redujo la mortalidad a 28 días en comparación con placebo (90). Los resultados de otro ensayo aleatorizado, doble ciego controlado por placebo que incluyó pacientes con COVID-19 grave confirmado que incluyó a 243 pacientes aleatorizados para recibir tocilizumab o placebo mostraron que el uso de tocilizumab no fue efectivo para prevenir la intubación o la tasa de muerte (91). Los ensayos REMAP-CAP y RECOVERY, dos grandes ensayos controlados aleatorios, mostraron en resultados pre-eliminares un beneficio en la mortalidad en pacientes que presentaban una descompensación respiratoria rápida (92).

Sarilumab y Siltuximab

Son antagonistas del receptor de IL-6 que potencialmente pueden tener un efecto similar sobre el estado hiperinflamatorio asociado con COVID-19 como tocilizumab. Actualmente, no se conocen ensayos clínicos publicados que respalden el uso de siltuximab en el COVID-19 grave. Por el contrario, un ensayo de fase 3 multicéntrico de casos y controles, uso de placebo, doble ciego, aleatorizado de 60 días que evaluó la eficacia clínica, la mortalidad y la seguridad de sarilumab en

431 pacientes no mostró ninguna mejora significativa en el estado clínico o la tasa de mortalidad (93).

Inhibidores de la quinasa Janus (JAK)

Baricitinib

Es un inhibidor selectivo oral de la quinasa Janus (JAK) 1 y JAK 2 actualmente indicado para pacientes con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave. El baricitinib se consideró un tratamiento potencial para COVID-19 debido a su efecto inhibidor sobre la endocitosis del SARS-CoV-2 in vitro y sobre la vía de señalización intracelular de las citocinas que causan el estado hiperinflamatorio de aparición tardía que da como resultado una enfermedad grave (94) (95). Este doble efecto inhibidor lo convierte en un fármaco terapéutico prometedor contra todas las etapas del COVID-19. Un estudio observacional, retrospectivo multicéntrico de 113 pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 que recibieron baricitinib combinado con lopinavir / ritonavir (grupo de baricitinib, n = 113) o hidroxicloroquina y lopinavir / ritonavir (grupo de control, n = 78) informó una mejoría significativa en síntomas y tasa de mortalidad a las 2 semanas en el grupo de baricitinib en comparación con el grupo de control. Los resultados del ensayo ACTT-2, un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que evalúa baricitinib más remdesivir en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19, informaron que la terapia de combinación de baricitinib más remdesivir fue superior a la terapia de remdesivir sola en no solo reducir tiempo de recuperación, sino también una mejoría clínica acelerada en pacientes hospitalizados con COVID-19, particularmente que estaban recibiendo suplementos de oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva (96). El baricitinib, en combinación con remdesivir, ha sido aprobado para uso clínico en pacientes hospitalizados con COVID-19 bajo una EUA emitida por la FDA. La eficacia de baricitinib solo o en combinación con remdesivir no se ha evaluado en las variantes del SARS-CoV-2, y existen datos limitados sobre el uso de baricitinib con dexametasona (14).

Ruxolitinib

Es otro inhibidor selectivo oral de JAK 1 y 2 que está indicado para trastornos mieloproliferativos, policitemia vera y enfermedad de injerto contra huésped (EICH) resistente a esteroides. Al igual

que el baricitinib, se ha planteado la hipótesis de que tiene un efecto inhibidor sobre la vía de señalización intracelular de las citocinas, lo que lo convierte en un tratamiento potencial contra COVID-19. Los resultados de un pequeño ensayo prospectivo multicéntrico controlado aleatorizado de fase 2 que evaluó la eficacia y seguridad de ruxolitinib no informaron diferencias estadísticas con respecto al estándar de atención. Sin embargo, la mayoría de los pacientes demostraron una TC de tórax significativa. mejora y recuperación más rápida de la linfopenia (97).

Tofacitinib

Es otro inhibidor selectivo oral de JAK 1 y JAK3 que está indicado para la AR de moderada a grave, la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa de moderada a grave. Dado su efecto inhibidor sobre la cascada inflamatoria, se planteó la hipótesis de que su uso podría mejorar la lesión pulmonar mediada por inflamación viral en pacientes con COVID-19 grave. Los resultados de un pequeño ensayo controlado aleatorizado que evaluó la eficacia en el que participaron 289 pacientes que fueron aleatorizados para recibir tofacitinib o placebo mostraron que tofacitinib condujo a un menor riesgo de insuficiencia respiratoria o muerte (14).

Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton

Acalabrutinib, ibrutinib, rilzabrutinib son inhibidores de la tirosina quinasa que regulan la señalización y activación de macrófagos actualmente aprobados por la FDA para algunas neoplasias hematológicas. Se propone que la activación de los macrófagos se produce durante la respuesta inmunitaria hiperinflamatoria que se observa en el COVID-19 grave. Los resultados de un pequeño estudio no autorizado de 19 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que recibieron acalabrutinib destacaron el beneficio clínico potencial de la inhibición de BTK (98).

Indicaciones con respecto a medicaciones crónicas

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensiona (IECA) / Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II)

Los pacientes que reciben IECA o ARA-II deben continuar el tratamiento con estos agentes si no hay otra razón para suspenderlos (p. Ej., Hipotensión, lesión renal aguda). Este enfoque está respaldado por varios paneles de directrices (99) (100) (101) (102). A pesar de la especulación de

que los pacientes con COVID-19 que reciben estos agentes pueden tener un mayor riesgo de resultados adversos, la evidencia acumulada no respalda una asociación entre el uso de inhibidores del sistema renina angiotensina y una enfermedad más grave (47).

Statinas y aspirina

Previamente se ha hecho hincapié en continuar con las estatinas en pacientes hospitalizados con COVID-19 que ya las están tomando. También se indica continuar con la aspirina a menos que haya preocupaciones sobre el riesgo de hemorragia. Una alta proporción de pacientes con COVID-19 grave tiene enfermedad cardiovascular subyacente, diabetes mellitus y otras indicaciones para el uso de estatinas y aspirina. Además, la lesión cardíaca aguda es una complicación informada de COVID-19. Aunque los médicos pueden estar preocupados por la hepatotoxicidad de las estatinas, en particular porque las elevaciones de transaminasas son comunes en COVID-19, la mayoría de la evidencia indica que la lesión hepática por las estatinas es poco común (47).

No se recomienda iniciar estatinas o aspirina en pacientes con COVID-19 que no tienen indicaciones preexistentes para esto. Se requieren más datos para determinar si las estatinas o la aspirina tienen beneficios directos para COVID-19. Estudios retrospectivos han sugerido que el uso de estatinas se asocia con una tasa más baja de ingreso o muerte en la unidad de cuidados intensivos en pacientes con COVID-19 (103) (104) (105) (106). Las estatinas son inhibidores conocidos de la vía MYD88, que producen una inflamación marcada, y se ha informado que estabilizan los niveles de MYD88 en el contexto de estrés externo in vitro y en estudios con animales (107). Se ha observado una desregulación de MYD88 y se ha asociado con malos resultados en las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV, pero esto no se ha descrito con el SARS-CoV-2 (47). De manera similar, los datos de estudios observacionales sugieren que el uso de aspirina al inicio se asocia con una menor mortalidad entre los pacientes con COVID-19 (108).

Agentes inmunomoduladores

El uso de agentes inmunosupresores se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad grave con otros virus respiratorios, y la decisión de suspender la prednisona, los biológicos u otros fármacos inmunosupresores en el contexto de COVID-19 debe determinarse de forma individualizada (47).

Manejo de la oxigenación y ventilación en el COVID-19

Oxigeno-terapia convencional

Los pacientes con COVID-19 con insuficiencia respiratoria asociada deben ser monitoreados de cerca con oximetría de pulso continua. Se debe administrar un suplemento de oxígeno por medio de una cánula nasal o una máscara Venturi para mantener la saturación de oxígeno (SpO2) entre el 92 y el 96% (<88-90% si se trata de EPOC). Si hay una mejoría en la saturación clínica y de oxígeno, se debe continuar con la administración de oxígeno suplementario con reevaluaciones periódicas. Si no hay mejoría clínica o empeoramiento de los síntomas y / o saturación de oxígeno, se recomiendan tratamientos no invasivos como la cánula nasal de alto flujo (HFNC) o la ventilación con presión positiva no invasiva (NIPPV) (14).

Manejo de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda en COVID-19

La insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda es la complicación más común en pacientes adultos con COVID-19, y la oxigenoterapia convencional no es útil para abordar la demanda de oxígeno en estos pacientes. Estos pacientes deben tratarse con modalidades de soporte respiratorio mejoradas, como la cánula nasal de alto flujo (HFNC), la ventilación con presión positiva no invasiva (NIPPV), la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica invasiva (IMV) o la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) (14).

Cánula nasal de alto flujo (HFNC) y ventilación de presión positiva no invasiva (NIPPV)

HFNC y NIPPV son modalidades de soporte respiratorio mejorado no invasivo disponibles para el manejo de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda asociada a COVID-19 y son fundamentales para evitar la ventilación mecánica invasiva en pacientes cuidadosamente seleccionados. Un estudio de metanálisis que evaluó la efectividad de la HFNC en comparación con la oxigenoterapia convencional y la NIPPV antes de la ventilación mecánica informó que la HFNC, cuando se usa antes de la ventilación mecánica, podría mejorar el pronóstico de los pacientes en comparación con la oxigenoterapia convencional y la NIPPV (109). El uso de HFNC o NIPPV se asocia con una disminución de la dispersión del aire exhalado, especialmente cuando se usa con un buen ajuste de interfaz, lo que crea un bajo riesgo de transmisión nosocomial de la

infección (110). Sin embargo, estas modalidades de tratamiento están asociadas con un mayor riesgo de aerosolización y deben usarse en salas de presión negativa (111).

Ventilación de presión positiva no invasiva (NIPPV)

La NIPPV (presión positiva binivel en las vías respiratorias [BiPAP] / presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP]) es fundamental en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda asociada a COVID-19 y puede ayudar a evitar la ventilación mecánica invasiva en pacientes cuidadosamente seleccionados (14). La NIPPV debe restringirse a pacientes hospitalizados con COVID-19 que desarrollen insuficiencia respiratoria debido a EPOC, edema pulmonar cardiogénico o apnea obstructiva del sueño (AOS) subyacente en lugar de SDRA (112). Se prefiere el uso de casco para minimizar el riesgo de aerosolización. En NIPPV con mascarilla facial (cara completa u oronasal), se recomienda el uso de mascarillas integradas con una válvula espiratoria equipada con un filtro antimicrobiano. Los resultados del ensayo HENIVOT, un ensayo clínico italiano aleatorizado multicéntrico abierto, informaron que no hubo diferencias significativas en el número de días sin asistencia respiratoria con la utilización del tratamiento de ventilación no invasiva con casco en comparación con el oxígeno nasal de alto flujo en pacientes COVID-19 hospitalizados con hipoxemia de grado moderado a severo (111).

Intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva protectora pulmonar

La insuficiencia respiratoria inminente debe reconocerse lo antes posible, y un operador capacitado debe realizar de inmediato la intubación endotraqueal para maximizar el éxito del primer paso. Los médicos y otro personal de atención médica deben usar el equipo de protección personal adecuado que incluya batas, guantes, máscaras N95 y protección para los ojos cuando realicen intubación endotraqueal y ventilación manual antes de la intubación, la inclinación física del paciente o la atención crítica del paciente, así como aspiración de las vías respiratorias superiores o desconexión de la paciente del ventilador (113).

La preoxigenación (100% O2 durante 5 minutos) debe realizarse mediante HFNC. La ventilación mecánica invasiva en la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda asociada a COVID-19 y SDRA debe ser con volúmenes corrientes (VT) más bajos (4 a 8 ml / kg de peso corporal previsto, PBW) y presiones inspiratorias más bajas que alcancen una presión de meseta (Pplat) <30 cm de H2O. La presión positiva al final de la espiración (PEEP) debe ser lo más alta posible para

mantener la presión de conducción (Pplat-PEEP) lo más baja posible (<14 cmH2O). El uso de agentes bloqueadores neuromusculares (NMBA) debe usarse según sea necesario para facilitar la ventilación protectora de los pulmones. En pacientes con hipoxemia refractaria (PaO2: FiO2 de <150 mm Hg), se enfatiza mucho la ventilación en decúbito prono durante> 12 a 16 horas por día y el uso de una estrategia conservadora de manejo de líquidos para pacientes con SDRA sin hipoperfusión tisular (114) (115). El Panel de Pautas de Tratamiento Covid-19 de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) recomienda no usar vasodilatadores pulmonares inhalados como el óxido nítrico. La ventilación con protección pulmonar también puede reducir el riesgo de una IRA nueva o que empeore al prevenir los efectos hemodinámicos inducidos por el ventilador. Se debe considerar la ECMO en pacientes cuidadosamente seleccionados con hipoxemia refractaria a pesar de la ventilación con protección pulmonar y en pacientes que no responden a la ventilación en decúbito prono (14).

MANEJO DEL PACIENTE DE ACUERDO A LA SEVERIDAD

Infección asintomática o presintomática

Se debe recomendar a las personas con una prueba de SARS-CoV-2 positiva sin ningún síntoma clínico compatible con COVID-19 que se aíslen y controlen los síntomas clínicos.

Enfermedad leve

Según las pautas del NIH, las personas con enfermedades leves se pueden controlar en el entorno ambulatorio con atención de apoyo y aislamiento. La evaluación de laboratorio y radiográfica no está indicada de forma rutinaria. Los pacientes de edad avanzada y aquellos con condiciones preexistentes deben ser monitoreados de forma estrecha hasta que se logre la recuperación clínica. Los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 como REGN-COV2 (casirivimab e imdevimab) o bamlanivimab / etesevimab o sotrovimab se pueden considerar para pacientes ambulatorios con riesgo de progresión de la enfermedad con un umbral bajo para considerar la hospitalización para un seguimiento más estrecho. El Panel de Pautas de Tratamiento Covid-19 de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) recomienda no usar dexametasona en enfermedad leve (14).

Enfermedad moderada

Los pacientes con enfermedad moderada por COVID-19 deben ser hospitalizados para una vigilancia estrecha. Los médicos y el personal sanitario deben ponerse el equipo de protección personal (EPP) adecuado mientras interactúan o cuidan al paciente. Todos los pacientes hospitalizados deben recibir cuidados de apoyo con reanimación con líquidos isotónicos si tienen depleción de volumen, y la terapia de oxígeno suplementario debe iniciarse si la SpO2 no se mantiene por encima de 96% (116). La terapia antibacteriana empírica debe iniciarse solo si existe una sospecha de infección bacteriana y debe suspenderse lo antes posible si no está indicado. Los pacientes con COVID-19 tienen riesgo de desarrollar eventos venosos y tromboembólicos y deben recibir profilaxis tromboembólica con la anticoagulación adecuada. Se puede considerar el uso de remdesivir y dexametasona para los pacientes que están hospitalizados y requieren oxígeno suplementario. El panel de pautas de tratamiento de COVID-19 del Instituto Nacional de Salud (NIH) recomienda el uso de remdesivir solo o dexametasona más remdesivir o dexametasona sola si la terapia combinada (remdesivir y dexametasona) no está disponible en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario pero no están recibiendo HFNC o NIPPV o IMV o ECMO (14).

Enfermedad grave / crítica

Los pacientes con enfermedad grave / crítica por COVID-19 requieren hospitalización. Teniendo en cuenta que los pacientes con COVID-19 grave tienen un mayor riesgo de enfermedad crítica prolongada y muerte, se deben realizar discusiones sobre los objetivos de atención, revisar las directivas anticipadas e identificar las decisiones a tomar de forma individualizada. Todos los pacientes deben mantenerse con anticoagulación profiláctica, considerando que el COVID-19 está asociado con un estado protrombótico. Los médicos y otro personal de atención médica deben usar el equipo de protección personal adecuado que incluya batas, guantes, máscaras N95 y protección ocular cuando realicen procedimientos que generen aerosoles en pacientes con COVID-19 en la UCI, como intubación endotraqueal, broncoscopia, traqueotomía, ventilación manual previa a la intubación. , preparación física del paciente o atención crítica al paciente, como nebulización, succión de las vías respiratorias superiores, desconexión del paciente del ventilador y ventilación con presión positiva no invasiva que pueda conducir a la generación de aerosoles (113). Se debe

considerar la terapia de reemplazo renal en insuficiencia renal cuando esté indicada. Se puede considerar HFNC o NIPPV en pacientes que no requieren intubación. Mantener a los pacientes que reciben HFNC en posición prono puede mejorar la oxigenación si la intubación endotraqueal no está indicada. El Panel de Pautas de Tratamiento Covid-19 de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) recomienda enfáticamente el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno a través de ventilación no invasiva o invasiva. La terapia combinada con dexametasona más remdesivir o baricitinib o tocilizumab también se recomienda en pacientes hospitalizados con HFNC o NIPPV con evidencia de progresión de la enfermedad. Si no se pueden usar corticosteroides, se puede usar baricitinib más remdesivir en pacientes no intubados. El Panel de Pautas de Tratamiento de Covid-19 del NIH también recomienda tocilizumab en pacientes hospitalizados recientemente que presentan una descompensación respiratoria súbita debido a COVID-19.

La insuficiencia respiratoria inminente debe reconocerse lo antes posible y debe iniciarse la intubación endotraqueal. Se deben iniciar vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) entre 60 mmHg y 65 mmHg. La noradrenalina es el vasopresor inicial preferido. Se debe considerar la terapia antibacteriana empírica si existe la sospecha de una infección bacteriana secundaria. El uso de antibióticos debe reevaluarse diariamente para disminuir la intensidad, y la duración del tratamiento requiere una evaluación de su idoneidad basada en el diagnóstico. El tratamiento de los pacientes con COVID-19 con SDRA debe ser similar al tratamiento clásico del SDRA por otras causas, incluida la posición en decúbito prono según las pautas de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis para el manejo de COVID-19, Se debe considerar la ECMO en pacientes con insuficiencia respiratoria refractaria (116).

PREVENCIÓN DEL COVID-19

Además de la importancia de imponer medidas de salud pública y control de infecciones para prevenir o disminuir la transmisión del SARS-CoV-2, el paso más crucial para contener la pandemia es la vacunación para prevenir la infección del SARS-CoV-2 en comunidades de todo

el mundo. Los esfuerzos extraordinarios de los investigadores clínicos en todo el mundo durante esta pandemia han dado como resultado el desarrollo de nuevas vacunas contra el SARS-CoV-2 a una velocidad sin precedentes para contener esta enfermedad viral que ha devastado comunidades en todo el mundo. La vacunación activa el sistema inmunológico que conduce a la producción de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 (14). Según el Panel de control de coronavirus de la OMS (COVID-19), hasta el 22 de junio de 2021 se han administrado más de 2.400 millones de dosis de vacunas y aproximadamente el 22% de la población mundial recibe al menos una dosis de la vacuna (117).

Vacuna BNT162b2

Los resultados de un ensayo pivotal de eficacia multinacional, controlado con placebo, ciego al observador y en curso informaron que las personas de 16 años de edad o mayores que recibían un régimen de dos dosis de la vacuna del ensayo BNT162b2 (basada en ARNm, BioNTech / Pfizer) cuando se administraba con 21 días de diferencia conferían Protección del 95% contra COVID-19 con un perfil de seguridad similar a otras vacunas virales (118), Con base en los resultados de este ensayo de eficacia de la vacuna, la FDA emitió un EUA el 11 de diciembre de 2020, otorgando el uso de la vacuna BNT162b2 para prevenir COVID-19 (119).

Vacuna ARNm-1273

Los resultados de otro ensayo multicéntrico, de fase 3, aleatorizado, ciego al observador y controlado con placebo demostraron que los individuos que fueron aleatorizados para recibir dos dosis de la vacuna mRNA-1273 (basada en mRNA, Moderna) administradas con 28 días de diferencia mostraron una eficacia del 94,1% en la prevención de COVID-19 no se observaron problemas de seguridad además de reacciones transitorias locales y sistémicas (120). Con base en los resultados de este ensayo de eficacia de la vacuna, la FDA emitió un EUA el 18 de diciembre de 2020, otorgando el uso de la vacuna mRNA-1273 para prevenir COVID-19 (121).

Vacuna Ad26.COV2.S

Una tercera vacuna Ad26.COV2.S para la prevención de COVID-19 recibió EUA por la FDA el 27 de febrero de 2021, según los resultados de un ensayo de fase 3 multicéntrico internacional, aleatorizado, multicéntrico controlado con placebo, que mostró que una sola dosis de la vacuna Ad26.COV2.S confirió una eficacia del 73,1% en la prevención de COVID-19 en participantes adultos que fueron aleatorizados para recibir la vacuna (122).

Vacuna ChAdOx1 nCoV-19

El análisis intermedio de un ensayo de control aleatorio multicéntrico en curso demostró un perfil de seguridad aceptable y una eficacia clínica del 70,4% contra el COVID-19 sintomático después de dos dosis y una protección del 64% contra el COVID-19 después de al menos una dosis estándar (123).

Vacuna NVX-CoV2373

Los resultados preliminares de un ensayo de fase 2 aleatorizado, ciego al observador y controlado con placebo en Sudáfrica que evaluó la eficacia y seguridad de NVX-CoV2373 (Novavax), una vacuna recombinante de nanopartículas de SARS-CoV-2 genéticamente modificada, informaron que la vacuna NVX-CoV2373 fue eficaz en la prevención de COVID-19 (124). Este ensayo se realizó cuando el país estaba experimentando una segunda ola de infección debido a la variante Beta (B.1.351) que implica eficacia contra este virus. Los resultados preliminares de un ensayo clínico de fase 3 en el Reino Unido que evaluó el NVX-CoV2373 informaron una eficacia de la vacuna del 89,3% (14).

Además de las vacunas mencionadas anteriormente, hasta siete otras vacunas, incluidas las vacunas a base de proteínas e inactivadas, se han desarrollado de forma autóctona en India (Covaxin), Rusia (Sputnik V) y China (CoronaVac) y han sido aprobadas o se les ha concedido para EUA para ser usadas con el fin de prevenir COVID-19 en muchos países del mundo (14).

PRONÓSTICO

El pronóstico de COVID-19 depende en gran medida de varios factores que incluyen la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación, las afecciones preexistentes, la rapidez con la que se puede implementar el tratamiento y la respuesta al tratamiento. La estimación actual de la OMS de la tasa global de letalidad por COVID-19 es del 2,2%. Sin embargo, la tasa de letalidad se ve afectada por factores como la edad, las condiciones preexistentes subyacentes y la gravedad de la enfermedad. Los resultados de un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico europeo que incluyó a 4000 pacientes críticamente enfermos con COVID-19 informaron una mortalidad a 90 días del 31%, con una mortalidad más alta observada en pacientes de edad avanzada, diabéticos, obesos y con SDRA grave (125).

DISCUSIÓN

Con el paso del tiempo y durante esta pandemia, se han desarrollado distintos protocolos, procedimientos y terapias para disminuir la alta morbi-mortalidad que genera este virus y sus distintas variantes. Para ello, se idearon puntos generales en el manejo, entre estos están el tratamiento empírico para influenza y cuadros gripales, ya que se ha visto casos de una superposición de estos dos agentes, por lo que es importante el manejo de estos en caso de sospecha, por otro lado está el tratamiento empírico para neumonía bacteriana en caso de sospecha, el no uso de nebulizadores, la profilaxis para el tromboembolismo venoso y el uso de Aines para analgesia y fiebre, utilizándose en primer lugar el acetaminofén, mostrando beneficios importantes al tener en cuenta estas recomendaciones. Por otro lado, se ha recomendado la no suspensión de las IECAS y ARA II en pacientes crónicos a menos que estén contraindicados o tengan otra razón para suspenderse, lo mismo ocurre en cuanto al uso de las estatinas y la aspirina ya que pueden generar una complicación por su enfermedad de base al no seguir el tratamiento y agravar el cuadro.

Además, se han propuesto distintas terapias para el manejo de esta enfermedad, entre estas las terapias antivirales como el agente antiviral de amplio espectro Remdesivir el cual mostró buenos efectos en algunos ensayos y pobre nulo efecto en la reducción del tiempo de recuperación en otros ensayos por lo cual hoy en día no esta indicado para pacientes con infección del SARS-CoV-2 como terapia individual. Lo mismo ocurre con otros fármacos usados como terapia antiviral como la hidroxicloroquina, cloroquina, Lopanivarir-ritovanir, ivermectina, etc. Por otro lado, inhibidores de quinasa Janus (JAK) propuestos como terapia para los pacientes infectados por el virus, demostraban resultados variables, siendo el Baricitinib el que tuvo mayor efecto benéfico en combinación con el Remdesivir mostrando una reducción en el tiempo de recuperación a su vez que mejoraba el estado clínico del paciente de una forma más rápida, se da gracias a que él Baricitinib tiene un efecto inhibidor en la endocitosis in vitro y en la señalización intracelular de las citocinas que genera el estado hiperinflamatorio, por lo que este doble efecto inhibidor lo convierte en una opción terapéutica muy eficaz en cualquier estadio de la enfermedad. También se han evaluado la efectividad de agentes inmunomoduladores como los corticoesteroides,

interferón-β-1a, antagonistas de la interleucina-1, etc. Los cuales, al igual que sucedió con los grupos anteriores, presentaron resultados muy variables en cuanto a sus beneficios y efectividad en el manejo siendo condicionado por la severidad de la enfermedad y el estado clínico del paciente.

Actualmente de los medicamentos anteriormente mencionados en el manejo de los diferentes grados de severidad solo se aplican unos pocos. En cuanto a la enfermedad leve se considera el uso de los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 como REGN-COV2 (casirivimab e imdevimab) o bamlanivimab / etesevimab o sotrovimab para pacientes ambulatorios con riesgo de hospitalización, realizando un seguimiento estrecho. Ya en la enfermedad moderada el Instituto Nacional de Salud (NIH) recomienda el uso de remdesivir y dexametasona para los pacientes que están hospitalizados y requieren oxígeno suplementario. Por ultimo en la enfermedad grave/critica el Instituto Nacional de Salud (NIH) recomienda el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno a través de ventilación no invasiva o invasiva. La terapia combinada con dexametasona más remdesivir o baricitinib o tocilizumab también se recomienda en pacientes hospitalizados con HFNC o NIPPV con evidencia de progresión de la enfermedad. Si no se pueden usar corticosteroides, se puede usar baricitinib más remdesivir en pacientes no intubados, también se recomienda tocilizumab en pacientes hospitalizados recientemente que presentan una descompensación respiratoria súbita debido a COVID-19.

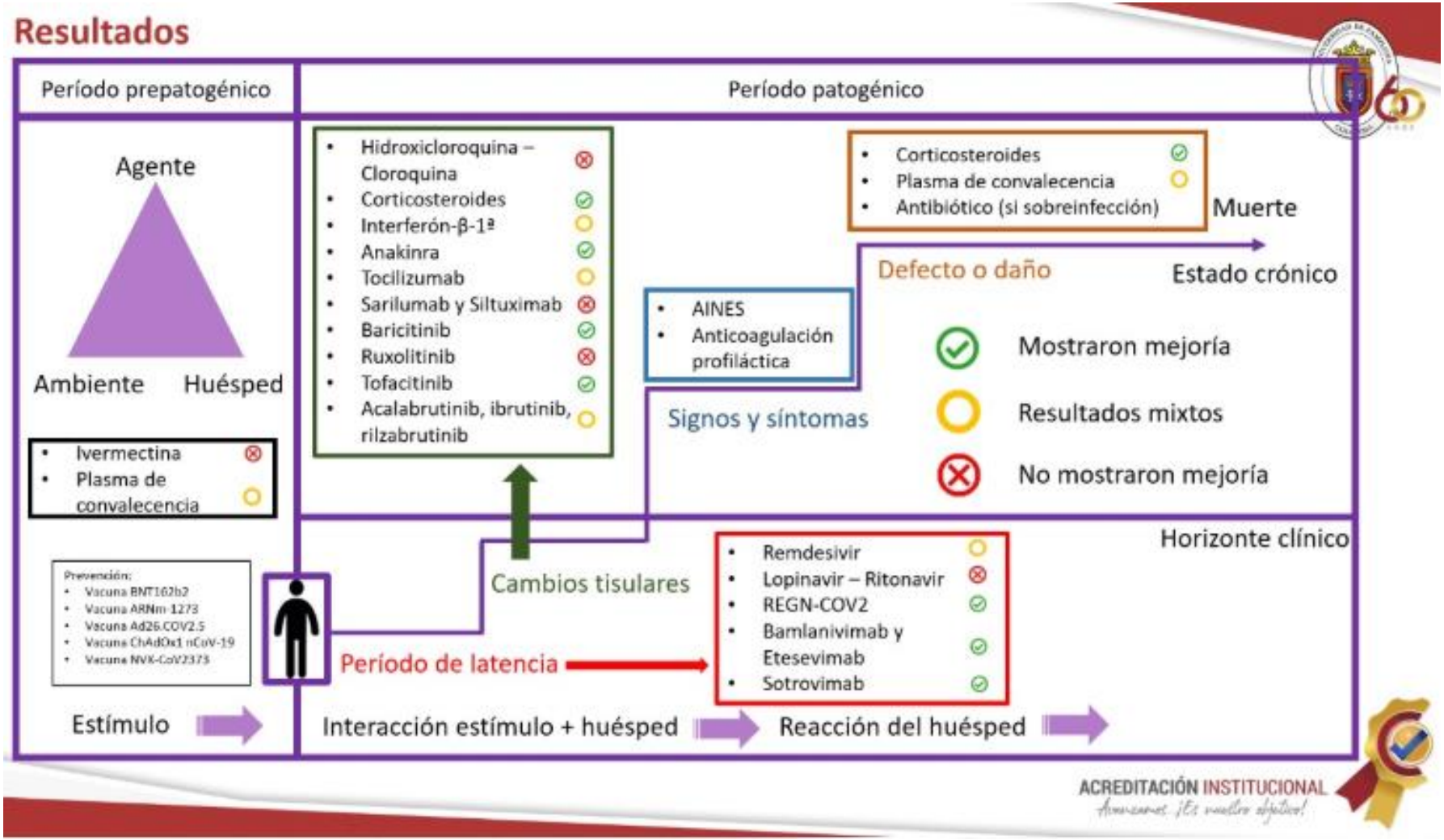
En cuanto a la oxigenación y ventilación del paciente con COVID-19 depende de la severidad del cuadro, del estado clínico y de sus signos vitales en cuanto a la saturación y la ventilación del paciente. Por esta razón, es de vital importancia monitorizar los signos vitales y la oximetría del paciente de manera continua, con el fin de clasificar el estado del paciente y suplir las necesidades que presenta de acuerdo a este, ya que de acuerdo a los signos vitales y la oximetría se utiliza la oxigenoterapia convencional en casos leves, ya en casos más avanzados se hacen uso de cánulas de alto flujo y de ventilación a presión positiva no invasiva y por ultimo cuando la capacidad pulmonar y la ventilación está muy deteriorada se intuba el paciente con el fin de mantener una buena saturación de oxígeno y función pulmonar

CONCLUSIÓN

En esta revisión se ha hecho una puntualización de las terapias más relevantes y prometedoras que se encuentran en estudio o han evidenciado eficacia para el tratamiento del COVID-19 así como sus indicaciones específicas, el pilar del tratamiento del COVID-19 son las medidas de soporte y el tratamiento sintomático, sin embargo, múltiples abordajes terapéuticos han evidenciado eficacia en contextos específicos de la enfermedad, abundan las alternativas con mecanismos de acción inmunomoduladores, inmunosupresores y antivirales, no obstante, y a pesar de que se ven cada vez más consolidados el uso de corticoides como la dexametasona y de antivirales como el remdesivir en el contexto del COVID-19 moderado o crítico aún no se han desarrollado fármacos específicamente diseñados para el abordaje de la infección por SARS-COV-2 .

Lo anterior pone de manifiesto de que, a pesar de los grandes avances logrados en cuanto al abordaje médico desde el inicio de la pandemia aún sigue siendo un enfoque más acertado la promoción de medidas preventivas en contra de la infección y la complicación de la enfermedad grave que ahora engloban también el programa de inmunización masiva requerido para disminuir el alcance y el costo de esta pandemia.

ANEXO


Resultados
Período prepatogénico
Período patogénico
Agente
Ambiente
Huésped
Ivermectina
Plasma de convalecencia
Prevención:
Vacuna BNT162b2
Vacuna ARNm-1273
Vacuna Ad26.COV2.S
Vacuna ChAdOx1 nCoV-19
Vacuna NVX-CoV2373
Hidroxicloroquina – Cloroquina
Corticosteroides
Interferón-β-1ª
Anakinra
Tocilizumab
Sarilumab y Siltuximab
Baricitinib
Ruxolitinib
Tofacitinib
Acalabrutinib, ibrutinib, rilzabrutinib
AINES
Anticoagulación profiláctica
Signos y síntomas
Cambios tisulares
Período de latencia
Corticosteroides
Plasma de convalecencia
Antibiótico (si sobreinfección)
Muerte
Defecto o daño
Estado crónico
Mostraron mejoría
Resultados mixtos
No mostraron mejoría
Horizonte clínico
Remdesivir
Lopinavir – Ritonavir
REGN-COV2
Bamlanivimab y Etesevimab
Sotrovimab
Estímulo
Interacción estímulo + huésped
Reacción del huésped
ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL

REFERENCIAS

1. Otoya-Tono AM, García M, Jaramillo-Moncayo C, Willis C, Campos AM. COVID-19: generalidades, comportamiento epidemiológico y medidas adoptadas en medio de la pandemia en Colombia. Acta de Otorrinolaringología& Cirugía de Cabeza y Cuello. 2020; E-Boletín: p. 4-13.
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet. 2020; 395(10223): p. 470–473.
3. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. PLoS Pathog. 2020; 16(5): p. e1008536.
4. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. N Engl J Med. 2020; 382(8): p. 760–762.
5. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34(5): p. e212-e213.
6. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [Online].; 2020. Acceso 13 de 08 de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020" https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020 .
7. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention - UpToDate. [Online].; 2021. Acceso 14 de 09 de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?topicRef=127429&source=see_link" https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?topicRef=127429&source=see_link .
8. Maria N, Zaid A, Catrin S, Ahmed K, Ahmed AJ, Christos I, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. International Journal of Surgery. 2020; 78: p. 185-193.

9. Sánchez-Linares V, Nieda-Rosales L, Martínez-Cuervo JJ. Manifestaciones cutáneas de Covid-19. Gaceta Médica Espirituana. 2020; 22(3): p. 18-26.
10. Peters AW, Chawla KS, Turnbull ZA. Transforming ORs into ICUs. N Engl J Med. 2020; 7(382): p. (19):e52.
11. Loeb R, London MJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Intensive care ventilation with anesthesia machines. [Online].; 2020. Acceso 10 de Octubre de 2020. Disponible en: HYPERLINK "https://www-uptodate-com.aure.unab.edu.co/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-intensive-care-ventilation-with-anesthesia-machines?search=Covid%20mechanical%20ventilation&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3" https://www-uptodate-com.aure.unab.edu.co/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-intensive-care-ventilation-with-anesthesia-machines?search=Covid%20mechanical%20ventilation&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3 .
12. Fullick J, Oliver M. "Water, water, everywhere": a challenge to ventilators in the COVID-19 pandemic. Br J Anaesth. 2020; 125(1): p. e188–e190.
13. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America. [Online].; 2021. Acceso 18 de 09 de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/" https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/ .
14. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Scott DC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) - StatPearls. [Online].; 2021. Acceso 15 de 9 de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/" https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/ .

15. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. [Online].; 2021. Acceso 28 de June de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/" https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/ .
16. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data - United States, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; 70(14): p. 519-522.
17. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Suad El Burai F, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(24): p. 759-765.
18. Gebhard C, Vera RZ, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Biol Sex Differ. 2020; 11(29): p. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9.
19. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. Front Public Health. 2020; 29(8): p. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152.
20. Finelli L, Gupta V, Tanaz P, Yu K, Bauer KA, Puzniak LA. Mortality Among US Patients Hospitalized With SARS-CoV-2 Infection in 2020. JAMA Netw Open. 2021; 4(4): p. e216556. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6556.
21. Romano SD, Blackstock AJ, Taylor EV, El Burai Felix , Adjei S, Singleton CM, et al. Trends in Racial and Ethnic Disparities in COVID-19 Hospitalizations, by Region - United States, March-December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; 70(15).
22. Sze S, Pan D, Nevill CR, Gray LJ, Martin CA, Nazareth J, Minhas JS, Divall P, Khunti K, Abrams KR, Nellums LB, Pareek M. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020; 29(100630).
23. Heslin KC, Hall JE. Sexual Orientation Disparities in Risk Factors for Adverse COVID-19-Related Outcomes, by Race/Ethnicity - Behavioral Risk Factor Surveillance System, United States, 2017-2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; 70(5).

24. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect. 2020; 9(1).
25. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. Antiviral Res. 2018; 149.
26. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. PLoS Pathog. 2018; 14(8).
27. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. Trends Immunol. 2020; 41(5).
28. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol. 2009; 7(3).
29. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, Laredo L, Laosa O, Centeno-Soto GA, Ángeles Gálvez M, Puerro M, González-Rojano E, Pedraza L, de Pablo I, Abad-Santos F, Rodríguez-Mañas L, Gil M, Tobías A, Et. al. MED-ACE2-COVID19 study group. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet. 2020; 395(10238).
30. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020; 12(1).
31. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020; 181(2).
32. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. J Leukoc Biol. 2020; 108(1).

33. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy. 2020; 75(7).
34. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol. 2020; 20(7).
35. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2021; 383(2).
36. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, van der Hoeven H. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. Elife. 2020; 9.
37. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 2020; 34(2).
38. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, Hellman J, Jog S, Kesecioglu J, Kissoon N, Martin-Loeches I, Nunnally ME, Prescott HC, Rhodes A, Talmor D, Tissieres P, De Backer D. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. Crit Care Med. 2021; 49(4).
39. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2?. Am J Physiol Renal Physiol. 2020; 318(6).
40. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW,Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD. Northwell COVID-19 Research Consortium. Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020; 98(1).
41. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS,

Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Et. al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med. 2020; 26(7).

42. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, Abrotan S, Shojaie L, Sedighi S, Shamshirian D, Rezaei N. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021; 46.
43. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2020; 95(8).
44. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. JAMA Neurol. 2020; 77(8).
45. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. Am J Clin Dermatol. 2020; 21(5).
46. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Online].; 2021. Acceso 27 de 08 de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/" https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/ .
47. Kim AY, Gandhi RT, Hirsch MS, Bloom A. COVID-19: Management in hospitalized adults - UpToDate. [Online].; 2021. Acceso 27 de 09 de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults" https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults .
48. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323(11).
49. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z,

Li G, Zheng ZJ. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382(18).

50. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020; 180(20).
51. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229).
52. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020; 18(5).
53. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. BMJ. 2020; 368(m1086).
54. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. Clin Microbiol Infect. 2020; 26(9).
55. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, Støvring H, Johansen NB, Brun NC, Hallas J, Pottegård A. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. PLoS Med. 2020; 17(9).
56. Wong AY, MacKenna B, Morton CE, Schultze A, Walker AJ, Bhaskaran K, Brown JP, Rentsch CT, Williamson E, Drysdale H, Croker R, Bacon S, Hulme W, Bates C, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, Tomlinson L, Mathur R, Wing K, For. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. Ann Rheum Dis. 2021; 80(7).

57. Chandan JS, Zemedikun DT, Thayakaran R, Byne N, Dhalla S, Acosta-Mena D, Gokhale KM, Thomas T, Sainsbury C, Subramanian A, Cooper J, Anand A, Okoth KO, Wang J, Adderley NJ, Taverner T, Denniston AK, Lord J, Thomas GN, Buckley CD, Raza K, Bhala N, Nirantha. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Susceptibility to COVID-19. Arthritis Rheumatol. 2021; 73(5).

58. Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, Hardwick HE, Docherty AB, Thwaites RS, Openshaw PJM, Baillie JK, Harrison EM, Semple MG, ISARIC4C Investigators. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. Lancet Rheumatol. 2021; 3(7).

59. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(18).

60. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020; 30(3).

61. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC,Ohmagari N, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020; 383(19).

62. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RG, Chen YS, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wei X, Gaggar A, Brainard DM, Towner WJ, Muñoz J, Mullane KM, Marty FM, Tashima KT, Et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(19).

63. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, Chai LYA, Roestenberg M, Tsang OTY, Bernasconi E, Le Turnier P, Chang SC, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Et

al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 324(11).

64. Zhang R, Mylonakis E. In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon β-1a differed from standard care for in-hospital mortality. Ann Intern Med. 2021; 174(2).
65. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(21).
66. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, Skipper CP, Nascene AA, Nicol MR, Abassi M, Engen NW, Cheng MP, LaBar D, Lother SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Marten N, Zarychanski R, Kelly LE, Schwartz IS, McDonald EG, Et. al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(6).
67. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, Tobias A, Peñafiel J, Ballana E, Pérez CA, Admella P, Riera-Martí N, Laporte P, Mitjà J, Clua M, Bertran L, Sarquella M, Gavilán S, Ara J, Argimon JM, Cuatrecasas G, Cañadas P, Et. al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384(5).
68. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Et. Al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382(19).
69. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020; 178(104787).

70. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, Díazgranados JA, Oñate JM, Chavarriaga H, Herrera S, Parra B, Libreros G, Jaramillo R, Avendaño AC, Toro DF, Torres M, Lesmes MC, Rios CA, Caicedo I. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021; 325(14).
71. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, Wiggins CC, Bruno KA, Klompas AM, Lesser ER, Kunze KL, Sexton MA, Diaz Soto JC, Baker SE, Shepherd JRA, van Helmond N, van Buskirk CM, Winters JL, Stubbs JR, Rea RF, Hodge DO, Et. al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. medRxiv. 2020.
72. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, Wiggins CC, Senefeld JW, Klompas AM, Hodge DO, Shepherd JRA, Rea RF, Whelan ER, Clayburn AJ, Spiegel MR, Baker SE, Larson KF, Ripoll JG, Andersen KJ, Buras MR, Vogt MNP, Et. al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc. 2020; 95(9).
73. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, Savoy N, Giunta DH, Pérez LG, Sánchez MDL, Gamarnik AV, Ojeda DS, Santoro DM, Camino PJ, Antelo S, Rainero K, Vidiella GP, Miyazaki EA, Cornistein W, Trabadelo OA, Et. al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. 2021; 384(7).
74. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, Kong Y, Ren L, Wei Q, Mei H, Hu C, Tao C, Yang R, Wang J, Yu Y, Guo Y, Wu X, Xu Z, Zeng L, Xiong N, Chen L, Wang J, Man N, Liu Y, Xu H, Deng E, Zhang X, Li C, Wang C, Su S, Zhang L, Wang J, Wu Y, Liu Z. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 324(5).
75. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ. 2020; 371(m4232).

76. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, Lambson BE, de Oliveira T, Vermeulen M, van der Berg K, Rossouw T, Boswell M, Ueckermann V, Meiring S, von Gottberg A, Cohen C, Morris L, Bhiman JN, Moore PL. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. Nat Med. 2021; 27(4).
77. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, Wang M, Yu J, Zhang B, Kwong PD, Graham BS, Mascola JR, Chang JY, Yin MT, Sobieszczyk M, Kyratsous CA, Shapiro L, Sheng Z, Huang Y, Ho DD. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature. 2021; 593(7857).
78. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, Ni M, Wei Y, Mohammadi K, Musser B, Atwal GS, Oyejide A, Goez-Gazi Y, Dutton J, Clemmons E, Staples HM, Bartley C, Klaffke B, Alfson K, Gazi M, Gonzalez O, Dick E, Carrion R, Pessaint L, Et. al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. Science. 2020; 370(6520).
79. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Musser BJ, Soo Y, Rofail D, Im J, Perry C, Pan C, Hosain R, Mahmood A, Davis JD, Turner KC, Hooper AT, Hamilton JD, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Kohli A, Et. al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384(3).
80. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Kumar P, Adams AC, Van Naarden J, Custer KL, Durante M, Oakley G, Schade AE, Holzer TR, Ebert PJ, Higgs RE, Kallewaard NL, Sabo J, Et. Al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021; 325(7).
81. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, Wang M, Yu J, Zhang B, Kwong PD, Graham BS, Mascola JR, Chang JY, Yin MT, Sobieszczyk M, Kyratsous CA, Shapiro L, Sheng Z, Huang Y, Ho DD. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. bioRxiv. 2021; 12.

82. RECOVERY Collaborative Group. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Et. al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384(8).
83. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses: (Trends in Immunology 41, 355-359; 2020). Trends Immunol. 2020; 41(6).
84. Ranieri VM, Pettilä V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D, Mancebo J, Ferrer R, Mercat A, Patroniti N, Quintel M, Vincent JL, Okkonen M, Meziani F, Bellani G, MacCallum N, Creteur J, Kluge S, Artigas-Raventos A, Maksimow M, Piippo I, Et. al. Effect of Intravenous Interferon β-1a on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 323(8).
85. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, Gabbay FJ, Davies DE, Holgate ST, Ho LP, Clark T, Djukanovic R, Wilkinson TMA. Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2021; 9(2).
86. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, Kazemzadeh H, Yekaninejad MS. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β-1a in Treatment of Severe COVID-19. Antimicrob Agents Chemother. 2020; 64(9).
87. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, Sacco E, Naccache JM, Bézie Y, Laplanche S, Le Berre A, Le Pavec J, Salmeron S, Emmerich J, Mourad JJ, Chatellier G, Hayem G. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Lancet Rheumatol. 2020; 2(7).
88. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. Diagn Interv Imaging. 2020; 101(5).

89. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, Balleyguier C, Besse B, Marabelle A, Netzer F, Merad M, Robert C, Barlesi F, Gachot B, Stoclin A. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. Ann Oncol. 2020; 31(7).

90. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Del Sorbo L, Cubillo Gracian A, De La Zerda DJ, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, Et. al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021; 384(16).

91. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schrager H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Et. al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(24).

92. REMAP-CAP Investigators. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D, Beane A, van Bentum-Puijk W, Berry LR, Bhimani Z, Bonten MJM, Bradbury CA, Brunkhorst FM, Buzgau A, Cheng AC, Detry MA, Duffy EJ, Estcourt LJ, Et. al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384(16).

93. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, Patel N, Hagino O., Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021; 9(5).

94. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Rawling M, Savory E, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet. 2020; 395.

95. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. Lancet Infect Dis. 2020; 20(4).

96. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S, Tapson V, Iovine NM, Jain MK, Sweeney DA, El Sahly HM, Branche AR, Regalado Pineda J, Lye DC, Sandkovsky U, Luetkemeyer AF, Et. al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19.. N Engl J Med. 2021; 384(9).
97. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, Huang L, Meng F, Huang L, Wang N, Zhou X, Luo H, Mao Z, Chen X, Xie J, Liu J, Cheng H, Zhao J, Huang G, Wang W, Zhou J. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146(1).
98. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, Roswarski J, Goy A, Monticelli MA, Roshon M, Wrzesinski SH, Desai JV, Zarakas MA, Collen J, Rose K, Hamdy A, Izumi R, Wright GW, Chung KK, Baselga J, Staudt LM, Wilson WH. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. Sci Immunol. 2020; 5(48).
99. American Heart Association. Statement from the American Heart Association, the Heart Failure Society of America and the American College of Cardiology. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. [Online]; 2020. Acceso 10 de 09de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician" https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician .
100. European Society of Hypertension. ESH Statement on COVID-19. [Online]; 2020. Acceso 10 de 10de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/" https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/ .
101. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. [Online]; 2020. Acceso 18 de 09de 2021. Disponible en:

HYPERLINK "https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/" https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/ .

102. European Society of Hypertension. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [Online]; 2020. Acceso 30 de 08de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang" https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang .
103. Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, Zou J, Bui QM, Ren J, Longhurst CA, Criqui MH, Messer K. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. Am J Cardiol. Dec; 136.
104. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, Lei F, Chen MM, Yang H, Bai L, Song X, Lin L, Xia M, Zhou F, Zhou J, She ZG, Zhu L, Ma X, Xu Q, Ye P, Chen G, Liu L, Mao W, Yan Y, Xiao B, Lu Z, Peng G, Liu M, Yang J, Yang L, Zhang C, Lu H, Et. al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. Cell Metab. 2020; 32(2).
105. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. JAMA Netw Open. 2020; 3(12).
106. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Statin use and clinical outcomes in patients with COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. Postgrad Med J. 2021; 4.
107. Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection. mBio. 2015; 6(4).
108. Osborne TF, Veigulis ZP, Arreola DM, Mahajan SM, Röösli E, Curtin CM. Association of mortality and aspirin prescription for COVID-19 patients at the Veterans Health Administration. PLoS One. 2021; 16(2).

109. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. Am J Emerg Med. 2018; 36(2).

110. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, Gin T, Chan MTV. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. Eur Respir J.. 2019; 53(4).

111. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, Montomoli J, Falò G, Tonetti T, Cutuli SL, Pintaudi G, Tanzarella ES, Piervincenzi E, Bongiovanni F, Dell'Anna AM, Delle Cese L, Berardi C, Carelli S, Bocci MG, Montini L, Bello G, Et. al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021; 325(17).

112. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(25).

113. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetist. Anaesthesia. 2020; 75(6).

114. Anesi GL, Manaker S, Finlay G, Bloom A. COVID-19: Management of the intubated adult. [Online].; 2021. Acceso 10 de 10 de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-of-the-intubated-adult" https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-of-the-intubated-adult .

115. Anesi GL, Manaker S, Bloom A, Finlay G. COVID-19: Respiratory care of the nonintubated hypoxemic adult (supplemental oxygen, noninvasive ventilation, and intubation). [Online].; 2021. Acceso 10 de 10 de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://www.uptodate.com/contents/covid-19-respiratory-care-of-the-nonintubated-hypoxemic-adult-supplemental-oxygen-noninvasive-ventilation-and-intubation"

https://www.uptodate.com/contents/covid-19-respiratory-care-of-the-nonintubated-hypoxemic-adult-supplemental-oxygen-noninvasive-ventilation-and-intubation .

116. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundy M, Morgan JS, Kesecioglu J, Et. al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med. 2020; 48(6).
117. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Online].; 2021. Acceso 22 de Jun de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://covid19.who.int/" https://covid19.who.int/ .
118. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Et. al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020; 383(27).
119. Food And Drug Administration. Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. [Online]; 2021. Acceso 10 de 10de 2021. Disponible en: HYPERLINK "https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine" https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine .
120. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Et. al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021; 384(5).
121. Stewart J. Moderna COVID-19 Vaccine FDA Approval Status. [Online]; 2021. Acceso 10 de 10de 2021. Disponible en: HYPERLINK

"https://www.drugs.com/history/moderna-covid-19-vaccine.html" https://www.drugs.com/history/moderna-covid-19-vaccine.html .

122. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, Goepfert PA, Truyers C, Fennema H, Spiessens B, Offergeld K, Scheper G, Taylor KL, Robb ML, Treanor J, Barouch DH, Stoddard J, Ryser MF, Marovich MA, Neuzil KM, Corey L, Et. al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384(23).
123. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Collins AM, Colin-Jones R, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Duncan CJA, Emary KRW, Ewer KJ, Fairlie L, Et. al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021; 397(10269).
124. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, Lalloo U, Masilela MSL, Moodley D, Hanley S, Fouche L, Louw C, Tameris M, Singh N, Goga A, Dheda K, Grobbelaar C, Kruger G, Carrim-Ganey N, Baillie V, de Oliveira T, Lombard Koen A, Et. al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med. 2021; 384(20).
125. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2021; 47(1).