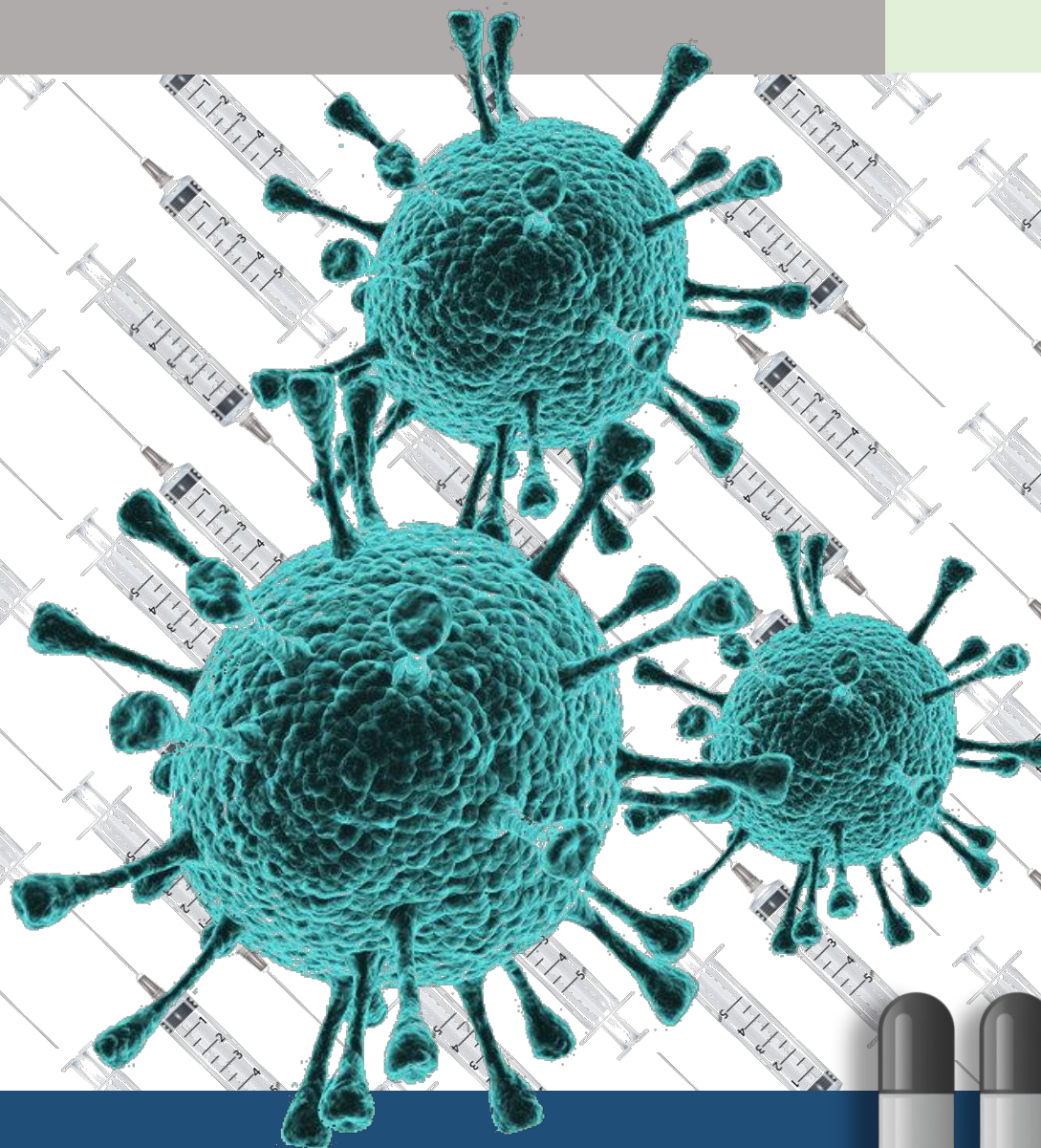


EFFECTIVIDAD de los TRATAMIENTOS COVID-19



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA**

Aurora Ferrer Pena



TRABAJO FIN DE GRADO

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

EFFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS COVID-19

Trabajo mixto (bibliográfico y experimental)

Aurora Ferrer Pena

Tutor: Francisco Javier Bautista Paloma
Prácticas Tuteladas-Hospital Universitario Virgen del Rocío

Lugar y fecha de presentación: Sevilla, 20 de Julio de 2021

RESUMEN

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa identificada a finales de diciembre de 2019 en Wuhan (China) y producida por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2) que supone actualmente uno de los mayores problemas sanitarios a nivel mundial. La COVID-19 puede desarrollarse de forma asintomática, con síntomas respiratorios leves que no precisan de tratamientos especiales para su recuperación o de forma grave, pudiendo llegar a producir un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o una enfermedad tromboembólica venosa (ETE) que puede producir incluso la muerte. Las personas que tienen mayor probabilidad de padecer esta enfermedad de forma grave, son las personas de mayor edad y con otras patologías como pueden ser diabetes, enfermedades cardiovasculares o enfermedades respiratorias crónicas, necesitándose su hospitalización, soporte respiratorio y la administración de fármacos de uso hospitalario.

Este trabajo presenta dos objetivos principales: la revisión bibliográfica de los ensayos clínicos con los fármacos estudiados hasta el momento y el análisis de los tratamientos recibidos por los pacientes ingresados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) en la primera y segunda ola por COVID-19.

La búsqueda de tratamientos útiles comenzó con fármacos ya conocidos, como algunos antivirales, antirretrovirales o fármacos con actividad antiinflamatoria, con actividad "in vitro" frente al SARS-CoV-2. Los pacientes fueron tratados con estos medicamentos, inicialmente, dada la gravedad de la situación epidemiológica, pero cuando se dispuso de los resultados de ensayos clínicos bien diseñados, se comprobó que muchos de ellos no aportaban un beneficio real.

A lo largo de este trabajo se analizan los diferentes ensayos clínicos llevados a cabo con cada fármaco, su grado de utilización en los pacientes ingresados en el HUVR en dos etapas diferentes de la pandemia y su posible impacto en términos de mortalidad.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV-2, fármacos, tromboembolismo y SDRA.

ÍNDICE

RESUMEN	- 1 -
ÍNDICE.....	- 2 -
INTRODUCCIÓN	- 3 -
Origen y evolución.....	- 3 -
Epidemiología.....	- 3 -
Estructura	- 4 -
Fisiopatología	- 4 -
Manifestaciones clínicas	- 5 -
Diagnóstico.....	- 6 -
Objetivos terapéuticos	- 7 -
Medidas profilácticas	- 7 -
OBJETIVOS.....	- 8 -
METODOLOGÍA.....	- 8 -
Metodología de la búsqueda bibliográfica.....	- 8 -
Metodología experimental del análisis de los pacientes ingresados en el HUVR.....	- 8 -
RESULTADOS	- 9 -
Fármacos en ensayos clínicos	- 9 -
a. Lopinavir / ritonavir (LPV/r)	- 9 -
b. Remdesivir (RMDV)	- 12 -
c. Antagonistas IL-6.....	- 18 -
d. Corticoides (dexametasona, DXM).....	- 25 -
e. Hidroxicloroquina (HCQ)	- 27 -
f. Interferón β -1a (INF β -1a)	- 31 -
g. Enoxaparina.....	- 32 -
Análisis de los tratamientos utilizados en el HUVR.....	- 33 -
a. Primera ola	- 33 -
b. Segunda ola.....	- 35 -
DISCUSIÓN.....	- 36 -
CONCLUSIÓN	- 37 -
BIBLIOGRAFÍA.....	- 38 -

INTRODUCCIÓN

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2) es el agente etiológico de la COVID-19, infección vírica caracterizada por síntomas como fiebre, dolor de garganta, dificultad para respirar y neumonía, generalmente dependiente de la situación basal del paciente, el grado de propagación (magnitud del inóculo) y la virulencia de la cepa (Jogalekar et al., 2020). El SARS-CoV-2 ha dado lugar a una gran pandemia, debido a su alta transmisibilidad, con una alta incidencia de infecciones y muertes (Bhimraj et al., 2020).

Otros coronavirus, similares al SARS-CoV-2, han originado en el pasado epidemias, más o menos extensas, como el SARS-CoV, responsable del síndrome respiratorio agudo y severo (SARS), que afectó en 2002 a casi 8.500 personas y causó más de 900 muertes, o el MERS-CoV, identificado por primera vez en 2012, que causa el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), ha afectado desde entonces a unas 2.500 personas y ha causado la muerte a más de 900 (Yao et al., 2020).

Origen y evolución

El 31 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan (China) aparecieron 27 casos de neumonía de la que en principio se desconocía la causa. El 7 de Enero de 2020, se identificó que el agente causante de esta neumonía era un virus de la familia *Coronaviridae*, denominado ahora como SARS-CoV-2. El primer caso de COVID-19 en España se detectó el 31 de Enero de 2020 (Ministerio de sanidad, 2021). El día 11 de Marzo de 2020 la OMS declaró la pandemia mundial que, en España, ha dado lugar a cuatro grandes olas. La primera ola de la pandemia comenzó en el mes de Marzo de 2020, decretándose además el estado de alarma el 13 de ese mismo mes, como medida epidemiológica de contención de la misma. La segunda ola de la pandemia se presentó con la entrada del otoño. La tercera ola de la pandemia apareció después de las navidades, y actualmente nos encontramos en la fase descendente de la cuarta ola (ISCII CNE, 2021).

Epidemiología

Los reservorios naturales del virus son los murciélagos, y parece ser que la capacidad de infección a los seres humanos ha precisado de hospedadores intermediarios. La principal fuente de infección son las personas infectadas por el SARS-CoV-2, y la principal ruta de transmisión es de persona a persona, iniciándose la máxima propagación de este durante el período asintomático, y además los pacientes graves son más contagiosos que los pacientes leves (Jin et al., 2020).

La infección se produce a través del contacto estrecho mediante gotitas o aerosoles (vía directa) o por fómites (vía indirecta). Además, se ha detectado que el virus puede residir en la orina y en las heces, por lo que puede haber riesgo de transmisión fecal-oral. Otra de las vías que se encuentran en estudio es la placentaria (Wang et al., 2020).

El período de incubación suele ser de 5,1 a 11,7 días en el 95% de los casos sintomáticos. La enfermedad en su forma leve suele durar 2 semanas, mientras que si es grave puede llegar a durar de 3 a 6 semanas o incluso más.

El período infectivo, en el que una persona puede transmitir la infección, se ha determinado mediante la técnica RT-PCR, prueba que permite detectar el ARN viral, aunque la capacidad infectiva depende, sobre todo, de la carga viral, más que de la mera presencia de ARN viral en las secreciones y mucosas. La mayor carga viral se presenta en los primeros días de la aparición de la clínica. A partir del día 10, aunque la prueba RT-PCR pueda seguir siendo positiva, la carga viral decrece sustancialmente, por lo que la capacidad de transmitir la infección es muy baja (Ministerio de sanidad, 2021).

Estructura

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*. Esta subfamilia se divide en cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. En concreto éste es un tipo de *Betacoronavirus*, que presenta una homología con respecto a los nucleótidos del 50% y 78% con MERS-CoV y SARS-CoV, respectivamente (Ye et al., 2020).

El SARS-CoV-2 es un virus de tipo ARN monocatenario de sentido positivo, mide aproximadamente 100-160 nm de diámetro, siendo más grande que otros virus de ARN (Ministerio de sanidad, 2021).

Contiene cuatro proteínas estructurales (spike protein, envelope, membrane y nucleocapsid) y dieciséis proteínas no estructurales (nsp1-16). La proteína N (nucleocapsid) se encuentra asociada al ARN, mientras que las demás proteínas están asociadas a la envuelta viral.

La proteína S o espiga (spike protein) consta de dos dominios (S1 y S2).

La función de la proteína S es la entrada del virus en la célula. Mediante la subunidad S1 el virus es capaz de unirse al receptor en la célula del huésped, a través del dominio de unión al receptor (RBD), mientras que gracias a la subunidad S2 la membrana del virus y de la célula del huésped se fusionan (Wang et al., 2020).

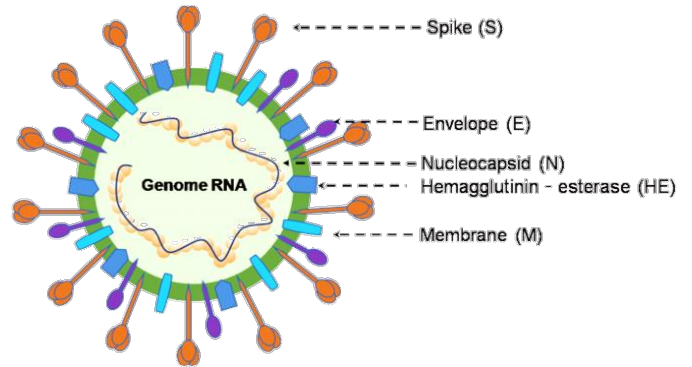


Figura 1. Estructura COVID-19. (Jin et al., 2020)

Fisiopatología

La enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) constituye el receptor que permite la entrada del SARS-CoV-2 en la célula. La ACE2 es una proteína que se encuentra mayoritariamente en la membrana plasmática de las células alveolares tipo I y II, células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos, presentes en el riñón, el intestino, los pulmones, las arterias y el corazón.

La función fisiológica de la ACE2 es la transformación de la angiotensina I en angiotensina 1-9, un péptido inactivo, y de la angiotensina II, de gran efecto vasoconstrictor, en angiotensina 1-7, que tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos, por lo que reduce la presión arterial y, por lo tanto, tiene efecto protector frente a la hipertensión, la arteriosclerosis, y otros procesos vasculares y pulmonares, además de presentar efectos antifibróticos y antiinflamatorios (Díaz-Castrillón and Toro-Montoya, 2020).

El virus consigue entrar en la célula a través de una interacción directa entre el ACE2 y la proteína S, mediante fusión por endocitosis. Una vez dentro, el virus libera su ARN, el cual se traduce en poliproteínas de replicasa viral (PP1a y PP1ab), las cuales luego se escinden mediante proteasas, en proteínas funcionales. Algunas de estas proteínas forman un complejo de replicación para producir más ARN. El ARN traduce la síntesis de proteínas estructurales y no estructurales del virus. La replicación del genoma viral se lleva a cabo por el complejo de replicación viral, la maduración de proteínas en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, y su respectivo ensamblaje con el ARN genómico. A partir de los genomas virales empaquetados y las proteínas estructurales, se ensamblan las nucleocápsidas que luego se liberan mediante la exocitosis.

Las principales dianas farmacológicas para las intervenciones antivirales son:

- Uso de reguladores de la respuesta inmune para el bloqueo de la interacción virus – célula huésped mediante anticuerpos (tocilizumab).

- Uso de modificadores del medio intracelular, como la hidroxiclороquina para inhibir la maduración del endosoma.
- Uso de inhibidores de ARN polimerasa viral, como análogos de nucleósidos / nucleótidos (remdesivir), para inhibir la replicación del genoma viral.
- Uso de inhibidores de proteasa (lopinavir / ritonavir) para inhibir la fusión de la membrana viral o la maduración del polipéptido viral (Moneriz and Castro-salguedo, 2020)(Arba et al., 2021).

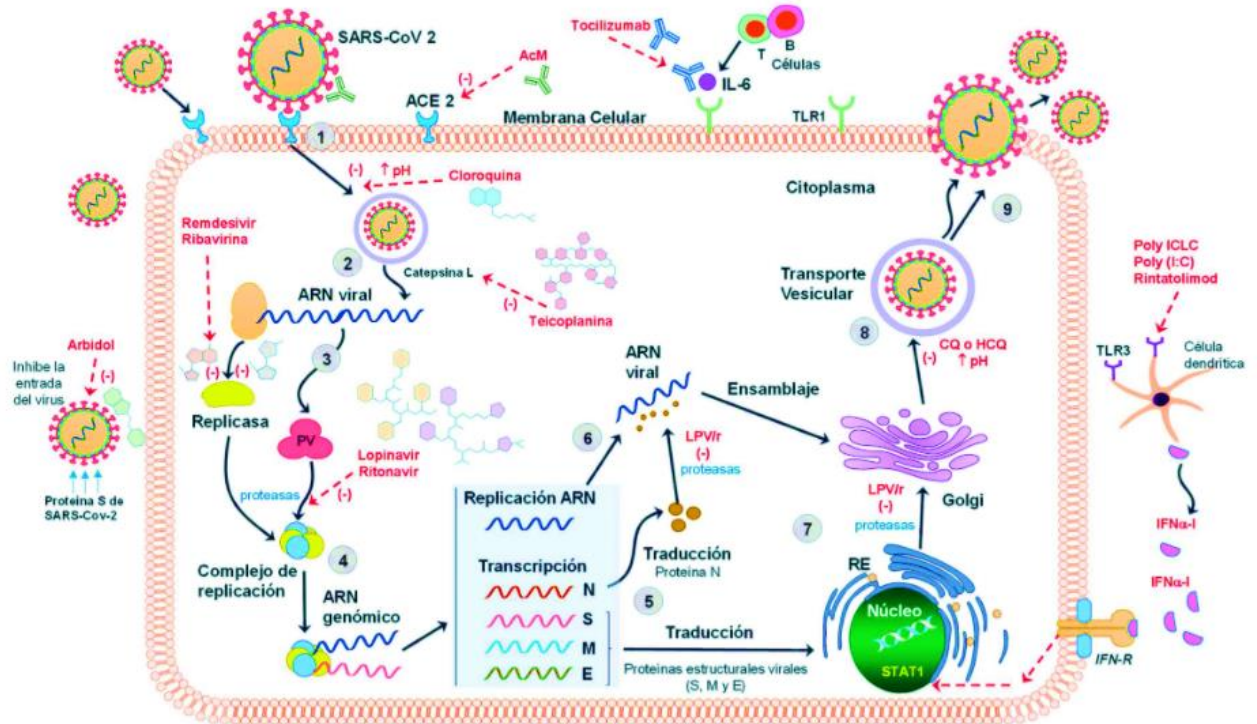


Figura 2. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2 y dianas farmacológicas. (Moneriz and Castro-salguedo, 2020)

Manifestaciones clínicas

La Covid-19 tiene manifestaciones clínicas muy variables, desde formas asintomáticas hasta neumonía grave e incluso fracaso multiorgánico. Los síntomas más comunes son fiebre, tos, fatiga, cefalea, congestión nasal, dolor de garganta, disnea, escalofríos, náuseas, diarrea, alteración del sentido del gusto (disgeusia) y del olfato (anosmia). Además, también se han descrito síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas como neurológicos, cardiológicos, oftalmológicos, otorrinolaringológicos, dermatológicos y hematológicos.

Las complicaciones más frecuentes son la neumonía bilateral, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas (Ministerio de sanidad, 2021).

Una de las complicaciones más graves de la COVID-19 es la reacción descontrolada del sistema inmunológico conocida como "tormenta de citoquinas", caracterizada por altos niveles de citoquinas circulantes (interleucina 1-β, interleucina-6, IP-10, TNF, interferón-γ, proteína inflamatoria de macrófagos 1-α y 1-β, y el factor de crecimiento endotelial vascular), aumento de células inmunitarias como, TCD4+, TCD8+ y plasmoblastos, acompañado de una hiperactivación de síntomas inflamatorios sistémicos agudos y disfunción orgánica secundaria que puede dar lugar incluso a fracaso multiorgánico (Fajgenbaum et al., 2020).

Este proceso tiene lugar cuando el SARS-CoV-2 activa el inflamoma NLRP3 (Tardif et al., 2021). La tormenta de citoquinas provoca un desequilibrio del balance entre los mecanismos

procoagulantes y anticoagulantes, favoreciendo la disfunción endotelial, elevación del factor von Willebrand y del factor tisular, promoviendo una activación de los mecanismos de coagulación.

El inflasoma NLRP3 reconoce estímulos del tipo de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o asociados a daño (DAMPs). Una vez producida la activación del inflasoma tiene lugar un proceso autocatalítico en el que la procaspasa-1 se transforma en caspasa-1, y éste activa a IL 1 β e IL18, favoreciendo la inflamación.

Además, la Gasdermina D se escinde a través de las caspasas promoviendo el proceso de piroptosis, dando lugar a la formación de poros en la membrana celular. Todo esto da lugar a que se fomente un estado trombotico, puesto que se produce una activación del factor tisular que promueve la formación de trombina, convirtiendo el fibrinógeno en fibrina, siendo este el componente más importante del trombo, y además el inflasoma produce una liberación de citoquinas proinflamatorias.

Las alteraciones de la coagulación y complicaciones tromboticas son frecuentes en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 (Páramo, 2020).

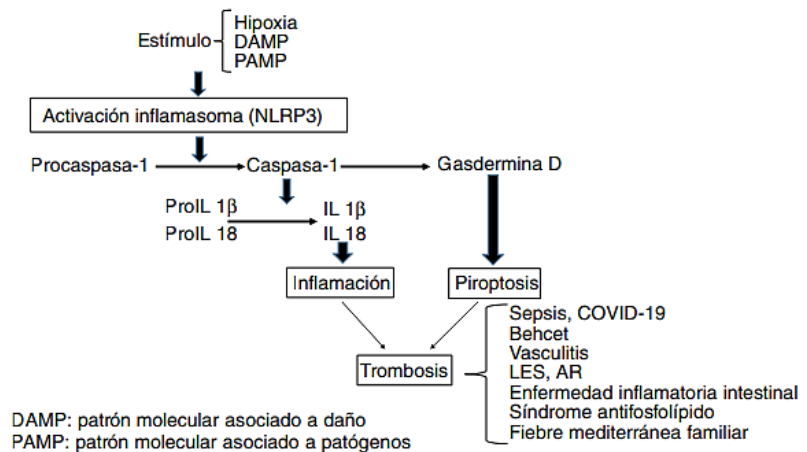


Figura 3. Papel del inflasoma en relación con fenotipos protrombóticos. (Páramo, 2020)

Diagnóstico

Hasta la fecha, existen tres métodos para la detección del SARS-CoV-2:

- **RT-PCR.** Consiste en la detección de genes virales mediante la conversión de ARN en ADN complementario a través de la encima transcriptasa inversa, seguida de una amplificación del ADN complementario. Esta prueba es la más fiable, puesto que tiene la capacidad de medir partes genómicas virales, en lugar de los biomarcadores secundarios como antígenos o anticuerpos. La sensibilidad de este método, depende de la cantidad de ARN que se encuentre en la muestra, es decir, del número de ciclos de polimerización necesarios para obtener una cantidad suficiente para su detección (si no se detecta tras 37-40 ciclos, se considera que la prueba es negativa). Por ello, los pacientes que se encuentran en los primeros o los últimos días de la infección, pueden tener PCR negativas (falsos negativos) debido a una baja carga viral en la muestra.
- **Pruebas serológicas.** Esta prueba mide en muestras de sangre, suero o plasma, los niveles de inmunoglobulinas G (IgG) e inmunoglobulinas M (IgM) frente al SARS-CoV-2. Para llevar esto a cabo, existen dos tipos de prueba, el ensayo de tipo de flujo lateral (LFA) y el ensayo de tipo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). El IgM es el primer anticuerpo producido durante la infección, mientras que el IgG suele aparecer a partir del día 12 desde el contagio. Se pueden obtener diferentes resultados:
 - IgG- e IgM-: indica que la persona no ha pasado la enfermedad, aunque podría encontrarse en una fase muy inicial de esta.
 - IgM+ e IgG-: significa que la persona se encuentra en un estadio inicial de la infección.
 - IgG+ e IgM+: significa que la persona se encuentra en plena infección.
 - IgG+ e IgM-: significa que la persona ya ha pasado la infección.

- **Pruebas de antígenos.** Consiste en la detección de componentes virales que activan el sistema inmunológico, como la glicoproteína S, la proteína M o la proteína N. Este método se puede realizar de forma rápida en tiras de LFA o mediante ELISA si se quiere una mejor sensibilidad y rendimiento (Yüce et al., 2020).

Objetivos terapéuticos

Se han estado utilizando diferentes posibles terapias, en un intento de hacer frente a la infección por este virus y a sus complicaciones, la mayoría de ellas con bajos niveles de evidencia de eficacia o basados en datos muy precoces. Se han estudiado diferentes fármacos antivirales, como algunos antirretrovirales utilizados en la infección por el VIH, o el interferón, que presentan indicios de actividad “in vitro” o “in vivo” frente al SARS-CoV-2, o agentes antiinflamatorios que podrían combatir algunas de las complicaciones más graves de la infección. Un objetivo terapéutico muy atractivo es encontrar un antiviral que actúe sobre la glicoproteína espiga, fundamental para la entrada del virus en la célula (Wang et al., 2020).

Entre las propuestas más recientes como opción terapéutica en el tratamiento de la COVID-19 se encuentra el calcifediol (25-hidroxivitamina D), metabolito activo de la vitamina D, que, según datos preliminares, podría reducir la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de pacientes que se encuentren hospitalizados por COVID-19, al disminuir la gravedad de la enfermedad (Castillo et al., 2020).

Otra terapia en fases preliminares de investigación es la plitidepsina (Aplidina), un fármaco que actúa inhibiendo el eEF1A, desarrollado inicialmente para el tratamiento del mieloma múltiple, y que parece tener una potente actividad antiviral en cultivos celulares (White et al., 2021).

Además, también se está estudiando la capacidad de la colchicina para reducir la lesión pulmonar inflamatoria y la insuficiencia respiratoria, actuando de forma que interfiera con la activación y el reclutamiento de los linfocitos. Se trata de un antiinflamatorio, que se utiliza en el tratamiento de la gota, la pericarditis viral, la enfermedad coronaria y para la fiebre mediterránea familiar, que inhibe la polimerización de la tubulina, con efectos sobre el inflamoma, moléculas de adhesión celular y quimiocinas inflamatorias (Tardif et al., 2021).

Hay que resaltar que aún no existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los cuales se confirme la eficacia y seguridad de calcifediol, plitidepsina y colchicina.

Por otro lado, se están haciendo ensayos, o se han publicado recientemente, de diferentes opciones terapéuticas, como podrían ser hidroxicloroquina, remdesivir, lopinavir, tocilizumab o azitromicina, que se han utilizado profusamente en la práctica clínica a lo largo de la pandemia, en las cuales profundizaremos a lo largo del trabajo (Wissem and Lasfar, 2020).

Medidas profilácticas

Como hemos visto, la COVID-19, en los casos más graves, puede dar lugar a un estado de hipercoagulabilidad, responsable de una alta incidencia de tromboembolismo venoso (TEV), por lo que se está estudiando la utilidad de la tromboprolifaxis con heparinas de bajo peso molecular y anticoagulantes orales para disminuir las complicaciones de la enfermedad (Moores et al., 2020).

Al inicio de la pandemia se postuló el uso profiláctico de hidroxicloroquina post-exposición para prevenir el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2, además del uso de medidas no farmacológicas como la higiene de manos, el uso de mascarillas faciales, el distanciamiento social y el aislamiento de casos y de contactos sanos. El uso profiláctico de hidroxicloroquina (y también de cloroquina) en contactos sanos de casos confirmados o probables se basa en su actividad antiviral frente al SRAS-CoV-2 puesta de manifiesto en cultivos celulares. No obstante, un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo (Boulware et al., 2020) y otro abierto pero con criterios de inclusión más estrictos (Mitjà et al., 2021) no pudieron demostrar un beneficio de la hidroxicloroquina en la prevención de la infección, mientras que, por el contrario, pusieron de manifiesto una mayor incidencia de efectos adversos.

OBJETIVOS

Los principales objetivos de este trabajo de fin de grado son:

- Llevar a cabo una revisión de la evidencia publicada para identificar los diferentes tratamientos que se han propuesto para el manejo de la COVID-19.
- Evaluar la seguridad y eficacia publicada de los diferentes tratamientos empleados para la COVID-19 a lo largo de estos meses.
- Analizar la efectividad y seguridad real de los tratamientos utilizados en los pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío en la primera y segunda ola de la pandemia.

METODOLOGÍA

La realización de este trabajo, de carácter mixto, bibliográfico y experimental, se ha llevado a cabo, por un lado, mediante una búsqueda de diferentes fuentes de información tales como artículos, libros, informes científicos, bases de datos, relacionadas con el tema, y por otro mediante el análisis de los tratamientos recibidos, y los resultados obtenidos, en los pacientes diagnosticados de COVID-19 ingresados en el Hospital Virgen del Rocío durante la primera ola de la pandemia y en la fase de mayor incidencia de la segunda ola.

Metodología de la búsqueda bibliográfica

Las principales bases de datos utilizadas han sido Pubmed, Web of Science, The New England Journal of Medicine (NEJM), Medline y ScienceDirect. En estas bases de datos se han utilizado palabras claves como COVID-19 y SARS-CoV-2 junto con epidemiología, tratamiento, patogénesis, profilaxis, manifestaciones clínicas, características.

Además, se han consultado las páginas webs de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el Ministerio de sanidad, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (The Infectious Diseases Society of America, IDSA), los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH).

Para la gestión de la bibliografía, se ha utilizado el gestor de referencias y citas bibliográficas, Mendeley.

Metodología experimental del análisis de los pacientes ingresados en el HUVR

Diseño y población de estudio

Se trata de un estudio descriptivo, transversal y analítico de los pacientes ingresados en el HUVR por COVID-19 durante la primera ola y el mes de octubre de la segunda ola.

Variables analizadas

Se han analizado variables independientes como la edad y los tratamientos recibidos durante el ingreso, además de las variables dependientes tiempo de estancia en el hospital y mortalidad.

Procedimiento para la obtención de datos:

Para la recogida de datos se han consultado las aplicaciones informáticas Diraya (historia clínica digital de los pacientes del Servicio Andaluz de Salud) y Athos™ Prisma (programa de prescripción intrahospitalaria). Estos datos fueron procesados con el programa Excel, creando dos hojas: una con los datos correspondientes a la primera ola y la otra con el contenido de la segunda. Los datos registrados fueron NHUSA (nº de historia única sanitaria de Andalucía), número de historia clínica hospitalaria, fecha de nacimiento, edad al ingreso, fecha de ingreso, fecha de alta, días ingresados, observaciones, tratamiento recibido durante el ingreso y comentarios. Una vez obtenidos los datos, se realizó el cálculo de las diferentes variables y se obtuvieron los diferentes parámetros estadísticos utilizando el paquete SPSS.

RESULTADOS

Fármacos en ensayos clínicos

a. Lopinavir / ritonavir (LPV/r)

Lopinavir es un antiviral de uso sistémico que actúa inhibiendo la actividad de las proteasas del VIH1 y VIH2. Esta inhibición da lugar a un virus inmaduro, no infeccioso e incapaz de replicarse, al producir una desregulación de las proteínas estructurales y funcionales que se encuentran en el núcleo del virus (AEMPS, 2011).

Ritonavir es otro inhibidor de proteasas, aunque de potencia muy baja, que inhibe el metabolismo de lopinavir mediado por el citocromo P450 3A (CYP3A), aumentando de esta forma la concentración sérica de lopinavir (AEMPS, 2020).

La asociación de lopinavir y ritonavir (Kaletra®) está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años infectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) (AEMPS, 2011).

Además de su actividad antiviral, la hipótesis de eficacia de lopinavir asociado a ritonavir (LPV/r) frente al SARS-CoV-2 se ha basado en el efecto de este fármaco frente a los virus SARS-CoV y MERS-CoV, dado que SARS-CoV y SARS-CoV-2 comparten un 80% de su secuencia genómica.

La proteasa es una enzima fundamental en la maduración del polipéptido viral de los coronavirus, por lo que los antirretrovirales inhibidores de la proteasa, como el lopinavir, se han estudiado "*in vitro*" e "*in vivo*" frente al SARS-CoV y el MERS-CoV.

Concentraciones de entre 5 y 10 mcg/mL de lopinavir son capaces de inhibir al SARS-CoV, y también bloquean una etapa post-entrada en el ciclo de replicación del MERS-CoV (Yao et al., 2020).

En estudios en líneas celulares, lopinavir presenta una concentración inhibitoria efectiva del 50% (EC₅₀) frente al SARS-CoV de 6 µg/mL y de 8-11,6 µM frente a los efectos citopáticos del MERS-CoV.

Aunque no hay estudios de lopinavir en animales frente al SARS-CoV, frente al MERS-CoV se observa disminución de la carga viral, mejora de la función pulmonar y disminución de los infiltrados pulmonares.

En estudios caso-control retrospectivos llevados a cabo en pacientes con SARS, el tratamiento con LPV/r consiguió una reducción de la mortalidad, de la necesidad de intubación y de la incidencia de distrés respiratorio agudo (SDRA) (Chan et al., 2003) (Chu et al., 2004).

En el caso del MERS solo hay publicados 2 casos aislados de tratamiento con LPV/r, con resultados no concluyentes.

La eficacia y seguridad de LPV/r en el tratamiento de la COVID-19 se ha estudiado en dos ensayos clínicos aleatorizados:

En un ensayo ([ChiCTR2000029308](#)) publicado por NEJM se ha estudiado la eficacia y seguridad de LPV/r en pacientes con infección confirmada por COVID-19 y neumonía asociada.

En este ensayo realizado en Wuhan (LOTUS China) participaron 199 pacientes mayores de 18 años, infectados por SARS-CoV-2 confirmado, con una saturación de oxígeno (SpO₂) ≤ 94% y con una presión parcial de oxígeno (PaO₂) < 300 mm Hg.

Fueron excluidos pacientes que tuviesen alguna contraindicación a LPV/r, pacientes menores de 18 años, pacientes con enfermedad hepática grave, pacientes con alguna medicación que tuviese contraindicado la administración de LPV/r, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes con niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (ASP) 5 veces mayor del límite superior de la normalidad (LSN) y pacientes infectados por VIH, para prevenir la aparición de resistencias.

Se trata de un ensayo aleatorizado, controlado y abierto. Los pacientes se dividieron en dos grupos al azar, uno de ellos recibió LPV/r combinado con la atención estándar, mientras que el segundo grupo solo recibió la atención estándar, que incluyó oxígeno suplementario, ventilación no invasiva, ventilación invasiva, agentes antibióticos, vasopresores, terapia de reemplazo renal y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

En el grupo tratado con LPV/r participaron 99 pacientes, mientras que en el grupo control se incluyeron 100 pacientes.

En la siguiente tabla se muestran las características de los pacientes participantes:

CARACTERÍSTICAS		GRUPO LPV/R (N=99)	GRUPO CONTROL (N=100)
EDAD MEDIA		58 años	58 años
SEXO (H-M)		61-38	59-41
PATOLOGÍAS	DIABETES	10	13
	E.CEREBROVASCULAR	5	8
	CÁNCER	5	1

Tabla 1. Descripción de los pacientes participantes en el estudio de LPV/r. (Cao et al., 2020)

El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la mejoría clínica, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la mejoría en 2 puntos en una escala de 7 puntos (siendo el 0 la situación de normalidad y el 7 la muerte) o el alta hospitalaria (lo que sucediera primero).

En el grupo de LPV/r, 5 de los pacientes no llegaron a recibir ninguna dosis de tratamiento.

En la *Tabla 2* se muestran los resultados de eficacia. En ninguna de estas variables se observaron diferencias estadísticamente significativas.

RESULTADOS	GRUPO LPV/R (N=99)	GRUPO CONTROL (N=100)
MEDIANA TIEMPO MEJORÍA CLÍNICA	16 días	16 días
MEDIANA TIEMPO UCI	6 días	11 días
MEDIANA TIEMPO ALTA	12 días	14 días
MORTALIDAD	19 personas (19,2%)	25 personas (25%)

Tabla 2. Principales resultados del ensayo de LPV/r. (Cao et al., 2020)

En cuanto a la seguridad, varios pacientes notificaron diversas reacciones adversas. En el grupo de LPV/r, hubo un 14% de pacientes que no pudieron completar el tratamiento, debido a las reacciones adversas, pero en general, se produjeron menos que en el grupo control. Las más frecuentes fueron los eventos gastrointestinales, como diarrea, náuseas y astenia, mientras que la insuficiencia respiratoria, la lesión renal aguda y la infección secundaria fueron eventos más frecuentes en el grupo de atención estándar.

En conclusión, no se observó ninguna diferencia significativa en el grupo tratado con LPV/r con respecto al grupo control. Por lo tanto, el ensayo no ha conseguido demostrar que la adición de LPV/r al cuidado estándar aporte un beneficio clínico al perfil de pacientes analizado (Cao et al., 2020).

Por otro lado, se ha llevado a cabo otro macro-ensayo denominado SOLIDARITY ([NCT04315948](#)), que ha sido promovido por la Organización Mundial de la Salud, en el cual se ha evaluado la eficacia y seguridad de los principales fármacos postulados para reducir la mortalidad, la hospitalización y la necesidad de respiración asistida en la COVID-19. Este estudio ha contado con más de 11.330 pacientes, 405 hospitales y 30 países. En este estudio se han evaluado los fármacos remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir / ritonavir e interferón β -1a (OMS, 2020).

Se trata de un ensayo clínico en fase 3 con un diseño abierto, aleatorizado, adaptativo y multicéntrico.

Para participar en este ensayo, los pacientes debían tener como mínimo 18 años, infección confirmada por el SARS-CoV-2 y no tener contraindicación a ninguno de los fármacos del estudio. Además, debían tener una serie de características que incluía una SpO₂ \leq 94%, o bien una insuficiencia respiratoria aguda que requiera oxigenoterapia suplementaria o soporte ventilatorio. La asignación del tratamiento se hizo de forma aleatoria. Del total de participantes, 64 no tenían consentimiento para el estudio, por lo que se quedó un total de 11.266 pacientes. Además, había varios criterios de exclusión como niveles de ALT o ASP en sangre que superen 5 veces el LSN, pacientes con enfermedad renal crónica grave, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes que hubieran sido tratados anteriormente con alguno de los fármacos del estudio, pacientes que tuvieran alguna hipersensibilidad o que estuvieran tomando algún medicamento que tengan contraindicación con los fármacos del estudio, pacientes con depresión grave y pacientes infectados por VIH.

Las características de los pacientes se muestran en la *Tabla 3*.

La dosis para los pacientes que tomaron LPV/r fue de dos comprimidos (400 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir) dos veces al día durante 14 días. De los 2.791 pacientes incluidos inicialmente, fueron excluidos 20, quedando 1.399 recibiendo LPV/r, y 1.372 en el grupo control.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO LPV/R (N=1.399)	GRUPO CONTROL (N=1.372)	
EDAD	<50 años	511	501
	50 a 69 años	597	596
	>70 años	291	275
SEXO (H-M)	851-548	802-570	
SOPORTE RESPIRATORIO EN INGRESO	No oxígeno	528	539
	Oxígeno suplementario	759	719
	Ventilación	112	114
PATOLOGÍAS	Diabetes	341	324
	Cardiopatía	289	290
	E. pulmonar crónica	95	87
	Asma	65	56
	E. hígado crónica	13	23

Tabla 3. Descripción de los pacientes participantes en Solidarity-lopinavir. (Pan et al., 2021)

No se redujo la necesidad de ventilación en pacientes que entraron sin ella (126 pacientes en el grupo de LPV/r y 121 pacientes del grupo control), tampoco se redujo la mortalidad (148 muertes frente a 146 del grupo control, cociente de tasas = 1; IC del 95%, 0,79 a 1,25; p=0,97), ni la duración de hospitalización (Pan et al., 2021).

b. Remdesivir (RMDV)

El remdesivir es un antiviral de amplio espectro y de uso sistémico. Se trata de un profármaco (GS-5734) del nucleótido adenosina que se metaboliza dando lugar al nucleósido trifosfato farmacológicamente activo en las células del huésped.

El remdesivir trifosfato actúa como análogo competitivo del trifosfato de adenosina (ATP), que es un sustrato de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), para la incorporación de nucleótidos en las cadenas de ARN del cebador, lo que resulta en la terminación retardada de la cadena durante la replicación del ARN viral.

Remdesivir es el único fármaco que hasta el presente tiene indicación autorizada en su ficha técnica para el tratamiento de la COVID-19 con neumonía (AEMPS, 2020).

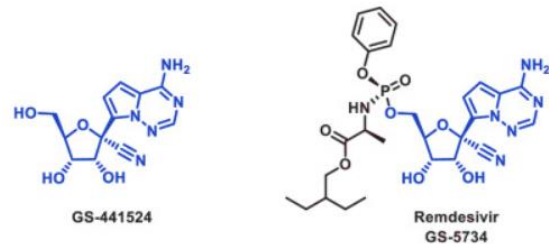


Figura 4. Representación del núcleo análogo de nucleósido de remdesivir (GS-441524) y del remdesivir (GS-5734). (Eastman et al., 2020)

Para llegar a formar el nucleósido trifosfato (NTP) se requiere de una trifosforilación, y este es utilizado por las polimerasas virales dependientes de ARN para la replicación del genoma. Mediante la ARN polimerasa dependiente del ARN viral (RdRp), los NTP se pueden llegar a integrar incorrectamente en el ARN viral.

El proceso que tiene lugar es el siguiente:

Una vez que el profármaco remdesivir ha difundido en la célula, se metaboliza. En primer lugar, se produce una hidrólisis del éster, llevado a cabo por una esterasa de aminoácido y da lugar a un carboxilato que se cicla con el fosfonato, eliminándose el fenóxido. Todo esto da como resultado un anhídrido cíclico inestable que se hidroliza con el agua y da lugar a la alanina (GS-704277). A continuación, una enzima de tipo fosforamidasa hidroliza el enlace P-N de éste, liberando un monofosfato de nucleósido (análogo de nucleótido). El monofosfato de nucleósido no difunde a través de la célula porque es muy polar. En último lugar, las quinasas llevan a cabo una fosforilación que da lugar al análogo de NTP, el cual puede usarse como sustrato por la enzima RdRp viral.

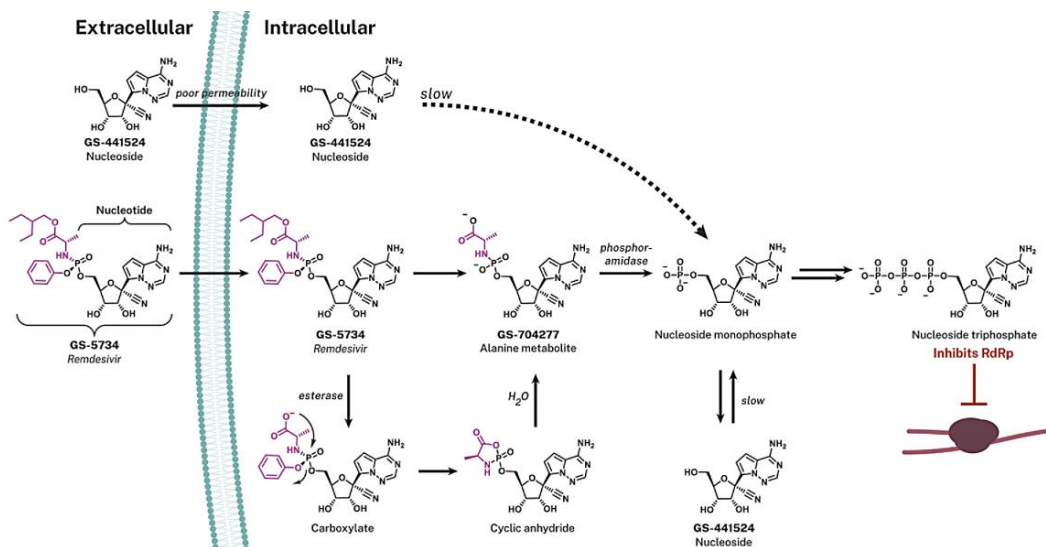


Figura 5. Mecanismo de acción de remdesivir. (Eastman et al., 2020)

El núcleo análogo de nucleósido de remdesivir (GS-441524), es capaz de difundir a través de las células, y el paso de fosforilación inicial de los nucleósidos limita la velocidad, lo que explica la actividad antiviral reducida de GS-441524 en comparación con el remdesivir (Arba et al., 2021).

El remdesivir en estudios *in vitro* y modelos animales, ha demostrado ser un fármaco activo frente al SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV.

Con este fármaco, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos publicados por NEJM, en los que se ha estudiado la capacidad para acortar el tiempo de recuperación de pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Uno de los estudios ([NCT04280705](#)) denominado ACTT-1, fue un ensayo de fase 3, adaptativo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que la variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la recuperación, dentro del periodo de 28 días iniciales, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta que el paciente alcanzaba una puntuación de 1, 2 o 3 en una escala ordinal de 8 puntos:

- 1: no hospitalizado y sin limitación de actividades
- 2: no hospitalizado y con limitación de actividades u oxígeno domiciliario
- 3: hospitalizado sin necesidad de oxígeno suplementario ni cuidados médicos relacionados con la COVID-19

Se seleccionaron 1.062 pacientes con COVID-19 confirmada e infección del tracto respiratorio inferior, mayores de 18 años y además, debían presentar una de las siguientes características: infiltrados radiográficos, una SpO₂ ≤ 94%, requerir oxígeno suplementario o requerir ventilación mecánica, características que se corresponden con las puntuaciones 4 a 7 de la escala ordinal de 8 puntos utilizada para evaluar la eficacia.

Los criterios de exclusión consistían en tener un valor de ALT o ASP 5 veces mayor al LSN, hipersensibilidad al fármaco en estudio, insuficiencia renal crónica grave y embarazo o lactancia. La aleatorización se estratificó en función del sexo, la severidad de la enfermedad (puntuación de la escala ordinal de 8 puntos), edad (18-39, 40-64 y > 64 años), grupo étnico y duración de los síntomas.

De los 1.062 pacientes, 541 recibieron remdesivir, mientras que a 521 se le administró placebo, durante un máximo de 10 días.

Los pacientes que tomaron remdesivir, en primer lugar recibieron una dosis de carga de 200 mg, seguida de dosis de mantenimiento de 100 mg al día por vía intravenosa, durante un máximo también de 10 días.

CARACTERÍSTICAS		GRUPO RMDV (N=541)	GRUPO CONTROL (N=521)
EDAD MEDIA		58,6 años	59,2 años
SEXO (H-M)		352-189	332-189
PATOLOGÍAS	DIABETES	164	158
	HIPERTENSIÓN	269	264
	OBESIDAD	242	234

Tabla 4. Descripción de los pacientes participantes en el estudio de remdesivir. (Beigel et al., 2020)

Los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación más corto (mediana: 10 días), con respecto al grupo control (15 días). En términos de ITR (inverso al hazard ratio HR), el resultado fue de 1,29 (1,12-1,49).

En el análisis de subgrupos, en función de la puntuación basal de la escala ordinal de gravedad, en los pacientes que se encontraban en estado más grave (puntuación 5 a 7 en la escala ordinal) el tiempo de recuperación en el grupo de remdesivir nuevamente fue menor (11 días), en comparación con el grupo control (18 días), y solo en los pacientes que tenían una puntuación basal de 5 (pacientes hospitalizados con requerimiento de oxígeno suplementario, pero sin ventilación mecánica no invasiva, oxigenación de alto flujo, ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea) se obtuvo una diferencia significativa favorable a remdesivir en términos de ITR: 1,45 (1,18-1,79). En los pacientes con enfermedad leve-moderada (puntuación basal de 4: hospitalizados pero sin necesidad de oxígeno) la mediana del tiempo de recuperación fue de 5 días con y sin remdesivir, y tanto en estos pacientes como en aquellos con enfermedad muy grave (puntuación basal de 6 o 7) los ITR no tuvieron una significación estadística.

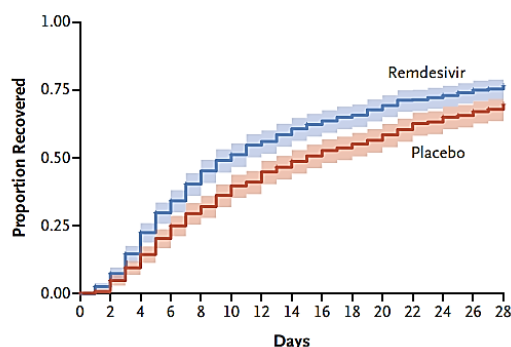


Figura 6. Proporción de pacientes recuperados en función del tiempo (total). (Beigel et al., 2020)

C Patients Receiving Oxygen

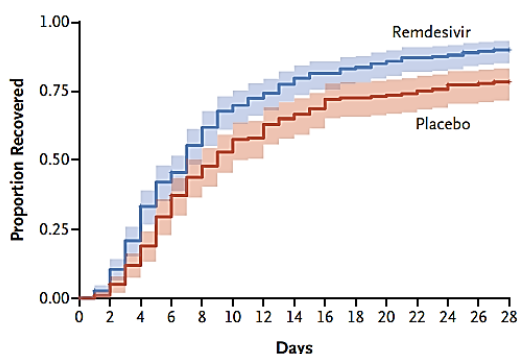


Figura 7. Proporción de pacientes recuperados en función del tiempo (5 puntos en la escala de gravedad). (Beigel et al., 2020)

	REMDESIVIR (N = 476)	PLACEBO (N = 464)
DÍAS HASTA LA RECUPERACIÓN		
NÚMERO DE RECUPERACIONES	282	227
MEDIANA (IC DEL 95%)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
ÍNDICE DE TASA DE RECUPERACIÓN (IC DEL 95%)	1,37 (1,15; 1,63)	

Tabla 5. Resultados de recuperación en pacientes graves (escala ordinal ≥ 5). Índice de tasa de recuperación calculado según el modelo de Cox estratificado. Los índices de tasa de recuperación >1 indican beneficio para remdesivir. (Beigel et al., 2020)

Centrándose en la mortalidad, los análisis se realizaron a través del estimador de Kaplan-Meier, en el cual se registró que al día 15 se habían producido un 6,7% de muertes en el grupo del remdesivir, con respecto a un 11,9% de muertes del grupo control (HR 0,55; 0,36-0,83). Sin embargo, al día 29, la diferencia de mortalidad no fue estadísticamente significativa, 11,4% en el grupo del remdesivir y 15,2% en el grupo control (HR 0,73; 0,52-1,03).

De nuevo, solo en el grupo de pacientes con puntuación basal de 5 en la escala ordinal de gravedad, la mortalidad a los 28 días fue significativamente inferior en los pacientes que recibieron remdesivir (HR: 0,3; 0,14-0,64):

	PUNTUACIÓN ORDINAL AL INICIO DEL ESTUDIO			
	5: Requerían oxígeno de bajo flujo		6: Requerían oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva	
	RMDV (N=232)	Placebo (N=203)	RMDV (N=95)	Placebo (N=98)
MORTALIDAD A LOS 29 DÍAS	4,1	12,8	21,8	20,6
RAZÓN DE RIESGO (HAZARD RATIO) (IC DEL 95%)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

Tabla 6. Resultados mortalidad en pacientes graves (escala ordinal \geq 5). (Beigel et al., 2020)

Además, la estancia hospitalaria fue nuevamente más corta en el grupo del remdesivir (12 días) que en el grupo control (17 días), una diferencia que fue estadísticamente significativa (HR: 1,27; 1,10-1,46).

También se debe resaltar que los pacientes del grupo del remdesivir recibieron oxígeno, ventilación mecánica o ECMO menos días que los pacientes del grupo control, pero que en cuanto a la ventilación no invasiva o del oxígeno de alto flujo, no hubo diferencias entre ambos grupos.

Se notificaron 131 casos de reacciones adversas en el grupo del remdesivir, de las cuales 47 estaban asociadas a una insuficiencia respiratoria grave, en la que hubo casos que se precisó intubación endotraqueal; y 163 en el grupo control, con 80 pacientes con insuficiencia respiratoria grave. Por lo tanto, es posible que los pacientes tratados con remdesivir tengan una menor probabilidad de que progresen a una enfermedad respiratoria más grave, aunque el estudio no se diseñó con este objeto y no tiene suficiente potencia para afirmarlo (Beigel et al., 2020).

RESULTADOS	GRUPO RMDV (N=541)	GRUPO CONTROL (N=21)	RAZÓN DE RIESGO (IC DEL 95%)
MEDIANA TIEMPO MEJORÍA CLÍNICA	10 días	15 días	1,29 (1,12 a 1,49)
MEDIANA TIEMPO ALTA	12 días	17 días	
MORTALIDAD	59 (11,4%)	77 (15,2%)	0,73 (0,52 a 1,03)

Tabla 7. Principales resultados del ensayo con remdesivir. (Beigel et al., 2020)

Otro ensayo clínico llevado a cabo con este fármaco, también publicado por NEJM ([NCT04292899](#)), estudió el estado clínico de los pacientes al día 14, después de haber recibido remdesivir durante 5 o 10 días de tratamiento.

Se trata de un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto. Los pacientes debían tener más de 12 años, con infección por SARS-CoV-2 confirmada, una $SpO_2 \leq 94\%$ y presentar infiltrados pulmonares. Los criterios de exclusión fueron estar recibiendo ventilación mecánica o ECMO, fallo multiorgánico, niveles de AST o ALT 5 veces mayores que el LSN, aclaramiento de creatinina menor de 50 mL por minuto y tratamiento concomitante contra la COVID-19.

Participaron un total de 397 pacientes, divididos en dos grupos (200 y 197), que recibieron remdesivir intravenoso durante 5 o 10 días respectivamente, 200 mg el día 1, seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg hasta llegar al día 5 o 10. Además, podían seguir con la terapia de apoyo.

Los grupos estuvieron desbalanceados en cuanto a las características basales, con un status clínico significativamente peor en el grupo de 10 días, lo que compromete las conclusiones del estudio.

CARACTERÍSTICAS		GRUPO DE 5 DÍAS (N=200)	GRUPO DE 10 DÍAS (N=197)
EDAD MEDIA		61 años	62 años
SEXO (H-M)		120-80	133-64
PATOLOGÍAS	Diabetes	47	43
	Hiperlipidemia	40	49
	Hipertensión	100	98
	Asma	27	22

Tabla 8. Descripción de los pacientes participantes en el estudio de remdesivir. (Goldman et al., 2020)

La variable principal de eficacia fue el status clínico en el día 14, evaluado mediante una escala ordinal de 7 puntos (1: muerte, 7: no hospitalizado).

Al día 14, 16 pacientes (8%) habían muerto en el grupo de 5 días con el tratamiento de remdesivir, y 21 pacientes (11%) en el grupo de 10 días. 120 pacientes (60%) habían sido dado de alta en el grupo de 5 días con remdesivir y 103 pacientes (52%) en el grupo de 10 días. En el grupo de 5 días con tratamiento, se obtuvo una media de 10 días de recuperación, mientras que en el grupo 10 días con tratamiento, fue de 11 días.

Tras ajustar los resultados de eficacia por el estatus clínico basal, no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguna de las variables.

En cuanto a la seguridad, el 70% tuvo algún efecto adverso en el grupo de 5 días de tratamiento, comparado con un 74% en el grupo de 10 días de tratamiento. Los más comunes fueron insuficiencia respiratoria aguda (6% vs 11%), aumento de ALT (6% vs 8%), náuseas (10% vs 9%), y estreñimiento (7% en ambos grupos). Solo un 4% y un 10% abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos, respectivamente.

Solo se observaron diferencias estadísticamente significativas, a favor del grupo de 5 días, para las reacciones adversas más graves, principalmente insuficiencia respiratoria.

ESTADO PACIENTES DÍA 14		GRUPO DE 5 DÍAS (N=200)	GRUPO DE 10 DÍAS (N=197)
ALTA HOSPITALARIA		120 (60%)	103 (52%)
HOSPITALIZADO	Sin oxígeno	9	3
	Con atención médica	11	13
	Con oxígeno de bajo flujo	19	14
	Con ventilación mecánica invasiva o ECMO	16	33
MUERTE		16 (8%)	21 (11%)

Tabla 9. Principales resultados del ensayo con remdesivir. (Goldman et al., 2020)

En conclusión, en este ensayo no se observaron diferencias significativas respecto a la duración del tratamiento con remdesivir. Un aspecto a destacar, es que parece que los pacientes que llegan a recibir ventilación mecánica progresan mejor con un tratamiento de remdesivir durante 10 días, aunque también hay que tener en cuenta que el tratamiento con este fármaco para lograr esta efectividad en este estudio se comienza antes de llegar a necesitar la ventilación mecánica o ECMO, por lo que no se pueden extrapolar estos resultados a pacientes que ya se encuentran en esa situación, porque fueron excluidos del ensayo (Goldman et al., 2020).

Por último, en el ensayo SOLIDARITY ([NCT04315948](#)), ya descrito en el apartado de lopinavir, donde participaron 11.330 personas, 5.475 se sometieron a una aleatorización entre remdesivir y sus controles. La dosis para el remdesivir fue de 200 mg el primer día, seguida de una dosis de 100 mg hasta llegar al día 10. De los 5.475 participantes, 24 fueron excluidos, por lo que 2.743 fueron asignadas para recibir remdesivir y 2.708 personas formaron parte del grupo control. Las características de los participantes se muestran en la *Tabla 10*.

CARACTERÍSTICAS		GRUPO REMDESIVIR (N=2.743)	GRUPO CONTROL (N=2.708)
EDAD	<50 años	961	952
	50 a 69 años	1282	1287
	>70 años	500	469
SEXO (H-M)		1706-1037	1725-1000
SOPORTE RESPIRATORIO EN INGRESO	No oxígeno	661	664
	Oxígeno suplementario	1828	1811
	Ventilación	254	233
PATOLOGÍAS	Diabetes	707	666
	Cardiopatía	571	567
	E. pulmonar crónica	151	145
	Asma	139	139
	E. hígado crónica	36	41

Tabla 10. Descripción de los pacientes participantes en el ensayo Solidarity-remdesivir. (Pan et al., 2021)

A destacar que había una mayor proporción de pacientes de menor riesgo en el grupo de remdesivir que en el grupo control.

La variable principal del ensayo fue la mortalidad intrahospitalaria, mientras que las variables secundarias fueron la iniciación de ventilación mecánica y la duración de la hospitalización. En cuanto a los resultados de este ensayo, remdesivir no fue capaz de reducir la mortalidad (301 muertes frente a 303 del grupo control, cociente de tasas = 0,95; IC del 95%, 0,81 a 1,11; p=0,5), ni el tiempo de hospitalización, ni tampoco el inicio de la ventilación mecánica (Pan et al., 2021).

En base a los resultados de los ensayos clínicos, remdesivir ha sido autorizado, dentro del Sistema Nacional de Salud, en el tratamiento de los pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19 que cumplan todos los criterios siguientes:

- Adultos y adolescentes de edad ≥ 12 años y peso ≥ 40 kg
- Pacientes con necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo (gafas nasales o mascarilla simple, con o sin reservorio)
- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR que lleven un máximo de 7 días de síntomas
- Pacientes con enfermedad definida con un mínimo de dos de los tres criterios siguientes:
 - Frecuencia respiratoria ≥ 24 rpm
 - SpO₂ < 300 mm Hg
 - Cociente presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) < 300 mm Hg

No deberá administrarse remdesivir en los siguientes casos:

- Paciente con enfermedad grave que precisen ventilación no invasiva o utilización de dispositivos de oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica invasiva o ECMO
- Enfermedad hepática grave: ALT o AST \geq 5 veces el LSN
- Pacientes con insuficiencia renal grave (infiltrado glomerular $<$ 30 mL/min), en hemodiálisis, diálisis peritoneal
- Necesidad de dos ionotrópicos para mantener la tensión arterial
- Mujeres embarazadas, lactantes o con test positivo de embarazo
- Evidencia de fallo multiorgánico (Aizpurua et al., 2020)

c. Antagonistas IL-6

La COVID-19 puede llegar a desencadenar un estado hiperinflamatorio severo marcado por el SDRA e insuficiencia respiratoria hipoxémica, observándose una hiperactivación de células T citotóxicas y altas concentraciones de gránulos citotóxicos. La interleucina-6 (IL-6), la ferritina y la proteína C son un biomarcadores de ese estado hiperinflamatorio. La IL-6, en concreto, es una citosina producida por macrófagos que se libera en respuesta a una infección, que suele estar elevada en pacientes con COVID-19 de forma grave e induce una respuesta proinflamatoria pleitrópica. Niveles elevados de IL-6 se asocia con resultados clínicos adversos, como ingreso en UCI, SDRA e incluso una alta letalidad.

Los antiinflamatorios podrían limitar el daño inducido por la infección por SARS-CoV-2, reducir la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte. Esta es la base para la evaluación de los anticuerpos monoclonales, inhibidores de la IL-6 como tocilizumab, sarilumab, siltuximab...(Coomes and Haghbayan, 2020) (Rubin et al., 2021) (Xia et al., 2020).

Tocilizumab (TCZ)

El tocilizumab es un agente inmunosupresor, inhibidor de la señalización de los receptores IL-6 solubles (IL-6Rs) e IL-6 unidos a la membrana (IL-6Rm).

Este fármaco está indicado principalmente para el tratamiento de la artritis reumatoide grave y para el síndrome de liberación de citoquinas inducido por células T-CAR (AEMPS, 2013).

Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos con este fármaco, publicados por NEJM.

El primer ensayo publicado ([NCT04356937](#)) denominado BACC (Bay Tocilizumab del Boston Area COVID-19 Consortium), tenía como objetivo analizar la capacidad del tocilizumab para reducir la disfunción multiorgánica producida en los pacientes con COVID-19. Este estudio presentó un diseño aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. Participaron un total de 243 pacientes de 19-85 años, con infección confirmada por SARS-CoV-2 y presencia de estados hiperinflamatorios.

Además, debían presentar dos de las siguientes características: fiebre mayor de 38°C, infiltrados pulmonares o necesidad de oxigenoterapia para mantener una SpO₂ $>$ 92%; y al menos una de las siguientes: ferritina $>$ 500 ng/mL, proteína C reactiva $>$ 50 mg/L, lactato deshidrogenasa (LDH) $>$ 250 U/L o dímero D $>$ 1000 ng/mL.

Los criterios de exclusión fueron edad de 79 a 86 años con insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus insulino dependientes, angina o una neoplasia maligna, pacientes con oxigenoterapia por encima de 10 L/min, pacientes que habían presentado diverticulitis, con tuberculosis activa o una infección viral no controlada, pacientes en tratamiento con algún inmunosupresor, hipersensibilidad al fármaco, pacientes tratados con plasma de convalecencia, pacientes con recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $<$ 500 o plaquetas $<$ 50000, con AST o ALT 5 veces mayor al LSN y mujeres embarazadas.

La aleatorización se estratificó según el sitio, la edad ($>$ 65 o \leq 65 años), sexo, grupo étnico hispano o latino y raza.

Se dividieron en una proporción 2:1, 161 pacientes en el grupo de tocilizumab y 82 pacientes en el grupo placebo. Los pacientes del brazo de tocilizumab recibieron 8 mg por kg de forma intravenosa sin sobrepasar los 800 mg. Los pacientes pudieron recibir tratamiento concomitante, el cual incluía remdesivir, hidroxicloroquina y glucocorticoides. Las características de los pacientes se muestran en la *Tabla 11*.

CARACTERÍSTICAS		GRUPO TCZ (N=161)	GRUPO PLACEBO (N=82)
EDAD MEDIA		61,6	56,5
SEXO (H-M)		96-65	45-40
PATOLOGÍAS	Hipertensión	80	38
	Insuficiencia cardíaca	17	7
	Infarto de miocardio	15	6
	Trastorno pulmonar obstructivo crónico	15	7
	Asma	15	7
	Diabetes	45	30
	E. renal crónica	29	13
	Historia de cáncer	22	8
TRATAMIENTOS CONCOMITANTES	Remdesivir	77	24
	Hidroxicloroquina	6	3
	Glucocorticoides	18	5

Tabla 11. Descripción de los pacientes participantes en el estudio de tocilizumab. (Stone et al., 2020)

El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la necesidad de ventilación mecánica e intubación o muerte en un rango de tiempo de 28 días, después de la administración de tocilizumab o placebo. 17 pacientes (10,6%) en el grupo de tocilizumab cumplieron el criterio principal de valoración (11 fueron intubados mientras que 6 murieron), y 10 pacientes (12,5%) en el grupo placebo (8 fueron intubados y 2 murieron). La razón de riesgo (RR) en el grupo de tocilizumab fue de 0,83 (IC del 95%, 0,38 a 1,81), no alcanzándose la significación estadística. Los resultados se mantuvieron cuando se ajustó por edad, sexo, raza, grupo étnico hispano o latino, estado de diabetes y concentración de IL-6 sérica inicial dando un valor de 0,66 (IC del 95%, 0,28 a 1,52).

Como variable secundaria de eficacia; se evaluó el tiempo de empeoramiento clínico según una escala ordinal de mejoría clínica:

- 1: dado de alta o listo para el alta
- 2: en una sala de hospitalización convencional sin recibir oxígeno suplementario
- 3: en una sala de hospitalización convencional y recibiendo oxígeno suplementario
- 4: en la UCI, o en una sala de hospital fuera de la UCI y recibiendo ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo
- 5: en UCI, intubado y con ventilación mecánica
- 6: en UCI y recibiendo ECMO o ventilación mecánica y soporte orgánico adicional
- 7: muerte

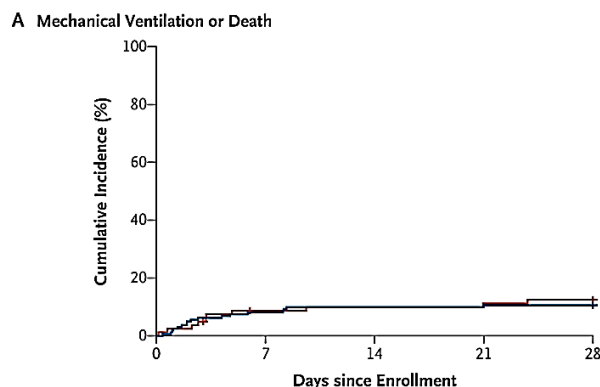


Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la intubación o muerte. Azul: tocilizumab. Rojo: Placebo. (Stone et al., 2020)

Se consideró empeoramiento cuando los pacientes que recibían oxígeno al inicio del estudio tuvieron un aumento de al menos 1 punto, o en los pacientes que no habían recibido oxígeno suplementario tuvieron un aumento de al menos 2 puntos.

Al día 29, 19,3% habían empeorado en el grupo de tocilizumab y 17,4% en el grupo placebo, sin diferencias estadísticamente significativas: la RR fue de 1,11 (IC del 95%, 0,59 a 2,10), mientras que la RR ajustada fue de 0,88 (IC del 95%, 0,45 a 1,72).

C Discontinuation of Supplemental Oxygen

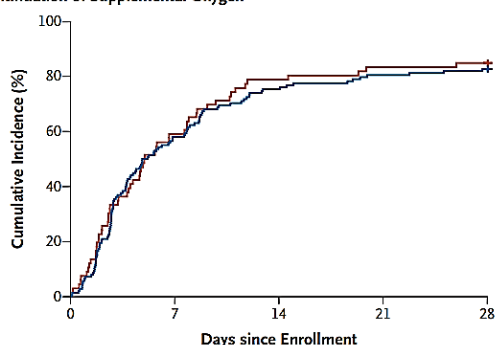


Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la interrupción del oxígeno suplementario entre los pacientes que lo habían estado recibiendo al inicio del estudio. Azul: tocilizumab. Rojo: Placebo. (Stone et al., 2020)

B Clinical Worsening on Ordinal Scale

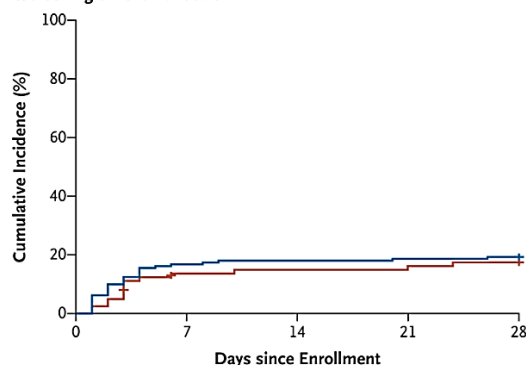


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el empeoramiento en la escala de mejoría clínica ordinal. Azul: tocilizumab. Rojo: Placebo. (Stone et al., 2020)

Además, se evaluó el tiempo hasta la ausencia de oxígeno en aquellos pacientes que requerían de este al inicio del estudio. Al día 28, la proporción fue del 82,6% y 84,9% respectivamente en cada grupo. La mediana de tiempo de interrupción de oxígeno en el grupo de tocilizumab fue de 5 días, frente a 4,9 días en el grupo control (HR: 0,94; 0,67-1,30) (HR ajustada: 0,95; 0,67-1,33), diferencia no significativa.

En la *Tabla 12* se muestran todas las variables de eficacia evaluadas.

RESULTADOS		GRUPO TCZ (N=161)	GRUPO PLACEBO (N=82)
PACIENTES CON NECESIDAD DE VENTILACIÓN MECÁNICA, INTUBACIÓN O MUERTE (DÍA 28)		10,6%	12,5%
PACIENTES EMPEORAMIENTO CLÍNICO	Día 14	18%	14,9%
	Día 28	19,3%	17,4%
PACIENTES CON AUSENCIA DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO	Día 14	75,4%	78,8%
	Día 28	82,6%	84,9%
MEDIANA DE TIEMPO DE INTERRUPCIÓN DE OXÍGENO		5 días	4,9 días
MEDIANA DE TIEMPO HASTA MEJORÍA CLÍNICA		6 días	5 días
MEDIANA DE DURACIÓN USO DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO		4 días	3,9 días
INGRESO EN UCI		15,9%	15,8%
TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA		15 días	27,9 días
MEDIANA DE TIEMPO HASTA ALTA		6 días	6 días

Tabla 12. Principales resultados del ensayo con tocilizumab. (Stone et al., 2020)

Respecto a la seguridad, en el grupo de tocilizumab se produjeron menos infecciones graves que en el grupo placebo y, por el contrario, más pacientes desarrollaron neutropenia en el grupo de tocilizumab (22 vs 1).

Como conclusión, en este ensayo, el uso de tocilizumab no tuvo un efecto beneficioso significativo sobre el riesgo de intubación o muerte, el empeoramiento de la enfermedad y el tiempo hasta la interrupción de la oxigenoterapia; aunque con estos intervalos de confianza tan amplios, no se debe descartar el beneficio de este fármaco (Stone et al., 2020).

En un segundo ensayo (NCT02735707) denominado REMAP-CAP, de fase 4, con un diseño bayesiano, aleatorizado, integrado y de plataforma adaptable, participaron un total de 3.301 pacientes mayores de 18 años con infección confirmada por SARS-CoV-2, ingresados en UCI con neumonía adquirida en la comunidad grave y con apoyo respiratorio (ventilación mecánica invasiva o no invasiva) o cardiovasculares (infusión intravenosa de cualquier vasopresor o inotrópico). Los criterios de exclusión fueron: haber presentado una neumonía estando en un centro con atención médica o en una residencia de ancianos, pacientes en los que la muerte se considera inevitable en las próximas 24 horas o pacientes que en los últimos 90 días hayan participado en este REMAP. De los 3.301 participantes, 2.436 no se incluyeron en el estudio, quedando un total de 865 pacientes que se sometieron a la aleatorización.

Las características basales de los pacientes se muestran en la *Tabla 13*.

CARACTERÍSTICAS		GRUPO TCZ (N=353)	SARILUMAB (N=48)	GRUPO CONTROL (N=402)
EDAD MEDIA		61,5 años	63,4 años	61,1 años
SEXO (H-M)		261-92	39-9	287-115
SOPORTE RESPIRATORIO	Nada / Oxigenoterapia	1	0	2
	Cánulas nasales de alto flujo	101	17	110
	Ventilación no invasiva	147	23	169
	Ventilación invasiva	104	4	79
SOPORTE VASOPRESOR		63	4	79

Tabla 13. Descripción de los pacientes participantes en el ensayo con tocilizumab/sarilumab. (Gordon et al., 2021)

La variable principal de eficacia fue el número de días sin soporte cardiovascular y respiratorio hasta el día 21, obteniendo una mediana de 10 días en el grupo de tocilizumab (Odds ratio ajustado 1,64: 1,25 a 2,14; 95%), 11 en el grupo de sarilumab (Odds ratio ajustado 1,76: 1,17 a 2,91; 95%) y 0 en el grupo control. En cuanto a la mortalidad, se produjeron 108 muertes (27%) en el grupo de tocilizumab y sarilumab, en comparación con las 142 muertes (36%) del grupo control.

Las probabilidades logarítmicas acumuladas para el resultado primario se modelaron de manera que un valor mayor que 0 refleja un aumento en las probabilidades logarítmicas acumuladas para el resultado de días sin soporte de órganos, lo que implica un beneficio. Una razón de probabilidades superior a 1 representa una mejora de la supervivencia, más días sin soporte para órganos o ambos.

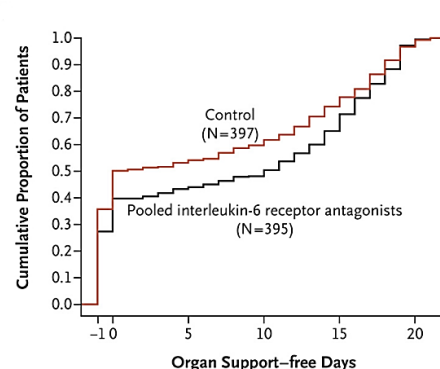


Figura 11. Representación de días sin soporte de órganos. (Gordon et al., 2021)

En cuanto al tiempo hasta el alta de la UCI y el tiempo hasta el alta hospitalaria, se observó un efecto beneficioso del tocilizumab y sarilumab en las curvas de Keplern-Meier con respecto al grupo control.

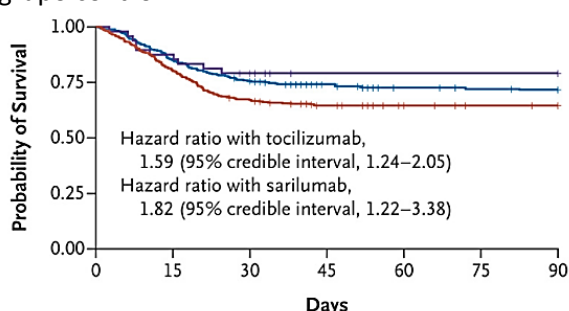


Figura 12. Probabilidad de sobrevivir. Violeta: sarilumab. Azul: tocilizumab. Rojo: control. (Gordon et al., 2021)

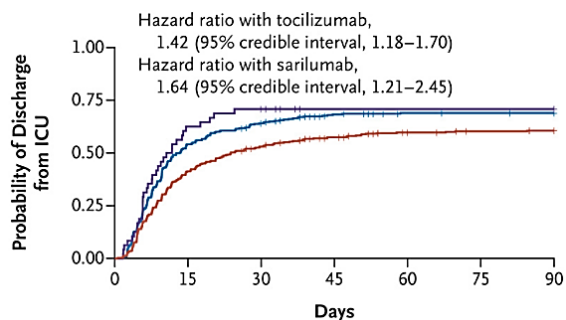


Figura 13. Probabilidad para el alta de la UCI. Violeta: sarilumab. Azul: tocilizumab. Rojo: control. (Gordon et al., 2021)

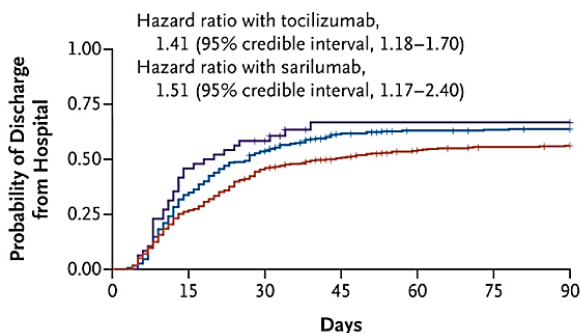


Figura 14. Probabilidad para el alta hospitalaria. Violeta: sarilumab. Azul: tocilizumab. Rojo: control. (Gordon et al., 2021)

RESULTADOS	GRUPO TCZ (N=353)	GRUPO SARILUMAB (N=48)	GRUPO CONTROL (N=402)
MEDIANA DÍAS SIN SOPORTE DE ÓRGANOS	10	11	0
MORTALIDAD		27%	36%

Tabla 14. Principales resultados del ensayo con tocilizumab/sarilumab. (Gordon et al., 2021)

Con respecto a la seguridad, en el grupo de tocilizumab se produjo una infección bacteriana secundaria, dos eventos cardíacos y cinco eventos hemorrágicos; en el grupo control se produjeron cuatro eventos hemorrágicos y siete trombosis; mientras que en el grupo de sarilumab no se produjeron eventos adversos.

Como conclusión, se observó un efecto beneficioso de los antagonistas del receptor de interleucina-6 en los pacientes ingresados en UCI que recibían soporte orgánico, con respecto a la necesidad de soporte respiratorio o cardiovascular, supervivencia y el tiempo hasta el alta hospitalaria (Gordon et al., 2021).

En un último ensayo con tocilizumab (NCT04320615, COVACTA) de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, participaron un total de 479 pacientes, mayores de 18 años, con COVID-19 grave confirmado por una radiografía que muestre infiltrados torácicos bilaterales y $SpO_2 \leq 93\%$ o $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg. Los criterios de exclusión fueron hipersensibilidad a tocilizumab, infección activa, alta probabilidad de morir en las próximas 24 horas, haber recibido tocilizumab en los últimos 3 meses, embarazo o lactancia, cifras de ALT o AST > 10 veces el LSN, ANC < 1000 /mL o plaquetas < 50000 /mL.

De los 479 participantes, 27 fueron excluidos, quedando un total de 452 participantes que se aleatorizaron en una proporción 2:1, 301 pacientes en el grupo de tocilizumab y 151 en el de placebo, llegando a completar la evaluación de seguimiento 224 y 108 participantes de cada grupo, respectivamente. Los pacientes recibieron una infusión intravenosa de 8 mg/kg de tocilizumab o placebo, hasta una dosis máxima de 800 mg, pudiéndose administrar hasta una dosis adicional si los síntomas no mejoraban. La dosis adicional de tocilizumab o placebo fue aplicada a una cuarta parte de los pacientes.

Las características de los pacientes se muestran en la *Tabla 15*.

CARACTERÍSTICAS		GRUPO TCZ (N=301)	GRUPO DE PLACEBO (N=151)
EDAD MEDIA		60,9 años	60,6 años
SEXO (H-M)		205-89	101-43
SOPORTE DE O2		111	54
PATOLOGÍAS	Obesidad	63	27
	Diabetes	105	62
	E. cardiovascular	88	35
	Hipertensión	178	94
	E. hepática	6	2
TRATAMIENTOS COADYUVANTES	E. pulmonar crónica	49	22
	Glucocorticoides	57	41
	Antivirales	71	42
	Plasma convalecencia	5	1

Tabla 15. Descripción de los pacientes participantes en el estudio de tocilizumab. (Rosas et al., 2021)

La variable principal del ensayo fue el estado clínico de los pacientes, a los 28 días, evaluado mediante una escala ordinal de 7 categorías:

- 1: Dado de alta o listo para la misma
- 2: Hospitalización fuera de UCI sin oxígeno suplementario
- 3: Hospitalización fuera de UCI con oxígeno suplementario
- 4: Hospitalización en UCI o fuera de UCI con ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo
- 5: Hospitalización en UCI con intubación y ventilación mecánica
- 6: Hospitalización en UCI con ECMO o ventilación mecánica y soporte adicional de órganos
- 7: Muerte

El valor mediano en el grupo de tocilizumab fue de 1 (IC del 95%, 1 a 1) frente a 2 (IC del 95%, 1 a 4) en el grupo placebo (Diferencia = -1, IC del 95%, 2,5 a 0 y valor p = 0,31). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Además, se realizaron varias medidas de resultado secundario, que se muestran en la *Tabla 15*. Solo en la mediana de tiempo hasta el alta hospitalaria, el porcentaje de fracaso clínico en pacientes que no requerían ventilación mecánica al ingreso y la necesidad de UCI en pacientes que no la requerían al inicio (análisis “post hoc” en estos dos últimos casos), las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de tocilizumab.

RESULTADOS	GRUPO TCZ (N=301)	GRUPO PLACEBO (N=151)	COCIENTE DE RIESGO (IC DEL 95%)	
MEDIDA PRIMARIA	1	2	-1 (-2,5 a 0)	
MEDIDAS SECUNDARIAS	Mediana de estado clínico al día 14	3	4	-1 (-2 a 0,5)
	Muerte al día 28	19,7%	19,4%	0,3 (-7,6 a 8,2)
	Incidencia de ventilación mecánica	27,9%	36,7%	-8,9 (-20,7 a 3)
	Mediana de tiempo sin necesidad de ventilación mecánica	22 días	16,5 días	5,5 (-2,8 a 13)
	Mediana de tiempo hasta mejoría en ≥ 2 de la escala	14 días	18 días	1,26 (0,97 a 1,64)
	Incidencia en UCI	21,3%	35,9%	-14,8 (-28,6 a 1)
	Mediana de tiempo en UCI	9,8 días	15,5 días	-5,8 (-15 a 2,9)
	Media de tiempo hasta alta	20 días	28 días	1,36 (1,02 a 1,79)

Tabla 16. Principales resultados del ensayo con tocilizumab. (Rosas et al., 2021)

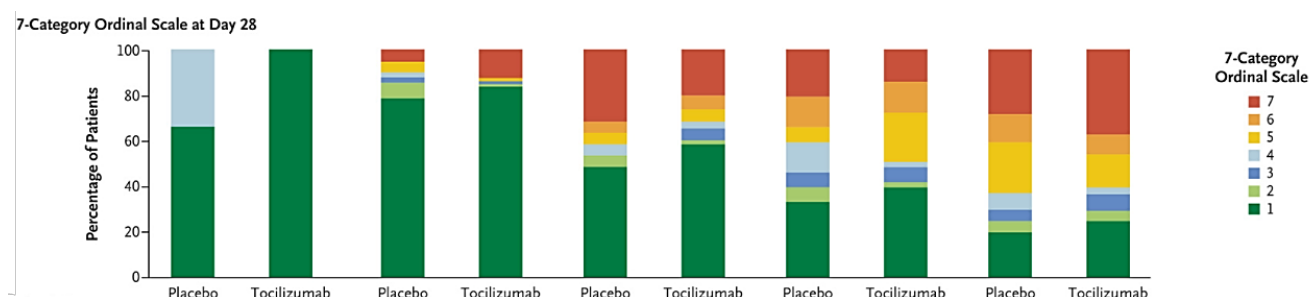


Figura 15. Estado clínico de los pacientes evaluados con la escala ordinal el día 28. (Rosas et al., 2021)

Con respecto a la seguridad, 77,3% en el grupo de tocilizumab y 81,1% en el grupo placebo notificaron alguna reacción adversa, como infecciones graves en el grupo de tocilizumab (21%) y en el grupo placebo (25,9%).

En conclusión, en este ensayo solo se observa beneficio del tocilizumab en cuanto a la reducción del tiempo hasta el alta hospitalaria o salida de UCI, y especialmente en pacientes que no requieren ventilación mecánica ni UCI al ingreso.

Es importante destacar que la mortalidad fue similar en ambos grupos, produciéndose mayor empeoramiento en los pacientes que recibieron glucocorticoides o una segunda dosis de tocilizumab/placebo (Rosas et al., 2021).

En el protocolo actualmente vigente en el Hospital Virgen del Rocío, se recomienda el uso de tocilizumab en caso de neumonía grave con deterioro clínico y marcadores elevados de actividad inflamatoria en ausencia de sobreinfección bacteriana o fúngica a pesar de los tratamientos con dexametasona y remdesivir (Protocolo de tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 HUVR, 2020).

d. Corticoides (dexametasona, DXM)

La dexametasona es un glucocorticoide monofluorado potente de amplio espectro y sin actividad mineralcorticoide. Presenta capacidad antiinflamatoria y antialérgica y se utiliza en exacerbaciones de esclerosis múltiple, alergias, edema cerebral, inflamación y shock, entre otras situaciones clínicas.

En cuanto a su mecanismo de acción, la dexametasona se une a un receptor que ejerce una activación de la transcripción de los genes corticoide-sensibles, dando lugar a una reducción de la formación, liberación y activación de los mediadores antiinflamatorios y haciendo la membrana capilar menos permeable, consiguiendo un poder antiinflamatorio, inmunosupresor y antiproliferativo. Además, este fármaco también puede inhibir los efectos de linfocitos T y macrófagos sensibilizados sobre las células dianas (AEMPS, 2021).

Con este fármaco se ha llevado a cabo el ensayo clínico RECOVERY, publicado por NEJM ([NCT04381936](#)), de fase 3, aleatorizado, adaptativo, controlado y abierto, en el que participaron un total de 6.425 pacientes con infección confirmada o sospechada por SARS-CoV-2, y en el que fueron excluidos personas con hipersensibilidad al fármaco y mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Los pacientes se dividieron en una proporción 1:2, quedando 2.104 pacientes en el grupo de dexametasona oral o intravenosa, a una dosis de 6 mg al día durante 10 días, y 4.321 pacientes para recibir la atención habitual.

Las características de los pacientes se muestran en la *Tabla 17*.

Los pacientes pudieron recibir otros tratamientos concomitantes, como glucocorticoides, azitromicina, hidroxiclороquina, lopinavir-ritonavir, un antagonista de la interleucina-6 o remdesivir.

CARACTERÍSTICAS		GRUPO DEXAMETASONA (N=2.104)	GRUPO ATENCIÓN HABITUAL (N=4.321)
EDAD MEDIA		66,9 años	65,8 años
SEXO (H-M)		1.338-766	2.749-1572
SOPORTE O2	Solo O2	1.279 (61%)	2.604 (60%)
	Ventilación mecánica invasiva	324 (15%)	683(16%)
PATOLOGÍAS	Diabetes	521 (25%)	1.025 (24%)
	Cardiopatía	586 (28%)	1.171 (27%)
	E. pulmonar crónica	415 (20%)	931 (22%)
	Tuberculosis	6 (<1%)	19 (<1%)
	VIH	12 (1%)	20 (<1%)
	E. hepática	37 (2%)	82 (2%)
	E. renal	166 (8%)	358 (8%)
TRATAMIENTO CONCOMITANTE	Glucocorticoides	95%	8%
	AZT	24%	26%
	HCQ/ LPV-r/antago. IL-6		0-3%
	RMD		5 pacientes

Tabla 17. Descripción de los pacientes participantes en el estudio de dexametasona. (Lim et al., 2021)

La variable principal del ensayo fue la mortalidad al día 28, obteniendo como resultado 482 muertes (22,9%) en el grupo de dexametasona y 1.110 muertes (25,7) en el grupo de atención habitual (HR = 0,83; IC del 95%, 0,75 a 0,93; P<0,001). Esta disminución de la mortalidad fue

mayor en pacientes que recibían ventilación mecánica (29,3% frente a 41,4%; HR = 0,64; IC del 95%, 0,51 a 0,81) y los pacientes que recibían solo oxígeno (23,3% frente a 26,2%; HR= 0,82; IC del 5%, 0,72 a 0,94) en el momento de la aleatorización. En los pacientes que no recibían soporte de oxígeno, se produjo un mayor número de muertes en el grupo de dexametasona (17,8%) que en el grupo de atención habitual (14%) (HR= 1,19; IC del 95%, 0,92 a 1,55).

Invasive Mechanical Ventilation (N=1007)

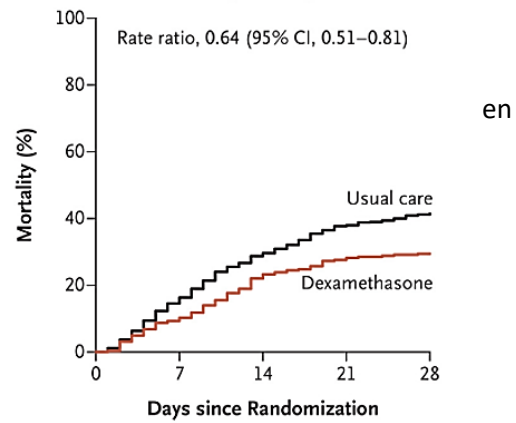


Figura 16. Mortalidad de los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva. (Lim et al., 2021)

Oxygen Only (N=3883)

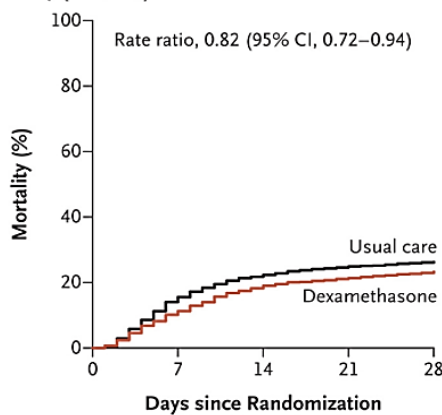


Figura 17. Mortalidad en los pacientes que sólo recibían oxígeno. (Lim et al., 2021)

No Oxygen Received (N=1535)

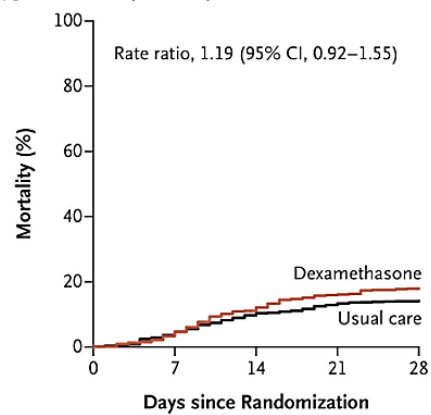


Figura 18. Mortalidad en los pacientes que no recibían oxigenoterapia. (Lim et al., 2021)

Otras variables secundarias evaluadas se muestran en la Tabla 18.

RESULTADOS	GRUPO DEXAMETASONA (N=2.104)	GRUPO ATENCIÓN HABITUAL (N=4.321)	ÍNDICE DE RIESGO (IC DEL 95%)
MORTALIDAD DÍA 28	482 (22,9%)	1.110 (25,7%)	0,83 (0,75-0,93)
ALTA DÍA 28	1.413 (67,2%)	2.745 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA O MUERTE	456/1.780 (25,6%)	994/3.638 (27,3%)	0,92 (0,84-1,01)

Tabla 18. Principales resultados del ensayo con dexametasona. (Lim et al., 2021)

Se notificaron algunos efectos adversos relacionados con la dexametasona, dos casos de hiperglucemia, uno de hemorragia gastrointestinal y uno de psicosis.

En conclusión, se observó un beneficio de la dexametasona con respecto al riesgo de mortalidad en los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva u oxigenoterapia y también en los pacientes que comenzaron con el tratamiento con la enfermedad más desarrollada, es decir, con un daño pulmonar inflamatorio. También, se observó beneficio en cuanto al alta hospitalaria (Lim et al., 2021).

Se debe destacar que la dexametasona como solución inyectable, tiene indicación en la ficha técnica para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes mayores de 12 años con necesidad de oxigenoterapia (AEMPS, 2021).

e. Hidroxicloroquina (HCQ)

La hidroxicloroquina es una 4-aminoquinolina indicada para el tratamiento de la malaria y algunas enfermedades autoinmunes (AEMPS, 2020). Además, este fármaco parece que tiene actividad antiviral, inhibiendo la glicosilación de ACE2, la conversión de endosoma temprano en endosoma tardío y la formación de autofagosoma.

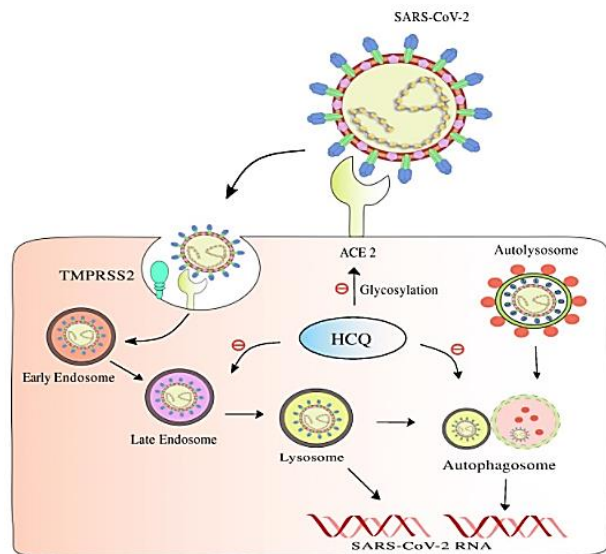


Figura 19. Mecanismo de acción HCQ. (Satarker et al., 2020)

El SARS-CoV-2 utiliza vías endocíticas para la entrada en las células del huésped, mientras que la hidroxicloroquina aumenta el pH interrumpiendo la acción de las proteasas y por tanto el acceso del virus. La HCQ también inhibe la fusión de lisosomas con autofagosomas y por otro lado, impide el movimiento del virus desde endosomas tempranos a lisosomas tempranos. La HCQ también puede inhibir la glicosilación del ACE2, evitando la entrada del virus. Asimismo, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 puede entrar mediante los receptores de ácido siálico, la hidroxicloroquina podría inhibir el reconocimiento del virus, mediante la inhibición de estos receptores.

Otro posible mecanismo de acción con respecto a este virus, es la inhibición de la formación de citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6, TNF-gamma, TNF-alfa y factor activador de célula B (BAFF), mediante la inhibición del procesamiento de antígenos y la unión del receptor TLR en las células presentadoras de antígenos (ACP), disminuyendo los niveles de células T activadas y por lo tanto provocando una reducción en la producción de citosinas generadas por las células T y las células B (Quiros et al., 2020) (Satarker et al., 2020).

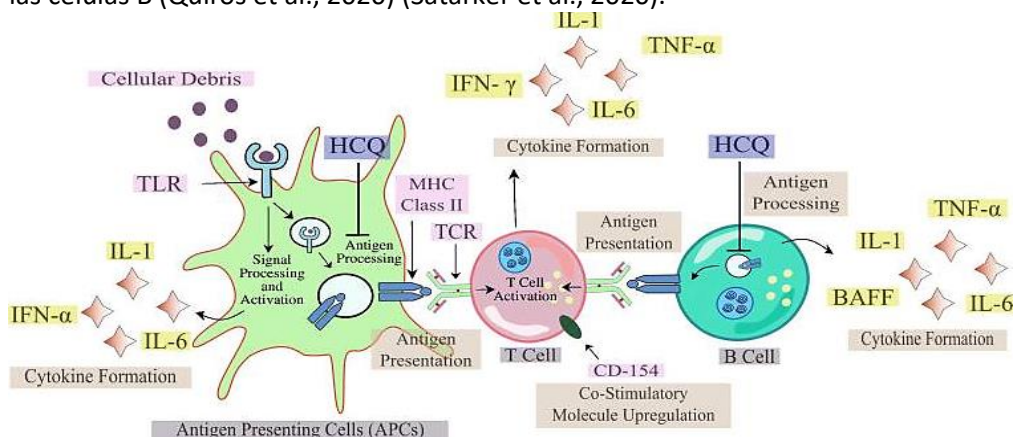


Figura 20. Mecanismo de acción HCQ. (Satarker et al., 2020)

Se han publicado varios ensayos clínicos de la HCQ en el tratamiento de la COVID-19.

El ensayo RECOVERY ([NCT04381936](#)) tuvo como principal objetivo estudiar el efecto de la HCQ con respecto a la mortalidad. Es un estudio de fase 3, aleatorizado, abierto y controlado. Participaron un total de 4.716 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada o sospechada. Los pacientes que pudiesen tener algún riesgo en opinión del médico, como un intervalo QT corregido prolongado, debían ser excluidos del estudio.

La asignación del tratamiento se llevó a cabo en una proporción 1:2, quedando 1.561 en el grupo de la HCQ y 3.155 para recibir la atención habitual. Al grupo de la HCQ se le administró sulfato de HCQ por vía oral, comenzando con una dosis de carga de 800 mg que se volvía a repetir a las 6 horas, seguida de una dosis de mantenimiento de 400 mg a las 12 horas de la dosis inicial, repitiéndose cada 12 horas durante 9 días.

Las características de los pacientes se muestran en la *Tabla 19*.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO HCQ (N=1.561)	GRUPO ATENCIÓN HABITUAL (N=3.155)	
EDAD MEDIA	65,2 años	65,4 años	
SEXO (H-M)	960-601	1.974-1.181	
SOPORTE O2	Solo O2	938 (60,1%)	
	Ventilación mecánica invasiva	261 (16,7%)	
PATOLOGÍAS	Diabetes	427 (27,4%)	
	Cardiopatía	422 (27%)	
	E. pulmonar crónica	334 (21,4%)	
	Tuberculosis	4 (0,3%)	
	VIH	8 (0,5%)	
	E. hepática grave	18 (1,2%)	
	Insuficiencia renal severa	111 (7,1%)	
	TRATAMIENTO CONCOMITANTE	HCQ	-
		Azitromicina	18,6%
	Dexametasona	9,1%	
	Remdesivir	<0,1%	
		0,4%	
		20,3%	
		9,2%	
		<0,1%	

Tabla 19. Descripción de los pacientes participantes en el ensayo con HCQ. (Horby et al., 2020)

La variable principal de este estudio fue la muerte hasta el día 28: 421 muertes (27%) en el grupo de HCQ frente a 790 muertes (25%) en el grupo de atención habitual (HR = 1,09; IC del 95%, 0,97 a 1,23, P=0,15). No se observaron diferencias estadísticamente significativas.

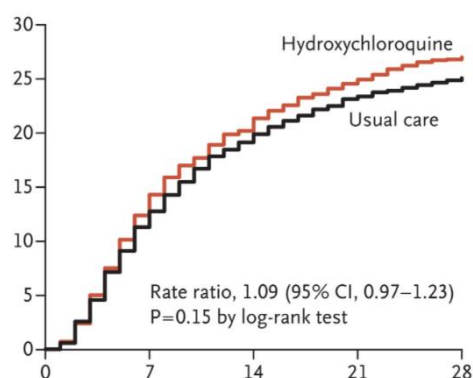


Figura 21. Mortalidad al día 28. (Horby et al., 2020)

Los resultados de las variables secundarios se muestran en la *Tabla 20*.

La duración de la estancia hospitalaria y el porcentaje de pacientes con ventilación mecánica invasiva o muerte fueron desfavorables significativamente a la HCQ.

Además, en el grupo de HCQ hubo un mayor riesgo de muertes por causas cardíacas y por infección que en el grupo de atención habitual. Este fármaco provoca una prolongación del intervalo QT que se ve agravado con la coadministración de azitromicina.

RESULTADOS	GRUPO HCQ (N=1.561)	GRUPO ATENCIÓN HABITUAL (N=3.155)	RAZÓN DE RIESGO (IC DEL 95%)
MORTALIDAD DÍA 28	421 (27%)	790 (25%)	1,09 (0,97 a 1,23)
ALTA HOSPITALARIA	399 (59,6%)	705 (62,9%)	0,90 (0,83 a 0,98)
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA O MUERTE	399 (30,7%)	705 (26,9%)	1,14 (1,03 a 1,27)

Tabla 20. Principales resultados del ensayo con HCQ. (Horby et al., 2020)

Como conclusión, en este ensayo se objetivó un perjuicio de la HCQ respecto a los cuidados estándar, puesto que los pacientes presentaban una mayor probabilidad de muerte o de progresión hacia la necesidad de ventilación mecánica invasiva y además una mayor duración de la hospitalización (Horby et al., 2020).

Otro ensayo publicado por NEJM ([NCT04308668](#)), cuyo objetivo fue estudiar la capacidad de la HCQ para prevenir la infección sintomática después de la exposición al SARS-CoV-2, no obtuvo resultados positivos (Boulware et al., 2020).

Por otro lado, en el ensayo denominado SOLIDARITY ([NCT04315948](#)), ya descrito en el apartado de lopinavir, donde participaron 11.330 personas, 1.863 se sometieron a una aleatorización entre HCQ y sus controles. La dosis de HCQ usada fue la que se usaba para el absceso hepático amebiano (comenzando con 4 comprimidos, otros 4 a las 6 horas, seguido de 2 comprimidos cada 12 horas durante 10 días). De los 1.863 participantes, 10 fueron excluidos quedando, 947 en el grupo de HCQ y 906 formaron parte del grupo control.

Las características de los pacientes se muestran en la *Tabla 21*.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO HCQ (N=947)	GRUPO CONTROL (N=906)	
EDAD	< 50 años	335	317
	50 a 69 años	410	396
	≥ 70 años	202	193
SEXO (H-M)	574-373	535-371	
SOPORTE	Sin O2	345	341
RESPIRATORIO EN INGRESO	O2 suplementario	517	483
	Ventilación	85	82
PATOLOGÍAS	Diabetes	199	205
	Cardiopatía	193	194
	E. pulmonar crónica	62	66
	Asma	41	46
	E. crónica hígado	15	14

Tabla 21. Descripción de los pacientes participantes en el ensayo Solidarity-HCQ. (Pan et al., 2021)

La mortalidad se produjo en 104 pacientes del grupo de HCQ y en 84 del grupo control (cociente de tasas = 1,19, IC del 95%, 0,98 a 1,59; p=0,23), por lo que no se consiguió reducir con el fármaco en estudio, ni tampoco la duración de la hospitalización, ni el inicio de la ventilación (Pan et al., 2021).

- HCQ con o sin azitromicina (AZT)

La NEJM publicó un estudio ([NCT04322123](#)) para evaluar la efectividad y seguridad de estos fármacos en cuanto a la mejoría de estado clínico con una escala de siete niveles. Es un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con placebo.

Participaron un total de 667 pacientes hospitalizados, con COVID-19 sospechoso o confirmado que no recibían oxígeno suplementario o un máximo de 4 L/min, que se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir HCQ (221 pacientes) con una posología de 400 mg dos veces al día durante 7 días, 400 mg de HCQ dos veces al día con 500 mg de AZT una vez al día durante 7 días (217 pacientes) o atención estándar (229 pacientes). Fueron excluidos menores de 18 años, pacientes con hipersensibilidad a los fármacos y mujeres embarazadas.

Las características de los pacientes se muestran en la *Tabla 22*.

CARACTERÍSTICAS		GRUPO HCQ+AZT (N=217)	GRUPO HCQ (N=221)	CONTROL (N=227)
EDAD MEDIA		49,6 años	51,3 años	49,9 años
SEXO (H-M)		123-94	142-79	123-104
PATOLOGÍAS	Hipertensión	81 (37,3%)	94 (42,5%)	83 (36,6%)
	Diabetes	40 (18,4%)	47 (21,3%)	40 (17,6%)
	Obesidad	29 (13,4%)	37 (16,7%)	37 (16,3%)
	Cáncer	7 (3,2%)	4 (1,8%)	8 (3,5%)
	Insuficiencia cardíaca	4 (1,8%)	3 (1,4%)	3 (1,3%)
	EPOC	4 (1,8%)	4 (1,8%)	4 (1,8%)
	SIDA	1 (0,5%)	0	3 (1,3%)
	E. renal crónica	2 (0,9%)	1 (0,5%)	2 (0,9%)
	Asma	16 (7,4%)	9 (4,1%)	15 (6,6%)
	Glucocorticoide	4 (1,8%)	1 (0,5%)	3 (1,3%)
TRATAMIENTOS CONCOMITANTES	IECA	16 (7,4%)	19 (8,6%)	13 (5,7%)
	ARA II	39 (18%)	36 (16,3%)	41 (18,1%)
	AINE	8 (3,7%)	12 (5,4%)	9 (4%)
PACIENTES EN ESCALA ORDINAL	3: Hospitalizado sin O2	125 (57,6%)	132 (59,7%)	130 (57,3%)
	4: Hospitalizado con O2	92 (42,4%)	89 (40,3%)	97 (42,7%)

Tabla 22. Descripción de los pacientes participantes en el ensayo con HCQ/AZT. (Cavalcanti et al., 2020)

La variable principal de resultado fue el estado clínico de los pacientes que aún seguían en el hospital con COVID-19 confirmado (504 pacientes) el día 15, en la escala ordinal de siete puntos:

- 1: No hospitalizado
- 2: No hospitalizado con limitaciones en las actividades
- 3: Hospitalizado sin O2
- 4: Hospitalizado con O2
- 5: Hospitalizado con O2 administrado por una cánula de alto flujo o ventilación no invasiva.
- 6: Hospitalizado con ventilación mecánica.
- 7: Muerte.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los resultados de las variables secundarias se muestran en la *Tabla 23*, no obteniéndose tampoco diferencias estadísticamente significativas.

CARACTERÍSTICAS		GRUPO HCQ+AZT (N=172)	GRUPO HCQ (N=159)	CONTROL (N=173)	RAZÓN DE PROBABILIDADES (IC DEL 95%)	
PACIENTES EN ESCALA ORDINAL	1	118 (68,6%)	102 (64,2%)	117 (67,6%)	HCQ+AZ- C	0,99 (0,57 a 1,73)
	2	22 (12,8%)	27 (17%)	29 (16,8%)		
	3	15 (8,7%)	12 (7,5%)	8 (4,6%)	HCQ+AZT- HCQ	0,82 (0,47 a 1,43)
	4	5 (2,9%)	6 (3,8%)	5 (2,9%)		
	5	0	2 (1,3%)	2 (1,2%)		
	6	9 (5,2%)	5 (3,1%)	7 (4%)	HCQ - C	1,21 (0,69 a 2,11)
	7	3 (1,7%)	5 (,1%)	5 (2,9%)		
MEDIA ESTANCIA HOSPITALARIA		10,3 días	9,6 días	9,5 días	HCQ+AZT-C	0,9 (-0,3 a 2,1)
					HCQ+AZT-HCQ	0,7 (-0,6 a 1,9)
					HCQ-C	0,2 (-1 a 1,3)
MUERTES		5 (2,9%)	7 (4,4%)	6 (3,5%)	HCQ+AZT-C	0,64 (0,18 a 2,21)
					HCQ+AZT-HCQ	0,43 (0,13 a 1,45)
					HCQ-C	1,47 (0,48 a 4,53)

Tabla 23. Principales resultados del ensayo con HCQ/AZT. (Cavalcanti et al., 2020)

Con respecto a la seguridad, se produjeron reacciones adversas con más frecuencia en las personas tratadas con HCQ y azitromicina o solo con HCQ, siendo el más destacado la prolongación del intervalo QT y la elevación de los niveles de enzimas hepáticas.

Como conclusión, la administración de HCQ con AZT o solo HCQ no mejoró el estado clínico de los pacientes a los 15 días y aumentó los efectos adversos (Cavalcanti et al., 2020).

f. Interferón β -1a (INF β -1a)

Se trata de una glicoproteína de 166 aminoácidos con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora, que se prepara mediante tecnología de ADN en células de mamífero en las que previamente se debe haber introducido el gen del interferón β humano.

La principal aplicación de este fármaco es para el tratamiento de la esclerosis múltiple (Carretero, 2000) (AEMPS, 2007).

En el ensayo SOLIDARITY ([NCT04315948](#)), ya descrito en el apartado de lopinavir, donde participaron 11.330 personas, 4.127 se sometieron a una aleatorización entre interferón β y sus controles. Había dos pautas de posología: una de 44 μ g subcutánea de tres dosis, el día de la aleatorización, el día 3 y el 6, mientras que los pacientes que recibían oxígeno de alto flujo, ventilación o ECMO, recibieron 10 μ g de forma intravenosa durante 6 días. De los 4.127 participantes, 27 fueron excluidos quedando 2.050 con interferón β y 2.050 en el grupo control.

Las características basales de los pacientes se recogen en la *Tabla 24*.

CARACTERÍSTICAS		GRUPO INF (N=2.050)	GRUPO CONTROL (N=2.050)
EDAD	< 50 años	720	697
	50 a 69 años	934	973
	\geq 70 años	396	380
SEXO (H-M)		1303-747	1278-772
SOPORTE RESPIRATORIO	Sin O2	482	490
	O2	1429	1430
INGRESO	Ventilación	139	130
	Diabetes	489	537
	Cardiopatía	427	456

PATOLOGÍAS	E. pulmonar crónica	114	109
	Asma	75	97
	E. crónica	11	22
	hígado		

Tabla 24. Descripción de los pacientes participantes en Solidarity-INF. (Pan et al., 2021)

Con respecto a los resultados, se produjeron 243 muertes en el grupo del interferón y 216 en el control (HR = 1,16; IC del 95%, 0,96 a 1,39; p=0,11), por lo que el fármaco no se consideró efectivo para reducir este parámetro ni tampoco para la necesidad de la ventilación o la duración de la hospitalización (Pan et al., 2021).

g. Enoxaparina

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son agentes antitrombóticos que han sido recomendados por las sociedades científicas para prevenir la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Las HBPM poseen elevada actividad anti-Xa y débil actividad anti-IIa, potenciando el efecto inhibitorio de la antitrombina III (AEMPS, 2020). En el Hospital Universitario Virgen del Rocío, la HBPM incluida en su Guía Farmacoterapéutica es la Enoxaparina.

Los pacientes hospitalizados tienen una alta probabilidad de padecer la tríada de Virchow (estasis venosa, lesión endotelial e hipercoagulabilidad), puesto que la unión del SARS-CoV-2 a la ACE2 provoca una lesión endotelial, activación de factores de la coagulación y, además, debido al prolongado reposo en cama, presentan lentitud del flujo venoso, lo que favorece la aparición de un estado protrombótico.

Existen una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de ETE:

- Dímero-D > 3000 ng/mL
- Antecedente familiar de ETE
- Cirugía reciente
- Gestación
- Terapia hormonal sustitutiva
- SIC-score ≥ 4
- Indicadores de COVID-19 grave: PCR>150 mg/L, dímero D>1500 ng/mL, ferritina>1000 ng/mL, linfocitopenia ($<800 \times 10^6/L$) o IL-6>40pg/mL.

En la *Tabla 25* se muestran la dosis recomendada de enoxaparina según la situación del paciente.

DOSIS DE ENOXAPARINA	FUNCIÓN RENAL SEGÚN ACLARAMIENTO DE CREATININA	
	ClCr>30 mL/min	ClCr<30 mL/min
PACIENTES DE MENOR RIESGO	<80 kg → 40 mg/24h (s.c.)	<80 kg → 20 mg/24h (s.c.)
	80-100 kg → 60 mg/24h (s.c.)	>80 kg → 40 mg/24h (s.c.)
	>100 kg → 40 mg/12h (s.c.)	
PACIENTES DE MAYOR RIESGO	1 mg/kg/24h (s.c.)	0,5 mg/kg/24h (s.c.)

Tabla 25. Dosis HBPM. (SETH, 2020)

Para los pacientes que ya se encontraban con tratamiento antitrombótico como antagonistas de la vitamina K (acenocumarol, warfina), o anticoagulantes orales directos (apixabán, edoxabán, rivaroxabán o dabigatrán), se debe considerar la sustitución por HBPM.

Una vez que los pacientes reciban el alta hospitalaria, se puede seguir con la profilaxis para los pacientes de alto riesgo como para los de bajo riesgo (Vivas et al., 2020) (SETH, 2020)

Análisis de los tratamientos utilizados en el HUVR

El tratamiento de los pacientes ingresados en el HUVR por COVID-19, se ha llevado a cabo según un protocolo clínico, elaborado por un equipo multidisciplinar coordinado por la Dirección Médica, que establece el tratamiento recomendado dependiendo de la situación de cada paciente. Este protocolo ha tenido varias versiones, y se ha ido actualizando en las distintas olas, a la luz de la evidencia disponible en cada momento. Dividía a los pacientes en tres situaciones:

1. Infección respiratoria alta sin neumonía
2. Neumonía leve-moderada (SatO₂>94%)
3. Neumonía grave (SaO₂t≤94%).

En los pacientes que se encontrasen en la primera situación, la recomendación era similar en las distintas versiones: tratamiento sintomático, seguimiento estrecho (sobre todo de ancianos con mayores riesgos) y considerar el uso de HBPM. Para los pacientes en situación dos era recomendable el ingreso en el hospital durante al menos 48 horas con un tratamiento sintomático y profiláctico (HBPM). Los pacientes de la tercera situación debían encontrarse ingresados, con soporte respiratorio y en las distintas versiones de este protocolo se recomendaban diferentes tratamientos (Protocolo de tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 HUVR, 2020):

FÁRMACO	1ª OLA	2ª OLA
RMDV	Pacientes con neumonía, oxigenoterapia en los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas y con dos de los siguientes criterios: 1. Frecuencia respiratoria ≥ 24 rpm, 2. SatO ₂ <94% o 3. PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg	Pacientes con inmunodepresión, mayores de 80 años y que se encuentren en los primeros 5 días desde el inicio de los síntomas
TCZ	Pacientes con neumonía, SDRA y elevada actividad antiinflamatoria	Pacientes con insuficiencia respiratoria grave
DXM	Pacientes con síntomas durante más de 7 días	Pacientes con neumonía grave
HBPM	Pacientes ingresados	Pacientes ingresados
LPNV/R	Pacientes ingresados con factores de riesgos y soporte respiratorio	No recomendado
HCQ		No recomendado
AZT		No recomendado
INF-β		No recomendado

Tabla 26. Criterios para el uso de los distintos fármacos en el HUVR. (Protocolo de tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 HUVR, 2020)

a. Primera ola

Durante la primera ola fueron ingresados 328 pacientes con una edad media de 65,1 años (rango de edad de 4 a 99 años) tratados con enoxaparina (HBPM), dexametasona (DXM), lopinavir/r (LPV), hidroxicloroquina (HCQ), azitromicina (AZT), remdesivir (RMDV), interferón (IFN) o tocilizumab (TCZ).

Los diferentes tratamientos y combinaciones que recibieron los pacientes se muestran en la *Tabla 27*.

TRATAMIENTOS 1ª OLA	NÚMERO DE PACIENTES (%)	EDAD MEDIA
HBPM	16 (4,88%)	72,1 años (30-98)
DXM	1 (0,30%)	19 años
LPV	1 (0,30%)	82 años
HCQ	2 (0,61%)	46 años (6 y 86)
AZT	2 (0,61%)	88 años (85 y 91)

HBPM	LPV	9 (2,74%)	76,6 años (51-99)				
HBPM	HCQ	14 (4,27%)	68,7 años (39-96)				
HBPM	AZT	10 (3,05%)	62,7 años (26-89)				
HBPM	RMDV	2 (0,61%)	55 años (51 y 59)				
LPV	HCQ	16 (4,88%)	59,8 años (35-83)				
HCQ	AZT	2 (0,61%)	28,5 años (4 y 53)				
HBPM	LPV	HCQ	107 (32,62%)	64,8 años (25-92)			
HBPM	LPV	AZT	5 (1,52%)	60,2 años (51-73)			
HBPM	HCQ	AZT	9 (2,74%)	62,6 años (21-81)			
LPV	HCQ	AZT	3 (0,91%)	47,7 años (29-60)			
LPV	HCQ	INF	2 (0,61%)	50,5 años (40 y 61)			
HBPM	DXM	LPV	HCQ	3 (0,91%)	62,7 años (54-77)		
HBPM	LPV	HCQ	AZT	40 (12,20%)	65,9 años (19-91)		
HBPM	LPV	HCQ	INF	23 (7,01%)	63,1 años (34-90)		
HBPM	LPV	HCQ	AZT	INF	17 (5,18%)	66,7 años (36-82)	
HBPM	LPV	HCQ	AZT	TCZ	4 (1,22%)	66,8 años (54-78)	
HBPM	LPV	HCQ	INF	TCZ	2 (0,61%)	59 años (40 y 78)	
HBPM	LPV	HCQ	AZT	INF	TCZ	21 (6,40%)	63,9 años (44-80)
HBPM	LPV	HCQ	AZT	INF	RMDV	1 (0,30%)	62 años
SIN TRATAMIENTO ESPECÍFICO			16 (4,88%)	73,9 años (30-92)			
TOTAL			328 (100%)	65,1 años (4-99)			

Tabla 27. Tratamientos y edad media de los pacientes ingresados en el HUVR durante la 1ª ola.

La mediana de días ingresados en el hospital fue de 6 días, produciéndose 66 muertes durante el ingreso (20,12%).

La mediana de días ingresados y la mortalidad según el tratamiento recibido se muestra en la Tabla 28.

RESULTADOS 1ª OLA		MEDIANA DE DÍAS INGRESADO	MORTALIDAD (%)		
GENERAL (N=328)		6 días	66 (20,12%)		
HBPM (N=16)		7 días	6 (37,50%)		
DXM (N=1)		2 días	0		
LPV (N=1)		2 días	1 (100%)		
HCQ (N=2)		5,5 días	0		
AZT (N=2)		1,5 días	2 (100%)		
HBPM	LPV (N=19)	8 días	4 (44,44%)		
HBPM	HCQ (N=14)	3 días	3 (21,43%)		
HBPM	AZT (N=10)	2,5 días	2 (20%)		
HBPM	RMV (N=2)	5,5 días	0		
LPV	HCQ (N=16)	3,5 días	4 (25%)		
HCQ	AZT (N=2)	2,5 días	0		
HBPM	LPV	HCQ (N=107)	6 días	9 (8,41%)	
HBPM	LPV	AZT (N=5)	7 días	0	
HBPM	HCQ	AZT (N=9)	4 días	2 (22,22%)	
LPV	HCQ	AZT (N=3)	4 días	0	
LPV	HCQ	INF (N=2)	5 días	0	
HBPM	DXM	LPV	HCQ (N=3)	13 días	1 (33,33%)
HBPM	LPV	HCQ	AZT (N=40)	6 días	7 (17,5%)
HBPM	LPV	HCQ	INF (N=23)	9 días	6 (26,09%)

HBPM	LPV	HCQ	AZT	INF (N=17)	12 días	2 (11,76%)	
HBPM	LPV	HCQ	AZT	TCZ (N=4)	11 días	1 (25%)	
HBPM	LPV	HCQ	INF	TCZ (N=2)	39 días	1 (50%)	
HBPM	LPV	HCQ	AZT	INF	TCZ (N=21)	23 días	6 (28,57%)
HBPM	LPV	HCQ	AZT	INF	RMV (N=1)	13 días	0
SIN TRATAMIENTO ESPECÍFICO (N=16)					1,5 días	9 (56,25%)	

Tabla 28. Principales variables calculadas durante la 1ª ola.

b. Segunda ola

De la segunda ola, cuya incidencia de ingresos fue bastante superior, sólo se han analizado los pacientes ingresados durante el mes de octubre, 334 pacientes, para tener una población de tamaño similar a la primera ola. La edad media de los pacientes fue de 63,8 años (rango de edad de 18 a 96 años).

Los tratamientos y las diferentes combinaciones utilizadas, con su respectiva edad media se muestran en la *Tabla 29*.

TRATAMIENTOS 2ª OLA	NÚMERO DE PACIENTES (%)	EDAD MEDIA			
HBPM	46 (13,77%)	66,7 años (26-93)			
DXM	12 (3,59%)	57 años (23-86)			
TCZ	1 (0,30%)	49 años			
HBPM	DXM	195 (58,38%)	65,1 años (24-96)		
HBPM	RMV	3 (0,90%)	77,3 años (62-89)		
HBPM	DXM	AZT	1 (0,30%)	79 años	
HBPM	DXM	TCZ	19 (5,69%)	63,2 años (40-78)	
HBPM	DXM	RMV	28 (8,38%)	68,2 años (44-91)	
HBPM	DXM	TCZ	RMV	6 (1,2%)	62,3 años (44-65)
SIN TRATAMIENTO ESPECÍFICO		29 (8,68%)	47,7 años (18-88)		
TOTAL		334 (100%)	63,8 años (18-96)		

Tabla 29. Tratamientos y edad media de los pacientes ingresados en el HUVR durante la 2ª ola.

La mediana de días ingresado fue de 6 días, mientras que la mortalidad intrahospitalaria fue de 20,96% (70 de los 334 pacientes).

La mediana de días ingresados en el hospital y la mortalidad según el tratamiento recibido se muestra en la *Tabla 30*.

RESULTADOS 2ª OLA	MEDIANA DE DÍAS INGRESADOS	MORTALIDAD (%)			
GENERAL (N=334)	6 días	70 (20,96%)			
HBPM (N=46)	4,5 días	13 (28,26%)			
DXM (N=12)	4,5 días	2 (16,67%)			
TCZ (N=1)	22 días	1 (100%)			
HBPM	DXM (N=195)	6 días	36 (18,5%)		
HBPM	RMV (N=3)	6 días	1 (33,33%)		
HBPM	DXM	AZT (N=1)	4 días	0	
HBPM	DXM	TCZ (N=13)	13 días	6 (46,15%)	
HBPM	DXM	RMV (N=28)	8 días	5 (17,86%)	
HBPM	DXM	TCZ	RMV (N=6)	20,5 días	2 (33,33%)
SIN TRATAMIENTO ESPECÍFICO (N=29)		3 días	4 (13,79%)		

Tabla 30. Principales variables calculadas durante la 2ª ola.

En la *Tabla 31* se muestra el análisis estadístico de las diferencias en los siguientes parámetros entre ambas olas pandémicas:

1. Mortalidad (%)
2. Estancia hospitalaria (tiempo de ingreso)
3. Porcentaje de utilización de los diferentes medicamentos

	EDAD		FÁRMACOS (%)							TIEMPO	MORTA
	MEDIA	HBPM	DXM	LPV	HCQ	AZT	INF	TCZ	RMV	INGRESO	LIDAD
1ª OLA	65,1	86,3	1,2	77,4	81,1	34,8	20,1	8,2	0,9	6	20,12
2ª OLA	63,8	87,4	76,3	0	0	0,3	0	6	11,1	6	20,96
p	0,4	0,66	<0,0001	-	-	-	-	0,26	<0,0001	0	0,79

Tabla 31. Análisis estadístico de las diferencias observadas (*p*-valor).

No se observan diferencias significativas entre ambas olas respecto a la edad media, tiempo de ingreso y mortalidad, y tampoco en el porcentaje de utilización de enoxaparina (HBPM) ni tocilizumab. El porcentaje de los pacientes tratados con dexametasona fue significativamente superior en la 2ª ola, y también el de pacientes tratados con remdesivir. La utilización de lopinavir/r, de hidroxiclороquina, de azitromicina y de interferón fue significativamente superior en la 1ª ola.

DISCUSIÓN

El punto más importante a destacar es que, mientras que en la 1ª ola se utilizaron gran cantidad de medicamentos, basándose en datos muy preliminares de eficacia, fundamentalmente estudios “in vitro”, estudios observacionales retrospectivos y series de casos no controladas, justificado sin duda por la grave situación epidemiológica, en la 2ª ola se descartaron la mayoría de ellos y el tratamiento se simplificó bastante, limitándose a aquellos que, efectivamente, habían confirmado tener un beneficio en base a evidencias de alto nivel, sobre todo ensayos clínicos aleatorizados, controlados y con un alto nivel de calidad.

Hay que señalar que la edad de los pacientes ingresados en ambas olas es muy similar, y que, aunque solo se incluyeron los pacientes ingresados durante el mes de octubre de 2020 como representantes de la 2ª ola, su número es suficiente para que sean representativos de la misma.

Centrándonos en las conclusiones obtenidas en la revisión de la evidencia publicada, sabemos que los fármacos que han demostrado una posible eficacia son RMV (acortando el tiempo de recuperación de los pacientes), DXM (reduciendo la mortalidad y el tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes con peor pronóstico de la enfermedad) y de forma no concluyente TCZ (mejorando la supervivencia y el tiempo hasta el alta). Durante la 1ª ola, podemos observar que estos fármacos han sido los escasamente empleados: RMV en 3 pacientes, DXM en 4 pacientes y TCZ en 27 pacientes; la razón hay que buscarla en que, en aquel momento, la evidencia publicada sobre los mismos aún era escasa y poco concluyente y, además, el uso de RMV y TCZ estaba estrictamente controlada por las autoridades sanitarias (AEMPS) en base a criterios muy específicos y mediante un sistema de aprovisionamiento centralizado a nivel nacional. No podemos hacer asunciones sobre el impacto del uso de dichos tratamientos porque, en primer lugar, la población es pequeña y, dentro de ella, las características clínicas de los pacientes, como su gravedad, otras patologías o soportes de órganos que pudiesen estar recibiendo, eran diferentes a las de los pacientes que no los recibieron, al no haber existido aleatorización en la asignación de los mismos.

Los medicamentos más utilizados durante la 1ª ola fueron la HBPM (86,3%), HCQ (81,1%) y LPV (77,4%). Tan solo el uso de la HBPM ha mantenido el fuerte nivel de recomendación a lo largo de la evolución de la pandemia.

En cuanto a los resultados de la 2ª ola, se observa que la práctica totalidad de pacientes recibió HBPM (87,4%), y una gran mayoría DXM (76,3%), medicamentos en los que, en ese momento, su recomendación de uso estaba fuertemente avalada por las guías de práctica clínica (HBPM) y por los resultados de ensayos clínicos con alto nivel de evidencia (DXM) en el perfil de pacientes con criterios de ingreso hospitalario.

El mayor uso de DXM y de RMV en la 2ª ola respecto a la 1ª ola no se ha traducido en una menor mortalidad ni en una menor estancia hospitalaria, lo que puede explicarse por el modesto beneficio demostrado en los ensayos clínicos (en torno a un 3% de diferencia en la mortalidad para la DXM y sin diferencias significativas para RMV) y en las posibles diferencias en los perfiles de los pacientes ingresados en una y otra ola. También hay que señalar que, por regla general, la magnitud de los beneficios demostrados en los ensayos clínicos (con población muy seleccionada, en la que suelen excluirse pacientes con comorbilidades y otros factores de mal pronóstico) suele ser inferior a la observada en condiciones de práctica clínica.

El porcentaje de pacientes que recibieron TCZ (6%) y RMV (11,1%) en la 2ª ola, respectivamente, es bajo, pero se explica por el perfil tan específico de pacientes en los que ambos han demostrado tener beneficio y las estrictas condiciones de uso establecidas.

De forma general, no se observan diferencias significativas con respecto a la mortalidad y a los días de ingreso hospitalario en los pacientes de la 1ª y 2ª ola, a pesar de las grandes diferencias que existen en los tratamientos utilizados en ambos periodos, lo que viene a confirmar el nulo impacto que han tenido los medicamentos recomendados inicialmente y cuyo beneficio no se confirmó con posterioridad cuando se dispuso de evidencia de calidad.

CONCLUSIÓN

La COVID-19 ha generado un importante impacto sanitario en nuestro país, llegando incluso al colapso en muchos lugares del planeta, y causando miles de muertes especialmente en personas de edad avanzada con comorbilidades.

Este estudio tiene el objetivo de analizar la eficacia y la seguridad de los ensayos clínicos publicados con los diferentes fármacos propuestos hasta la fecha para combatir la COVID-19, además de valorar el impacto y la eficacia que han tenido éstos sobre los pacientes ingresados en el HUVR durante las dos primeras olas de la pandemia.

La rápida evolución de la pandemia ha obligado a que prevalezcan, en la toma de decisiones, los estudios observacionales, con los sesgos que estos conllevan, seleccionándose fármacos que parecían demostrar eficacia y que, a corto plazo, han tenido que interrumpirse al no confirmarse las expectativas iniciales.

Los fármacos que han demostrado algún beneficio son:

- Remdesivir: consiguiendo una estancia hospitalaria de los pacientes más corta y una menor duración del uso de soportes respiratorios (ventilación mecánica o ECMO). Además, un mayor tiempo de tratamiento con este fármaco parece que aporta mayores ventajas.
- Dexametasona: aportando mayores beneficios a los pacientes con mayor estado inflamatorio pulmonar y en los casos de necesidad de soportes respiratorios, reduciendo la mortalidad.
- Tocilizumab: su beneficio es controvertido, puesto que parece que reduce el tiempo hasta el alta hospitalaria y mejora la supervivencia, pero no está claro en qué grupo de pacientes es más beneficioso (pacientes en UCI con soporte respiratorio o pacientes que no requieren ventilación ni UCI).
- Enoxaparina: parece claro su efecto profiláctico para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos, aunque faltan ensayos clínicos que lo confirmen.

Respecto a la seguridad, los efectos adversos más destacables y evidentes han sido la producción de eventos gastrointestinales, como náuseas y diarrea en el caso de lopinavir/r, y la prolongación del intervalo QT en el caso de hidroxiclороquina.

En el análisis de las terapias empleadas en el HUVR, no se han observado diferencias significativas en cuanto al tiempo de ingreso hospitalario y a la mortalidad, pero sí se han mostrado diferencias en el uso de fármacos en las respectivas olas, utilizándose en la segunda fármacos más concretos y que habían demostrados algún tipo de eficacia en los ensayos.

BIBLIOGRAFÍA

- Aizpurua I, Alioto D, Arribas JR, Briegas D, Calvo C, Caro-Patón T, et al. Protocolo farmacoclinico del uso de Remdesivir (Veklury®) en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en el sistema nacional de salud. Ministerio de Sanidad. 2021. [En línea] [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200908_Protocolo_farmacoclinico_remdesivir2.pdf
- Arba M, Tri S, Brunt DJ, Paradis N, Wu C. Mechanistic insight on the remdesivir binding to RNA-Dependent RNA polymerase (RdRp) of SARS-cov-2. *Comput Biol Med* 2021;129:104–156.
- Beigel KM, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813–26.
- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América* 2021; Versión 3.5.1. [Consultado en Febrero 2021] Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:517–25.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1787–99.
- Carretero M. Interferón beta 1a. *Medicam Vanguard*. 2020;19 (2):140–2.
- Castillo ME, Costa LM, Barrios JMV, Díaz JFA, Miranda JL, Bouillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203:105–751.
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2041–52.
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tam CY, Wong MML, Tse MW, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir / ritonavir : a multicentre retrospective matched. *Hong Kong Med J*. 2003;9:399–406.
- Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59:252–6.
- Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19 : A systematic review and meta- analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1–9.
- Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*. 2020;24:183–205.
- Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci*. 2020;6:672–83.
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255–2273.

- Ficha técnica de Avonex®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2007. [En línea]. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/97033005/FT_97033005.pdf
- Ficha técnica de Dexametasona. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2020. [En línea]. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85636/FT_85636.html
- Ficha técnica de Enoxaparina. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2020. [En línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82490/FT_82490.html
- Ficha técnica de Hidroxicloroquina. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2020. [En línea]. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84978/FT_84978.html
- Ficha técnica de Kaletra®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2011. [En línea]. [Consultado en Marzo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172006/FT_01172006.html
- Ficha técnica de Ritonavir. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2020. [En línea]. [Consultado en Marzo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81039/FT_81039.html
- Ficha técnica de Roactemra®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2013. [En línea]. [Consultado en Abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492007/FT_108492007.html
- Ficha técnica de Veklury®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 2020. [En línea]. [Consultado en Marzo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201459002/FT_1201459002.html
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;1827–37.
- Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:1491–502.
- Horby P, Mafham M, Linsell L, Phil D, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2030–40.
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Nov Res Microbiol J.* 2020;4:955–67.
- Jogalekar MP, Veerabathini A, Gangadaran P. Novel 2019 coronavirus: Genome structure, clinical trials, and outstanding questions. *Exp Biol Med.* 2020;245:964–969.
- Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Brightling C, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021:693–704.
- Ministerio de sanidad. Información científica técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19. 2021. [En línea]. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:417–27.
- Moneriz C, Castro-salguedo C. Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID-19. *Rev Chil Infectol.* 2020;37:205–15.
- Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158:1143–63.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19 [En línea]. [Consultado en Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

- Pan H, Peto R, Henao-Restrepo, A.-M. Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J. Med* 2021;384:497–511.
- Páramo JA. Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos. *Soc Española Reumatol y Col Mex Reumatol.* 2020;7:19–21.
- PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2. Versión 6 (23/03/2020)
- PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2. Versión 22 (19/09/2020)
- Quiros E, Biasiotto G, Magro P, Zanella I. The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/ hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis? *Pharmacol Res.* 2020;158:104–904.
- Rosas IO, Bräu N, Go RC, D HB, Bhagani S, Skiest D, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384:1503–16.
- Rubin EJ, Ph D, Longo DL, Baden LR. Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 — Cooling the Inflammatory Soup. *N Engl J Med.* 2021;384:1564–5.
- Satarker S, Ahuja T, Banerjee M, E VB, Dogra S, Agarwal T. Hydroxychloroquine in COVID-19 : Potential Mechanism of Action Against SARS-CoV-2. *Curr Pharmacol Rep.* 2020;24:1–9.
- Situación de COVID-19 en España a 23 de junio de 2021. Informe nº 84. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). [En línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <file:///C:/Users/usuario/Downloads/Informe%20n%C2%BA%2084%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2023%20de%20junio%20de%202021.pdf>
- Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. 2020. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-trombopprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2333–44.
- Tardif J, Bouabdallaoui N, Allier PLL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *MedRxiv.* 2021. (Preprint): <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>. Version posted January 27, 2021
- Vivas D, Rolda V, Tello-montoliu A, Ruiz-nodar JM, Cosí J, Ferreiro L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombo pandemia COVID-19 . Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:749–57.
- Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:1–17.
- White KM, Rosales R, Yildiz S, Kehrer T, Miorin L, Moreno E, et al. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science.* 2021;931:926–31.
- Wissem H, Lasfar N Ben. COVID-19: Main therapeutic options. *Tunisie Medicale.* 2020;98:173–88.
- Xia C, Liu L, Chen Z, Zheng M. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Médecine Mal Infect.* 2020;50:382–7.
- Yao T-T, Qian J-D, Zhu W-Y, Wang Y, Wang G-Q. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus — A possible reference for coronavirus disease - 19 treatment option. *J Med Virol.* 2020;92(6):556–563.
- Ye X-T, Luo Y-L, Xia S-C, Sun Q-F, Ding J-G, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir / ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2020;24:3390–33966.
- Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods *Meral. Biosens Bioelectron J.* 2020;172:112–752.