



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

“EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON PULSOS DE CORTICOIDES, TOCILIZUMAB Y/O ANAKINRA EN PACIENTES CON NEUMONÍA MODERADA/GRAVE POR SARS-COV-2 E HIPERINFLAMACIÓN. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y ANALÍTICOS RELACIONADOS”

FACULTAD DE MEDICINA



Directores:

DR. D. JOSÉ LUIS CALLEJAS RUBIO

DR. D. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ JIMÉNEZ

Autor

ISMAEL FRANCISCO AOMAR MILLÁN

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autor: Ismael Francisco Aomar Millan

ISBN: 978-84-1306-940-1

URI: <http://hdl.handle.net/10481/69636>

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



“EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON PULSOS DE CORTICOIDES, TOCILIZUMAB Y/O ANAKINRA EN PACIENTES CON NEUMONÍA MODERADA/GRAVE POR SARS-COV-2 E HIPERINFLAMACIÓN. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y ANALÍTICOS RELACIONADOS”

Tesis doctoral presentada por Ismael Francisco Aomar Millán, Licenciado en Medicina y Cirugía, por la que opta al grado de Doctor en Medicina.

Programa de Doctorado: MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

Directores de la Tesis Doctoral:

Dr. D. José Luis Callejas Rubio

Dr. D. Francisco Javier Gómez Jiménez

A mis hijos Pablo e Irene

y a mi mujer Laura, motores de mi vida.

Sin vosotros nada tendría sentido.

**Al Dr. Juan Salvatierra, verdadero artífice de esta tesis,
sin ti hubiera sido imposible querido amigo.**

AGRADECIMIENTOS

La verdad es que, llegado este momento de finalizar la tesis con los agradecimientos, me doy cuenta de lo afortunado que soy porque necesitaría otro tomo para agradecer a toda la gente que me ha ayudado a lo largo de mi vida. Aunque intentaré ser breve, hay gente de quien no quiero ni puedo olvidarme:

- En primer lugar, quiero agradecer a las dos personitas más importantes de mi vida, mis hijos Pablo e Irene. No tengo palabras para definir lo que siento cuando os veo a diario. Gracias hijos por vuestra paciencia y por aceptar con estoicismo las horas que os he robado en el desarrollo de esta tesis. Todo es por vosotros y es a vosotros a quien dedico este trabajo. Os quiero con locura “pequeñajos”.

- A mi querida mujer, Laura, grandísima Médico y mejor persona. Gracias por tu paciencia, por tu apoyo, por tu cariño y por estar siempre dándome la mano para levantarme en los momentos difíciles. No tendría espacio suficiente ni en diez tesis más para expresar lo afortunado que soy al estar a tu lado. Nada sería posible sin ti.

- A mi madre, mi otro gran amor, la mejor persona que he podido conocer y que, aunque “físicamente” nos dejó demasiado pronto, sé que siempre ha estado y estará cuidándome. Estoy convencido de que en este momento estará muy contenta y orgullosa de su hijo.

- A mi padre, grandísimo Médico, que también se fue antes de tiempo, pero aun así pudo inculcarme el amor por la Medicina y por los pacientes. Sé que también estará orgulloso.

- A mis hermanas Miriam y Sara, a las que quiero y admiro a partes iguales por su fortaleza y multitud de virtudes. Gracias por hacer que estemos siempre unidos y apoyándonos en los momentos de dificultad.

- A mis sobrin@s Elena, Paula y Joaquín por transmitirme tanta alegría.

- A mis tías Paqui y Mariqui por haber hecho que nunca nos haya faltado de nada, por estar siempre a nuestro lado de forma desinteresada y habernos criado desde pequeños con todo el amor del mundo.

- A la “Abu”, por su apoyo y ánimo en todo momento.

- Al Dr. Juan Salvatierra, grandísimo amigo, excepcional Reumatólogo y mejor persona y sin el cual nunca hubiera sido posible realizar esta tesis. Muchas gracias “Juanito” por hacer tanto por mí y de forma tan desinteresada. Una de las grandes cosas que me ha proporcionado esta pandemia es haber tenido la inmensa fortuna de compartir tantas horas contigo. Algún día espero poder saber agradecerte todo como es debido.

- A mi Callejas, sin el que también hubiera sido imposible la realización de muchas de las cosas que he realizado en mi vida. Gracias por haber creído siempre en mí, por estar siempre a mi lado en todo momento desde que te conozco, por ayudarme en tantos momentos difíciles y por no dejarme caer. Ya sabes lo importante que eres y lo que significas para mí.

- A mi “hermano mayor” el Dr. Ángel Ceballos, el mejor clínico que he conocido nunca. Gracias por tu apoyo y cariño incondicional y por enseñarme tanto desde que te conocí en aquellos difíciles momentos antequeranos. No cambies nunca.

- A mis otros hermanos Joaquín, César y Julio, para los que tampoco tengo palabras de agradecimiento por su cariño, apoyo y ayuda desinteresada en todo momento. Sabéis que sois mi familia y me siento afortunadísimo de compartir mi vida con vosotros.

- Al “Padrino”, mi otro hermano. Gracias por tanto y por estar siempre a mi lado de forma incondicional.

-A Ricardo, mi fiel y querido amigo desde la década de los 90 y que siempre está cuando se le necesita.

- Al resto mis “toretas” José Carlos y Nidal. Gracias por vuestro cariño y por vuestros sabios consejos.

- A mi “secretario” Paco por estar siempre al pie del cañón cuidando de esta familia.

- Al Dr. José Hernández Quero, el mejor profesor que uno puede tener y todo un ejemplo a seguir. Muchas gracias por todo tu apoyo y sabios consejos.

- A los Dres. Enrique Raya, Javier Gómez y Luis Aliaga, piezas fundamentales para mí en el desarrollo de esta tesis doctoral. Gracias por creer en este proyecto y darme tanto apoyo en las “horas bajas”.

- A las Dras. Manuela Moreno, Pilar Giner, Raquel Ríos, Carmen Hidalgo y Susana Moya. Mil gracias por creer en mí y acompañarme en este duro camino.

- Al Dr. Indalecio Sánchez Montesinos, por su apoyo incondicional en todo momento desde que comencé a estudiar Medicina y sin el que no hubiera logrado ser Médico.

- Al Dr. Manuel Reyes por su ayuda y sabios consejos y por hacerme ver que todo es posible.

Finalmente, quiero mostrar mi agradecimiento a tod@s aquell@s que nunca han creído en mí y me han dicho que no era capaz porque me han dado aún más fuerza para seguir.

ABREVIATURAS y ACRÓNIMOS UTILIZADOS EN ESTA TESIS DOCTORAL

- ARA-2: Antagonista del receptor de la angiotensina 2.
- ARN: Ácido ribonucleico.
- CMV: Citomegalovirus.
- Cov: Coronavirus.
- COVID-19: Coronavirus disease 19.
- DD: Dímero D.
- ECA: Enzima convertidora de angiotensina.
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- FAME: Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.
- GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos.
- hCoV: Coronavirus humano.
- HTA: Hipertensión arterial.
- HR: Hazard ratio.
- IC: Intervalo de confianza.
- IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
- IL: Interleuquina.
- IGIV: Inmunoglobulina intravenosa.
- IFN: Interferón.
- MERS: Síndrome respiratorio de Oriente Medio.
- NSP: Non structural proteins.
- ONAF: Oxigenoterapia nasal de alto flujo.
- OR: Odds ratio.
- PAFI: Cociente entre la presión parcial de O₂ y la fracción inspirada de O₂.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PGE₂: Prostaglandina E₂.
- RBD: Dominio de unión al receptor
- RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction.

- Rx: Radiografía.
- SHLH: Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria.
- SARS: Síndrome respiratorio agudo severo.
- SDR: Síndrome de distrés respiratorio
- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.
- SNC: Sistema nervioso central.
- STC: Síndrome de tormenta de citoquinas.
- TC: Tomografía computarizada.
- TCAR: Tomografía computarizada de alta resolución.
- TDF: Tenofovir.
- TLR: Toll like receptors.
- TMPRSS2: Serin-proteasa 2 transmembrana
- TNF: Factor de necrosis tumoral.
- UCI: Unidad de cuidados intensivos.
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
- VHB: Virus de la hepatitis B.
- VHC: Virus de la hepatitis C.
- VEB: Virus de Epstein Barr.

ÍNDICE

1. Introducción

1. Revisión general sobre las características de los coronavirus y terapias disponibles hasta la fecha en la literatura médica

1.1.- Coronavirus en General	3
1.1.1.- Características generales.....	3
1.1.2.- Patogenia	5
1.1.3.- Ciclo vital de los coronavirus	7
1.1.4.- Características clínicas del SARS-CoV-1 y el MERS-CoV	8
1.1.5.- Diagnóstico microbiológico del SARS-CoV-1 y el MERS-CoV.....	9
1.1.6.- Tratamiento empleado en el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV	10
1.1.6.1.- Antivirales.....	10
1.1.6.2.- Corticoides	12
1.1.6.3.- Plasma hiperinmune.....	13
1.2.- SARS-CoV-2	15
1.2.1.- Diferencias con el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV	15
1.2.2.- Transmisión	17
1.2.3.- Manifestaciones y curso clínico de la infección.....	17
1.2.4.- Diagnóstico microbiológico	25
1.2.5.- Diagnóstico por imagen.....	27
1.3.- Hiperinflamación y SARS-CoV-2	30

1.4.- Tratamiento frente al SARS-CoV-2	34
1.4.1.- Antivirales	34
1.4.2.- Interferón.....	40
1.4.3.- Cloroquina/Hidroxiclороquina	43
1.4.4.- Antibióticos y antiparasitarios.....	46
1.4.5.- Glucocorticoides	52
1.4.6.- Inmunomoduladores	57
1.4.7.- Inhibidores de las Janus Kinasas	72
1.4.8.- Inhibidores de la Tirocin Kinasa.....	76
1.4.9.- Otros	78
1.5.- Anticuerpos monoclonales neutralizantes y SARS-CoV-2	80
1.6.- Inmunoglobulinas y SARS-CoV-2	82
1.6.1.- Uso de gammaglobulinas en enfermedades autoinmunes	82
1.6.2.- Uso de gammaglobulinas en infecciones	84
1.6.3.- Inmunoglobulinas en SARS-CoV-2.....	85
1.6.3.1.- Inmunoglobulinas específicas frente al SARS-CoV-2.....	85
1.6.3.2.- Inmunoglobulinas no específicas frente al SARS-CoV-2.....	85
1.6.3.3.- Plasma hiperinmune en SARS-CoV-2.....	87
2.- Hipótesis y justificación	91

3. Objetivos	95
3.1. Objetivo Principal	97
3.2. Objetivos secundarios	97
4. Pacientes y Métodos	99
4.1. Diseño del estudio.....	101
4.2. Población de estudio	101
4.2.1. Criterios de inclusión.....	101
4.2.2. Criterios de exclusión	102
4.3. Reclutamiento	102
4.4. Recolección de datos.....	102
4.5. Análisis de datos.....	104
4.6. Búsqueda bibliográfica	105
4.7. Métodos de redacción y estilo.....	105
5. Resultados.....	107
5.1. Datos demográficos, comorbilidades, escalas de gravedad y afectación radiológica al ingreso.....	109
5.2. Necesidad de ingreso en UCI y evolución al mes del ingreso.....	114
5.3. Perfil analítico en el momento del ingreso	116
5.4. Tratamiento inicial recibido por los pacientes según la edad	117
5.5. Comparación de medias de los datos analíticos pre y post tratamiento	119

5.6. Linfocitos totales en función del tratamiento recibido	120
5.7. Linfocitos totales en función de la afectación radiológica	120
5.8. Linfocitos totales en función de comorbilidades	121
5.9. Linfocitos CD4 en función del tratamiento recibido	122
5.10. Linfocitos CD4 en función de la afectación radiológica al ingreso	123
5.11. Linfocitos CD4 en función de comorbilidades.....	124
5.12. Linfocitos CD8 en función del tratamiento recibido	124
5.13. Linfocitos CD8 en función de comorbilidades.....	125
5.14. Linfocitos CD8 en función de la afectación radiológica al ingreso	127
5.15. Ferritina en función del tratamiento recibido.....	127
5.16. Ferritina en función del sexo	129
5.17. Ferritina en función de haber precisado tratamiento de rescate tras pulsos de corticoides	130
5.18. PCR en función del tratamiento recibido	132
5.19. PCR en función de diversas comorbilidades	134
5.20. PCR en función de la evolución clínica de los pacientes al mes	138
5.21. Interleuquina 6 (IL-6) en función del tratamiento recibido.....	139
5.22. Dímero D en función del tratamiento recibido	140
5.23. Días de estancia hospitalaria en función del tratamiento recibido	141
5.24. Evolución clínica al mes en función del tratamiento recibido y sexo ..	142
5.25. Evolución clínica al mes en función de las diversas comorbilidades	145

5.26. Evolución clínica al mes en función del grado de afectación radiológica.....	150
5.27. Evolución clínica al mes en función de tratamiento previo con IECA y/o ARA2.....	152
5.28. Evolución al mes en función de rescate.....	154
5.29. Características demográficas, analíticas y evolución al mes de los pacientes que recibieron anakinra como tratamiento de rescate tras fallo a corticoides y/o tocilizumab.....	155
5.30. Correlaciones de las variables en función de la evolución al mes.....	159
5.31. Regresión logística binaria con variable dependiente curación.....	161
6.- Discusión	163
6.1. Características demográficas, clínicas y analíticas basales en los pacientes que reciben corticoides solos y/o tocilizumab	165
6.2. Evolución de los datos analíticos antes y después del tratamiento en los grupos de corticoides y/o tocilizumab.....	168
6.3. Evolución de los datos analíticos antes y después del tratamiento en función de las comorbilidades y afectación radiológica en los grupos de pacientes con corticoides y/o tocilizumab.....	173
6.4. Desenlace clínico (muerte o ingreso en UCI) y estancia media hospitalaria en función de diversas variables en los grupos de pacientes con corticoides y/o tocilizumab	174

6.5. Evolución clínica al mes en función del tratamiento previo con IECA y/o ARA 2.....	178
6.6. Características demográficas y analíticas, así como desenlace clínico (muerte o ingreso en UCI) en los pacientes que reciben anakinra como tratamiento de rescate	179
7.- Conclusiones	183
8.- Anexo I187
9.- Anexo II	190
10.- Bibliografía	191

INTRODUCCIÓN

1.1.- CORONAVIRUS

1.1.1 Características generales

Los coronavirus (CoV) son una gran familia de virus de ARN monocatenarios de polaridad positiva con envoltura lipídica. Son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* en base a su estructura genética. Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales¹.

Los coronavirus humanos (hCoV) durante mucho tiempo se han considerado patógenos intrascendentes, causando el "resfriado común" en personas sanas. Sin embargo, en el siglo XXI, dos hCoV altamente patógenos, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), surgieron de reservorios de animales para causar epidemias globales con una morbilidad y mortalidad alarmantes. En diciembre de 2019 se identificó un síndrome respiratorio grave asociado a neumonía causado por un nuevo hCoV, denominado SARS-CoV-2, el cual se ha propagado rápidamente y se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo². Desde el inicio de esta pandemia en la ciudad china de Wuhan, se han descrito un gran número de manifestaciones clínicas asociadas a esta infección. Además de la sintomatología respiratoria, el SARS-CoV-2 puede afectar al corazón, al aparato digestivo, a la piel, al SNC o al riñón³. La gravedad del cuadro clínico varía mucho, desde formas asintomáticas hasta otras con complicaciones extremadamente graves que en muchos casos llevan al ingreso de los pacientes en unidad de cuidados intensivos (UCI) e incluso al fallecimiento por síndrome de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)⁴.

Como hemos mencionado, los coronavirus son virus de ARN monocatenario grandes, con envoltura lipídica y de cadena positiva que se pueden dividir en cuatro géneros: α , β , γ y δ , de los cuales los alfa y beta infectan a los seres humanos. Hay seis coronavirus que pueden causar enfermedades en humanos, incluyendo 229E y NL63 del género α y OC43, HKU1, SARS-CoV-1 y MERS-CoV del género β ⁵. La infección por hCoV está relacionada principalmente con los sistemas respiratorio, intestinal y nervioso.

Se denominan así debido a la corona característica que exhiben en la microscopía electrónica. Esta apariencia es causada por la proteína Spike (proteína S), densamente empaquetada y enclavada en la membrana viral y responsable de su unión al receptor de las células diana que infecta.

El genoma de los hCoV está organizado en dos partes. Una parte constituida por el extremo 5' terminal que va a codificar la replicasa y las proteínas no estructurales (non structural proteins o nsp) responsables de la replicación viral dentro de la célula ⁶. Esta parte del genoma se traduce como un péptido (~790 kDa) del que posteriormente se escinden las proteínas funcionales constituyentes. Los genomas de hCoV codifican 16 proteínas no estructurales (desde nsp1 a nsp16) que conforman el complejo réplica-transcriptasa viral. Las poliproteínas son cortadas por dos proteasas: por una proteasa similar a la papaína (PLpro; correspondiente a nsp3) y por una proteasa principal que es la proteasa similar a 3C (3CLpro; correspondiente a nsp5). Las nsps con una multitud de funciones necesarias para la replicación viral ⁷ se van a encargar de reorganizar las membranas de las vesículas del retículo endoplasmático rugoso en las que se producen la transcripción y la replicación viral. Las proteínas críticas para la replicación viral incluyen la proteasa principal (nsp5), la proteasa similar a la papaína (nsp3) y la ARN polimerasa dependiente de ARN (nsp12, RdRp). Las otras proteínas constituyentes de la replicasa reutilizan la maquinaria celular para facilitar la replicación viral y disminuir las funciones inmunes intrínsecas del huésped ⁸.

La segunda parte está conformada por el tercio restante del genoma de hCoV y codifica las proteínas estructurales y una variedad de proteínas accesorias. Las proteínas estructurales son las proteínas constituyentes de la partícula viral transmisible o virión. Las proteínas estructurales clave de hCoV son la proteína de la nucleocápside (N) y 3 proteínas transmembrana: la proteína espina o Spike (S), la proteína de membrana (M)

y la proteína de la envoltura (E). La proteína S es responsable de las interacciones entre el virus y los receptores celulares⁹. Las proteínas E y M son responsables de la estructura y fusión de la membrana. La proteína N se une al ARN viral y media su interacción con las proteínas S, E y M para la encapsulación del genoma¹⁰.

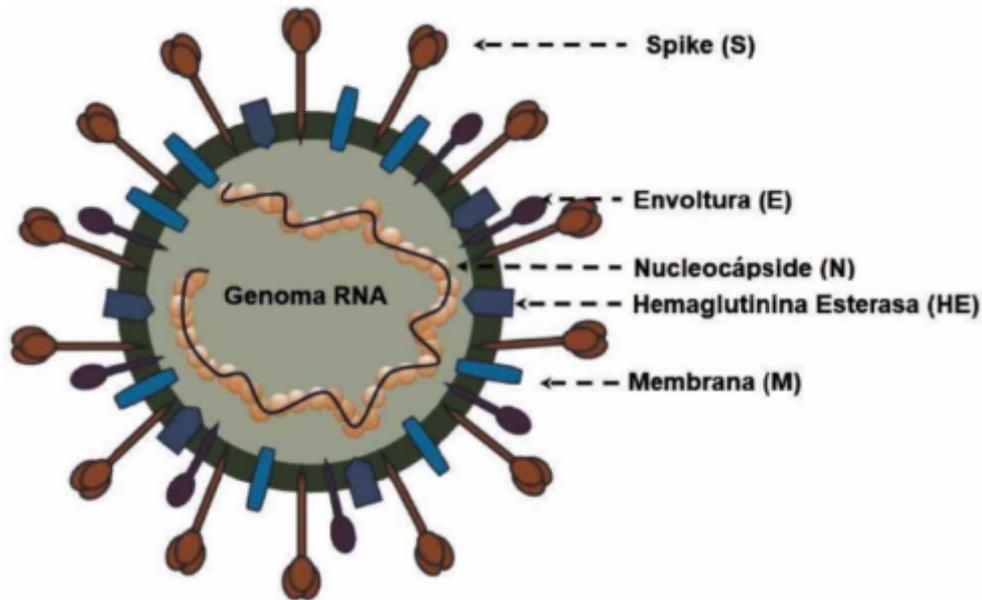


Figura 1. Estructura de los coronavirus. Imagen tomada de: Pastrian SG. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2).

Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int. J. Odontostomat.* 2020. 14(3):331-337

1.1.2 Patogenia

Estos cuatro coronavirus son endémicos en todo el mundo y representan entre el 10% y el 30% de las infecciones del tracto respiratorio superior en adultos. Los coronavirus son ecológicamente diversos. La mayor variedad se ve en los murciélagos, lo que sugiere que son los reservorios de muchos de estos virus. Los mamíferos peri domésticos pueden servir como huéspedes intermedios, facilitando la recombinación y los eventos de mutación facilitando la expansión de la diversidad genética. La glicoproteína Spike de

superficie (S) es fundamental para la unión de estos virus a los receptores de células del huésped y representa un determinante clave en restricción del rango del huésped.

Los hCoV se pueden clasificar en poco patógenos y altamente patógenos. Los hCoV de baja patogenicidad infectan al tracto respiratorio superior provocando enfermedades respiratorias leves y siendo responsables de aproximadamente el 30% de los resfriados comunes. Por el contrario, los hCoV altamente patógenos como el SARS-CoV-1, el SARS-CoV-2 y el MERS-CoV infectan predominantemente las vías respiratorias inferiores y pueden causar una neumonía potencialmente mortal. Esta neumonía grave se asocia con una rápida replicación del virus, infiltración masiva de células inflamatorias, en algunos casos importante respuesta de citocinas / quimiocinas proinflamatorias que conducen a una lesión pulmonar aguda y SDRA ⁴.

Tanto el SARS-CoV-1 como el MERS-CoV son patógenos zoonóticos que pueden causar enfermedades respiratorias graves en los seres humanos y evolucionar a SDRA.

En 2002-2003, el SARS-CoV-1 causó una epidemia de enfermedades respiratorias agudas graves en China que se extendió a 29 países y regiones con un total de 8.098 casos y 774 muertes, lo que equivale una mortalidad del 9,6% de los casos^{11,12}. El MERS-CoV fue aislado por primera vez en Oriente Medio en 2012¹³. Durante los primeros tres años de la epidemia se confirmaron 1593 casos con 568 muertes, ¹⁴ registrándose en la actualidad casos esporádicos en Oriente Medio, especialmente en Arabia Saudita y Emiratos Árabes Unidos, así como relacionados con viajes en otros continentes ¹⁵. Referente al MERS-CoV hay datos descritos en la literatura que apuntan fuertemente al papel de los dromedarios como reservorio de este virus. La ubicuidad de estos animales infectados cerca de los seres humanos y la transmisión zoonótica continua resultante pueden explicar por qué el MERS-CoV sigue causando infecciones en los seres humanos, mientras que el SARS-CoV-1, sin la presencia persistente de un huésped intermedio infectado y con interacciones humano-murciélagos relativamente infrecuentes, no ha causado más infecciones en los seres humanos.

1.1.3 Ciclo vital de los coronavirus

De forma similar a todos los virus en el orden Nidovirales, SARS-CoV-1 y MERS-CoV tienen una estrategia de codificación única: dos tercios del ARN viral se traduce en dos grandes poliproteínas, y el resto del genoma viral se transcribe en un conjunto anidado de ARNm.

En general, el ciclo de vida de hCoV consta de una serie de pasos que comienza con la unión viral a una célula diana y culmina en la replicación viral (en el caso del SARS-CoV-2 esta unión se realiza entre la proteína S del virus y el receptor de la ECA 2). El objetivo de los diferentes tratamientos que se están estudiando para estas infecciones se basan en intentar romper los “eslabones de la cadena” del ciclo de vida viral para prevenir la propagación de la infección dentro de las células de los pacientes ¹⁶.

La glicoproteína S tiene dos subunidades (S1 y S2), siendo la S1 la que se une a su receptor celular mediante el dominio de unión al receptor (RBD); la S2 es la que determina la fusión de la membrana del virus con la de la célula del hospedador. Para que se complete la entrada viral en la célula esta proteína S debe de ser cortada por una proteasa de membrana conocida como serin-proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2).

Esta ruptura de la proteína S se produce en dos sitios diferentes de la S2, lo cual contribuye a la separación de la unión RBD de S1 con el receptor ECA-2, lo que conlleva una fusión de membranas y entrada del virus mediante endocitosis

Curiosamente, la actividad proteasa de los receptores para otros hCoV no parece necesaria para la fusión de membranas ¹⁷.

Tras la fusión con la membrana celular, el genoma del ARN viral se libera en el citoplasma. En este punto, el ARN viral actúa como un RNA mensajero que puede traducir sus proteínas estructurales y no estructurales codificadas. La traducción de las proteínas no estructurales, o replicasa, dan como resultado la producción de una única cadena polipeptídica masiva, a partir de la cual se escinden las 16 proteínas no estructurales constituyentes. Este proceso está mediado inicialmente por proteasas intracelulares, y luego por la función de la proteasa principal CoV y la proteasa similar a

la papaína. Otra proteína replicasa, la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) es responsable de la replicación y amplificación del genoma viral. Esta RdRp no tiene actividad correctora. Durante este proceso, las mutaciones pueden adquirirse por errores en los eventos de replicación y recombinación corregida en parte por las exonucleasas⁶.

Tras la amplificación del ARN viral, se pueden generar más proteínas estructurales y no estructurales virales. Las proteínas estructurales virales, debido a su naturaleza transmembrana (con la excepción de la proteína N), se dirigen a la membrana del retículo endoplásmico con secuencias de señal apropiadas. El ARN viral, unido por la proteína N, interactúa con las proteínas estructurales en la membrana del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi antes de que otro evento de fusión de la membrana en estas membranas dé como resultado la gemación y exocitosis viral¹⁰.

Una característica única de los coronavirus es la función exoribonucleasa de nsp14 que proporciona la capacidad de corrección necesaria para evitar la acumulación de mutaciones perjudiciales.

1.1.4. Características clínicas del SARS-CoV-1 y el MERS-CoV

Tienen un período de incubación de aproximadamente 5 días, y el 95% de los pacientes desarrollan la clínica aproximadamente a las dos semanas de la exposición.

Aunque la tasa de transmisión secundaria entre los contactos domésticos de los pacientes índice de MERS (que es de aproximadamente el 4%) y el potencial pandémico estimado de MERS-CoV son más bajos que los de SARS, el curso clínico rápidamente progresivo y la alta letalidad de MERS-CoV hace que sea una gran amenaza para las poblaciones en riesgo¹⁸.

Los pacientes con SARS-CoV-1 o MERS-CoV presentan diversas características clínicas, que van desde una enfermedad respiratoria asintomática o leve hasta una enfermedad respiratoria aguda grave fulminante con manifestaciones extrapulmonares¹⁹.

Los síntomas iniciales más frecuentes son fiebre, escalofríos, cefalea, tos, malestar general y mialgias. Otros síntomas menos frecuentes son diarrea, vómitos y náuseas. Los síntomas del tracto respiratorio inferior, aunque muy raros, son poco frecuentes, pero pueden ir desde una leve neumonía a una neumonía grave y un SDRA. La afectación del parénquima pulmonar es más frecuente en pacientes con MERS-CoV (90-100 %) que en aquellos con SARS-CoV-1 (60–100%).

En los diversos estudios realizados, entre el 20 y el 30 % de los pacientes con SARS-CoV-1 requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con ventilación mecánica y una tasa de letalidad del 10%. En los pacientes con MERS-CoV el porcentaje que requería ingreso en UCI ascendía al 50-89 % y la tasa de letalidad rondaba el 36%.

Ambos virus comparten factores de riesgo asociados con un mal pronóstico fundamentalmente la edad avanzada y el sexo masculino. Las comorbilidades también desempeñan un papel relevante asociados con el pronóstico. En el caso del MERS, estas comorbilidades son la diabetes mellitus, obesidad, inmunodepresión, hipertensión arterial, cáncer, insuficiencia renal, así como enfermedades cardíacas o respiratorias crónicas²⁰.

1.1.5 Diagnóstico microbiológico del SARS-CoV-1 y el MERS-CoV

El Gold Estándar para el diagnóstico de la infección por estos dos coronavirus es la detección de ARN viral mediante reacción de RT-PCR en muestras obtenidas de secreciones respiratorias mediante hisopo nasofaríngeos o muestras de secreciones de vías respiratorias bajas obtenidas por lavado bronco-alveolar. También es posible su cultivo en diversos tipos de células, pero estas son técnicas costosas, lentas e insensibles.

La detección de antígenos, que permite detectar proteínas virales en lugar de ARN, es una opción atractiva, aunque apenas se utilizó en las epidemias previas por SARS-CoV-1 y MERS-CoV.

Las pruebas serológicas, aunque no tienen utilidad para determinar infección aguda son especialmente útiles para diagnosticar infección pasada, su cronología y estimar la seroprevalencia en la población, aunque tampoco han sido demasiado utilizados en los lugares afectados por las dos epidemias previas por coronavirus.

1.1.6. Tratamiento empleado en el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV

En ausencia de una terapia eficaz contra SARS-CoV-1 y MERS-CoV, el tratamiento de soporte y la prevención de complicaciones, especialmente el SDRA y las infecciones nosocomiales secundarias, sigue siendo la estrategia de manejo más importante. Numerosos compuestos han demostrado en cultivos celulares o en modelos animales ser capaces de inhibir la entrada y / o la replicación de SARS-CoV-1 y MERS-CoV, pero dicha actividad *in vitro* y en animales no se ha traducido en eficacia en práctica clínica. A pesar de lo anterior, múltiples fármacos antivirales e inmunomoduladores se han utilizado empíricamente en ambas infecciones virales por sus altas tasas de morbimortalidad.

A continuación, describimos brevemente los más significativos.

En particular, el tratamiento precoz es especialmente importante para aquellos pacientes con MERS grave dado que progresan rápidamente a insuficiencia respiratoria, renal y muerte. La tasa de letalidad del MERS-CoV es de tres a cuatro veces superior a la del SARS-CoV-1, lo cual puede estar relacionado con la mayor mediana de edad y la prevalencia de comorbilidades en pacientes con MERS-CoV, así como con la diferente patogenia de las dos enfermedades ²¹.

1.6.1 Antivirales

Diversos agentes antivirales se usaron inicialmente en el tratamiento de estos dos coronavirus en base a datos de estudios *in vitro* y pequeñas series de casos en los que

parecían mostrar eficacia, aunque posteriormente no demostraron eficacia en ensayos clínicos aleatorizados.

Hasta la fecha, la ribavirina en monoterapia o combinada con diferentes tipos de interferón han sido los principales tratamientos antivirales en los pacientes con SARS-Cov-1 y MERS-CoV.

Un estudio que incluyó a 41 pacientes tratados con la combinación de lopinavir/ritonavir y ribavirina durante tres semanas mostró una disminución significativa de la variable principal -SDRA o muerte- en el día 21 después del inicio de los síntomas en el grupo de tratamiento con respecto a controles históricos (2,4% vs 28,8%, $p < 0,001$). Los desenlaces permanecieron significativamente más bajos en el grupo de tratamiento, tanto en aquellos con un diagnóstico precoz ($p < 0,001$) como tardío en el curso de la epidemia ($p = 0,002$), sin diferencias significativas en las tasas de desenlaces adversos entre los dos períodos de tiempo ($p = 0,548$). Además, en los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir se observó una reducción en el uso de esteroides, menos infecciones nosocomiales, una menor carga viral y un aumento del recuento de linfocitos periféricos. El análisis multivariante mostró que la edad, el estado de portador de hepatitis B y la falta de tratamiento con esta combinación antiviral eran predictores independientes de un desenlace adverso ²². Posteriormente, diversos ensayos clínicos no han confirmado estos resultados.

Otro antiviral estudiado ha sido el remdesivir. En estudios realizados en primates no humanos, su administración 12 horas después de la inoculación con MERS-CoV ²³ reducía los niveles del virus a nivel pulmonar, así como el daño pulmonar. No obstante, diversos ensayos clínicos no han demostrado su beneficio clínico.

Otros estudios in vitro han concluido que remdesivir e interferón beta tienen una actividad antiviral superior en comparación con lopinavir/ritonavir y que ritonavir no mejoró significativamente la actividad antiviral de lopinavir ²⁴.

Otros antivirales usados sin éxito para el tratamiento de estos dos coronavirus han sido inhibidores de la neuraminidasa como oseltamivir, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos y no nucleósidos o inhibidores de la proteasa.

1.1.6.2. Corticoides

Aunque la metilprednisolona, la hidrocortisona y dexametasona se han utilizado en el tratamiento de neumonías por SARS-CoV-1 y MERS-CoV, ningún ensayo clínico ha concluido de modo claro la utilidad de su uso. Es más, la mayoría de los estudios realizados en las epidemias por estos hCov mostraron resultados adversos con el tratamiento con corticosteroides.

Los estudios en el SARS-CoV-1 fueron principalmente observacionales y arrojaron resultados inconsistentes. En una revisión sistemática sobre el SARS-CoV-1, de 29 estudios en los que se usaron corticosteroides, 25 no fueron concluyentes y en 4 los corticoides se clasificaron como causantes de posibles daños ²⁵.

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo valoró la carga viral del SARS-CoV-1 tras el inicio de la fiebre y concluyó que el uso de corticosteroides durante la primera semana de la enfermedad se asociaba a un retraso del aclaramiento viral. Un estudio de casos y controles no mostró mejoría clínica de los pacientes, y en cambio observó un aumento de efectos secundarios como la psicosis, diabetes esteroidea, necrosis avascular u osteoporosis ^{26,27}.

En nuestra revisión bibliográfica hemos encontrado un estudio prospectivo no controlado en el que se incluyeron 107 pacientes con SARS-CoV-1 sin SDRA tratados con dosis altas de corticoides (0,5 a 1 mg / kg de metilprednisolona al día tercer día de la enfermedad, seguido de hidrocortisona 100 mg cada 8 h, y posteriormente pulsos de metilprednisolona 500 mg IV durante 3 días). Este estudio concluyó que el uso de metilprednisolona se asociaba a una mejoría clínica de los pacientes a la semana del tratamiento ²⁸.

En pacientes con SDRA, tres ensayos clínicos examinaron el efecto de los corticosteroides sobre la mortalidad. En dos de ellos, la metilprednisolona en dosis altas administrada durante 2 días no fue eficaz para mejorar el SDRA; sin embargo, un pequeño ensayo clínico aleatorizado que utilizó metilprednisolona en dosis más bajas (2 mg/kg/día) con reducción gradual durante dos semanas mostró una tendencia hacia la mejoría del SDRA ²⁵.

En MERS-CoV, el estudio con mayor número de pacientes fue de cohortes retrospectivo y analizó los pacientes de 14 hospitales ingresados en UCI entre los años 2012 y 2015. Este estudio mostró que el tratamiento con esteroides se asoció con una mayor mortalidad bruta a los 90 días, mayor probabilidad de ventilación invasiva y un retraso en el aclaramiento viral. No obstante, hay que tener en cuenta que el esteroide utilizado fue mayoritariamente hidrocortisona -en el 68 % de los pacientes- y que se administró a pacientes que no habían respondido a otras terapias y con comorbilidades asociadas²⁹.

A pesar de la falta de un protocolo uniforme en el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV, algunos estudios sugieren que la metilprednisolona, particularmente cuando se usó en dosis altas (hasta 1000 mg / día) podría tener algún beneficio con respecto a la supervivencia, reducción en la incidencia de SDRA y el alta hospitalaria. En total, se utilizaron corticosteroides sistémicos en el 79,6% de los casos críticos de SARS-CoV-1 y en el 48,9% de los casos críticos de MERS-CoV. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tuvieron un seguimiento corto y no consideraron los efectos adversos a largo plazo de las dosis altas de esteroides, incluida la insuficiencia suprarrenal relativa o el desenmascaramiento de la diabetes. Otro problema no analizado fue el momento de su administración, así como de otros tratamientos. En algunos estudios, el uso temprano de esteroides junto con antivirales y/o antibióticos de amplio espectro mostró un mejor resultado en el SARS-CoV-1, pero no en las infecciones por MERS-CoV^{30,31}.

1.1.6.3. Plasma hiperinmune

Aunque la información proviene de estudios no aleatorizados o series de casos con pequeño tamaño muestral, el empleo precoz de plasma convaleciente como tratamiento del SARS-CoV-1 parece ser eficaz.

Un estudio realizado en trabajadores sanitarios de un centro hospitalario de Taiwán infectados por SARS-CoV-1 grave en progresión clínica radiológica sin respuesta inicial al tratamiento estándar fueron tratados con plasma convaleciente. Se observó una

mejoría clínica y analítica, así como un descenso de la carga viral de forma progresiva a partir de las 24 horas de infusión del plasma ³².

Otro estudio retrospectivo analizó a pacientes con SARS-CoV-1 grave que habían fracasado al tratamiento con ribavirina. Se dividieron en dos grupos: uno recibió plasma convaleciente junto con dosis altas de metilprednisolona y otro solo dosis altas de corticoides. Este estudio mostró que, en el grupo de plasma, el 74% de los pacientes fueron dados de alta el día 22 en comparación con el 19% del grupo de sólo esteroides ($p < 0,001$); cinco pacientes murieron en el grupo de sólo esteroides en comparación con ninguna muerte en el grupo de plasma. Se observó además que los pacientes que recibieron plasma convaleciente después del día 16 del inicio de síntomas tuvieron una respuesta clínica más deficiente. No se observaron efectos adversos inmediatos tras la infusión de plasma hiperinmune ³³.

Finalmente hay que destacar que hay datos que demuestran que la administración del plasma es más eficaz cuando se administraba antes del día 14 del inicio de síntomas. En el estudio llevado a cabo por Cheng et al en Hong Kong, ³⁴ se incluyeron 80 pacientes con SRAS que presentaron deterioro clínico a pesar de tratamiento previo con metilprednisolona y recibieron plasma convaleciente alrededor del día 14 después del inicio de los síntomas. Treinta y tres pacientes tuvieron un buen resultado clínico, observándose que fueron a los que se les administró el plasma de forma más precoz ($11,67 \pm 2,3$ frente a $16,04 \pm 6,0$ días; $P < 0,001$). Los pacientes que recibieron plasma antes del día 14 tuvieron un mejor resultado en términos de mejoría clínica que los que recibieron plasma después del día 14 (58,3% frente a 15,6%; $P < 0,001$). Las tasas de mortalidad en los dos grupos fueron del 6,3% y 21,9%, respectivamente. En general, la tasa de mortalidad fue del 12,5% entre los 80 pacientes que recibieron plasma siendo la tasa general de mortalidad relacionada con el SARS-CoV-1 en Hong Kong en esa época del 17%.

En nuestra búsqueda bibliográfica no hemos encontrado estudios que analicen la utilidad de la administración de plasma hiperinmune en pacientes con MERS-CoV.

1.2 SARS-COV-2

1.2.1. Diferencias con el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV

SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2 son antropozoonosis. Los huéspedes del reservorio MERS-CoV son dromedarios y los reservorios del SARS-CoV-1 son murciélagos. Todavía no está claro si el SARS-CoV-2 se transmitió zoonóticamente de una civeta de palma infectada, una serpiente u otro animal en el mercado chino de mariscos.

Con respecto al origen del virus, el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2 se originaron en China y comparten un alto grado de similitud tanto en el nivel de secuencia de nucleótidos (cerca al 79%) como en la exposición a animales salvajes, mientras que el MERS-CoV y el SARS-CoV-2 comparten que los casos pueden permanecer asintomáticos y al mismo tiempo propagar la enfermedad.

En comparación con los otros dos coronavirus, el SARS-CoV-2 parece ser mucho más contagioso, aunque presenta una tasa de letalidad bastante inferior a los otros dos coronavirus -1-3% frente al 15 y 34 % respectivamente del SARS-CoV-1 y MERS-CoV ³⁵.

Aunque el SARS-CoV-2 pertenece a la misma familia y género que el SARS-CoV-1 y MERS-CoV, el análisis genómico ha revelado una mayor similitud entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV-1.

El análisis genómico de SARS-CoV-2 ha revelado que el genoma consta de seis ORF principales y comparte algo menos del 80% de identidad de secuencia de nucleótidos con el SARS-CoV-1.

Esta comparación genómica entre SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 ha demostrado que sólo hay 380 sustituciones de aminoácidos entre coronavirus similares a SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1. Estos cambios de aminoácido ocurren principalmente en los genes de proteínas no estructurales, habiéndose encontrado 27 mutaciones en genes que codifican la proteína de espina S responsable de la unión a receptores celulares ³⁶.

En relación con el SARS-CoV-1, se observaron diferencias significativas en la secuencia del gen S del SARS-CoV-2, incluidas tres inserciones cortas en el dominio N-terminal, cambios en cuatro de cinco de los residuos cruciales en el receptor, y la presencia de un sitio de escisión de furina inesperado en el límite S1 / S2 de la glicoproteína espina del SARS-CoV-2. Esta inserción es una característica novedosa que diferencia el SARS-CoV-2 del SARS-CoV-1 ³⁷.

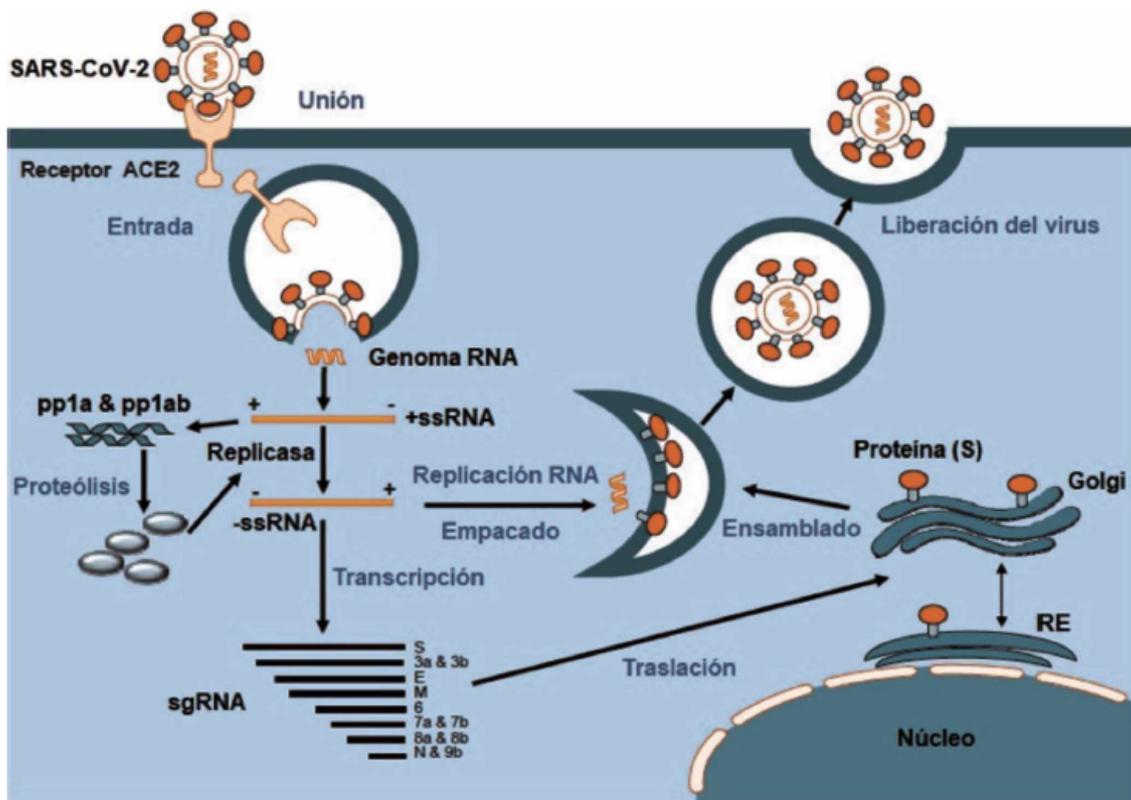


Figura 2. Mecanismo de patogénesis del SARS-CoV-2. Imagen tomada de: Pastrian SG. Bases genéticas y moleculares del COVID-

19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int. J. Odontostomat.* 2020. 14(3):331-337

1.2.2. Transmisión

Se considera que SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías con un período de incubación medio de 5,1 días y un número de reproducción básico de 2,24–3,58^{38,39}. La principal vía de transmisión es la inhalación de aerosoles emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible. Por ello, el distanciamiento social, así como el uso de mascarillas y la ventilación adecuada de espacios cerrados son medidas de eficacia contrastada para reducir los contagios.

La transmisión vertical a través de la placenta también es posible, aunque poco frecuente. Otras vías de transmisión son muy improbables.

Las tasas de transmisión son altas ($R_0 = 2,5$) y la carga viral puede estar relacionada con la respuesta inmunitaria del huésped y la gravedad de la enfermedad.

Después de la exposición inicial, pueden pasar hasta 14 días antes de que una persona desarrolle síntomas, siendo la mediana del tiempo desde la exposición hasta el inicio de los síntomas de cuatro a cinco días.

La duración durante la cual un paciente puede ser infectivo es aún objeto de controversia. El ARN viral se puede detectar en muestras de las vías respiratorias superiores de individuos asintomáticos o presintomáticos, pudiendo personas asintomáticas transmitir el SARS-CoV-2. La medida en que esto ocurre sigue siendo desconocida, pero este tipo de transmisión puede estar contribuyendo a una cantidad sustancial de transmisión comunitaria.

1.2.3. Manifestaciones y curso clínico de la infección

El curso clínico del SARS-CoV-2 presenta tres fases bien diferenciadas y en ocasiones una cuarta fase denominada trombótica. En la fase inicial, el virus entra en las células uniéndose al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), la cual

presenta una alta expresión en el epitelio de células del pulmón, intestino delgado y endotelio vascular. También es necesaria la presencia de la TMPRSS2 (sólo presentes en epitelio de vías respiratorias y células caliciformes). Esta fase inicial en la que hay una fuerte replicación del virus se caracteriza por fiebre, tos y otros síntomas que ceden en pocos días. La segunda fase clínica ocurre entre el 6º y 13º día del inicio de los síntomas y suele asociar fiebre, hipoxemia y progresión a una neumonía, a pesar de una disminución progresiva de la viremia. Durante la tercera fase los pacientes pueden progresar a un SDRA debido a una respuesta hiperinflamatoria. Durante esta fase se produce un descenso importante de los linfocitos T y un aumento de las citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, TNF alfa, o factor estimulante de colonias de granulocitos entre otros. En esta fase existe una marcada elevación de parámetros de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), ferritina y dímero-D (DD). También puede desarrollarse una cuarta fase de la enfermedad denominada “trombótica”, caracterizada por el desarrollo de múltiples trombosis que puede afectar arterias de pequeño, mediano y gran calibre.

Existe una clasificación clínica que permite diferenciar estas fases según las denominadas etapas de Siddiqui ⁴⁰:

- Etapa I (leve): infección precoz donde predomina la fase de respuesta viral, caracterizada por síntomas inespecíficos, como malestar, fiebre o tos.
- Etapa II (moderada): afectación pulmonar sin hipoxia (IIa) o con hipoxia (IIb), definida por disnea o un cociente $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$. En este estadio observaremos hallazgos patológicos en la radiografía de tórax. En el estadio IIa, predomina la fase de respuesta viral y se va produciendo la transición a la inflamatoria. En el estadio IIb, la viremia va disminuyendo a medida que se va estableciendo una mayor respuesta inflamatoria.
- Etapa III (hiperinflamación sistémica): es la etapa más grave de la enfermedad y se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica.

Por el llamado “síndrome de tormenta de citoquinas” (STC), aunque aún no se ha establecido una definición consensuada para este síndrome. El STC puede considerarse como un fenotipo clínico de inflamación sistémica con hiperferritinemia, que en caso de no tratarse adecuadamente en el momento oportuno puede conducir a fallo

multiorgánico y a menudo al fallecimiento. Las manifestaciones clínicas son causadas por la liberación de grandes cantidades de mediadores inflamatorios como resultado de la activación y amplificación de una respuesta inmune no controlada.

El STC habitualmente se observa asociado a neoplasias, diferentes infecciones tanto víricas, bacterianas como parasitarias, así como a enfermedades autoinmunes reumatológicas sistémicas; en este último caso, el STC se denomina específicamente síndrome de activación macrofágica.

El mecanismo inmunopatogénico subyacente es una pérdida de retroalimentación negativa sobre el sistema inmune, lo que conduce a una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias y genera una retroalimentación positiva con una mayor síntesis de estas citocinas. El resultado es un bucle de inflamación creciente responsable de las manifestaciones y complicaciones clínicas.

A pesar de que las principales manifestaciones clínicas de esta infección son las respiratorias que van desde tos hasta neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio agudo y/o tromboembolismo pulmonar agudo, cualquier órgano puede verse afectado habiéndose observado múltiples manifestaciones clínicas diferentes a las pulmonares y que comentaremos a continuación.

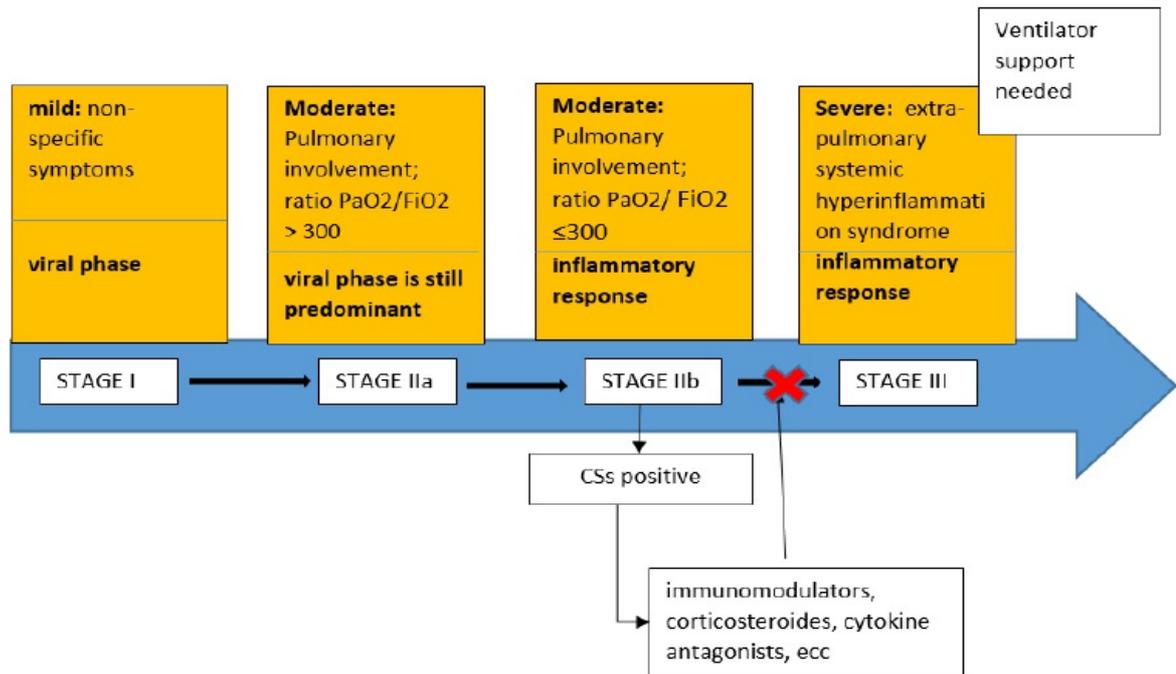


Figura 3: Fases clínicas de la infección por SARS-CoV-2. Extraído de Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. JACC Basic Transl Sci. 2020. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002.

1.- Afectación renal

La incidencia de afectación renal en la COVID-19 oscila entre el 0,5% y el 15%. Entre los pacientes hospitalizados, las tasas de proteinuria y hematuria incluso parecen ser más altas. Se ha notificado hematuria en casi la mitad de los pacientes con COVID-19, y se ha observado proteinuria hasta en el 87% de los pacientes graves o críticos. La hiperpotasemia y la acidosis que pueden ocurrir en estos pacientes son anomalías electrolíticas asociadas con la destrucción celular. La lesión renal aguda suele ocurrir en los primeros días de ingreso en pacientes con insuficiencia renal crónica y a partir de la primera semana de ingreso en los pacientes con función renal previa normal. Entre las hipótesis sobre los mecanismos de daño renal se incluyen tanto la necrosis tubular aguda como los efectos citotóxicos directos del virus y el daño inmunomediado ⁴¹.

2.- Afectación hepática

La lesión hepática asociada con COVID-19 se define como cualquier daño hepático que ocurra durante la progresión de la enfermedad y su tratamiento, independientemente de que existan patologías hepáticas previas. La elevación de las transaminasas es común, con una incidencia que puede llegar incluso al 62% en los pacientes graves ingresados en UCI.

3.- Manifestaciones cardiovasculares

3.1 Lesión cardíaca

Numerosos estudios han informado de la lesión cardíaca aguda como una manifestación importante de la COVID-19. Esta ha sido definida como una elevación aislada de las troponinas o asociadas a alteraciones electrocardiográficas o ecocardiográficas. Las tasas estimadas de lesiones cardíacas en la COVID19 son muy variables según el estudio considerado y se han descrito casos de infarto agudo de miocardio, pericarditis o enfermedad de Tako Tsubo entre otras ⁴². En particular, los pacientes con evidencia de lesión cardíaca tienden a ser mayores y con mayor número de comorbilidades, lo que se asocia a peores resultados clínicos, incluido el ingreso en la UCI y la muerte ⁴³. La mediana del tiempo estimada desde el inicio de la enfermedad hasta el desarrollo de una lesión cardíaca aguda es de 15 días. Aunque habitualmente la afectación cardíaca ocurre después del desarrollo del SDRA, también se han descrito casos en fases precoces de la enfermedad e incluso en ausencia de síntomas respiratorios. El mecanismo de la afectación cardíaca parece ser multifactorial por lo que parecen estar involucrados la isquemia, el efecto lesivo directo del virus en tejido cardíaco por su alta expresión en receptores ECA 2, el estrés, la inflamación sistémica, la disfunción microvascular y la rotura de placas.

3.2.- Arritmia

En la literatura se han descrito casos de diversas arritmias asociadas a la COVID 19. Las más frecuentes comunicadas han sido la fibrilación auricular, taquicardia ventricular sostenida o la fibrilación ventricular entre otras, siendo la hipótesis más plausible la disfunción del nodo auriculoventricular.

3.3.- Insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y miocarditis

La insuficiencia cardíaca y la disfunción miocárdica ha sido ampliamente observada en la COVID-19 con una incidencia de hasta el 50% como complicación en los pacientes que fallecen.

En una serie de casos de China, el daño miocárdico o la insuficiencia cardíaca se consideró como un factor involucrado hasta en el 40% de las muertes y el 7% de las muertes se atribuyeron únicamente a insuficiencia circulatoria sin insuficiencia respiratoria ⁴⁴ .

Se han descrito también series de casos de pacientes con disfunción sistólica y shock cardiogénico ⁴⁵ así como casos de miocarditis fulminante confirmada mediante resonancia magnética cardíaca.

3.4.- Trombosis

Es una de las principales complicaciones en los pacientes afectados por COVID-19 y forma parte esencial de la denominada cuarta fase de la enfermedad o “fase trombótica”. Se ha observado que los pacientes ingresados con enfermedad moderada-grave tienen un tiempo de protrombina y un tiempo de tromboplastina parcial activado alargado con un DD elevado. En aquellos pacientes que desarrollan cuadros compatibles con trombosis

intravascular diseminada, el SARS-CoV-2 está asociado con la presencia de trombosis arteriales y venosas. Son numerosos los casos descritos en la literatura de enfermedad tromboembólica venosa tanto al inicio, como durante y tras el alta hospitalaria de pacientes ingresados por neumonía COVID-19.

4.- Manifestaciones digestivas

Estas manifestaciones son frecuentes, ⁴⁶ llegando a estar presentes casi hasta en un 40% de los pacientes afectados por COVID-19. El posible tropismo del SARS-CoV-2 por el tracto gastrointestinal se debe a la alta expresión de receptores ACE2 en la parte superior del esófago, células epiteliales estratificadas y en los enterocitos en el íleon y el colon.

Los síntomas gastrointestinales más frecuentes son las náuseas, vómitos y diarrea, aunque también se han descrito casos de pancreatitis aguda. La incidencia de síntomas gastrointestinales y particularmente de diarrea se correlaciona con una mayor carga viral y mayor positividad del RNA en heces.

5.- Manifestaciones neurológicas

La distribución y expresión de los receptores ECA2 en el sistema nervioso, especialmente en la corteza cerebral y el tronco encefálico, así como en los músculos esqueléticos, puede facilitar el tropismo del SARS-CoV-2 por estos tejidos y ser responsable de las diversas manifestaciones neurológicas, ya sea a través de mecanismos directos o indirectos.

Los síntomas neurológicos más comunes en pacientes con COVID-19 son la cefalea, anosmia y ageusia.

Otras manifestaciones más graves como accidente cerebrovascular, alteración de la conciencia, coma, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa o encefalopatía han sido también ampliamente descritos en la literatura ⁴⁷.

6.- Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones dermatológicas son frecuentes y variadas en pacientes con COVID 19, observándose fundamentalmente en niños y adolescentes sin otros síntomas. Se han descrito, erupciones tipo rash (principalmente en el tronco), erupciones vesiculosas similares a la varicela, púrpura, lesiones acro-cianóticas en dedos similares a la perniosis, a veces confluentes y en ocasiones con ampollas.

En relación con el mecanismo subyacente por el que el virus las causa no está claro si es consecuencia directa de la invasión del virus o secundarias a la respuesta inmune del huésped o incluso de algunos tratamientos administrados.

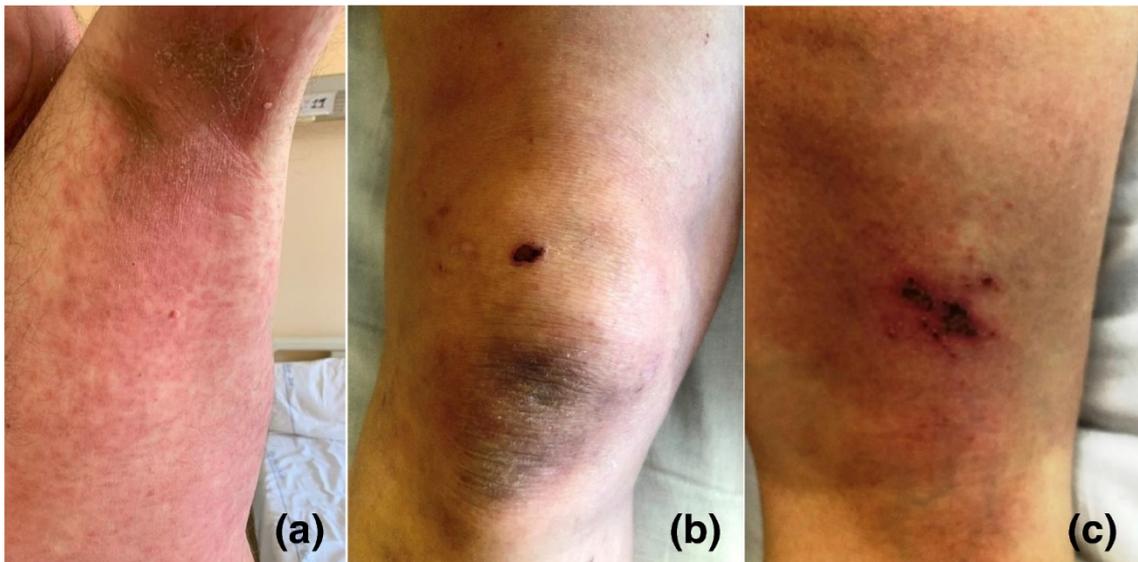


Figura 4. Lesiones cutáneas secundarias a infección por SARS-CoV-2. Tomado de Mencarini P et al. Dermatological manifestations during COVID-19 and histological picture: Description of two clinical cases. J Dermatol. 2021 Feb 23. doi: 10.1111/1346-8138.15714

7.- Manifestaciones del área ORL

Los síntomas de la esfera ORL son en muchos casos el primer síntoma de la COVID19, generalmente disfunción olfatoria y del gusto, así como obstrucción nasal y dolor facial.

La frecuencia de la hiposmia-anosmia y la hipogeusia-disgeusia se estima entre el 5% y el 65% de los casos ⁴⁸.

1.2.4. Diagnóstico microbiológico

1.2.4.1. RT-PCR

La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (reverse transcription polymerase chain reaction [RT-PCR]) permite la detección de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 o la secuenciación de determinados genes virales constituyendo la prueba gold standard para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 con una sensibilidad en torno al 90% y una especificidad del 99.5%. Es la técnica diagnóstica con mayor especificidad, pero no permite discriminar con precisión entre infección aguda e infección resuelta porque detecta fracciones de RNA viral persistente.

Se pueden emplear muestras de frotis faríngeo o nasofaríngeo, esputo, saliva, heces o sangre.

Los hisopos nasofaríngeos o las muestras de esputo de los pacientes se analizan mediante RT-PCR específica para detectar genes altamente conservados tales como los genes ORF1a / b, ORF1b-nsp, RdRp, S, E o N del SARS-CoV-2.

También se puede realizarse el cultivo del virus en células epiteliales respiratorias, pero esto se realiza exclusivamente en laboratorios especializados. Por tanto, el cribado por RT-PCR se considera la prueba de laboratorio de referencia para el diagnóstico de la enfermedad COVID-19.

En algunos casos se han documentado falsos negativos probablemente por la obtención de material viral inadecuado o por problemas técnicos durante la extracción de ácido nucleico.

Además, en ausencia de estándares de cuantificación, las técnicas de RT-PCR permiten una estimación semicuantitativa de la carga viral, calculando los ciclos de umbral de positividad (CT) los cuales se correlaciona inversamente con la carga viral.

El tiempo durante el que las RT-PCR de muestras del tracto respiratorio se mantienen positivas es más prolongado que la presencia de virus viable en dichas muestras. En pacientes adultos con formas leves de COVID-19 la duración media de la detección de ARN de SARS-CoV-2 después de la aparición de los síntomas en el tracto respiratorio superior es de alrededor de 10-12 días, de 24 días en el tracto respiratorio inferior y de 15 días en las heces ⁴⁹. En pacientes adultos con formas moderadas o graves, la duración media de la detección SARS-CoV-2 RNA en tracto respiratorio superior es de 16 días, 23 días en tracto respiratorio inferior y 21 días en heces. Con independencia de la gravedad de la enfermedad, la probabilidad de detectar ARN viral en el tracto respiratorio superior decrece a partir de la segunda semana tras la aparición de los síntomas, mientras que a partir de ese momento las probabilidades de detección viral son mayores en tracto respiratorio inferior y heces.

1.2.4.2. Test de antígeno

Como hemos comentado anteriormente algunos pacientes pueden tener RT-PCR positiva sin ser infecciosos, debido a que lo que se esté amplificando con dicha técnica son restos virales sin capacidad infectiva. Por ello, la detección de ARN viral no supone necesariamente la presencia de virus infectivo.

Las pruebas positivas basadas en antígenos del SARS-CoV-2 son menos costosas y ofrecen un resultado en unos 15 minutos en relación con la RT-PCR. Otra ventaja es que muestran un patrón temporal que se corresponde con el virus activo que se replica y, por lo tanto, pueden ser predictores precisos del potencial de un individuo para transmitir el SARS-CoV-2. Diversos estudios han demostrado una mayor concordancia de los resultados de las pruebas de antígenos positivos con la presencia de virus infecciosos cultivados en comparación con la RT-PCR. Cuando se comparan con el

aislamiento del virus con capacidad infectiva, la sensibilidad de las pruebas basadas en antígenos es similar a la RT-PCR ⁵⁰.

Aun así, aunque la sensibilidad y especificidad de los test de antígenos es mayor al 95% en pacientes sintomáticos, existe poca información sobre el comportamiento de dichos test en pacientes asintomáticos.

1.2.4.3. Serología

No es el método idóneo para el diagnóstico de pacientes con infecciones sintomáticas, pero permiten estudiar la seroprevalencia, determinar infecciones pasadas y obtener información sobre la cronología de las infecciones asintomáticas.

Tiene una especificidad en torno al 95-99% y su sensibilidad depende del tiempo desde el inicio de síntomas (< 50% de 1 a 5 días; 50-75% del día 6º al 10º; > 75% del 10º al 20º y > del 90% si han pasado más de 20 días desde el inicio de la clínica).

1.2.5. Diagnóstico por imagen

Los hallazgos radiológicos pueden servir para orientar al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 ya que existen pacientes con un cuadro clínico compatible y RT-PCR en exudado nasofaríngeo inicialmente negativa. En este subgrupo de pacientes, los hallazgos radiológicos sugerentes de COVID-19 nos pueden ayudar a tomar decisiones terapéuticas.

Se han observado cambios en la TC torácica en pacientes antes del inicio de los síntomas y antes de la detección del ARN viral en muestras del tracto respiratorio superior.

Los hallazgos radiológicos pueden variar con la edad de los pacientes, la progresión de la enfermedad, el estado de inmunidad, las comorbilidades y los tratamientos entre otros. Los pacientes de edad avanzada suelen mostrar hallazgos de imagen patológicos

más difusos y extensos que los de los pacientes más jóvenes. Las opacidades en vidrio deslustrado, aisladas o en combinación con consolidaciones pulmonares son los hallazgos más comunes.

La sensibilidad de la TC de tórax en pacientes con RT-PCR positiva se encuentra entre el 86-97% y es menor en pacientes con síntomas no respiratorios (alrededor del 50%)⁵¹. Por otro lado, la sensibilidad de la radiografía de tórax es menor que la del TC para detectar hallazgos característicos de la neumonía por SARS-CoV-2. Su sensibilidad se estima alrededor del 59%, por lo que su rendimiento diagnóstico en estadios iniciales es limitado, por lo que es posible no detectar hallazgos patológicos en la radiología convencional que se ponen de manifiesto en la TC torácica.

En la etapa inicial de la infección por SARS-CoV-2, las opacidades en vidrio deslustrado son el principal hallazgo radiológico, fundamentalmente bilaterales y periféricos. La infección tiene predilección por los lóbulos inferiores de forma bilateral, aunque puede afectar a todos los lóbulos pulmonares. La afectación pulmonar bilateral se observa con más frecuencia en las fases intermedias y tardías de la enfermedad. A medida que evoluciona la neumonía podemos observar múltiples áreas de consolidación lobulillares y subsegmentarias bilaterales. La consolidación rara vez se presenta sin opacidades en vidrio deslustrado. Además de estas opacidades y consolidaciones, se han descrito broncograma aéreo, patrón en empedrado, opacidades lineales, neumonía organizada, sombreado parcheado local o bilateral, engrosamiento del tabique interlobulillar, así como derrame pleural, adenopatías mediastínicas o bronquiectasias por tracción entre otros hallazgos⁵².

Se ha definido una clasificación de los hallazgos radiológicos presentes en la TC de tórax⁵³ en 5 estadios según el tiempo de evolución de la enfermedad: ultra temprano, temprano, progresión rápida, consolidación y disipación. El primer estadio o ultra temprano comprendería la primera y la segunda semana tras la exposición en la que los pacientes son asintomáticos y observamos la presencia de opacidades en vidrio deslustrado únicas o múltiples, consolidaciones parcheadas, nódulos pulmonares rodeados por vidrio deslustrado y broncograma aéreo. El segundo estadio o temprano, correspondiente al primer y segundo día tras la aparición de síntomas -incluiría a la mayoría de los pacientes que acuden al médico- se caracteriza por opacidades en vidrio

deslustrado únicas o múltiples y su combinación con engrosamiento de los septos interlobulillares.

En el tercer estadio o de progresión rápida, entre los días 3-7 desde el inicio de los síntomas, se observan consolidaciones confluentes de gran tamaño con broncograma aéreo.

El cuarto estadio de consolidación corresponde con la segunda semana del período sintomático y se produce una reducción de tamaño y densidad de las consolidaciones pulmonares. Por último, en el quinto estadio o de disipación, generalmente de 2 a 3 semanas desde el comienzo clínico, las opacidades pulmonares se muestran más parcheadas y aparece engrosamiento de paredes bronquiales y reticulación por engrosamiento de septos intra e interlobulillares.



Figura 5. Rx PA y L de tórax en la que pueden apreciarse opacidades intersticiales de distribución periférica de predominio en lóbulos inferiores

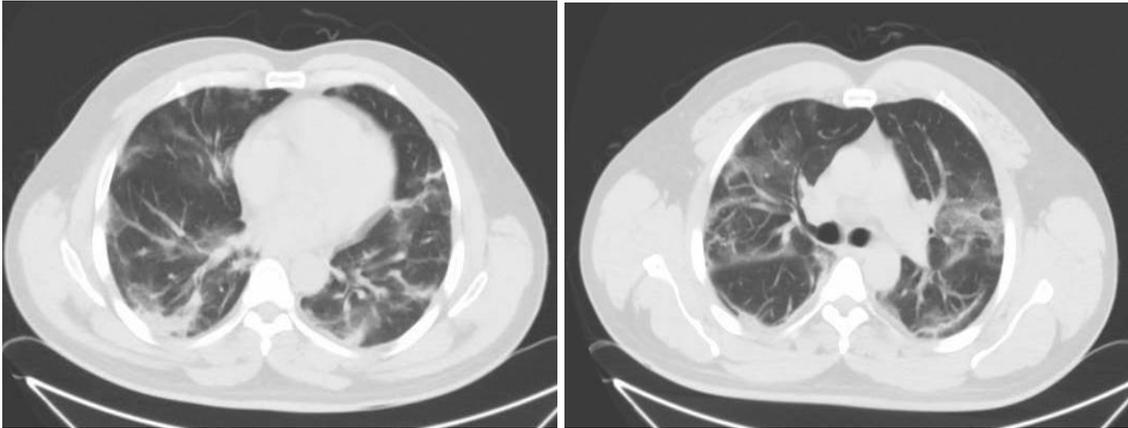


Figura 6. TCAR torácica en la que puede apreciarse opacidades en vidrio deslustrado y consolidación alveolar

1.3.- HIPERINFLAMACIÓN Y SARS-COV-2.

La patogenia de la enfermedad grave por COVID-19 implica una disregulación de la respuesta inflamatoria del huésped frente al SARS-CoV-2. En la inmunopatogenia de múltiples enfermedades autoinmunes existe una alteración de la respuesta inmune adaptativa y por ello una asociación con determinados genes que codifican antígenos leucocitarios humanos (HLA). En cambio, en los pacientes con COVID-19 que desarrollan hiperinflamación parecen estar involucrados genes que intervienen en la respuesta inmune innata, tales como los que codifican determinados Toll Like Receptors (TLR). Esto ayudaría a explicar la marcada síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias y elevación de parámetros de fases aguda, como la proteína C reactiva y la ferritina, que ocurre en estos pacientes ⁵⁴.

La tormenta de citoquinas es el resultado de un desequilibrio entre la respuesta antiviral e inmune con excesiva liberación citoquinas proinflamatorias causando daño pulmonar y probablemente predisponiendo a los pacientes a eventos tromboembólicos.

En la primera fase de la infección, la respuesta inmune antiviral conduce a la eliminación del virus causando una lesión pulmonar inmunomediada. En un extremo del espectro,

una respuesta inmune equilibrada mantiene la infección bajo control, pero en el otro extremo hay una respuesta inmune exagerada con la consiguiente lesión pulmonar. La lesión pulmonar se inicia a nivel epitelial-intersticial-endotelial, con exudación de neutrófilos y macrófagos, lo que a su vez reduce el surfactante alveolar, reduciendo la permeabilidad alveolar y el intercambio gaseoso. Los restos celulares infectados conducen a la liberación de citocinas inflamatorias. Tres de las citocinas proinflamatorias más importantes de la respuesta inmune innata son IL-1, IL6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Los macrófagos tisulares, los mastocitos, las células endoteliales y epiteliales son la principal fuente de estas citocinas durante la respuesta inmune innata. Las citocinas proinflamatorias, entre las que destacarían las mencionadas anteriormente, determina la quimiotaxis de macrófagos, neutrófilos y células T al sitio de infección. La perpetuación de esta respuesta inflamatoria provoca efectos destructivos tisulares por diversos mecanismos como la activación del endotelio, el daño de la barrera vascular, así como el daño capilar y alveolar difuso⁵⁵. El SDRA generalmente se desarrolla a partir de la segunda semana consecuencia de esta hiperinflamación^{56,57}, pero también de una inmunosupresión caracterizada por una disminución de las células T Helper CD4 + de memoria y aumento de la actividad citotóxica de CD8⁵⁸.

La COVID-19 grave se caracteriza por niveles plasmáticos elevados de IL-1, IL-6, TNF- α y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y disminuidos de interferón I, lo que sugiere que la hiperinflamación es un factor fundamental para el inicio del SDRA relacionado con el SARS-CoV-2 y por tanto una posible diana terapéutica. Un estudio multicéntrico retrospectivo de 150 casos de COVID-19 en Wuhan determinó que niveles elevados de ferritina (media de 1297 ng/ml en los no supervivientes vs 614 ng/ml en los supervivientes; $p < 0 \cdot 001$) e IL-6 ($p < 0 \cdot 0001$) eran predictores de mortalidad, por lo que el control de la hiperinflamación es importante para disminuir mortalidad⁵⁹.

Un cuadro clínico con ciertas similitudes con la fase hiperinflamatoria de los pacientes con COVID-19 grave es la linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH). Esta es un síndrome hiperinflamatorio caracterizado por una hipercitocinemia fulminante y mortal con fallo multiorgánico. En los adultos, la sHLH se relaciona con infecciones virales y en el 3% de los casos en pacientes con sepsis. Las características cardinales de la sHLH

incluyen fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. La afectación pulmonar (incluido el SDRA) ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes. El perfil de citocinas que ocurre en la sHLH se caracteriza por un aumento de la IL-2, IL-7, GM-CSF, proteína inducible por interferón- γ 10, proteína quimioatrayente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 - α y el TNF- α ⁶⁰.

El síndrome de tormenta de citocinas es la complicación más grave de los pacientes con COVID-19 debido, como ya hemos mencionado, a una respuesta inmune excesiva desencadenada por la infiltración de células inflamatorias en los pulmones, la activación de células T helper 1 y la liberación abundante de citocinas proinflamatorias en la circulación. Los pacientes que desarrollan esta fase hiperinflamatoria pueden evolucionar a un SDRA y/o coagulación intravascular, por lo que es importante un tratamiento para el control de la inflamación en el momento adecuado. La mayoría de los estudios realizados en autopsias de pacientes fallecidos por COVID 19 muestran la presencia de tromboembolismo venoso y microtrombos en arteriolas y vénulas, por lo que el control oportuno y temprano con inmunomoduladores, corticoesteroides y anticitoquinas parece clave para reducir la tasa de mortalidad de estos pacientes.

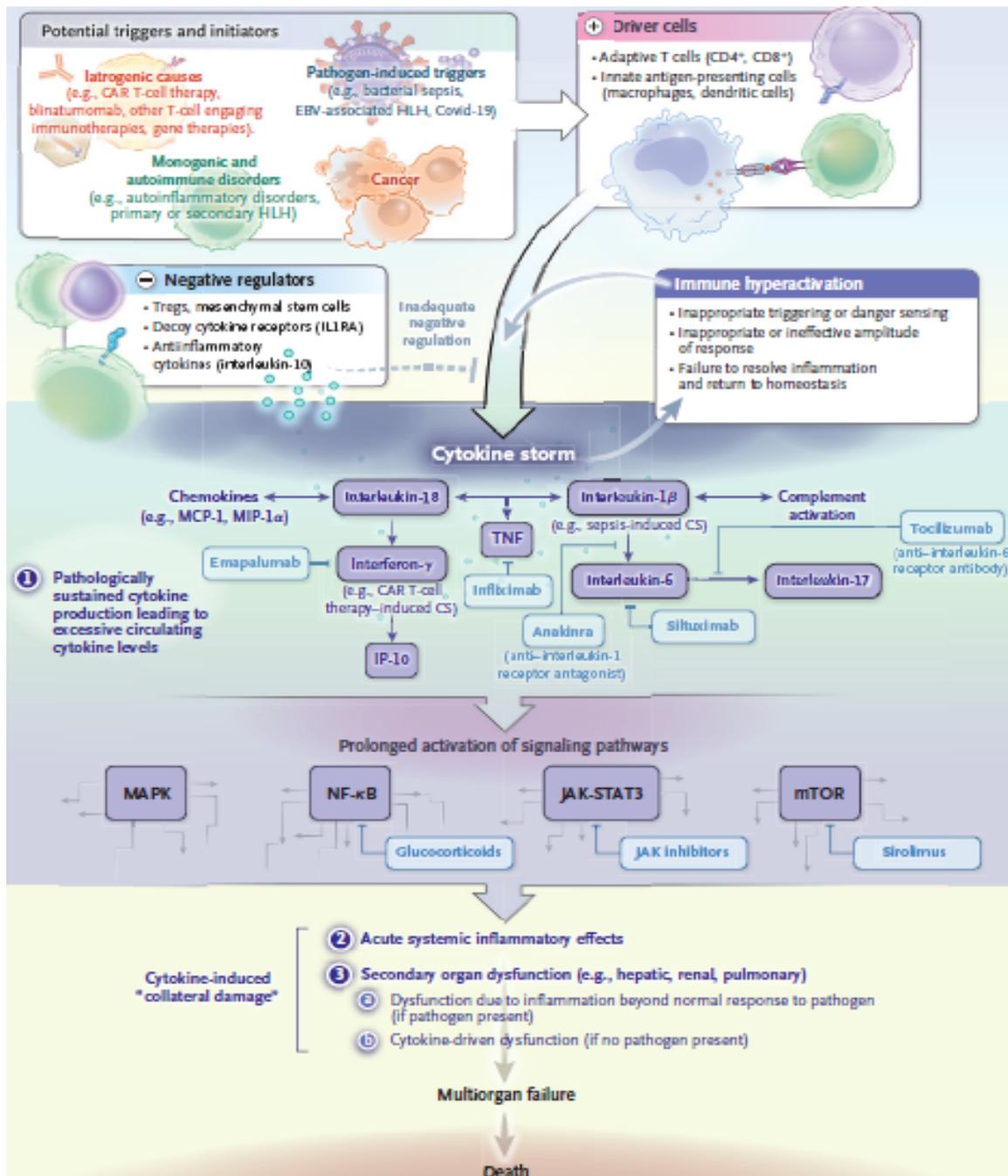


Figura 7. Fisiopatología del desarrollo de hiperinflamación y tormenta de citoquinas en la infección por SARS-CoV-2. Tomado de Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMra2026131.

1.4.- TRATAMIENTO FRENTE AL SARS-COV-2

La administración de tratamientos off-label es inevitable en la situación crítica de la pandemia de COVID-19.

La mayoría de las estrategias de tratamiento estudiadas en los múltiples estudios y ensayos clínicos tienen como objetivo acelerar la eliminación viral e inhibir la tormenta de citocinas para minimizar en la medida de lo posible la necesidad de ventilación mecánica, estancias hospitalarias prolongadas y la mortalidad asociada a COVID-19

1.4.1 Antivirales

Son múltiples los fármacos antivirales que se han utilizado en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 con diferentes grados de efectividad. Lopinavir / ritonavir, análogos de nucleósidos, inhibidores de neuraminidasa, remdesivir, péptido (EK1), albidol o inhibidores de la síntesis de ARN (como TDF, 3TC) son algunos de ellos ⁶¹.

1.4.1.1. Remdesivir

Es un análogo de la adenosina nucleótido que actúa como inhibidor de la ARN polimerasa viral dependiente de ARN con actividad inhibidora in vitro contra el SARS-CoV-1 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), por lo que se postuló como un prometedor candidato terapéutico para Covid-19 debido a su capacidad para inhibir el SARS-CoV-2 in vitro ⁶².

A diferencia de otros análogos de nucleótidos, el remdesivir es un profármaco de fosforamidato con actividad de amplio espectro contra muchas familias de virus,

incluidos *Filoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Pneumoviridae* y *Orthocoronavirinae* (como el SARS-CoV-1 y el MERS-Cov) ^{63,64}.

El remdesivir es el antiviral que ha mostrado mejores resultados en términos de eficacia. Además de inhibir la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ARN, evita la corrección por la exoribonucleasa viral, lo que conduce a una terminación prematura de la transcripción del ARN viral, inhibiendo así la replicación ⁶⁵.

A pesar de su teórico papel para controlar la replicación del SARS-CoV2, los diversos ensayos publicados muestran datos contradictorios con respecto a su eficacia, el momento idóneo para su administración y el perfil de pacientes que se beneficiarían de dicho antiviral.

En el ensayo multicéntrico publicado por Wang et al en Lancet en mayo del 2020 ⁶⁶ en el que reclutaron a 237 pacientes y se aleatorizaron a recibir remdesivir frente a placebo no se observaron diferencias en el tiempo de mejoría clínica ni en la mortalidad a los 28 días. Tampoco demostró reducción de la carga viral en el grupo que recibió remdesivir frente a placebo, aunque se observaron diferencias numéricas no significativas a favor de remdesivir en parámetros clínicos como la mortalidad o la tasa de mejoría clínica en los días 14 y 28. El tamaño muestral del ensayo podría explicar esta ausencia de significación estadística.

Estos resultados concuerdan con los de otro ensayo clínico ⁶⁷ que incluyó a pacientes con neumonía COVID-19 moderada en los que un curso de 10 días de remdesivir no demostraron una diferencia estadísticamente significativa en el estado clínico de los pacientes a los 11 días después del inicio del tratamiento.

Por el contrario, existen también ensayos que han demostrado un beneficio del uso de este antiviral en subgrupos específicos de pacientes.

El ensayo clínico publicado por Beigel et al en NEJM ⁶⁸ en Noviembre de 2020 en el que se reclutaron a 1062 pacientes aleatorizados a recibir remdesivir (dosis de 200 mg/día el primer día y 100 mg/día durante otros 9) o placebo demostró de manera estadísticamente significativa que el remdesivir reducía el tiempo de recuperación en adultos que fueron hospitalizados con Covid-19 y tenían evidencia de infección del tracto respiratorio inferior.

Un ensayo diseñado para valorar dos regímenes de administración de remdesivir ⁶⁹ concluyó que no había diferencias clínicas entre administrarlo durante 10 días o 5 días en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 sin necesidad de ventilación mecánica o terapia de oxígeno nasal a alto flujo (ONAF). Este hecho es importante, dado que, al ser los suministros limitados, regímenes de 5 días permitirían su uso en un mayor número de pacientes.

Otros estudios ⁷⁰ postulan que el remdesivir puede beneficiar a los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 hospitalizados que no han precisado ingreso en UCI con un mejor resultado clínico y menor frecuencia de eventos adversos.

Sin embargo, dada la alta mortalidad a pesar del uso de remdesivir, parece claro que el tratamiento únicamente con un fármaco antiviral no es suficiente para un buen desenlace clínico. Es por ello por lo que se están estudiando tratamientos combinados de remdesivir con terapias moduladoras de la respuesta inmune, como el uso de remdesivir más baricitinib.

A pesar de lo anteriormente expuesto y de los ensayos clínicos que se han publicado, aún no queda totalmente claro la eficacia y seguridad reales del remdesivir, así como el perfil de pacientes y el momento más idóneo de su administración.

1.4.1.2. Tenofovir

El Tenofovir, un inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa del VIH análogo de la adenosina 5'-monofosfato ampliamente utilizado en la infección VIH generalmente junto con otros antivirales se ha incluido en diversos protocolos de tratamiento para aquellos pacientes con infección leve que no precisan de oxigenoterapia suplementaria en base a estudios que postulan que podría ser útil al unirse fuertemente a la polimerasa viral dependiente de ARN, pudiendo así inhibir su replicación ⁷¹.

Algunos estudios postulan que el tenofovir podría tener un lugar en el tratamiento o la profilaxis contra la COVID - 19. Un estudio de cohortes realizado por Del Amo et al ⁷²

concluye que el riesgo de la COVID-19 y hospitalización es menor entre los pacientes con VIH que reciben TDF / FTC frente a los que no lo recibieron.

En un estudio de cultivo celular, el tenofovir redujo significativamente la producción de partículas de SARS-CoV-2. En base a estos hallazgos y las similitudes entre la polimerasa viral dependiente de ARN de coronavirus anteriores y la transcriptasa inversa del VIH, el tenofovir podría ser un agente efectivo frente al SARS-CoV-2 ⁷³.

Con respecto al probable uso de tenofovir como agente para la profilaxis preexposición contra la COVID 19 en trabajadores sanitarios, el primer estudio indicó una mayor seroprevalencia de inmunoglobulina G anti-SARS-CoV-2 entre los usuarios de la profilaxis previa a la exposición que, en el grupo de control, sin diferencias estadísticamente significativas en las manifestaciones clínicas⁷⁴. En España en la actualidad se está llevando a cabo el ensayo clínico aleatorizado doble ciego denominado EPICOS ⁷⁵.

1.4.1.3. Lopinavir/ritonavir

El lopinavir potenciado con ritonavir es un inhibidor de la proteasa ampliamente utilizado en pacientes con infección VIH.

Inicialmente y en base a estudios in vitro en los que parecía inhibir la replicación del SARS-CoV-2 se empleó en numerosos protocolos de tratamiento para la COVID-19.

Posteriormente, múltiples estudios no han demostrado su uso suponga una mejoría clínica frente al tratamiento estándar. Un ensayo clínico publicado en el NEJM por Cao et ⁷⁶ al concluye que en pacientes adultos hospitalizados con Covid-19 grave el tratamiento con lopinavir-ritonavir frente al tratamiento estándar no aporta ningún beneficio clínico y que además su uso se acompaña de un alto porcentaje de efectos adversos gastrointestinales. Por dichas razones, este antiviral ha desaparecido de los protocolos de tratamiento actuales.

Por tanto, los distintos paneles actuales de tratamiento frente a la COVID-19 recomiendan no usar lopinavir / ritonavir u otros inhibidores de la proteasa del VIH, excepto en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado.

1.4.1.4. Favipiravir

Es un inhibidor selectivo de la ARN polimerasa viral dependiente de ARN, activo in vitro contra los virus de la influenza A, B y C resistentes al oseltamivir⁷⁷. Después de convertirse en una forma fosforribosilada activa, el favipiravir se reconoce fácilmente como sustrato de la ARN polimerasa viral en muchos virus ARN. En algunos países está aprobado para tratar la influenza, el ébola y el norovirus.

Fue aprobado para el tratamiento de la COVID-19 en China en marzo del 2020, en base a resultados preliminares de estudios clínicos que sugerían que podría tener una potencia antiviral prometedora en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ⁷⁸.

La administración de favipiravir en pacientes asintomáticos o paucisintomáticos no mejoró significativamente el aclaramiento viral en los primeros 6 días, aunque se observó una tendencia a un aclaramiento viral más temprano en el grupo de tratamiento. Además, se asoció con una mejoría significativa de la fiebre a las 24 horas tras comenzar el tratamiento, así como con una reducción del tiempo hasta la defervescencia sin progresión de la enfermedad o muerte, lo que podría sugerir actividad antiviral de favipiravir en esta población de pacientes ⁷⁹.

Existen, además, resultados clínicos preliminares de ensayos ⁸⁰ que comparan favipiravir frente a lopinavir-ritonavir que sugieren que favipiravir se asocia con una mejoría significativa en las imágenes de tórax en pacientes con COVID-19, una eliminación viral más rápida y menos eventos adversos en los pacientes que recibieron favipiravir. Otro ensayo clínico prospectivo aleatorizado realizado en China apoya estos resultados al concluir una tasa de recuperación significativamente mayor en pacientes con COVID-19 no críticos que reciben favipiravir en comparación con umifenovir (71,4% frente a 55,9%) sin efecto significativo en los pacientes con COVID-19 en estado crítico. Estos

resultados prometedores han impulsado el desarrollo de ensayos clínicos por lo que se están reclutando pacientes con infección por COVID-19 con la finalidad de valorar la eficacia de la administración precoz de favipiravir frente a terapia estándar ⁸¹ o administrado de forma conjunta junto interferón- α o baloxavir marboxil.

1.4.1.5. Ribavirina

Es un fármaco antiviral análogo de la guanosina que se ha utilizado para tratar varias infecciones virales, incluido el virus de la hepatitis C, el virus respiratorio sincitial (VRS) y algunas fiebres hemorrágicas virales.

Su capacidad limitada para demostrar un beneficio terapéutico durante los brotes de SARS-CoV-1 de 2003 y MERS-CoV de 2012 ha hecho que se hayan realizado menos estudios clínicos durante la COVID-19. Estudios in vitro sobre los efectos de la ribavirina sobre el SARS-CoV-2 no han aportado resultados concluyentes ⁸² con una potencia inferior al resto de antivirales estudiados. Además, los estudios clínicos de ribavirina para el tratamiento del SARS-CoV-1 han mostrado reacciones farmacológicas adversas dependientes de la dosis, que incluyen toxicidad hematológica (lo cual es altamente perjudicial para los pacientes con dificultad respiratoria) y hepática. Todo esto parece poner de manifiesto que la ribavirina tiene un valor limitado como agente terapéutico contra la COVID-19, aunque algunos estudios sugieren que su combinación con interferón- α o lopinavir-ritonavir podría proporcionar una eficacia clínica mejorada ⁸³.

1.4.1.6. Oseltamivir

Es un inhibidor de la neuraminidasa ampliamente usado y aprobado para la infección por influenza A y B. Los datos disponibles sobre su eficacia para el tratamiento de la COVID-19 han determinado que su uso no es recomendable ⁸⁴.

1.4.1.7. Umifenovir

El umifenovir inhibe la fusión de la membrana de la envoltura viral al interactuar entre las proteínas S virales y los receptores ACE2 por lo que podría prevenir el contacto y la penetración del virus en las células huésped. De este modo evitaría la fusión de la capa lipídica del virus con la membrana celular y además podría inhibir la infección por SARS-CoV-2 al interferir en la liberación del virus de las vesículas intracelulares.

En Rusia y China está aprobado para la profilaxis y el tratamiento de la influenza A y B⁸⁵. In vitro ha demostrado actividad antiviral de amplio espectro contra el virus del Ébola, el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis B, el virus de Lassa, el virus del herpes humano 8 y el poliovirus⁸⁶.

Varios estudios retrospectivos han demostrado que los pacientes tratados con Umifenovir aclaran mucho más rápido la carga viral del SARS-CoV-2 frente a los que se tratan con lopinavir/ritonavir;⁸⁷ sin embargo, otros estudios concluyen que no acelera el aclaramiento del SARS-CoV-2 ni mejora el pronóstico en pacientes con COVID-19⁸⁸.

Un ensayo clínico publicado en diciembre del 2020⁸⁹ que compara umifenovir frente a lopinavir/ritonavir en 102 pacientes concluye que el tratamiento con umifenovir contribuyó significativamente a la mejoría clínica, analítica y afectación pulmonar en la TC torácica.

Aun así, no hay en la actualidad datos concluyentes sobre el papel y la actividad real de este fármaco en el tratamiento de pacientes con la COVID-19.

1.4.2 Interferón

Los interferones (IFN) son citocinas producidas por células de la inmunidad innata en respuesta a infecciones virales.

Los IFN- α / β pertenecen a los de tipo I y presentan actividad antiviral de amplio espectro con efectos inhibidores directos sobre la replicación viral ⁹⁰, con capacidad para inhibir la replicación del SARS-CoV-1 ^{91,92}.

Una expresión disminuida de IFN tipo I parece contribuir a la fase hiperinflamatoria en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que progresan a distrés respiratorio, lo cual podría corregirse mediante la administración de IFN terapéutico ⁹³. En esta misma línea, estudios realizados en humanos en los brotes previos de SARS-CoV-1 y MERS-CoV sugerían que la demora en elevar los niveles de IFN podrían conducir a peor pronóstico de la enfermedad ⁹⁴. Durante el brote de SARS-CoV-1 de 2003 en Toronto, un estudio no controlado sobre el tratamiento de pacientes hospitalizados tratados con IFN- α asociado a corticoides demostró una resolución más precoz de las alteraciones en el parénquima pulmonar ⁹⁵. El tratamiento con interferón β (IFN β) -1b parece mejorar clínicamente modelos animales infectados por MERS-CoV.

Este razonamiento junto con los datos disponibles de estudios murinos que demuestran que el tratamiento precoz con IFN protege a los ratones de la infección letal por SARS-CoV-1 o MERS-CoV ^{96,97} determinó que fuera ampliamente usado al inicio de la pandemia. Su uso se basaba en la hipótesis de que la administración temprana de IFN en pacientes con la COVID-19 y cargas virales altas o sistemas inmunes comprometidos podría ralentizar la replicación viral y la progresión de la enfermedad.

Para valorar el efecto del interferón en la neumonía por SARS-CoV-2, un estudio en ratas con la COVID-19 mostró que el uso de inductores de IFN tipo I producía un aumento del aclaramiento viral y una disminución de la inflamación tisular ⁹⁸.

En pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, estudios iniciales no controlados parecían sugerir que el uso de IFN se asociaba a un aclaramiento más rápido de la viremia y mejoría de los parámetros de inflamación.

Posteriormente, diversos ensayos clínicos realizados, utilizando Interferón (alfa, beta y lambda) como terapia adicional no han obtenido resultados concluyentes, por lo que no hay suficiente evidencia para recomendar su utilización. Por ello en la actualidad, los

diversos paneles de tratamiento para la COVID-19 no recomienda usar interferones, salvo en el contexto de un ensayo clínico ⁹⁹.

Davoudi-Monfared et al ¹⁰⁰ publicaron los datos de un ensayo controlado, aleatorizado, abierto que evaluó la eficacia y seguridad del IFN β -1a en el tratamiento de pacientes diagnosticados con la COVID-19 grave. No hubo diferencias en el tiempo hasta alcanzar la respuesta clínica en los pacientes en los que se agregó esta terapia frente al tratamiento estándar. Sin embargo, el IFN mejoró significativamente la mortalidad a los 28 días de seguimiento y la tasa de pacientes dados de alta en el día 14, siendo aquellos pacientes en los que se administró en la fase temprana de la enfermedad los que experimentaron significativamente más beneficios. El hecho de que cuatro pacientes en el grupo de interferón beta-1a fallecieran antes de recibir la cuarta dosis de interferón y fueran excluidos del análisis, dificulta la interpretación de estos resultados.

En un estudio de cohortes retrospectivo realizado en China con 77 adultos con la COVID-19 moderada, los participantes fueron tratados con interferón alfa-2b nebulizado más umifenovir o umifenovir solamente. Los autores concluyen que el tiempo hasta la eliminación viral en el tracto respiratorio superior y la reducción de la inflamación sistémica fue más rápido en el grupo de interferón alfa-2b. Los resultados de este estudio son difíciles de interpretar porque los pacientes del grupo de tratamiento combinado eran sustancialmente más jóvenes que los del grupo de umifenovir solo (edad media de 40 años frente a 65 años) y tenían menos comorbilidades (15% versus 54%).

Posteriormente otro estudio retrospectivo ¹⁰¹ con un mayor tamaño muestral -141 pacientes- concluyó que umifenovir en combinación con IFN- α 2b no fue efectivo en términos de mortalidad, aclaramiento de ARN viral, mortalidad ni duración de la hospitalización.

Un ensayo clínico abierto de fase 2 ¹⁰² aleatorizó a 127 participantes ingresados por neumonía moderada-severa por SARS-CoV-2 a recibir tratamiento en función de los días de inicio de los síntomas. Aquellos que llevaban menos de 7 días de inicio de síntomas recibieron tratamiento antiviral triple con interferón beta-1b subcutáneo, lopinavir /

ritonavir y ribavirina en tanto que aquellos con síntomas de más de 7 días recibieron terapia antiviral con lopinavir / ritonavir y ribavirina. Los pacientes del grupo de control recibieron lopinavir / ritonavir solo independientemente del tiempo de síntomas. El criterio de valoración principal fue el resultado negativo de la PCR SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo, el cual fue más corto en el grupo de terapia combinada que en el grupo de control. Además, este grupo de terapia combinada tuvo una mejoría clínica más rápida y una menor estancia hospitalaria. El efecto fue más pronunciado cuando se administró en los primeros 7 días tras el inicio de los síntomas, por lo que los autores postulan que el interferón beta-1b con o sin ribavirina es efectivo en la terapia combinada con lopinavir / ritonavir. Sin embargo, el estudio no proporciona información sobre el efecto del interferón beta-1b cuando se administra pasados siete días desde el inicio de la sintomatología.

Finalmente, un metaanálisis publicado recientemente ¹⁰³ pone de manifiesto que los datos actuales no permiten hacer recomendaciones sólidas para el uso de IFN en coronavirus en general o en subtipos específicos. Los datos son limitados, heterogéneos y principalmente proceden de estudios observacionales, por lo que se necesitan más ensayos controlados antes de que dichos tratamientos puedan ser recomendados para su administración segura.

1.4.3. Cloroquina/Hidroxiclороquina

La cloroquina es una forma de amina acidotrópica de quinina que fue sintetizada en Alemania en 1934 como un sustituto eficaz de la quinina natural.

La hidroxiclороquina se diferencia de la cloroquina por la presencia de un grupo hidroxilo al final de la cadena lateral. Esta molécula está disponible para administración oral en forma de sulfato de hidroxiclороquina, la cual, tiene una farmacocinética similar a la de la cloroquina, con rápida absorción gastrointestinal y eliminación renal. Sin embargo, la hidroxiclороquina presenta como ventajas que puede utilizar a dosis más elevadas

durante períodos prolongados con buena tolerancia. Las indicaciones clínicas y las dosis tóxicas difieren ligeramente.

Estos fármacos se usan desde hace mucho tiempo principalmente para el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas como la malaria, así como fármacos moduladores en enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide ¹⁰⁴.

Estos antipalúdicos debido a sus propiedades inmunomoduladoras ^{105,106} han sido ampliamente estudiados como tratamientos frente a diversas infecciones bacterianas, fúngicas y virales. En décadas pasadas, se estudió su uso contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros virus asociados con inflamación, encontrándose que podría tener cierta utilidad al inhibir su ciclo replicativo ¹⁰⁷.

In vitro, la cloroquina aparece como un agente bioactivo versátil que posee actividad antiviral contra virus ARN tan diversos como el virus de la rabia, poliovirus, VIH, hepatitis A, hepatitis C, influenza A y B, influenza A H5N1, virus de Chikungunya, dengue, virus Zika, virus Lassa, virus Hendra y Nipah, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y virus del Ébola, así como varios virus de ADN como la hepatitis B y virus del herpes simple. No obstante, estas propiedades antivirales descritas in vitro no han podido demostrarse in vivo en ensayos clínicos por lo que su uso en estas infecciones no está protocolizado en la actualidad ¹⁰⁸.

La cloroquina y la hidroxicloroquina parecen inhibir la glicosilación de los receptores del huésped, la unión al receptor y la fusión de membranas, pasos claves para la entrada de los coronavirus en las células. Además, los antipalúdicos afectan al procesamiento proteolítico y la acidificación endosomal con un efecto inmunomodulador al atenuar la síntesis de citocinas, la actividad lisosómica en las células del huésped e inhibir la autofagia ^{109,110}. En particular, la HCQ puede aumentar el pH intracelular e inhibir la actividad lisosómica en las células presentadoras de antígenos, incluidas las células dendríticas plasmocitoides y las células B, evitando así el procesamiento de antígenos y su presentación a las células T ¹¹¹. Este proceso reduce la activación, diferenciación, expresión de moléculas coestimuladores (por ejemplo, CD154) en la superficie de las

células T y síntesis de citocinas por células T y B como IL-1, IL-6 y TNF alfa. Estos efectos inmunomoduladores respaldaron inicialmente el uso de los antipalúdico en la infección por SARS-CoV-2 dado que podrían dificultar la entrada del virus en la célula y atenuar la fase hiperinflamatoria responsable del empeoramiento clínico de los pacientes, evolución hacia síndrome de distrés respiratorio y en muchos casos al fallecimiento.

Los posibles beneficios terapéuticos de la cloroquina también se notificaron in vitro para el SARS-CoV-1 ¹¹² y el MERS-CoV, ¹¹³ aunque estas observaciones beneficiosas in vitro no se han demostrado en ensayos clínicos.

A pesar de todo lo anteriormente expuesto, diversos ensayos clínicos han demostrado que en la infección por SARS-CoV-2 la administración de estos fármacos no solo no es útil, sino que puede ser perjudicial debido a efectos adversos fundamentalmente cardiológicos, más aún en combinación con otros fármacos como la azitromicina o el lopinavir/ritonavir, por lo que las principales guías de tratamiento de la COVID-19 desaconsejan su uso ¹¹⁴.

Un metaanálisis recientemente publicado por Fiolet et al ¹¹⁵ que incluye más de 24.000 pacientes de diversos estudios, demuestra claramente que la administración de los antipalúdicos no solo no mejora la supervivencia en los pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2, sino que aumenta significativamente la mortalidad cuando se utiliza de forma conjunta con azitromicina tal y como se recomendaba en los primeros meses de la pandemia.

Además, varios ensayos clínicos en marcha como el European DisCoveRy o el internacional Solidarity de la OMS han interrumpido los brazos de tratamiento con hidroxicloroquina ^{116,117}.

Todos estos datos sugieren que no es necesario realizar más estudios que evalúen estos tratamientos en la infección por SARS-CoV-2 y que no deberían utilizarse en estos pacientes en ningún escenario.

1.4.4. Antibióticos y antiparasitarios

1.4.4.1. Azitromicina

Al inicio de la pandemia, la azitromicina en combinación con agentes antivirales e hidroxiclороquina fue ampliamente usada y figuraba en la mayor parte de protocolos de tratamiento de la COVID-19. En la actualidad no se recomienda por la evidencia de que su uso conjunto con lopinavir/ritonavir y/o hidroxiclороquina parece aumentar la mortalidad en los pacientes COVID-19 y acompañarse de un mayor número de efectos adversos ¹¹⁸.

La azitromicina es un antibiótico de la familia de los macrólidos, de amplio espectro y usado con frecuencia en la prevención y tratamiento de una amplia gama de infecciones bacterianas de las vías respiratorias, de la piel, de los tejidos blandos y algunas infecciones de transmisión sexual. Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas, así como la formación de biopelículas. Tiene además efectos inmunomoduladores por lo que se utiliza en enfermedades inflamatorias crónicas, lo que le aporta ventajas terapéuticas en patologías respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis quística, el asma no eosinofílica o las bronquiectasias ¹¹⁹.

Estudios in vitro y observacionales de la azitromicina en otras infecciones virales como el virus Influenza, Zika o el Ébola sugieren que tiene un efecto antivírico y antiinflamatorio mejorando el pronóstico^{120,121}. La azitromicina comenzó a utilizarse al inicio de la pandemia del SARS-CoV-2 en base a estos datos y a un posible efecto sobre el aclaramiento viral.

Estudios sobre la azitromicina publicados en los primeros momentos de la pandemia y que parecían indicar un beneficio clínico, aunque con un número muy limitado de pacientes, contribuyeron a que este tratamiento fuese ampliamente utilizado. Un ensayo no controlado ni aleatorizado con 20 pacientes con COVID-19 grave sugirió que la azitromicina (500 mg el día 1, seguida de 250 mg por día los días 2 a 5) reforzaba

significativamente la eficacia de la hidroxicloroquina ¹²² y se postuló que se debía en parte a su efecto sobre el aclaramiento viral.

Posteriormente, múltiples estudios y ensayos clínicos, con un amplio número de pacientes han demostrado que su uso no solamente no es eficaz, sino que estaría contraindicado por importantes efectos secundarios fundamentalmente cardiovasculares con escasa mejoría clínica.

La azitromicina puede provocar una prolongación del intervalo QTc, aunque éste podría no ser el mecanismo principal responsable del aumento de la mortalidad en pacientes que reciben azitromicina. Esto se debe al hecho de que no todas las formas de prolongación del intervalo QT producen arritmias cardíacas o, más específicamente, torsades de pointes. En pacientes que reciben azitromicina puede detectarse una pequeña prolongación del intervalo QTc que no aumenta el riesgo de arritmia ya que prolonga el potencial de acción, en lugar de prolongar la repolarización que causa torsades de pointes ¹²³. Modelos experimentales de ratones han descubierto el potencial de la azitromicina para inducir un nuevo síndrome proarrítmico caracterizado por taquicardia ventricular polimórfica rápida en ausencia de prolongación del QTc, debido a la carga intracelular de iones de sodio con la consiguiente potenciación de la corriente de sodio en las células cardíacas y desregulación de la homeostasis del calcio cardíaco ¹²⁴.

Un estudio observacional de más de 1 millón de exposiciones a azitromicina informó que la azitromicina aumentó significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas (índice de riesgo 2,00; IC del 95%: 1,51-2,63) y muerte cardiovascular (índice de riesgo 1,82; 95 %: IC 1,23-2,67) ¹²⁵.

Es por todo lo anterior que la azitromicina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, lo que incluye a los pacientes con COVID-19, máxime cuando la fisiopatología del COVID-19 implica lesión miocárdica ¹²⁶.

Actualmente tanto los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU, la Agencia Italiana del Medicamento, la Agencia Europea de Medicamentos y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América no recomiendan el uso de cloroquina, hidroxicloroquina ni

azitromicina para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes hospitalizados y no hospitalizados ¹²⁷.

1.4.4.2. Tetraciclinas

Aunque su uso no se ha extendido, se consideró como un posible tratamiento para pacientes con COVID-19 por su capacidad para disminuir el nivel de citocinas inflamatorias como IL-1b e IL-6 ¹²⁸ y haber demostrado poder antiinflamatorio al activar la protein-quinasa C e inducir la muerte celular programada ¹²⁹.

En la infección por el VIH, enfermedad por el virus del Nilo o ciertas encefalitis virales, las tetraciclinas han demostrado capacidad para disminuir la replicación viral, reactivar los linfocitos T CD4 y reducir significativamente la secreción de IL-2, IFN- γ y TNF- α . Los efectos antivirales de estos fármacos están mediados por la modificación del entorno celular más que por efectos directos ^{130,131}.

La minociclina es un análogo de tetraciclina semisintético que tiene actividad de amplio espectro frente a multitud de bacterias grampositivas y gramnegativas, Rickettsia, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Plasmodium spp y muchas espiroquetas. Diversos estudios han demostrado que la minociclina posee propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, anti apoptóticas, neuroprotectoras y anticancerígenas ¹³². Sus propiedades inmunomoduladoras han hecho que sea utilizada en enfermedades inmunomediadas como la artritis reumatoide.

En base a estos efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, algunos autores han postulado el uso de doxiciclina y minociclina para el tratamiento de la inflamación asociada a la infección por SARS-COV-2 ^{133,134}. Sin embargo, en la actualidad no existe evidencia científica de peso que apoye el uso de las tetraciclinas en estos pacientes.

1.4.4.3. Teicoplanina y otros glicopéptidos

Este antibiótico, utilizado actualmente en el tratamiento de infecciones bacterianas grampositivas, había demostrado eficacia frente a diversos virus como el Ébola, la influenza, los flavivirus, el virus de la hepatitis C, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los coronavirus MERS-CoV y SARS-CoV-1¹³⁵. En los coronavirus, la teicoplanina actúa en una etapa temprana del ciclo del virus al inhibir la escisión a pH bajo de la proteína S viral por la catepsina L en las endosomas tardías, evitando así la liberación de ARN viral genómico y la continuación del ciclo de replicación viral.

Estudios *in vitro* han demostrado que este efecto también se observaba frente al SARS-CoV-2¹³⁶ y que además la teicoplanina era capaz de inhibir de forma potente la unión del virus SARS-CoV2 a los receptores ACE2 del huésped bloqueando la entrada del virus en la célula. Estos efectos se han demostrado con teicoplanina y sus derivados como dalbavancina¹³⁷, oritavancina, otelavancina, pero no así con otros como la vancomicina.

En los primeros meses de la pandemia, un estudio retrospectivo italiano analizó una cohorte de 21 pacientes con COVID-19 grave ingresados en la UCI tratados con teicoplanina. La teicoplanina se asoció a un aumento de linfocitos, un aclaramiento viral completo y un descenso significativo de PCR y procalcitonina a los 12 días de seguimiento, aunque sin cambios clínicos. Las limitaciones de este estudio son su diseño retrospectivo, el pequeño tamaño muestral y la presencia sobreinfecciones bacterianas en estos pacientes ingresados en UCI por complicaciones respiratorias graves¹³⁸.

Posteriormente no se han realizado estudios bien diseñados para analizar el papel real de los glicopéptidos en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. En la actualidad su uso está únicamente recomendado para el tratamiento de las posibles sobreinfecciones bacterianas por gérmenes gram positivos de estos pacientes, en especial en los ingresados en UCI con ventilación mecánica.

1.4.4.4. Nitazoxanida

Es un antiparasitario que ha demostrado actividad in vitro contra varios virus, incluidos MERS-CoV, SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 y además bloquea las hemaglutininas del virus de la influenza. El efecto antiviral se debe a la inhibición de las vías de replicación viral, fundamentalmente a través de la inducción de IFN.

Es un fármaco seguro, con escasos efectos secundarios y pocas interacciones con otros medicamentos, por lo que se podría administrar a pacientes polimedicados por patologías concomitantes.

La nitazoxanida ha demostrado eficacia poco relevante en estudios clínicos frente a infecciones por influenza, VHB, VHC, rotavirus, rinovirus / enterovirus por lo que no se ha aprobado para estas indicaciones.

Teóricamente el doble potencial de la nitazoxanida para estimular la respuesta antiviral e inhibir la tormenta de citocinas podría ser de utilidad prevenir el Síndrome de distrés respiratorio agudo ¹³⁹.

En la actualidad, aunque existen 19 ensayos clínicos en desarrollo con escaso número de pacientes en los que se administra este fármaco solo o en combinación, no puede recomendarse su uso para el tratamiento de la COVID-19.

Debido a la posible capacidad de proteger el pulmón, evitar el daño asociado a múltiples órganos y los efectos beneficiosos en pacientes con SARS-CoV-2 con comorbilidades se esperan los resultados definitivos de los ensayos clínicos para su posicionamiento en el tratamiento de la COVID-19.

1.4.4.5. Ivermectina

La Ivermectina es antiparasitario de amplio espectro producida por *Streptomyces avermitilis* que se usa ampliamente para el tratamiento de pediculosis, sarna,

oncocercosis y filariasis. Se ha demostrado que posee una actividad antiviral *in vitro* contra los virus de la influenza A, el dengue y la encefalitis equina venezolana.

Un estudio *in vitro* ha demostrado que la ivermectina produce una reducción de aproximadamente 5000 veces en el ARN del SARS CoV-2 a las 48 h de una dosis única¹⁴⁰. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos sugieren que para alcanzar las concentraciones plasmáticas necesarias para tener la capacidad antiviral detectada *in vitro* se requieren la administración de dosis hasta 100 veces superiores a las aprobadas para su uso en humanos¹⁴¹. La concentración inhibitoria máxima media para el virus es 35 veces mayor que la concentración plasmática máxima, lo que ha dificultado la realización de estudios.

Sin embargo, cuando la hidroxiclороquina no estaba disponible en América Latina, se utilizó ivermectina con resultados satisfactorios. Al comparar 704 pacientes hospitalizados que recibieron una dosis de ivermectina (150 µg / kg) con 704 controles, se encontraron tasas de mortalidad más bajas entre los pacientes ventilados mecánicamente que habían recibido la medicación (7,3% frente a 1,3%). La mortalidad global fue menor en los casos (1,4%) que en los controles (8,5%) con una razón de riesgo (HR) de 0,2, IC del 95%: 0,11-0,37 (p <0,0001)¹⁴².

La ivermectina posee además un efecto antiinflamatorio demostrado *in vivo* e *in vitro* en animales de experimentación al reducir la producción de TNF-alfa, IL-1 e IL-6 y suprimir la translocación de NF-kB inducida por lipopolisacáridos en ratones¹⁴³. Se ha visto que en ratones la administración de 2 mg / kg de ivermectina suprime la hipersecreción de moco en el tracto respiratorio, disminuye el reclutamiento de células inmunes y la producción de citocinas e IgE / IgG1 en el lavado broncoalveolar¹⁴⁴, lo que apoya su efecto antiinflamatorio no solo a nivel sistémico, sino también sobre el tejido pulmonar.

En la actualidad hay 43 ensayos clínicos, algunos en fase de reclutamiento y otros en fase de recogida y análisis de datos, que están estudiando el efecto real de la ivermectina oral o inhalada tanto en el tratamiento como en la prevención de la COVID-19.

A pesar de los hipotéticos efectos beneficiosos, la ivermectina no está aprobada para el tratamiento de ninguna infección viral, incluida la infección por SARS-CoV-2, estando

pendiente la finalización de ensayos clínicos y estudios prospectivos en marcha que puedan arrojar datos sobre su utilidad real en el tratamiento de estos pacientes.

1.4.5. Glucocorticoides

El uso de glucocorticoides en las infecciones respiratorias agudas graves de etiología viral ha sido controvertido ¹⁴⁵, con evidencias científicas tanto a favor como en contra, debido a su actividad inmunosupresora y antiinflamatoria ^{146, 147}.

En la COVID-19 se han considerado su utilización para evitar la hiperinflamación - tormenta de citocinas- y de este modo el desarrollo del SDRA, la coagulación intravascular diseminada, la hipotensión, el shock y la muerte. Esta fase hiperinflamatoria suele iniciarse entre el 5-7 día tras el inicio de los síntomas, por lo que lo ideal sería iniciar la terapia con esteroides en este período, particularmente al inicio de la disnea o incluso antes para prevenir la progresión de la enfermedad ¹⁴⁸. Las propiedades antiinflamatorias de los corticosteroides reducen la inflamación sistémica, el edema pulmonar y previenen el daño alveolar difuso, mejorando así la hipoxia y minimizando el riesgo de insuficiencia respiratoria ¹⁴⁹.

Sin embargo, al inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, su uso en el tratamiento de pacientes con esta infección fue muy discutido. Un informe de la OMS fechado el día 13 de Marzo de 2020 ¹⁵⁰ y diversas publicaciones ^{151,152} desaconsejaban su uso. Esta recomendación se basó en los datos disponibles sobre su utilización en epidemias previas por otros coronavirus como el SARS-CoV-1 y MERS-CoV en las que los glucocorticoides no solo no mejoraron la evolución de los pacientes, sino que retrasaron el aclaramiento viral y se aumentó la tasa de sobreinfección bacteriana¹⁵³⁻¹⁵⁶. No obstante, la mayoría de los pacientes en estos estudios presentaban síndrome de distrés respiratorio y no se analizó el uso de los corticoides en fases iniciales de la enfermedad con lo que podría haberse modificado el curso de esta.

Dado el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides sobre la inmunidad innata, su uso se desaconsejó inicialmente en gran medida por el temor a un empeoramiento de

la propagación viral. Sin embargo, diversos estudios ¹⁵⁷ han demostrado que en pacientes que reciben dosis de glucocorticoides de mantenimiento a largo plazo no hay una mayor incidencia de desarrollo de neumonía grave por SARS-CoV-2. Además, la administración de corticoides parece no influir en el tiempo de aclaramiento viral ¹⁵⁸.

Por otro lado, los glucocorticoides al afectar también a la respuesta inmunitaria adaptativa desempeñan un papel importante en la modulación de varias funciones biológicas de las células inmunitarias, en diferentes órganos y tejidos del cuerpo humano, asegurando entre otras cosas la función correcta de los eventos inflamatorios durante la reparación de tejidos, así como la regeneración y la eliminación de patógenos a través de vías genómicas y no genómicas rápidas ¹⁵⁹. Es por lo anterior, que los glucocorticoides podrían inhibir el daño tisular y al mismo tiempo frenar la inmunidad mediada por células (es decir, reducir la presentación de antígenos, la proliferación de linfocitos, etc.).

Estudios recientes sugieren que los glucocorticoides podrían tener efectos tanto estimulantes como inhibidores sobre la respuesta inmune, dependiendo de su concentración en sangre y del tiempo de exposición.

Clínicamente, los glucocorticoides en pacientes con infecciones virales e hiperinflamación podrían ser beneficiosos para prevenir el daño de tejidos, como el parénquima pulmonar en el caso del SARS-CoV-2, al inhibir la producción de citocinas ¹⁶⁰.

Como se ha descrito con anterioridad, en la patogenia de la infección por SARS-CoV-2 existen varias fases, inicialmente una fase de replicación viral que va seguida de una fase hiperinflamatoria. En esta segunda fase se desencadena una importante activación inmunitaria con el consiguiente empeoramiento del estado hiperinflamatorio. En esta etapa, los pacientes presentan linfopenia de células B, células T CD4 / CD8 y células CD16 + (NK). Algunas de estas células como las CD8 + parecen ser un predictor independiente de la gravedad de COVID-19 y la eficacia del tratamiento. Esto probablemente se deba a un aumento de linfocitos disfuncionales, habiéndose demostrado una relación directa entre este descenso de linfocitos y la severidad clínica ¹⁶¹.

La denominada "tormenta de citocinas" o estado hiperinflamatorio que se produce en esta segunda fase conduce a una neumonía moderada/grave con el probable desarrollo de un síndrome de distrés respiratorio agudo, existiendo una tendencia a formación de microtrombos a nivel de la vasculatura pulmonar. En ocasiones todo este proceso conduce al fallecimiento por insuficiencia respiratoria y/o un fracaso multiorgánico.

Diversos estudios han demostrado que cualquier intervención que pueda atenuar esta hiperinflamación también puede prevenir el daño en el parénquima pulmonar, así como la enfermedad tromboembólica ¹⁶². Esta es la base fisiopatológica por la que se inició el tratamiento con glucocorticoides en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y datos de hiperinflamación.

Los principales corticosteroides utilizados en la mayoría de los estudios realizados en pacientes con neumonía moderada/grave COVID-19 han sido la metilprednisolona y la dexametasona debido a su fácil acceso, bajo coste y alta biodisponibilidad en parénquima pulmonar. La metilprednisolona tiene mayor actividad mineralocorticoide, y la dexametasona mayor actividad glucocorticoide. La metilprednisolona tiene la ventaja de un inicio de acción más rápido con una duración más corta en comparación con la dexametasona ¹⁶³. Esto hace que el riesgo de efectos secundarios a largo plazo sea menos probable con la metilprednisolona.

Es importante destacar que la mayoría de los estudios de tratamiento con corticoides en infección por SARS-CoV-2 se han realizado en pacientes con afectación grave, fundamentalmente en aquellos que precisaban oxigenoterapia a alto flujo o ventilación mecánica; sin embargo, los estudios en pacientes con afectación leve no han mostrado beneficios significativos.

1.4.5.1. Dexametasona

Este glucocorticoide es el único tratamiento que hasta el momento ha demostrado reducir la mortalidad en los pacientes con neumonía COVID-19 que precisan de aporte de oxígeno.

Son diversos los estudios que se han analizado la utilidad de la administración de dexametasona en pacientes con COVID-19. Entre todos ellos destaca el ensayo clínico RECOVERY ¹⁶⁴ que comparó la mortalidad entre 2104 pacientes con neumonía CoVid19 que recibieron dexametasona -6 mg al día oral o intravenosa durante 10 días- y 4321 pacientes bajo terapia estándar sin dexametasona. Este ensayo demostró una reducción significativa de la mortalidad del 35% en pacientes con ventilación mecánica y del 20% entre los pacientes con oxigenoterapia suplementaria, sin beneficio en aquellos que no precisaban aporte de oxígeno.

Estudios previos también han demostrado un efecto beneficioso del uso de la dexametasona en pacientes ingresados en UCI con SDRA de etiología mixta no COVID tras analizar 277 paciente aleatorizados a recibir dexametasona junto con terapia standard frente a terapia estándar únicamente, concluyendo una disminución de la mortalidad en torno a un 15% así como en la reducción de días con intubación orotraqueal ¹⁶⁵.

Por todo ello, es posible que la terapia temprana con dexametasona pueda cambiar el desenlace del SDRA secundario a infecciones víricas al reducir la respuesta inmunitaria sistémica. Además, en este síndrome, la regulación a la baja de la inflamación pulmonar y sistémica con dexametasona a largo plazo conduce a una mejora sustancial en los índices de permeabilidad de la membrana alveolocapilar y reparación tisular.

1.4.5.2. Metilprednisolona

Las limitaciones de la mayoría de los estudios que han analizado la probable utilidad de la metilprednisolona en este contexto clínico son el pequeño tamaño de las cohortes y la falta de datos de seguimiento, en lo que respecta a la resolución de la lesión pulmonar.

Un estudio publicado en JAMA en Marzo del 2020 mostró datos favorables con una reducción de la mortalidad del 62% con el uso de metilprednisolona en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y datos de SDRA ¹⁶⁶.

Aunque ninguno de los estudios hace una comparación directa en el resultado entre los diferentes tipos de preparaciones de corticosteroides, los estudios realizados con metilprednisolona, particularmente en la dosis baja (0.5-2 mg / kg / día) han mostrado mejoría en términos de mortalidad y estancia media hospitalaria ¹⁶⁷.

En nuestro hospital también se han realizado dos estudios publicados en la literatura al inicio de la pandemia en los que hemos conseguido demostrar la eficacia del uso de la metilprednisolona en el tratamiento del síndrome de tormenta de citoquinas asociado a neumonía por SARS-CoV-2 tanto en población general ¹⁶⁸ como en octogenarios ¹⁶⁹.

1.4.5.3. Hidrocortisona

Aunque la hidrocortisona es el corticoide menos utilizado en el tratamiento de la neumonía COVID-19 también se han realizado estudios para valorar su posible utilidad. Diversos estudios no han demostrado mejoría en términos de supervivencia en los pacientes tratados con hidrocortisona. Un ensayo clínico publicado en JAMA no demostró beneficio en términos de mortalidad, ventilación mecánica y estancia en UCI en pacientes críticos que recibían tratamiento con dosis bajas de hidrocortisona frente a los que recibían placebo tras 21 días de seguimiento. Entre las razones para tratar de explicar la discrepancia entre el beneficio clínico de la dexametasona y la hidrocortisona podemos considerar que la hidrocortisona tiene menor afinidad por el receptor de glucocorticoides en comparación con la dexametasona; además, la hidrocortisona en comparación con la dexametasona causa menos inhibición de los factores de transcripción proinflamatorios y de la activación del factor nuclear kappa B inducida por el factor de necrosis tumoral alfa. Lo mismo se observa para la actividad no genómica, dado que la hidrocortisona demuestra una potencia más baja, inhibiendo en menor medida la liberación de prostaglandina E2 en comparación con la dexametasona. Tanto la activación del factor nuclear kappa B como la liberación de PGE2 juegan un papel importante en las respuestas hiperinflamatorias e inmunes en COVID-19 ¹⁷⁰⁻¹⁷².

Por estas razones, junto con su vida media biológica más prolongada y menor actividad mineralocorticoide, la dexametasona parece el corticoide de elección en pacientes con COVID-19 que necesitan tratamiento con corticosteroides sistémicos.

A pesar de lo anterior, hay varios ensayos clínicos en marcha para estudiar el posible efecto de dosis bajas de hidrocortisona en el tratamiento de la hiperinflamación secundaria al SARS-CoV-2. Entre ellos destaca en ensayo multicéntrico denominado COVID-STEROID y en el que se pretenden reclutar 1000 pacientes con neumonía COVID-19 y aleatorizarlos a recibir placebo o 200 mg de hidrocortisona i.v durante 7 días

1.4.6 Inmunomoduladores

1.4.6.1. Inhibidores de la Interleuquina 6

1.4.6.1.1.- Tocilizumab

Para el control de la fase hiperinflamatoria en los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 se han empleado diversos tratamientos inmunomoduladores entre los que destaca el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al receptor de la IL-6, ampliamente utilizado en enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide o la arteritis de células gigantes.

Este biológico se ha usado ampliamente para el control de la hiperinflamación en pacientes con neumonía grave COVID-19, aunque en la actualidad su uso de forma generalizada es controvertido dado que ensayos clínicos recientes no han demostrado reducción de mortalidad. Por ello su uso debería limitarse a ensayos clínicos hasta identificar el perfil de pacientes que se beneficiarían con su administración.

Múltiples estudios observacionales sugerían un efecto beneficioso del tocilizumab en términos de ventilación mecánica y mortalidad ¹⁷³⁻¹⁷⁵, aunque en la mayor parte de ellos hubo un mayor porcentaje de pacientes con glucocorticoides en el grupo de tocilizumab

(176-177). Ensayos clínicos recientes han comunicado ¹⁷⁸⁻¹⁸¹ que tocilizumab no mejora mortalidad. En estos ensayos muy pocos pacientes recibían glucocorticoides y no se diseñaron para valorar si el tratamiento combinado de tocilizumab y glucocorticoides podría tener un beneficio clínico adicional.

El ensayo clínico EMPACTA, recientemente publicado ¹⁸² demostró que la adición de tocilizumab a terapia estándar en pacientes con hiperinflamación y neumonía por COVID 19 disminuía la necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UCI, así como la estancia media hospitalaria, pero no disminuyó la mortalidad al final del seguimiento. Se aleatorizaron 377 pacientes de 6 países diferentes a recibir tocilizumab o placebo junto con la terapia estándar con una mediana de seguimiento de 60 días en ambos grupos. El objetivo primario de eficacia fue un compuesto de la ventilación mecánica (ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea) o la muerte al día 28. Los objetivos secundarios evaluados durante el período de 28 días fueron el tiempo hasta el alta hospitalaria, el tiempo hasta el fracaso clínico y muerte. El porcentaje acumulado de pacientes que habían recibido ventilación mecánica o que habían muerto el día 28 fue significativamente menor en el grupo de tocilizumab (12,0%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 8,5 a 16,9) que en el grupo de placebo (19,3%; % IC, 13,3 a 27,4), pero no hubo diferencias en la mortalidad ya que la muerte por cualquier causa el día 28 ocurrió en el 10,4% de los pacientes del grupo de tocilizumab y el 8,6% de los del grupo de placebo (diferencia ponderada, 2,0 puntos porcentuales; IC del 95%, - 5,2 a 7,8), produciéndose además eventos adversos graves en 38 de 250 pacientes (15,2%) en el grupo de tocilizumab y en 25 de 127 pacientes (19,7%) en el grupo de placebo.

Otros ensayos clínicos controlados con placebo como el COVACTA ¹⁸³ y el Boston Área COVID-19 Consortium (BACC) Bay Tocilizumab ¹⁸⁰ incluyeron pacientes menos graves en comparación con el EMPACTA. El ensayo COVACTA incluyó un amplio espectro de pacientes, desde pacientes con hipoxia moderada a pacientes con ventilación mecánica invasiva, mientras que el ensayo EMPACTA incluyó únicamente pacientes que no estaban recibiendo ventilación mecánica y se encontraban en una etapa más temprana de la enfermedad. El ensayo BACC Bay Tocilizumab también incluyó pacientes que no estaban recibiendo ventilación mecánica, aunque eran pacientes menos graves en base a la escala ordinal de gravedad de la OMS de 7 puntos empleada para ambos estudios.

Al analizar los tratamientos concomitantes observamos que más del 50% de los pacientes del ensayo EMPACTA recibieron glucocorticoides o agentes antivirales, actualmente uno de los pilares de la atención para los pacientes con Covid-19, en comparación con los pacientes de los ensayos COVACTA, BACC Bay Tocilizumab, RCT-TCZ-COVID-19 y CORIMUNO-TOCI-1.

Tanto los investigadores del ensayo COVACTA como del BACC , RCT-TCZ-19 y CORIMUNO-TOCI-1 concluyen que el tocilizumab no mejoró el estado clínico ni la mortalidad en los pacientes ^{184,185}.

Nosotros, en el contexto de esta tesis doctoral hemos realizado un estudio retrospectivo en el que analizamos 142 pacientes de nuestra cohorte que ingresaron por neumonía moderada/grave COVID-19 y los dividimos en tres grupos en función del tratamiento recibido (sólo pulsos de metilprednisolona, sólo tocilizumab o metilprednisolona más tocilizumab) y encontramos que la evolución clínica de los pacientes no tuvo relación con el tratamiento administrado. A los dos meses: 14 (9,8%) habían fallecido; 8 (10%) del grupo I y 6 (9,5%) en los grupos que recibieron tocilizumab; 15 (10,6%) requirieron ingreso en UCI: 2 (2,5%) del grupo I, 4 (28,5%) del grupo II ($p = 0,0002$ vs grupo I, 9 (18,4%) del grupo III ($p = 0,0017$ vs grupo I). De ellos, 12 (80%) precisaron intubación orotraqueal: 2 (16,67%) del grupo I, 3 (25%) del grupo II y 7 (58,3%) del grupo III. No hubo diferencias en la estancia media hospitalaria entre los pacientes de los grupos I y III, siendo mayor en los del grupo II (15,1 vs 22,86 vs 15,65 días para grupos I, II y III; $p = 0,0019$). Además, la evolución a los 2 meses no dependió del tratamiento administrado. Concluimos que el uso de tocilizumab debería reservarse para escenarios de ensayos clínicos ya que su utilización podría acompañarse de mayor estancia media hospitalaria e ingreso en UCI sin diferencias en la mortalidad con un potencial aumento de efectos adversos ¹⁸⁶.

1.4.6.1.2. Sarilumab

El sarilumab es un anticuerpo monoclonal -una inmunoglobulina G subclase 1 (IgG 1)- totalmente humano contra el receptor de IL-6. Se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto a los solubles como a los unidos a las membranas celulares con lo que inhibe la transducción de señales e inflamación. Sarilumab está aprobado para el tratamiento en adultos de la artritis reumatoide de moderada a grave que presentan intolerancia o que no han mostrado una respuesta insuficiente al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME). Por su papel sobre la inflamación se ha postulado como tratamiento de la fase hiperinflamatoria en la neumonía grave por COVID-19.

No existen diferencias en el mecanismo de acción entre el sarilumab y el tocilizumab. En realidad, la única diferencia radica en su estructura: sarilumab es totalmente humano en tanto que el tocilizumab es humanizado. Esto puede explicar que al igual que ha sucedido con los ensayos clínicos con tocilizumab, los diferentes estudios realizados con sarilumab en pacientes con neumonía por SARS-CoV2 no han demostrado hasta el momento mejorar mortalidad frente a placebo.

Un estudio de cohortes prospectivo en el que se analizaron 28 pacientes que recibieron tratamiento con dosis altas de sarilumab frente a otros 28 pacientes con tratamiento estándar, no encontraron diferencias entre ambos grupos en términos de mortalidad, ingreso en UCI o ventilación mecánica a los 28 días de seguimiento ¹⁸⁷. Aun así, sarilumab se asoció con una recuperación más rápida en un subgrupo de pacientes que al ingreso mostraban una menor afectación pulmonar. De modo muy interesante en este estudio el nivel basal de IL-6 en suero no se asoció con una mejoría clínica o supervivencia general, un hallazgo que contrasta con la noción aceptada de que la IL-6 es un predictor de mal pronóstico en pacientes con COVID-19. El nivel sérico de IL-6 tampoco fue un predictor independiente del desenlace clínico en pacientes hospitalizados, lo que sugiere que los mecanismos fisiopatológicos inherentes a la vía de IL-6 no son los únicos que intervienen en la consolidación pulmonar e insuficiencia respiratoria de estos pacientes.

En una serie de casos de 15 pacientes tratados con sarilumab se observó una mejoría rápida en la función respiratoria y normalización de los marcadores inflamatorios en 10 de los 15 pacientes sugiriendo los autores que un determinado subgrupo de pacientes con COVID-19 podría beneficiarse del tratamiento con sarilumab ¹⁸⁸.

Entre los parámetros relacionados con la respuesta clínica a sarilumab se han comunicado la edad (los más jóvenes responden mejor), la PAFi antes del inicio del tratamiento (mejor PAFi se asocia con una mejor respuesta) y la proporción de neutrófilos. Este mismo estudio encontró también una asociación entre niveles plasmáticos de IL6 más bajos previos al tratamiento y respuesta clínica ¹⁸⁹.

Existen en la actualidad 21 ensayos clínicos en marcha con sarilumab solo o en combinación con otros tratamientos orientados a aclarar el papel real de este fármaco en el tratamiento de pacientes con COVID-19 e hiperinflamación.

1.4.6.1.3. Siltuximab

El siltuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que forma complejos estables de alta afinidad con formas bioactivas solubles de IL-6 humana. Este fármaco evita la unión de la IL-6 humana a los receptores de IL-6 solubles unidos a la membrana, inhibiendo así la formación del complejo de señalización. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Castleman, un trastorno linfoproliferativo en el que interviene una producción desregulada de IL-6 ¹⁹⁰. En la actualidad hay 4 ensayos clínicos que están analizando la eficacia de siltuximab en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 e inflamación, cuyos datos aún no están publicados.

1.4.6.2. Inhibidores de la Interleuquina 1

1.4.6.2.1. Anakinra

Anakinra es un antagonista del receptor IL-1 recombinante que se utiliza comúnmente en el tratamiento de patologías que cursan con estados hiperinflamatorios, como el síndrome de activación de macrófaga. Anakinra ha demostrado en un estudio post hoc aumentar la tasa de supervivencia en pacientes con sepsis y datos disfunción de hepática y coagulación intravascular diseminada ¹⁹¹. Este biológico también ha sido utilizado para el tratamiento de síndromes raros caracterizados por una hiperinflamación consecuencia de una regulación alterada de las respuestas de citoquinas ^{192,193}.

Anakinra podría ser un tratamiento para pacientes con neumonía grave COVID-19 e hiperinflamación dado que la IL-1 α es liberada por las células pulmonares necrotizantes. Esta citocina podría ser pivotal en las fases precoces de la hiperinflamación de la Covid-19. Tras la unión a su receptor induce la síntesis de varias citoquinas como IL-6, TNF- α , factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) e IL-17. Todas estas citocinas parecen implicadas en la fase hiperinflamatoria y su síntesis es inducida por IL-1 α por lo que si bloqueamos la IL-1 α estaríamos actuando en uno de los primeros pasos de la “tormenta de citocinas”.

Varios estudios han comunicado los beneficios de anakinra como tratamiento inicial para pacientes con hiperinflamación asociada con infección grave por SARS CoV-2 ¹⁹⁴⁻¹⁹⁷.

Un estudio de cohorte retrospectivo, aunque con un tamaño muestral pequeño, en pacientes graves con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo mostró la eficacia de anakinra para mejorar la función respiratoria y reducir la mortalidad a 21 días ¹⁹⁸. Otro estudio de cohortes retrospectivo recién publicado ¹⁹⁹ en el que analizaron 120 pacientes con neumonía grave COVID-19 e hiperinflamación mostró que el grupo de pacientes tratados precozmente con metilprednisolona y anakinra experimentaron una

menor mortalidad que los controles a 28 días de seguimiento (el 13,9% frente al 35,6% al día 28; $p = 0,004$) tras ajustar por edad, comorbilidades, disfunción respiratoria y tiempo de hospitalización antes de la inclusión. El tratamiento combinado fue además bien tolerado, sin diferencias significativas en los eventos adversos en comparación con los controles ²⁰⁰.

Recientemente hemos publicado nuestra experiencia con anakinra ²⁰¹ tras analizar retrospectivamente una cohorte de 143 pacientes ingresados de forma consecutiva en la primera fase de la pandemia por neumonía grave COVID-19 e hiperinflamación. Diez pacientes recibieron anakinra de rescate por empeoramiento respiratorio tras tratamiento con corticosteroides solos o tocilizumab más corticoides. Observamos que el uso de anakinra se asoció a una reducción de la mortalidad. Tras ajustar por edad e índices pronósticos y de gravedad, el tratamiento con anakinra se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad (Hazard ratio ajustada 0.466, 95% CI 0.231-0.946; p -valor 0.0344. Es por ello que creemos que el uso de este fármaco en las fases precoces de la hiperinflamación de la neumonía moderada/grave puede mejorar el pronóstico en estos pacientes. Existen ensayos clínicos en marcha cuyos datos aún no han sido publicados, y algunos han sido interrumpidos al parecer por un mayor riesgo de infección. No obstante, la dosis de anakinra utilizada en los ensayos que se han interrumpidos era muy superior a la usada en nuestro protocolo de tratamiento.

El uso de anakinra podría además actuar sobre la llamada “cuarta fase” de la enfermedad o fase trombótica, dado el papel de la IL-1 β sobre la expresión de factores tisulares que contribuyen a la hipercoagulabilidad. En este contexto, la inhibición de la señalización IL-1 con anakinra en pacientes con infección por SARS-CoV-2 e hiperinflamación podría a tener un doble beneficio al bloquear la tormenta de citoquinas actuando en las primeras fases de la vía de señalización inflamatoria ²⁰² y un efecto beneficioso adicional sobre el estado protrombótico de estos pacientes. Se ha demostrado previamente que el bloqueo de IL-1 reduce las tasas de mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio, así como en pacientes con sepsis grave y datos de disfunción hepática y coagulación intravascular diseminada ^{203,204}.

1.4.6.2.2. Canakinumab

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano contra IL-1 β y que al igual que el Anakinra se ha propuesto como tratamiento de la hiperinflamación en pacientes con neumonía grave COVID-19. A la espera de los resultados de los ensayos clínicos en marcha, hay algunos estudios publicados que postulan su eficacia en el tratamiento de estos pacientes.

Un estudio retrospectivo de 10 pacientes tratados con canakinumab junto con terapia estándar mostró en el día 1 y 3 una reducción rápida y significativa de la proteína C reactiva, así como una mejoría en la oxigenación, con un aumento de la PaO₂/FiO₂ entre el inicio y el día 3 y 7 después del tratamiento. A los 45 días, todos los pacientes estaban vivos y fueron dados de alta del hospital sin limitaciones físicas causadas por COVID-19 o necesidad de oxigenoterapia. El tratamiento fue bien tolerado y ninguno de los pacientes desarrolló neutropenia o complicación infecciosa ²⁰⁵.

Un estudio de casos y controles recientemente publicado ²⁰⁶ en el que se compararon 33 pacientes que recibieron tratamiento con canakinumab frente a 15 controles apareados por edad, sexo, gravedad de la neumonía y comorbilidades demostró una reducción de la estancia hospitalaria. A los 21 días el 63% de los pacientes fueron dados de alta frente al 0% de los controles con una mejoría de los parámetros respiratorios tras la administración de canakinumab. Los pacientes tratados con canakinumab experimentaron un aumento significativo de la PaO₂/FiO₂ ($p < 0,001$) y una reducción del daño pulmonar por TC ($p = 0,01$) junto con una disminución de los marcadores inmunitarios / inflamatorios. La supervivencia a los 60 días fue del 90,0% en los pacientes tratados con canakinumab y del 73,3% para los controles.

Existen en la actualidad 6 ensayos clínicos en marcha, uno especialmente interesante que postula que la inhibición de IL-1 β podría mejorar la supervivencia en pacientes con lesión miocárdica asociada al SARS-CoV-2 y aumento de parámetros inflamatorios ²⁰⁷.

1.4.6.3. Inhibidores del complemento

La infección por SARS-CoV-2 conlleva una activación de la coagulación en el contexto de la respuesta inflamatoria. Esta hiperinflamación podría a través de la activación del sistema de complemento contribuir a la coagulopatía que se observa en estos pacientes. Es por ello por lo que se están realizando ensayos clínicos con diversos fármacos que pueden inhibir al sistema del complemento.

1.4.6.3.1 Eculizumab

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal humano con gran afinidad y selectividad frente a la fracción C5 de complemento. Previene la escisión de C5 a C5a y C5b e inhibe la formación del complejo de ataque de membrana C5b-9 responsable de la lisis celular. El bloqueo de C5 adicionalmente ejerce una acción inmunomoduladora indirecta al preservar los componentes iniciales de la vía del complemento.

Se ha demostrado ampliamente que la activación del complemento, y especialmente de la fracción C5a, participa en el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo en pacientes con infecciones virales entre las que se encuentran los coronavirus^{208,209}. Jiang et al demostraron en ratones infectados con MERS-CoV que el bloqueo C5a con un anticuerpo específico contra el receptor C5a (C5aR) reducía el daño pulmonar, debido a una menor infiltración de macrófagos alveolares y expresión del receptor de interferón (IFN) -gamma, acompañado de una replicación viral disminuida²¹⁰.

Por lo tanto, la inhibición del C5 podría ser un tratamiento potencial en enfermedades mediadas por coronavirus.

Al inicio de la pandemia se comunicaron 4 casos de pacientes ingresados en UCI por neumonía severa o SDRA tratados con eculizumab y recuperación completa después del tratamiento con una reducción significativa de los marcadores inflamatorios sin efectos adversos graves²¹¹.

Otro estudio ²¹² realizado en una UCI entre marzo y mayo de 2020 incluyó 80 pacientes graves por neumonía COVID-19 divididos en dos grupos de tratamiento: 45 pacientes recibieron terapia estándar y 35 tratamiento estándar más eculizumab. A los 15 días la supervivencia de aquellos pacientes que recibieron eculizumab fue del 82,9% frente al 62,2% de los que sólo recibieron terapia estándar. En el día 28, el 80,0% de los pacientes tratados con eculizumab estaban vivos frente al 51,1% de los que no lo recibieron. Las proporciones reales de mortalidad en el día 28 fueron 7/35 (20,0%) con eculizumab y 23/45 (51,1%) sin eculizumab ($p= 0,005$).

Con respecto a la oxigenación, la proporción de pacientes tratados con y sin eculizumab que mostraron una mejoría medida por un cambio en la PaO₂ / FiO₂ de ≤ 100 a > 100 mmHg fue del 66% y 25% ($p = 0,0003$) en el día 15. Los pacientes tratados con eculizumab experimentaron una mayor rapidez en la eliminación del lactato, en el aumento de las plaquetas y en la mejoría del tiempo de protrombina, niveles de nitrógeno ureico en sangre, los niveles de bilirrubina total y de bilirrubina directa.

Un estudio publicado ha sugerido que la combinación de eculizumab con ruxolitinib, un inhibidor de Janus Kinasas, podría ser una alternativa para el tratamiento del COVID-19 grave y el SDRA. Esta combinación interferiría en varios pasos la cascada inflamatoria causada por la infección viral y las respuestas inmunitarias que conducen a una activación incontrolada del complemento, la cinina y la cascada de coagulación ²¹³.

Existen en la actualidad 4 ensayos clínicos en marcha cuyos resultados podrán determinar el papel real de la administración de eculizumab en estos pacientes.

1.4.6.3.2.- AMY101

El AMY101 es un inhibidor selectivo de la fracción C3 del complemento.

Estudios en modelos animales de infección por SARS-CoV-1 demostraron el papel clave de la activación de C3 en la patogenia del SDRA asociado al SARS-CoV-1 ²⁰⁹. Dado que la activación de C3 es el punto de convergencia de todas las vías del complemento, algunos autores han planteado la hipótesis de que focalizar el tratamiento sobre la inhibición de

C3 puede proporcionar una cobertura terapéutica más amplia y completa en el SDRA asociado a COVID-19 ²¹⁴.

En la literatura existen muy pocos datos de pacientes tratados con AMY-101. Un estudio comparó los datos clínicos y analíticos en dos pequeñas cohortes de pacientes con SDRA asociado con SARS-CoV-2 tratados con AMY-101 (3 pacientes) o con eculizumab (10 pacientes). Los pacientes recibieron AMY-101 dentro de un programa de uso compasivo y eculizumab dentro de un ensayo clínico prospectivo de fase I / II de un solo brazo. La insuficiencia respiratoria y el SDRA asociado con el SARS-CoV-2 se atenuaron de manera similar en ambas cohortes con un descenso parecido en los reactantes de fase aguda e IL-6, aunque tanto la LDH como los neutrófilos descendieron más rápido en el grupo de tratamiento con AMY-101. La inhibición de C3 demostró la reducción de los NET (trampas extracelulares de neutrófilos) en todos los pacientes durante los primeros 7 días de tratamiento, siendo el efecto del eculizumab mucho más débil sobre la NETosis ²¹⁴, lo que apoyaría la hipótesis del impacto más amplio de la inhibición de C3 sobre las vías trombogénicas.

Existen también casos anecdóticos de pacientes con SDRA grave tratados con AMY101 en los que se mostró con un tratamiento seguro y eficaz ²¹⁵.

Actualmente existe un ensayo clínico fase II en marcha en el que se han reclutado 144 pacientes con neumonía grave COVID-19 aleatorizados a recibir tratamiento con AMY101 o placebo junto a terapia estándar. El objetivo primario es la supervivencia a los 21 días de seguimiento y sin evidencia de SDRA ni requerir oxígeno suplementario. En la actualidad se encuentra en fase de análisis de datos.

1.4.6.4. Otros anticuerpos monoclonales

1.4.6.4.1. Emapalumab

Emapalumab es un anticuerpo monoclonal humano contra el interferón gamma que actúa bloqueando su unión a los receptores de la superficie celular y la activación de señales inflamatorias, por lo que se usa en el tratamiento de la linfocitosis hemofagocítica ²¹⁶. Actualmente hay un ensayo clínico en marcha fase II-III para evaluar su eficacia en combinación con anakinra en pacientes con neumonía grave COVID-19.

1.4.6.4.2. Meplazumab

Meplazumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD147, dado que se ha postulado que el virus SARS-CoV-2 utiliza las células que expresan CD147 (basigin) como puerta de unión y entrada con su proteína S. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico que investiga su uso en la COVID-19, bajo la hipótesis de que esta proteína crucial para la invasión de *Plasmodium falciparum*, pueda posiblemente jugar un papel en la interacción entre la proteína S del SARS-CoV-2 y las células epiteliales pulmonares. En el estudio, 17 pacientes recibieron 10 mg de meplazumab por vía intravenosa los días 1, 2 y 5, mientras que 11 pacientes sirvieron como grupo de control. Los pacientes tratados con meplazumab fueron dados de alta significativamente más rápido y la gravedad de la enfermedad disminuyó. También se redujo el tiempo hasta la negativización de la carga viral sin observarse efectos secundarios durante el estudio ²¹⁷. Estos resultados iniciales son prometedores, pero se necesitan estudios con un mayor tamaño muestral para discernir el posible papel de este fármaco en el tratamiento de la COVID-19. Aunque existen en la actualidad dos ensayos en marcha, recientemente se ha comunicado que CD147 (basigin) no parece ser un receptor de unión para la proteína S del SARS-CoV-2 ²¹⁸.

1.4.6.4.3. Itolizumab

El Itolizumab es anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-CD6 desarrollado para el tratamiento de la psoriasis. Este fármaco ha demostrado ser capaz de reducir citoquinas proinflamatorias como IFN- γ , TNF- α e IL-6, por lo que ha propuesto como tratamiento para la infección por SARS-CoV-2 ²¹⁹. Se han publicado estudios prospectivos con un posible beneficio en estos pacientes que han conducido a que en Cuba e India esté aprobado como tratamiento de emergencia para pacientes con COVID-19.

Además de pequeñas series de casos que sugieren un beneficio de este tratamiento, hay un estudio con 70 pacientes y un ensayo clínico con 19 pacientes geriátricos recientemente publicado.

El primer estudio realizado en Cuba con 70 pacientes tratados con Itolizumab comunicó que la administración temprana de este biológico podría interrumpir la cascada hiperinflamatoria y prevenir la morbilidad y mortalidad de COVID-19.

Un ensayo clínico recientemente publicado en población geriátrica en el que se incluyeron 19 pacientes tratados con Itolizumab con una edad media de 79 años concluyó que el uso de este anticuerpo monoclonal puede ser una alternativa terapéutica eficaz y segura para los pacientes con COVID-19 de edad avanzada ^{220,221}.

No obstante, una mayor evidencia científica sobre la eficacia del Itolizumab en el tratamiento de la COVID-19 será aportada por dos ensayos clínicos actualmente en marcha.

1.4.6.5. Inhibidores del factor de crecimiento de granulocitos (GM-CSF)

El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) es una citocina con un papel fundamental en la modulación de la inflamación innata y es un mediador potencial de la tormenta de citoquinas ²²². La unión del ligando al receptor de GM-CSF- α (GM-CSFR α) activa múltiples vías proinflamatorias y, en macrófagos y neutrófilos,

aumenta la secreción de citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-6, IL-23 e IL-12²²³, así como la estimulación de múltiples vías de señalización descendentes, incluida la quinasa Janus 2 (JAK2), transductor de señal y activador de la transcripción 5 (STAT5), la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la vía de la fosfoinositido 3 quinasa (PI3K), las cuales influyen en la activación y diferenciación de las células mieloides.

En condiciones fisiológicas, la concentración de GM-CSF circulante es baja aumentando en entornos inflamatorios. Varios tipos de células pueden servir como fuente de GM-CSF, incluidos fibroblastos, células endoteliales, macrófagos, células dendríticas, células T, neutrófilos, eosinófilos y células tumorales funcionando como un amplificador inflamatorio. Además, el GM-CSF regula la homeostasis del surfactante pulmonar y la defensa innata del huésped mediada por macrófagos alveolares.

Tras la infección por SARS-CoV-2, los linfocitos T CD4 se activan rápidamente para convertirse en células Th 1 y generar factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

Por este motivo se han postulado estos fármacos como potencial tratamiento de pacientes con hiperinflamación asociada a COVID-19.

1.4.6.5.1.- Mavrilumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG4 que se une a GM-CSFR α y altera su señalización por lo que está siendo estudiado para su empleo en artritis reumatoide y arteritis de células gigantes.

Los datos clínicos de los que disponemos hasta la fecha de este tratamiento en pacientes COVID-19 son los procedentes de un estudio de casos y controles con 39 pacientes llevado a cabo por De Luca et al en pacientes con neumonía COVID-19 e hiperinflamación. Incluyó a 26 pacientes que recibían terapia estándar y 13 con terapia estándar y mavrilumab. El tratamiento con mavrilumab se asoció con mejores

resultados clínicos en términos de supervivencia y mejoría respiratoria en pacientes no ventilados mecánicamente durante un seguimiento de 28 días ²²⁴.

1.4.6.5.2.- Gimsilumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano frente al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos 2 (GM-CSF 2) que se está evaluando en el tratamiento de múltiples enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y en el cáncer.

No hay evidencia publicada sobre su uso en pacientes COVID 19, pero su eficacia frente a placebo se está analizando en un ensayo clínico fase 2 ²²⁵.

1.4.6.5.3.- Lenzilumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa, que al igual que el gimsilumab va dirigido contra el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos 2.

Los datos clínicos de los que disponemos hasta la fecha provienen de una serie de casos publicada por Temesgen et al en la que 12 pacientes con neumonía COVID-19 e hiperinflamación tratados con lenzilumab más terapia estándar fueron comparados con 27 que sólo recibieron tratamiento estándar ²²⁶. En 11 de los 12 (91,7%) pacientes tratados con lenzilumab observaron mejoría clínica -de al menos 2 puntos en la escala de criterios ordinales de 8 puntos- en comparación con 22 de 27 (81,5%) de los que no recibieron lenzilumab. El tiempo hasta la mejoría clínica fue significativamente más corto para el grupo tratado con lenzilumab, con una mediana de 5 días frente a 11 días ($p = 0,006$). Además, la proporción de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (saturación de oxígeno / fracción de oxígeno inspirado <315 mm Hg) se redujo significativamente en comparación con los no tratados ($p < 0,001$). Se observó una

mejoría significativa en los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva e interleucina 6) y en el recuento absoluto de linfocitos en los pacientes que recibieron lenzilumab.

Para corroborar estos datos preliminares, existen en la actualidad tres ensayos clínicos en marcha aleatorizados y comparados con placebo.

1.4.6.5.4. Sargramostim

Es un análogo del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos sintético aprobado para la recuperación medular en pacientes postransplantados.

La eficacia de este fármaco para el tratamiento de pacientes con COVID-19 con insuficiencia respiratoria se está evaluando en la actualidad mediante cinco ensayos clínicos, administrándose tanto de forma nebulizada como intravenosa para pacientes con intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

1.4.7. Inhibidores de las JANUS Kinasas

Los inhibidores de las JANUS Kinasas, denominados genéricamente Jakinibs, se han propuesto como posible alternativa al tratamiento para la COVID-19 dado que impiden la fosforilación de proteínas claves involucradas en la transducción de señales que conduce a la activación inmune e inflamación, lo que podría potencialmente reducir el daño tisular asociado a la fase hiperinflamatoria de esta infección. Algunos de estos fármacos, en particular baricitinib tiene una teórica actividad antiviral directa a través de la interferencia con la endocitosis viral por lo que potencialmente podría prevenir la entrada viral e infección de células susceptibles ²²⁷.

1.4.7.1. Baricitinib

Es un inhibidor selectivo y potente reversible de las Janus Kinasas 1 y 2 por lo que bloquea la señalización JAK-STAT inducida por citocinas. Regula la inmunidad innata bloqueando la señal de IFN de tipo I al actuar sobre las células dendríticas plasmocitoides, que son la principal fuente de IFN de tipo I, así como regula a la baja la expresión de CD80 / CD86. Por lo anterior es eficaz contra las consecuencias de los niveles elevados de citocinas ²²⁸ con un teórico potencial para inhibir la endocitosis mediada por clatrina y por tanto la infección viral de las células. Baricitinib ejerce este efecto in vitro al inhibir un regulador pivotal de la endocitosis mediada por clatrina, más concretamente por su alta afinidad por AKK1 una kinasa de la familia NAK ²²⁹. Esto hace que Baricitinib sea contemplado como una opción válida en las primeras etapas de la infección para reducir la entrada del virus en las células y la etapa hiperinflamatoria.

Desde el inicio de la pandemia se han publicado pequeñas series de casos en las que se demuestra beneficio con el uso de baricitinib en pacientes con neumonía grave COVID - 19 con escasos efectos secundarios ²³⁰. Posteriormente, otros estudios con un mayor número de pacientes han continuado postulando los posibles beneficios de esta terapia. Un estudio retrospectivo realizado por Cantini et al ²³¹ incluyó a 113 pacientes con tratamiento estándar más baricitinib comparados con 78 pacientes que habían recibido únicamente tratamiento estándar consensuado en ese momento. Se observó que la tasa de letalidad a las 2 semanas fue significativamente menor en el grupo de baricitinib en comparación con los controles. Un solo paciente del grupo de baricitinib ingresó en UCI frente a 14 del grupo control. La tasa de alta médica fue significativamente mayor en el grupo de baricitinib en la semana 1 y en la semana 2. Excepto la ageusia / anosmia, todas las manifestaciones clínicas, datos de laboratorio y respiratorios mejoraron significativamente en la semana 1.

Un ensayo longitudinal observacional publicado en Diciembre 2020 ²³² en el que se analizaron 20 pacientes que fueron tratados con 4 mg de baricitinib dos veces al día durante 2 días, seguidos de 4 mg al día durante 7 días puso de manifiesto una marcada reducción en los niveles séricos de IL-6, IL-1 β y TNF- α , una rápida recuperación de las

células T y B circulantes y una mayor producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, lo que se asoció clínicamente con una reducción en la necesidad de oxigenoterapia y un aumento progresivo en la relación PaO₂/FiO₂.

A pesar de lo anterior, el uso de baricitinib puede reactivar cepas latentes de virus como varicela zoster, hepatitis B, VEB o herpes simple entre otros ²³³ por lo que probablemente es prudente esperar a disponer de mayor evidencia científica con respecto a su seguridad global y en mayores de 75 años para su administración en pacientes con la CoViD19. Además, se ha observado un aumento de las cifras de CPK en los pacientes tratados con baricitinib que podría agravar la elevación de CK presente en algunos pacientes con COVID-19 grave.

1.4.7.2. Ruxolitinib

Es otro Jakinib selectivo para JAK1 y JAK2 que actualmente está aprobado para la mielofibrosis, policitemia vera y enfermedad de injerto contra huésped aguda. Al igual que el baricitinib dispondría de propiedades antivirales al inhibir la kinasa AAK1, lo que podría prevenir la entrada viral y la infección de células epiteliales pulmonares ²³⁴. Tanto con ruxolitinib como con tofacitinib se ha observado in vitro inhibición del VIH-1 ²³⁵. Los efectos farmacológicos del ruxolitinib in vitro abarcan reducción de la expresión de TNF alfa e IL-6 en macrófagos ²³⁶ e inhibición de muchos tipos de células, como las Natural Killer, células dendríticas y linfocitos T. Por todo ello podría utilizarse como inhibidor de la hiperinflamación en las fases avanzadas de la COVID-19.

Un estudio recientemente publicado en el que se analizan 175 pacientes con neoplasias mieloproliferativas tratadas con ruxolitinib e infección por SARS-CoV-2 pone de manifiesto una alta tasa de mortalidad (cercana al 40%) en el grupo de pacientes a los que se les retiró este fármaco de forma abrupta. Esta alta tasa de mortalidad podría estar influenciada por una mayor hiperinflamación por citoquinas inflamatorias previamente inhibidas por este fármaco ²³⁷.

Otro estudio analiza a 31 pacientes con la COVID-19 severa e hiperinflamación que reciben tratamiento con ruxolitinib demostrando una mejoría tanto en los síntomas (escala de disnea) en el día 7 (80,6% de los pacientes) como un descenso progresivo de la PCR desde el inicio hasta el día 15 con un aumento significativo de la relación PO₂ / FiO₂ ²³⁸.

Aunque existen varias publicaciones más en las que postulan el uso del ruxolitinib como tratamiento de la fase hiperinflamatoria de la COVID-19, solo o en combinación con otras terapias como glucocorticoides o anakinra, no existen en la actualidad datos de ensayos clínicos aleatorizados que nos permitan incluirlo como primera línea de tratamiento.

1.4.7.3. Tofacitinib

Es un inhibidor de JANUS Kinasas selectivo para la JAK 1 y 3 aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. El tofacitinib bloquea la señalización de receptores con cadena gamma de citocinas como IL-2 o IL-4 y proteínas gp 130 como IL-6, IL-11 o interferones.

Actualmente sólo hay descritos casos aislados de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento previo con tofacitinib y que tuvieron buena evolución tras infección por SARS COV-2 sin poder precisar el papel real de este fármaco ²³⁹, por lo que a la espera de los resultados de los 5 ensayos clínicos que hay en marcha, no debería ser una alternativa de tratamiento para pacientes con COVID-19.

1.4.8. Inhibidores de la Tirosin Kinasa

Los inhibidores de la tirosin kinasa son fármacos autorizados para el tratamiento de las neoplasias malignas de células B. La tirosin kinasa es una molécula que interviene en la señalización tanto del receptor de antígenos de células B como del receptor de citocinas de los macrófagos, células involucradas en la hiperinflamación en los pacientes con COVID-19. Se ha demostrado también esencial para la activación del inflammasoma NLPR3 que conduce a la activación y secreción de la IL-1 β ²⁴⁰.

1.4.8.1. Imatinib

Es un inhibidor de la tirosin kinasa BCR-ABL autorizada para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

En ensayos de cultivo celular ha demostrado ser capaz de inhibir la infección por SARS-CoV-1 y MERS-CoV ²⁴¹. Estos estudios sugerían que el SARS-CoV-1 precisa de la quinasa ABL2 para infectar a las células huésped por lo que su inhibición con imatinib bloquearía la entrada del coronavirus mediante la prevención de la fusión viral con la membrana celular. Dado que el genoma del SARS-CoV-2 comparte una homología del 80% con el SARS-CoV-1 y ambos virus utilizan la proteína ECA2 de las células del huésped como receptores, es plausible que imatinib también pudiera inhibir la actividad del SARS-CoV-2. En base a los datos anteriores se han diseñado ensayos clínicos para testar su eficacia como antiviral frente a SARS-CoV-2, aunque en un ensayo de replicación viral estándar no ha demostrado eficacia anti-SARS-CoV-2 ²⁴².

La evidencia clínica de su administración en pacientes con COVID-19 es escasa y se basa en pequeñas series de casos lo que no nos permite extrapolar los resultados a la población general.

Actualmente hay tres ensayos clínicos en marcha, uno de los cuales compara la evolución clínica, mortalidad global y cambios analíticos a los días 14 y 28 en pacientes

con infección por SARS-CoV-2 e hiperinflamación tratados con terapia estándar más imatinib frente terapia estándar únicamente. Los resultados de estos ensayos clínicos podrán aclarar el papel de este fármaco en el tratamiento de la COVID 19 moderada-grave ²⁴³.

1.4.8.2. Acalabrutinib

Es un inhibidor de la tirosin kinasa de segunda generación que está aprobado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos pequeños o linfoma de células del manto, con mejor perfil de toxicidad que los de primera generación al tener menos actividad sobre otras quinasas.

Se ha propuesto su utilización en pacientes con COVID-19 al ser capaz de modular la señalización que promueve la inflamación.

La única evidencia sobre su uso en pacientes con COVID 19 proviene de una serie retrospectiva de 19 pacientes que presentaron mejoría clínica y en parámetros inflamatorios a las dos semanas de tratamiento ²⁴⁴. Dado el pequeño tamaño muestral y la falta de un grupo control, hay que interpretar estos datos con cautela y esperar a las conclusiones de ensayos clínicos aleatorizados para establecer el verdadero papel de este fármaco en el tratamiento de la COVID-19.

1.4.8.3. Ibrutinib

Es un inhibidor de la tirosin kinasa de primera generación aprobado para el tratamiento de diversas neoplasias malignas de células B y la prevención de la enfermedad crónica de injerto contra huésped en receptores de trasplante de células madre.

En base a resultados de pequeñas series de casos, se ha teorizado que ibrutinib podría modular la inflamación y proteger contra la lesión pulmonar en pacientes con COVID-19.

Los datos sobre ibrutinib se limitan a una serie retrospectiva de 6 pacientes con COVID-19 que recibieron este tratamiento por una afección distinta ²⁴⁵ a la infección por SARS-CoV-2. Los datos del posible beneficio clínico están limitados por el pequeño tamaño de la muestra y la falta de un grupo de control, por lo que debemos esperar al resultado de los tres ensayos clínicos que hay en marcha en la actualidad.

1.4.8.4. Zanubrutinib

Es un inhibidor de la tirosin kinasa de segunda generación aprobado para el tratamiento del linfoma de las células del manto y que ha demostrado tener menor toxicidad que los de primera generación debido a una mayor selectividad sobre quinasas. Se ha propuesto la utilidad de este fármaco en pacientes con COVID-19 por las mismas razones que para el ibrutinib y acalabrutinib. Sin embargo, no hemos encontrado en nuestra búsqueda bibliográfica ninguna evidencia al respecto de su uso en pacientes con COVID-19.

1.4.9. Otros

1.4.9.1. Inhibidor de TMPRSS2 (mesilato de camostat)

El mesilato de camostat es un inhibidor de la proteasa TMPRSS2 aprobado en Japón para el tratamiento de la pancreatitis.

La TMPRSS2 es una serin proteasa ubicada en la superficie de las células epiteliales de tejidos específicos, incluido el tracto respiratorio. Esta proteasa escinde la proteína S del SARS-CoV-2, un paso vital en la entrada viral del SARS-CoV-2 ²⁴⁶. Esta proteasa celular puede ser bloqueada por el mesilato de camostat por lo que se ha considerado como un agente terapéutico potencial para la infección por SARS-CoV-2 ²⁴⁷.

Los estudios in vitro han demostrado un potente efecto inhibitor de este fármaco sobre la entrada del SARS-CoV2 en las células ²⁴⁸.

Los datos clínicos que existen en la actualidad sobre su uso son los descritos por Hoffmann et al en una pequeña serie de 11 casos de pacientes ingresados en UCI por neumonía COVID-19; seis pacientes recibieron mesilato de camostat y cinco hidroxicloroquinas (todos junto con terapia estándar). Los autores concluyen que la gravedad de la enfermedad, así como los marcadores inflamatorios disminuyen de forma significativa tras 8 días de seguimiento en el grupo de tratamiento con mesilato de camostat ²⁴⁹.

Actualmente, están en curso siete ensayos clínicos que evalúan su eficacia clínica.

1.4.9.2.-ARDS-003

Es un cannabinoide sintético que actúa sobre el receptor CB2 que juega un papel fundamental en la regulación del sistema inmune. Ha sido aprobado por la FDA para iniciar un ensayo clínico de fase I para el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 en base a resultados de los estudios preclínicos en los que parece indicar que podría tener la ventaja de inhibir varias vías inflamatorias y de modo precoz la liberación de citoquinas.

1.4.9.3. LCB1

Es una mini proteína que ha sido diseñada por ordenador con la finalidad de unirse fuertemente a la proteína S del SARS-CoV-2 e impedir de este modo la infección celular. In vitro ha mostrado ser capaz de proteger a las células Vero E6 de ser infectadas por el SARS-CoV-2 por lo que actualmente se está evaluando en roedores ²⁵⁰.

1.5. ANTICUERPOS MONOCLONALES NEUTRALIZANTES y SARS-CoV-2

Otro enfoque prometedor para el tratamiento de esta infección es el uso de anticuerpos monoclonales (mAb) neutralizantes del SARS-CoV-2 como agentes terapéuticos o profilácticos. La diana principal de tales anticuerpos es la proteína S viral que es la responsable de la unión del virus al receptor ACE2 en la célula huésped. Esta proteína se compone de dos subunidades. La subunidad S1 en la región N-terminal es responsable de la unión del virus y contiene el dominio de unión al receptor (RBD), que se une directamente al receptor ACE2 en la célula huésped mientras que la subunidad S2 media la fusión virus-membrana celular después de que el RBD ha activado ACE2. En la actualidad se han descubierto anticuerpos neutralizantes que se dirigen frente a múltiples epítomos de la proteína S ^{251,252}.

Los estudios preclínicos de tratamientos con anticuerpos neutralizantes para la infección por SARS-CoV-2 en varios modelos animales han mostrado resultados prometedores, con marcadas reducciones en las cargas virales en las vías respiratorias superiores e inferiores ²⁵³. Aun así, persiste la incertidumbre sobre si las mutaciones de escape que se pueden producir en la proteína S bajo presión de tratamiento podrían producir resistencia a estos anticuerpos, por lo que la combinación de un coctel de varios de ellos parece ser la mejor opción de tratamiento.

El bamlanivimab (también conocido como LY3819253 o LY-CoV555) y etesevimab (LY3832479 o LY-CoV016) son potentes anticuerpos monoclonales neutralizantes que se obtuvieron de 2 pacientes recuperados de COVID-19 en Norteamérica y China, respectivamente.

Los resultados preliminares del ensayo BLAZE-1, un ensayo de fase 2 en curso para evaluar la eficacia y seguridad de LY-CoV555 en pacientes con diagnóstico leve reciente o Covid-19 moderado en el ámbito ambulatorio que reciben esta terapia muestran una reducción significativa de la carga viral al día 11, reduciéndose además las hospitalizaciones en pacientes tratados frente a placebo en el día 29 (1,6% frente a 6.3% en grupo placebo), siendo este efecto más acusado en pacientes de alto riesgo (mayores

de 65 años y con obesidad; 4,2% en el grupo LY-CoV555 frente al 14,6% en el grupo placebo) ²⁵⁴.

Experimentos preclínicos han demostrado que etesevimab se une a un epítipo diferente del bamlanivimab y neutraliza variantes resistentes con mutaciones en el epítipo unido por bamlanivimab por lo que se postula que la combinación de estos 2 anticuerpos monoclonales neutralizantes en el uso clínico podría mejorar la reducción de la carga viral y disminuir las variantes resistentes emergentes del tratamiento ²⁵⁵.

Un ensayo clínico aleatorizado en el que se compara el uso de Bamlanivimad en pacientes no hospitalizados con enfermedad leve a moderada por COVID-19 demostró que el tratamiento con bamlanivimab y etesevimab, en comparación con placebo, se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la carga viral del SARS-CoV-2 el día 11 no observándose diferencias significativas en la reducción de la carga viral con bamlanivimab en monoterapia ²⁵⁶.

Por tanto, y para evitar la pérdida de eficacia de los Ac monoclonales debida a la posible selección de resistencias por mutaciones en la proteína S, lo ideal sería la administración de una combinación de ellos, en particular, los cócteles de anticuerpos que se puedan unir a regiones distintas y no superpuestas de la diana viral lo que requeriría para producir resistencias al tratamiento, la aparición poco probable de mutaciones simultáneas en dos sitios genéticos distintos para el escape viral.

1.6. INMUNOGLOBULINAS Y SARS-CoV-2

1.6.1. Uso de gammaglobulinas en enfermedades autoinmunes

Los anticuerpos IgG son importantes para protegernos de las infecciones microbianas, pero también son factores patogénicos en varias enfermedades autoinmunes que se benefician de la terapia con inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Por lo tanto, la misma clase de moléculas que promueven la patología en una enfermedad también pueden usarse como un tratamiento antiinflamatorio para la misma y esto se ha denominado la paradoja de la IgG intravenosa ²⁵⁷.

La inmunoglobulina intravenosa es una preparación combinada de inmunoglobulinas humanas normales obtenidas de donantes sanos. Además de los monómeros de IgG (> 96%), se puede encontrar un pequeño porcentaje de dímeros de IgG, IgM e IgA. Además de los anticuerpos contra patógenos, contiene una amplia gama de autoanticuerpos naturales con capacidad para regular importantes funciones inmunitarias.

Se utiliza a dosis bajas como terapia de sustitución en inmunodeficiencias primarias y secundarias y a dosis altas como inmunoterapia de un gran número de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

Las indicaciones de enfermedades autoinmunes para la terapia con IGIV incluyen la púrpura trombocitopénica inmune, enfermedad de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain Barré y neuropatía motora multifocal. Sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados han demostrado su eficacia en otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias como la dermatomiositis, vasculitis sistémica asociada a ANCA, anemia hemolítica autoinmune, miastenia gravis y enfermedad de injerto contra huésped.

Esta terapia se considera segura, aunque se pueden observar reacciones adversas leves en aproximadamente uno de cada cuatro de los pacientes tratados, principalmente debido a los altos niveles de IgG alcanzados después del tratamiento ²⁵⁸.

A pesar del amplio uso de IGIV para inmunodeficiencias, así como para diversos trastornos autoinmunitarios e inflamatorios los mecanismos exactos de su inmunomodulación siguen sin aclararse por completo y son algo controvertidos. Estos son complejos y actúan sobre distintas vías tanto en la inmunidad innata como adaptativa, siendo posible que un solo mecanismo no explique su beneficio terapéutico en las enfermedades autoinmunes ²⁵⁹.

Ejercen una actividad antiinflamatoria e inmunosupresora a través de las interacciones entre el dominio Fc de la IgG y sus receptores; además, inhiben la activación de monocitos y macrófagos e inducen citocinas antiinflamatorias como el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA), TGF- β e IL-10 ; a nivel de las células dendríticas inhiben la expresión de moléculas HLA y CD80 / CD86 así como la producción de IL-2; ^{260,261} producen también una regulación a la baja de las moléculas de adhesión, quimiocinas y expresión del receptor de quimiocinas así como neutralización de los superantígenos.

Además, en las IgIV se encuentran muchos anticuerpos contra los autoantígenos y se cree que tienen un papel importante en sus efectos inmunomoduladores. Algunos de estos autoantígenos incluyen los dominios variables de otros anticuerpos y son reconocidos por anticuerpos antiidiotípicos, que pueden unirse y neutralizar autoanticuerpos patógenos. Un mecanismo de protección adicional proporcionado por los anticuerpos antiidiotípicos está mediado por su unión por F(ab')₂ a la superficie IgG o IgM de las células B, transmitiendo señales negativas y dando como resultado la modulación a la baja de la producción de autoanticuerpos patógenos y la eliminación de clones potencialmente autorreactivos; además, por diversos y complejos mecanismos las IGIV tienen una importante interacción con las células B, las cuales juegan probablemente el papel más importante en la respuesta inmune humoral.

Por todo ello este es un tratamiento ampliamente utilizado en diversas enfermedades autoinmunes como la dermatomiositis, polimiositis, lupus eritematoso sistémico o las vasculitis sistémicas entre otras.

1.6.2. Uso de gammaglobulinas en infecciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas puede ser útil en diferentes tipos de infecciones virales, tanto en pacientes críticamente enfermos como en el tratamiento empírico temprano o para la prevención en pacientes inmunodeprimidos.

Los efectos antivirales de las inmunoglobulinas incluyen su actividad para prevenir la penetración celular y activar las células del sistema inmunológico innato y las vías del complemento.

El origen humano de la IVIG conlleva como problemas fundamentales los riesgos derivados de la transfusión de hemoderivados, dificultad en ocasiones del suministro y su costo elevado.

La administración de IVIG encuentra indicación fundamentalmente en infecciones de pacientes con un sistema inmunológico deteriorado o como tratamiento sustitutivo en pacientes con hipogammaglobulinemia para prevenir o tratar infecciones oportunistas virales y bacterianas comunes ²⁶².

Las IGIV suelen presentar actividades significativas frente a diferentes virus, como el citomegalovirus, el virus de la varicela-zoster, el virus del herpes simple, el virus de la hepatitis A, el virus respiratorio sincitial, el virus de Epstein-Barr, sarampión, paperas, rubéola, parvovirus B19 y poliomavirus entre otros, pudiendo también ser eficaz en el tratamiento de infecciones graves por CMV, parvovirus B19 y poliomavirus resistentes a los medicamentos en pacientes postrasplante ²⁶³. Varios informes de casos han descrito el uso exitoso de IgIV en el tratamiento de la anemia causada por la infección crónica por parvovirus B19.

Las preparaciones hiperinmunes son aquellas inmunoglobulinas obtenidas de donantes con títulos altos de anticuerpos deseados. Se continúan utilizando en la actualidad para el tratamiento de enfermedades infecciosas como el CMV, botulismo, rabia o tétanos, pudiendo en el caso de diversas infecciones virales prevenir además las complicaciones relacionadas con la infección cuando se administran junto con los antivirales adecuados

como podría ser el caso del síndrome de Guillain Barré que se ha relacionado con la infección por VEB o CMV ²⁶⁴.

1.6.3. Inmunoglobulinas en SARS-CoV-2

1.6.3.1. Inmunoglobulinas específicas frente al SARS-CoV-2

Aunque hay ensayos clínicos en marcha, actualmente, no hay datos clínicos sobre el uso de inmunoglobulinas SARS-CoV-2 específicas.

Tampoco hay datos de su uso en las pandemias previas por SARS-CoV-1 y MERS-CoV. Sin embargo, el uso de inmunoglobulinas específicas para otras infecciones virales como por ejemplo la inmunoglobulina de citomegalovirus para la prevención de la infección por CMV postrasplante e inmunoglobulina de varicela zóster para profilaxis postexposición de la varicela en individuos de alto riesgo han demostrado ser seguras y eficaces.

1.6.3.2. Inmunoglobulinas no específicas frente al SARS-CoV-2

Actualmente las diferentes guías de tratamiento frente al COVID-19 no recomiendan el uso de inmunoglobulinas intravenosas salvo en el escenario de un ensayo clínico controlado.

Durante la epidemia por SARS-CoV-1, diversos estudios observacionales y series de casos describieron el uso de inmunoglobulinas intravenosas en combinación con fármacos antivirales para su tratamiento con diferentes conclusiones. En una revisión clínica de diferentes tratamientos para SARS-CoV-1, el uso de IGIVs combinadas con interferón resultó ser ineficaz ²⁶⁵.

A pesar de ello, desde el comienzo de la infección por SARS-CoV-2 se han utilizado IGIVs en pacientes afectados por neumonía COVID-19; algunos autores, sobre la base de la experiencia neumonía por SARS-CoV-1 han propuesto el uso de IGIVs a dosis de 0,3–0,5 g/kg/día durante 5 días , debiendo iniciarse lo más precozmente posible en pacientes con leucopenia y linfopenia ($< 1000/\mu\text{L}$), elevación del dímero D 4 veces por encima del límite superior de la normalidad y niveles elevados de IL-6.

Un estudio de cohortes retrospectivo y no aleatorizado realizado en 8 hospitales en China entre diciembre de 2019 y marzo de 2020 no mostró diferencia en la mortalidad a 28 o 60 días entre 174 pacientes que recibieron IgIV y 151 pacientes que no la recibieron. Más pacientes en el grupo de IGIV tenían enfermedad grave (41% frente a 28%). La estancia hospitalaria fue más larga en el grupo de IgIV (24 días) que en el grupo sin IgIV (16 días), la duración de la enfermedad también fue mayor (31 días en el grupo de IgIV frente a 23 días en el grupo sin IgIV). Un análisis de subgrupos limitado a los pacientes críticamente enfermos sugirió un beneficio de mortalidad en el día 28, que dejó de ser significativo a los 60 días ²⁶⁶.

Los resultados de este estudio son difíciles de interpretar debido a importantes limitaciones en el diseño del mismo, entre otras cosas los pacientes no fueron aleatorizados para recibir tratamiento con IGIVs o no y el grupo de IGIVs eran mayores y más propensos a tener enfermedad coronaria que los del grupo sin inmunoglobulinas; además en el grupo de tratamiento había una mayor proporción de pacientes con enfermedad grave por COVID-19.

Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron 30 pacientes con COVID-19 grave tratados con inmunoglobulinas intravenosas junto a terapia estándar frente a 29 a los que se le administró placebo y tratamiento estándar demostró que la tasa de mortalidad hospitalaria fue significativamente menor en el grupo de IgIV en comparación con el grupo de control. El análisis de regresión multivariante demostró que la administración de IgIV sí tuvo un impacto significativo en la tasa de mortalidad ²⁶⁷.

Sin embargo, en otro ensayo clínico controlado aleatorizado más reciente ²⁶⁸ en el que se incluyeron 84 pacientes: 52 en el grupo de IgIV y 32 en el grupo de control no hubo

diferencias significativas entre los dos grupos en términos de tasa de mortalidad ni necesidad de ventilación mecánica, además, la duración de la estancia hospitalaria fue significativamente menor para el grupo de control.

Por todo ello, son necesarios los resultados de los múltiples ensayos clínicos y metaanálisis en marcha y para aclarar el papel real de la administración de inmunoglobulinas intravenosas en el tratamiento de pacientes graves COVID-19.

1.6.3.3. Plasma hiperinmune en SARS-CoV-2

Otra posible opción de tratamiento podría ser el uso de nuevos sueros de coronavirus preparados a partir de la sangre de pacientes en convalecencia dado que tiene una sólida precedencia histórica y una sólida plausibilidad biológica.

La inmunización pasiva está bien establecida para la profilaxis de infecciones virales, describiéndose la terapia con anticuerpos pasivos por primera vez en la década de 1890.

La terapia con plasma de convalecencia se ha utilizado para tratar a pacientes con virus Machupo, virus Junín, fiebre de Lassa y virus Ébola entre otros; además, el uso de plasma combinado o inmunoglobulina de pacientes que se recuperaron de encefalitis del Nilo Occidental demostró efectos protectores en ratones infectados y beneficios clínicos en pacientes.

El plasma de convalecientes induce la inmunomodulación mediante la reducción de la inflamación, las lesiones asociadas a la inflamación y la carga viral ya que contiene anticuerpos neutralizantes que evitan la acción directa del virus sobre el organismo, así como anticuerpos no neutralizantes que median principalmente la entrada del virus en los macrófagos y que pueden evitar el síndrome de liberación de citoquinas responsable del deterioro clínico de los pacientes. La inmunidad conferida por el plasma es a corto plazo y su eficacia es mayor si se administra con fines preventivos o en una etapa temprana.

Se han autorizado productos de anticuerpos policlonales que se dirigen al citomegalovirus, el virus de la hepatitis B y el virus de la varicela-zóster entre otros. Se utilizó plasma convaleciente durante la epidemia de gripe de 1918 y se redujo cerca de un 20% la mortalidad entre los receptores de plasma²⁶⁹. Sin embargo, queda por determinar el título apropiado de anticuerpo en suero de la fase de convalecencia que se requiere para la eficacia terapéutica contra el SARS-CoV-2 ²⁷⁰. Además, el trabajo realizado con MERS-CoV mostró que los sueros de pacientes que se recuperaban de infecciones no contenían títulos de anticuerpos suficientes para uso terapéutico ²⁷¹.

En la epidemia previa por SARS-CoV-1 también se usó el plasma convaleciente como tratamiento, mostrando un estudio con 80 pacientes que los que fueron tratados precozmente dentro de los primeros 14 días tuvieron un alta hospitalaria más precoz y una mortalidad inferior (6,3% en los tratados antes del día 14 frente al 21,9% que recibieron el plasma tras el día 14 desde el inicio de síntomas) ²⁷².

Las preocupaciones teóricas del uso de plasma de convalecencia de COVID-19 en pacientes con COVID-19 son un empeoramiento clínico secundaria a un aumento de la infección dependiente de anticuerpos o efectos proinflamatorios mediados por anticuerpos, así como la posibilidad de que pueda exacerbar los trastornos de la coagulación asociados a COVID-19 avanzado.

Un estudio ha analizado la seguridad tras la transfusión de plasma convaleciente de COVID-19 humano compatible con ABO en 5000 adultos hospitalizados con COVID-19 grave o potencialmente mortal, con un 66% en la UCI. La incidencia de todos los eventos adversos graves, incluida la tasa de mortalidad en las primeras 4 horas después de la transfusión fue <1%. Hubo 36 incidencias notificadas de eventos adversos graves incluyendo 4 fallecimientos, pero el médico tratante consideró que solo 2 de ellos estaban definitivamente relacionados con la transfusión de plasma de convalecencia por lo que estos indicadores sugieren que la transfusión de plasma de convalecencia es segura en pacientes hospitalizados con COVID-19 ²⁷³.

Actualmente y en base a resultados de diferentes estudios y ensayos clínicos, las diferentes guías y paneles de tratamiento de la COVID 19 consideran que no existe

evidencia suficiente para recomendar o no el uso de plasma convaleciente en el tratamiento de la COVID-19 ²⁷⁴.

Inicialmente los resultados de un ensayo clínico aleatorizado donde se administró plasma hiperinmune a 103 pacientes con neumonía COVID-19 grave no mostró beneficios estadísticamente significativos en comparación con la terapia estándar tras 28 días en términos de mejoría clínica, mortalidad y tiempo hasta el alta ²⁷⁵. Todo esto se debió posiblemente al pequeño tamaño de muestra y a la administración tardía del plasma (mediana de 30 días) ya que es importante reseñar que el plasma de convalecencia convencional tiene su máxima eficacia en las primeras etapas virémicas de la enfermedad.

Otro ensayo clínico llevado a cabo en 39 hospitales indios ²⁷⁶ en el que se reclutaron 464 adultos ingresados en el hospital con covid-19 moderado en el que 235 fueron aleatorizados a recibir plasma convaleciente junto con tratamiento estándar y 229 solo a tratamiento estándar concluyó que la administración de plasma no se asoció con una reducción en la progresión a covid-19 grave o mortalidad por todas las causas (19% en el brazo de intervención y 18% en el brazo de control).

Sin embargo, existen también múltiples publicaciones en las que se concluyen en la mejoría en términos clínicos en pacientes tratados con plasma convaleciente. Abolghasemi et al recientemente han publicado los resultados de un ensayo clínico no aleatorizado ²⁷⁷ en el que se incluyeron 189 pacientes con neumonía COVID-19 concluyendo que el plasma de convalecencia redujo sustancialmente la mortalidad por todas las causas en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control (14,8% frente a 24,3%) a los 28 días de seguimiento.

Un análisis de eficacia realizado por la Clínica Mayo incluyó a 3082 participantes que habían recibido una sola unidad de plasma entre los 35322 participantes que habían recibido plasma a través debido a la autorización de Emergencia dada por la FDA.

La incidencia de todos los eventos adversos graves fue baja; incluyendo reacciones transfusionales (n = 89; <1%), eventos tromboembólicos o trombóticos (n = 87; <1%), y eventos cardiacos (n = 680; 3%). La tasa de mortalidad a los siete días fue del 8,6% ,

siendo mayor entre los pacientes más críticamente enfermos (10.5% en pacientes ingresados en UCI vs 6% en hospitalización convencional).

Con todo ello, los investigadores concluyen que estos datos proporcionan pruebas sólidas de que la transfusión de plasma de convalecencia es seguro en pacientes hospitalizados con COVID-19 y respalda la noción de que la administración temprana de plasma dentro del curso clínico de COVID-19 puede reducir la mortalidad ²⁷⁸.

A pesar de todo, estos análisis no son suficientes para establecer la eficacia o seguridad del plasma convaleciente debido a la falta de un grupo de control no tratado, por lo que en la actualidad deberemos esperar al resultado de los múltiples ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis que hay en la actualidad en marcha para saber el papel real de la administración de plasma convaleciente en el tratamiento de pacientes COVID-19.

HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

2.- HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

Modificar la historia natural del SLC mediante inhibidores de IL-6, IL-1 o esteroides puede reducir la mortalidad o ingreso en UCI de pacientes con COVID 19.

En nuestro país la mortalidad de la COVID 19 está en torno al 28% y un 18% de los pacientes presentan síndrome de distrés respiratorio (SDR).

En nuestro medio, la tasa de mortalidad durante el periodo comprendido entre los meses de Marzo y Mayo de 2020 fue del 16,9%, estando la mayoría de los casos relacionados con síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Es fundamental un tratamiento precoz e individualizado de cada paciente con infección por SARS-CoV-2 para evitar un curso tórpido con disfunción multiorgánica y fallecimiento.

En la situación actual de pandemia mundial existe dificultad para la investigación por lo que es necesario identificar tratamientos efectivos para la fase hiperinflamatoria de estos pacientes.

En este contexto, creo que son fundamentales estudios que establezcan los tratamientos más efectivos y seguros para los pacientes con neumonía moderada grave por SARS-CoV-2 e hiperinflamación para reducir los ingresos en UCI y mortalidad. A pesar de la comercialización de la vacuna es muy probable que convivamos mucho tiempo con este virus y que sigamos atendiendo en nuestra práctica clínica a pacientes con neumonía moderada grave e hiperinflamación, por lo que se hace necesario identificar los tratamientos mejores para un beneficio a nivel sanitario y económico.

Igualmente sería importante tratar de identificar perfiles de pacientes que se beneficiarían del tratamiento con corticoides, tocilizumab o anakinra para reducir la posibilidad de un mayor riesgo de toxicidad / sobreinfecciones con una reducción de los costes sanitarios.

Por lo anteriormente expuesto, los médicos que trabajamos a diario contra esta pandemia nos propusimos analizar la evolución clínica de los pacientes ingresados con neumonía moderada/grave por SARS-CoV-2 e hiperinflamación tras recibir tratamiento

con corticoides, tocilizumab y/o anakinra. Nuestra esperanza es poder contribuir con nuestras conclusiones a mejorar el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes.

OBJETIVOS

3.- OBJETIVOS

3.1.- OBJETIVO PRINCIPAL

Describir el desenlace clínico (la mortalidad e ingreso en UCI) de los pacientes ingresados por neumonía moderada grave por SARS-CoV-2 confirmada e hiperinflamación en función de haber recibido tratamiento con corticoides, tocilizumab y/o anakinra en el periodo comprendido entre el 15 de Marzo y el 15 de Mayo de 2020.

3.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes ingresados con neumonía moderada grave COVID-19.
- Analizar si existen diferencias en los parámetros analíticos y datos radiológicos entre los distintos grupos de tratamiento.
- Tratar de identificar perfiles de pacientes en base a datos clínicos y/o analíticos asociados con una buena respuesta a los distintos tratamientos empleados.

PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se plantea un estudio de cohortes retrospectivo.

4.2. Población de estudio

Pacientes ingresados en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada con neumonía confirmada por SARS-CoV-2 y datos de hiperinflamación entre en 15 de Marzo y el 15 de Mayo de 2020 y que cumplieran los siguientes:

4.2.1. Criterios de inclusión

1. Edad superior a 18 años.
2. Síntomas respiratorios y/o fiebre de al menos 5 días de evolución.
3. PCR positiva de SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo.
4. Datos radiológicos (Rx o TC torácica) compatible con neumonía.
5. Datos analíticos de hiperinflamación definidos como la presencia de dos de tres de los siguientes: PCR > 100 mg/dl, Dímero D > de 1 mg/L y/o ferritina > de 500 mg/dl.
6. Saturación de O₂ basal < 93% o una presión parcial de O₂ <65 mmHg.
7. Procalcitonina inferior a 0,05 ng/mL.

4.2.2. Criterios de exclusión

1. Edad inferior a 18 años.
2. Pacientes con neumonía grave ingresados directamente en UCI.

4.3. Reclutamiento

Pacientes ingresados de forma consecutiva en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada entre el 15 de Marzo y el 15 de Mayo de 2020 con neumonía por SARS-CoV-2 y que cumplieran los criterios de inclusión.

4.4. Recolección de datos

Mediante la base de datos hospitalaria (DIRAYA) se recogieron las características demográficas (edad, sexo), comorbilidades (HTA, diabetes, obesidad considerada como $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal si aclaramiento de creatinina $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ por la fórmula MDRD-4, insuficiencia cardiaca, EPOC, asma), índices de gravedad clínica al ingreso (CURB65, qSOFA), toma de antiagregantes, anticoagulantes, IECAs/ARA2 y patrón de severidad radiológico.

Los índices de gravedad analizados en el momento del ingreso fueron el CURB 65 que es una escala de gravedad avalada para la predicción de la mortalidad asociada a la neumonía adquirida en la comunidad así como el qSOFA que es una escala recomendada como método de cribado de sepsis.

Además, se recogieron características propias de la enfermedad (tiempo de evolución, grado de afectación radiológica, así como otras manifestaciones de la misma), índice de comorbilidad PROFUND, el cual es un índice validado en nuestro medio para valorar el riesgo de mortalidad en pacientes pluripatológicos. Además, parámetros analíticos (PCR, ferritina, IL-6, dímero D, subpoblaciones linfocitarias, procalcitonina) al ingreso, a las 72 horas y al mes del ingreso. Se recogieron también los tratamientos inmunosupresores empleados al ingreso, así como la necesidad o no de administración de tratamiento de rescate y se valoró la evolución clínica en términos de curación (se consideró curación a los pacientes dados de alta hospitalaria con mejoría analítica y de la función respiratoria), ingreso en UCI (con o sin necesidad de intubación orotraqueal) o muerte a los 30 días del ingreso del paciente.

La gravedad radiológica de la afectación pulmonar uni o multilobar se estimó mediante la radiografía y TC de tórax. Se utilizó un score semicuantitativo propuesto por la British Thoracic Imaging Society para estimar el compromiso pulmonar en función del área afectada y se clasificó como afectación leve (menos del 25%), moderada (25-50%) o grave (> 51%).

Con respecto al consentimiento informado aclarar que:

- El informe del comité de bioética de España de abril de 2020 justifica el uso secundario de datos personales de salud con fines de investigación sin seudonimizar, cuando no exista otro medio de obtener un conocimiento relevante que permita alcanzar un resultado decisivo en la lucha contra la pandemia provocada por el SARS-CoV-2 y en el marco específico que prevé la Disposición Adicional 17.^a 2 b). En el caso que nos ocupa no es posible seudonimizar los datos antes de su extracción puesto que se necesita la consulta de la historia clínica.

- En este caso se extremaron las garantías de confidencialidad en el uso de esta información ya que todos los datos se incluyeron en una base de datos anonimizada donde cada paciente estaba identificado por un registro numérico. Todos los datos se usaron de forma agregada y en ningún caso se publicó ninguna información con carácter individual. Así mismo indicar que se actuó conforme a lo establecido en la Ley Orgánica

3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

El estudio fue aprobado por el comité de ética provincial de Granada.

4.5. Análisis de datos

Los principales métodos estadísticos utilizados son:

1. Métodos descriptivos: análisis de tablas de frecuencias para las variables cualitativas, cálculo de medidas de síntesis, tanto de tendencia central (media, mediana) como de dispersión (rango, varianza, desviación típica, rango intercuartílico) para las variables de tipo cuantitativo, así como medidas de asociación para tablas de doble entrada como el coeficiente de contingencia. También se realizó análisis de subgrupos y diagramas de caja y bigotes.

2. Métodos de inferencia estadística: construcción de intervalos de confianza para la diferencia de proporciones, test de independencia Chi-cuadrado para el estudio de dependencia entre variables de tipo cualitativo y análisis de la varianza de un factor (ANOVA), para realizar comparaciones de medias en variables cuantitativas según grupos.

3. Análisis de correlación de Spearman y análisis de regresión logística binaria.

Se analizaron con el paquete estadístico SPSS (licencia Universidad Granada, versión 24.1) y puntualmente con el software StatGraphics Centurion Versión XVII.

4.6. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se ha realizado utilizando las bases de datos:

Medline a través de Pubmed (1956-2021): Medline es una base de datos bibliográfica que recopila 10 millones de referencias bibliográficas de los artículos publicados en unas 5.000 revistas médicas (mayoritariamente anglosajonas).

Embase (1980-2021): Es la versión automatizada del Excerpta Médica y tiene una mayor cobertura de revistas médicas europeas y asiáticas que Medline.

Índice Médico Español (1971-2021): Base de datos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas que recoge referencias bibliográficas de revistas médicas españolas.

Se han introducido las siguientes palabras clave: COVID-19, SARS, MERS, SARS-CoV-2, treatment, glucocorticoids, anakinra, tocilizumab.

En cuanto a la presentación de citas bibliográficas se ha referenciado según las actuales normas de publicación del estilo "Vancouver".

4.7. Método de redacción y estilo

Para la terminología habitual se han seguido las normas de los Diccionarios de la Real Academia de la Lengua, el de María Moliner, para el uso adecuado del español.

Para la terminología médica utilizamos el diccionario Mosby de la Salud, el Diccionario Terminológico Roche y el Diccionario de la Editorial Mason.

En la estructuración del Trabajo de Investigación y Tesis Doctoral seguimos las normativas recomendadas por Sierra, Serna, Hernández Vaquero y García Román, siguiendo las normas uniformes adoptadas por Revistas Médicas.

RESULTADOS

5.1. Datos demográficos, comorbilidades, estancia media, escalas de gravedad y afectación radiológica al ingreso

a. Edad

En nuestra población de estudio la edad media fue de 64,41+/- 13,01 años con un máximo de 32 un mínimo de 88 años, siendo 79, lo que representa el 48,1% menores de 65 años. En las **figuras 7 y 8** se describe la distribución por edades en el momento del ingreso.

b. Sexo

En nuestra población de estudio, 59 pacientes eran mujeres (37,3%) y 99 (62,7%) varones.

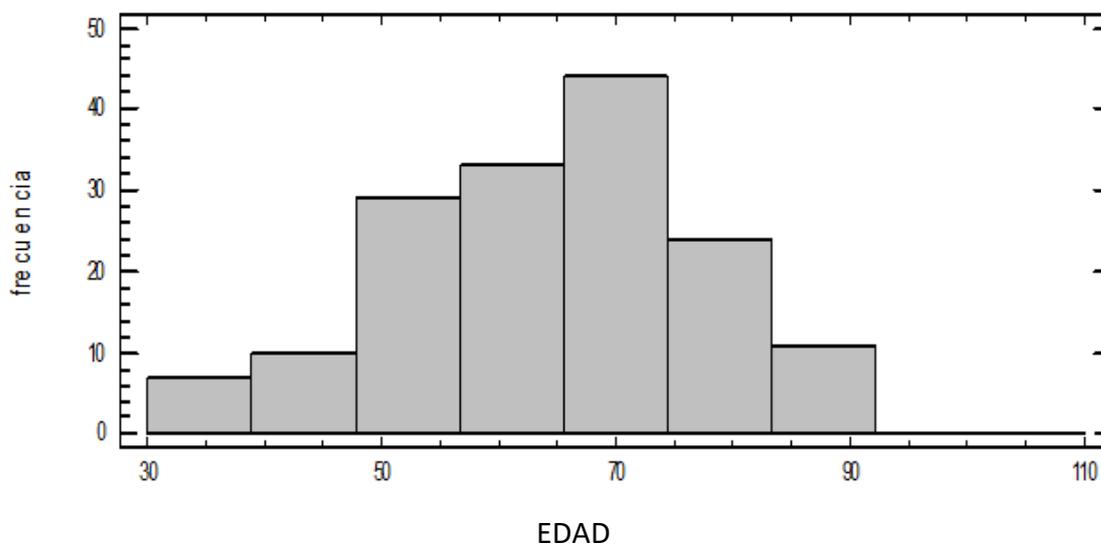


Figura 7. Histograma de distribución de pacientes en los distintos grupos de edad en el momento del ingreso

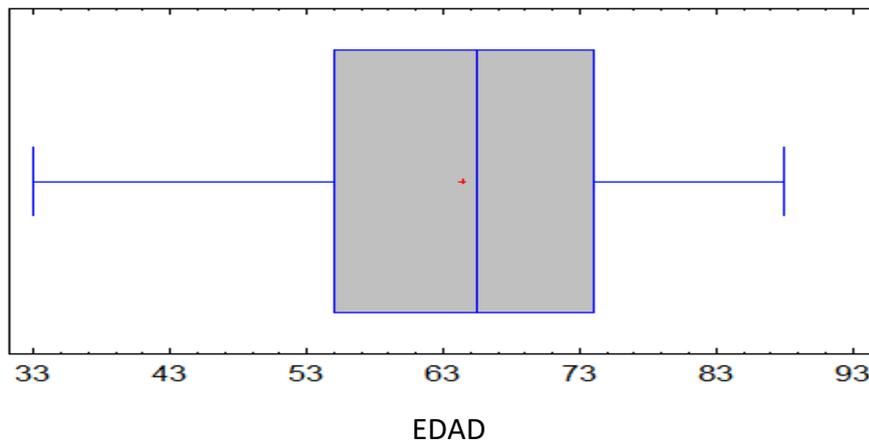


Figura 8. Gráfico de la distribución de los pacientes en función de la edad en el momento del ingreso

c. Comorbilidades

De los 158 pacientes de nuestra cohorte, 49 (31%) cumplían criterios de pluripatología. El índice PROFUND medio de estos pacientes fue de 5,1 +/- 3.3 puntos, con un mínimo de 2 y un máximo de 15 puntos. El grupo de 2 puntos fue el más prevalente, con el 26,53% de los casos. **figura 9.**

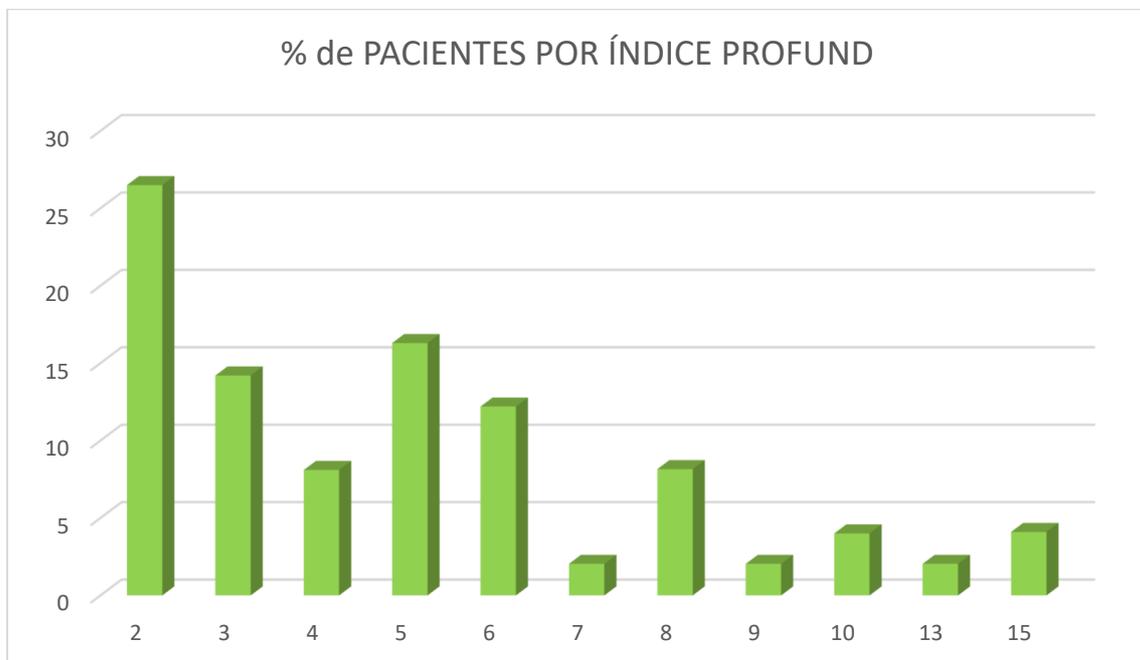


Figura 9. Porcentaje de pacientes con criterios de pluripatología en cada grado de puntuación del índice PROFUND

En la **tabla 1** se recogen la prevalencia de las principales comorbilidades previas al ingreso.

Patología previa	N	Porcentaje
HTA	81	51,27 %
EPOC/Asma	67	42,4 %
Obesidad	67	42,4 %
Cardiopatía isquémica	8	5,1 %
Insuficiencia cardiaca	13	8,2 %
Diabetes	31	19,6 %
Insuficiencia renal	18	11,4 %
Pluripatología	49	31 %

HTA: Hipertensión arterial; E.P.O.C: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 1. Descripción de las comorbilidades previas al ingreso

d. Estancia media

La estancia media hospitalaria de forma global en nuestra cohorte de pacientes fue de 16,63 +/- 11.9 días, con un mínimo de 4 y un máximo de 72 días. En la **figura 10** se describe la dispersión de la estancia media.

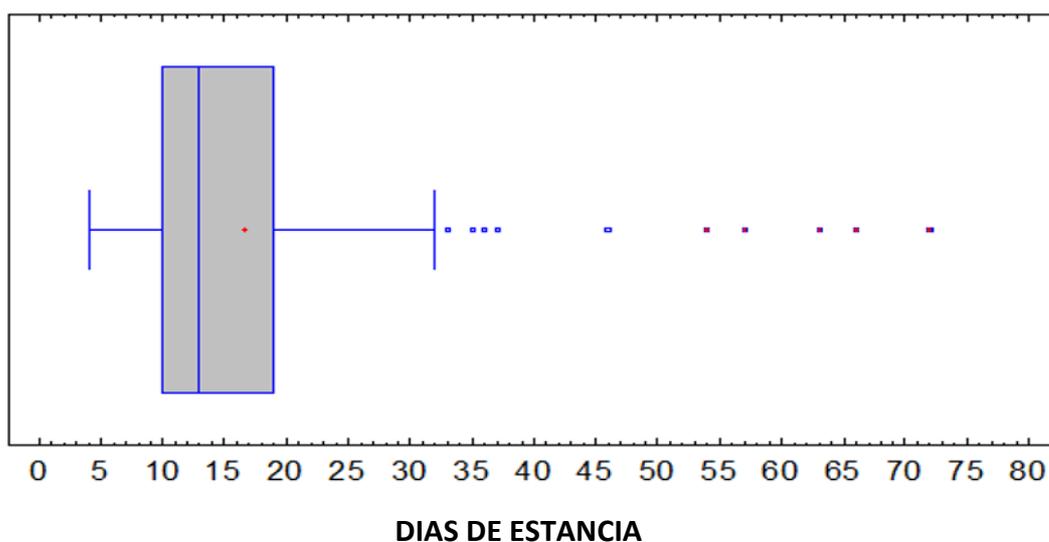


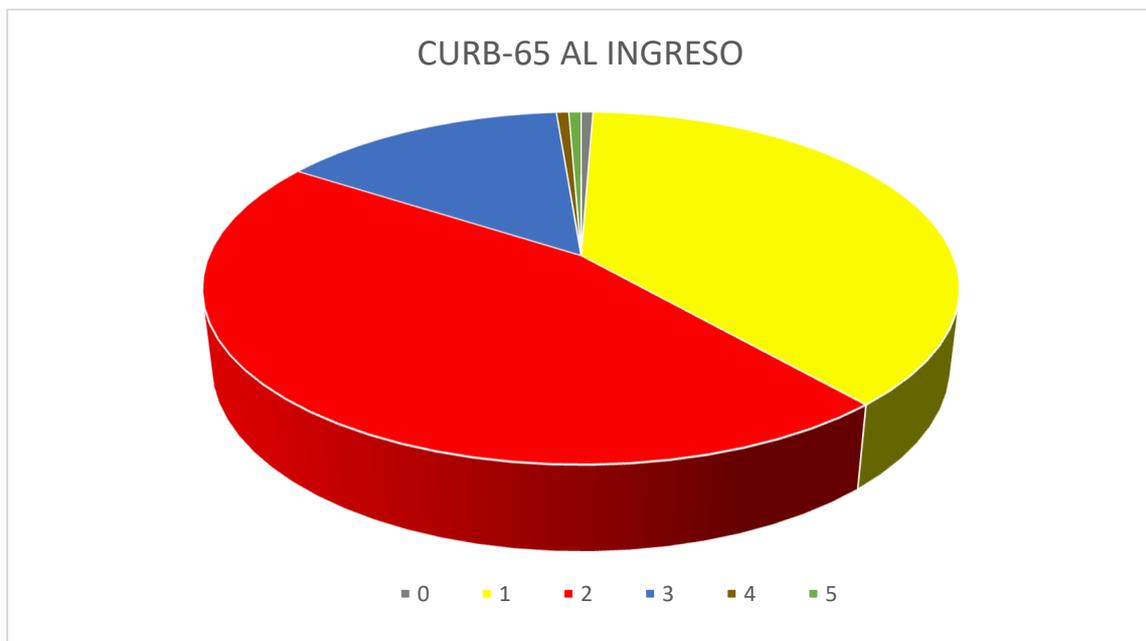
Figura 10. Gráfico de dispersión de la estancia media hospitalaria en días

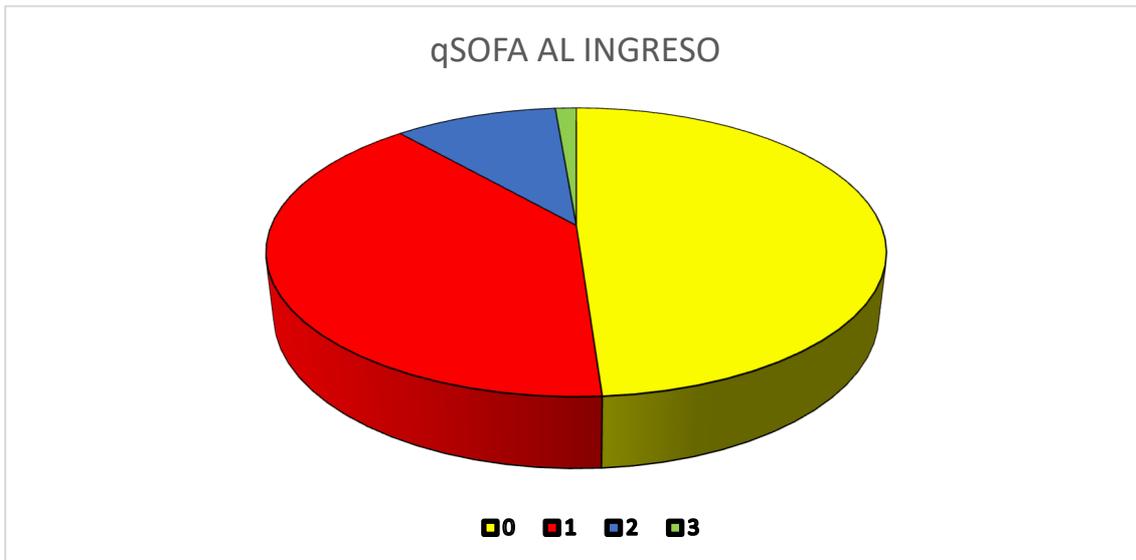
e. Escalas de gravedad al ingreso

En la **tabla 2** y **figuras 11 y 12** se describe la puntuación CURB-65 y el índice qSOFA. La mayoría de los pacientes presentaron un CURB65 de 2 y un qSOFA de 0.

ESCALA DE GRAVEDAD	Puntuación	N	Porcentaje
CURB-65	0	1	0,6 %
	1	60	38 %
	2	72	45,6 %
	3	23	14,6 %
	4	1	0,6 %
	5	1	0,6 %
qSOFA	0	77	48,7 %
	1	63	39,9%
	2	16	10,1 %
	3	2	1,3 %

Tabla 2. Pacientes en función de la puntuación en las escalas de gravedad al ingreso





Figuras 11 y 12. Porcentaje de pacientes en función de la puntuación CURB-65 y qSOFA al ingreso

f. Afectación radiológica al ingreso

A todos de los pacientes se les realizó una radiografía simple de tórax (Rx) en el momento del ingreso, presentando la mayor parte de ellos un infiltrado multilobar (77,1%). Se practicó TC torácico al 87 pacientes (55,1 %), clasificándose en el 85,2% la afectación del parénquima pulmonar como moderada-severa (**figuras 13 y 14**).

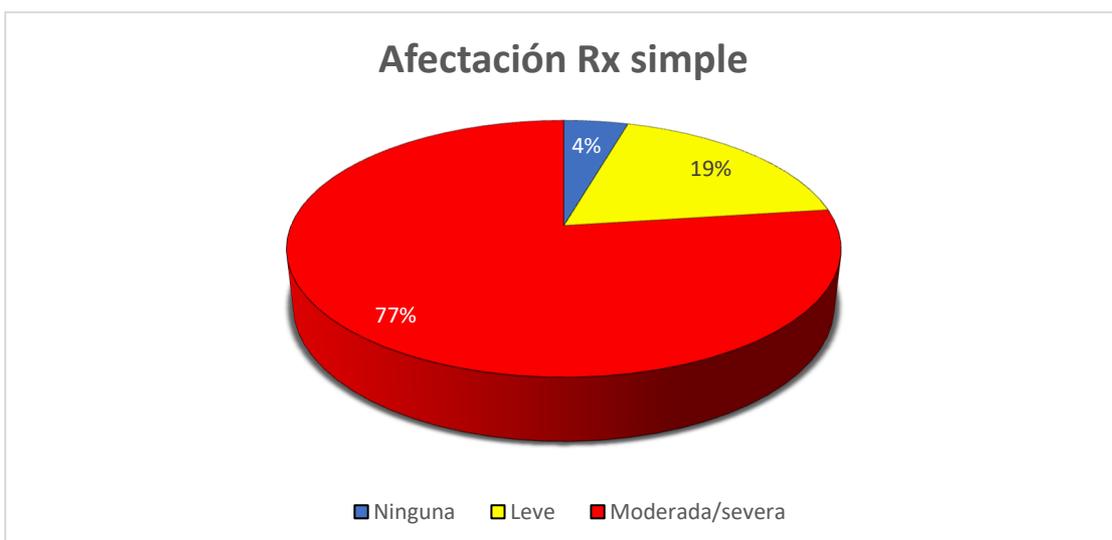


Figura 13. Afectación del parénquima pulmonar en la radiografía (Rx) simple de tórax al ingreso



Figura 14. Afectación del parénquima pulmonar en la tomografía computarizada (TC) torácica al ingreso

5.2.- Necesidad de ingreso en UCI y evolución al mes del ingreso

Como podemos observar en la **tabla 3**, de los 158 pacientes analizados, 23, lo que representa el 14,6% requirieron ingreso en UCI en la evolución de la infección, precisando además la mayoría de ellos 20 (87%) intubación orotraqueal.

	Variable	Valores	N	Porcentaje
UCI	Ingreso	No	135	85,4 %
		Sí	23	14,6 %
	Intubación	No	3	13 %
		Sí	20	87 %

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Tabla 3. Necesidad de ingreso en UCI y/o intubación orotraqueal

Como podemos observar en la **tabla 4**, al mes del ingreso hospitalario, 133 pacientes (84,2%) habían sido dados de alta, 16 (10,1%) habían fallecido, 7 (4,4%) permanecían ingresados, 1 (0,6%) en UCI y otro (0,6%) había reingresado.

	Valores	N	Porcentaje
Evolución al mes	Alta	133	84,2 %
	UCI	1	0,6 %
	Exitus	16	10,1 %
	Permanece ingresado	7	4,4 %
	Reingreso	1	0,6 %

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Tabla 4. Evolución clínica de los pacientes al mes del ingreso

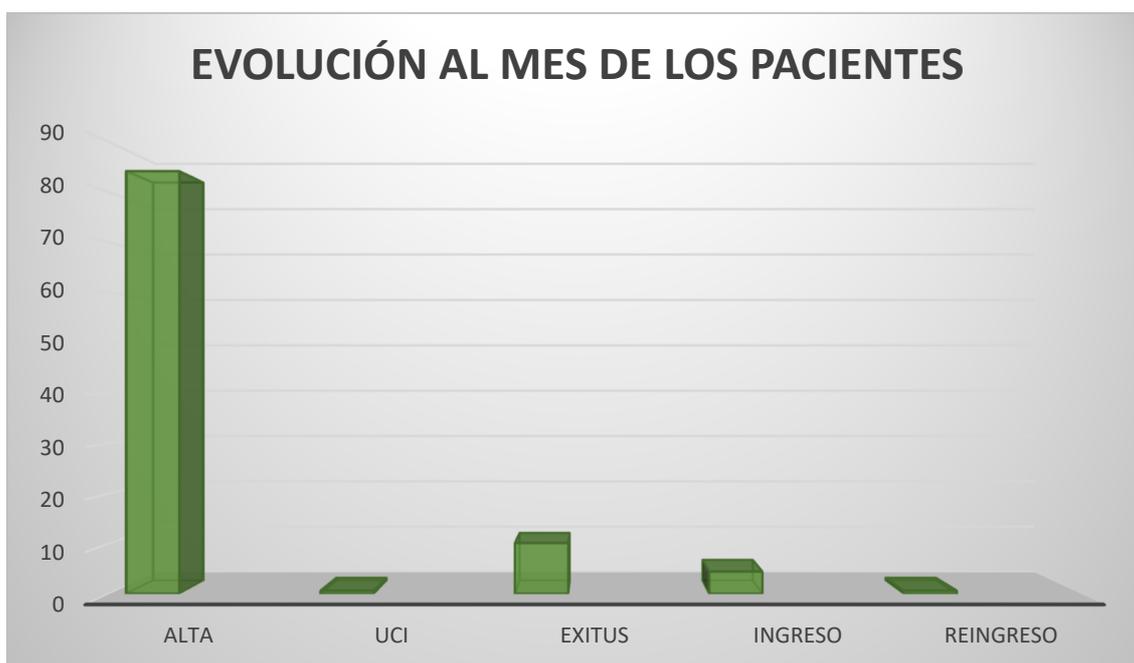


Figura 15. Evolución al mes de los pacientes

5.3. Perfil analítico en el momento del ingreso

En la **tabla 5** se describen los resultados de los principales parámetros analíticos estudiados que presentaban los pacientes al ingreso, antes de haber recibido tratamiento con pulsos de metilprednisolona, tocilizumab y/o anakinra.

	Variable	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
Perfil bioquímico basal	IL6 (pg/ml)	116,7	223,4	0,90	1146,9
	Ferritina (ng/ml)	1036,3	788	80	4500
	Dímero D (mg/L)	5,3	28,1	0,19	33
	Linfocitos (cel/uL)	1028,8	566,1	210	3800
	CD4 (cel/uL)	431,9	219,6	20	1168
	CD8 (cel/uL)	246,9	186,5	11	947
	PCR (mg/L)	118,3	81,3	1	346,2
	Procalcitonina (ng/mL)	0,2	0,3	0,02	3

IL6: Interleuquina 6; PCR: Proteína C reactiva; Cel: Células; CD 4: linfocitos CD 4; CD8: linfocitos CD 8.

Tabla 5. Perfil analítico de los pacientes antes de recibir tratamiento

5.4. Tratamiento inicial recibido por los pacientes según la edad

80 pacientes (50,6 %) recibieron tratamiento únicamente con pulsos de corticoides, con una edad media de 67,9 +/- 13,4 años. 49 (31%), recibieron pulsos de corticoides junto con tocilizumab de forma simultánea, con una edad media de 60,8 +/- 12,2 años. 5 (3,1%) recibieron tocilizumab previo a pulsos de corticoides, con una edad media de 54,8 +/- 10,6 años. 14 (8,8%) recibieron tocilizumab como rescate tras tratamiento con pulsos de corticoides, con una edad media de 64,6 +/- 8,2 años y 10 pacientes (6,3%) recibieron únicamente tratamiento con tocilizumab.

La dosis media de corticoides utilizados entre los pacientes que los recibieron fue de 687 +/- 493,9 mg de metilprednisolona en forma de pulsos intravenosos entre 3 y 5 días y la de tocilizumab de 469 +/- 186,92 mg intravenosos en una o dos dosis.

En las **figuras 16 y 17** se representa el porcentaje de cada uno de los tratamientos empleados.



CORTIS: Pulsos de corticoides; TOCI: Tocilizumab



CORTIS: Pulsos de corticoides; TOCI: Tocilizumab

Figuras 16 y 17. Porcentaje de los diversos tratamientos empleados

En la **tabla 6** se recogen las edades medias de los pacientes en función del tratamiento empleado.

TRATAMIENTO	N	EDAD MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Corticoides sólo	80	67,9	13,41
Pulsos + Tocilizumab	49	60,8	12,24
Tocilizumab antes de pulsos	5	54,8	10,59
Tocilizumab tras pulsos	14	64,6	8,22
Tocilizumab sólo	10	58,2	12,33
Total	158	64,4	13,01

Tabla 6. Tratamiento recibido en función de la edad

5.5.- Comparación de medias de los datos analíticos pre y post tratamiento

Como puede apreciarse en la **tabla 7**, con respecto a los niveles de ferritina, existen diferencias significativas previo al tratamiento y al mes del mismo, así como post tratamiento (72 horas del mismo) y al mes, no siendo significativa la diferencia pre y post tratamiento.

Con respecto a la PCR observamos diferencias significativas entre los valores basales y los obtenidos tanto post como al mes de haber recibido el tratamiento.

Existen también diferencias significativas en los niveles de CD4 y CD8 entre los valores basales y los obtenidos post tratamiento.

Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los niveles basales de dímero D y linfocitos totales frente a los obtenidos post tratamiento.

Es importante remarcar que al ser un estudio de cohortes retrospectivo, no se solicitaron los niveles de dímero D, linfocitos totales, CD4 y CD8 al mes del tratamiento por lo que no disponemos de ellos.

PARAMETRO	PREVIO TTO	POST TTO	MES	p
Ferritina (ng/ml)	1036 +/- 788,05 ^a	1024 +/- 766,20 ^b	366 +/- 299,48 ^c	^{a,b} NS ^{a,c} <0,05 ^{b,c} <0,00
Dímero D (mg/L)	5.38 +/- 28,15 ^a	4,3 +/- 11,42 ^b	N.D	^{a,b} NS
Linfocitos (cel/uL)	1028 +/- 566,18 ^a	997 +/- 678,87 ^b	N.D	^{a,b} NS
CD4 (cel/uL)	431 +/- 219,63 ^a	858 +/- 367,58 ^b	N.D	^{a,b} < 0,05
CD8 (cel/uL)	246 +/- 186,58 ^a	619 +/- 444,28 ^b	N.D	^{a,b} <0,05
PCR (mg/L)	118 +/- 81,3 ^a	51 +/- 64,49 ^b	11 +/- 35,64 ^c	^{a,b} <0,05 ^{b,c} <0,05

PCR: Proteína C reactiva; Tto: tratamiento; Cel: células, CD 4: linfocitos CD 4; CD8: linfocitos CD 8; N.D: No disponible. NS: No significativo

Tabla 7. Comparación de parámetros analíticos pre, post y al mes del tratamiento

5.6.- Linfocitos totales en función del tratamiento recibido

Como podemos observar en la **tabla 8**, en nuestra cohorte no existían diferencias estadísticamente significativas en las cifras de linfocitos pre y post tratamiento en los diversos grupos de tratamiento.

Tratamiento	Pre tratamiento	Post tratamiento	p
Pulsos + tocilizumab	995+/-507,01	988+/- 377,08	NS
Tocilizumab de rescate	927+/-477,24	832 +/- 428,34	NS
Tocilizumab sólo	1051+/- 68,80	861+/- 49,65	NS
Tocilizumab antes de pulsos	840+/-470,80	844+/-534,53	NS
Corticoides sólo	1075+/-328,83	1058+/-426,71	NS

NS: No significativo

Tabla 8. Media de linfocitos totales pre y post tratamiento en función del tratamiento recibido.

5.7.- Linfocitos totales en función de la afectación radiológica:

Los pacientes con infiltrado multilobar, al ingreso y post tratamiento presentaban menor media de linfocitos totales con respecto al resto de grupos. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas post tratamiento entre el grupo de pacientes que presentaban infiltrado multilobar en la Rx de tórax y el resto de grupos, no así antes del mismo entre los distintos grupos en función de la afectación radiológica (**tabla 9 y figura 18**).

AFECTACION RX	NINGUNA (N=8)	UNILOBAR (N=29)	MULTILOBAR (n=121)	p
LINFOS PRE TTO	1228 +/-672,84 ^a	1284 +/- 576,33 ^b	992 +/- 532,65 ^c	NS
LINFOS POST TTO	1140 +/- 674,07 ^a	1245 +/- 851,47 ^b	921 +/- 625,86 ^c	a,b NS a,c 0,036 b,c 0,041

TTO: Tratamiento; Linfos: linfocitos; RX: radiología simple de tórax; NS: No significativo

Tabla 9. Linfocitos totales pre y post tratamiento en función de la afectación radiológica al ingreso.

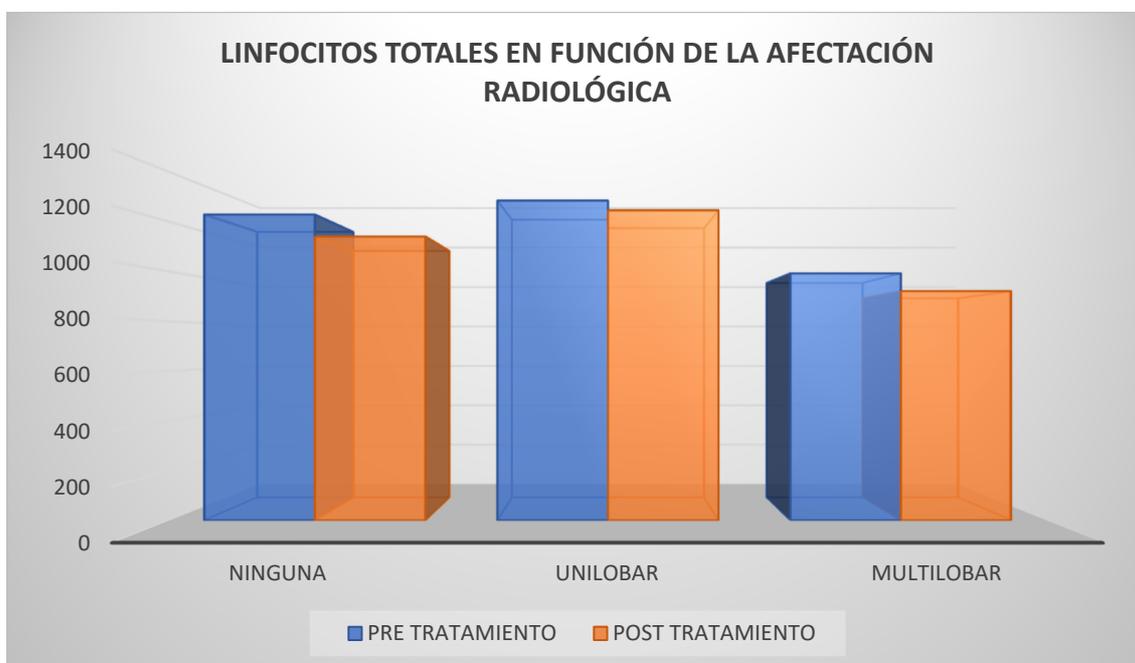


Figura 18. Linfocitos totales pre y post tratamiento en función de afectación radiológica

5.8. Linfocitos totales en función de comorbilidades

No existieron diferencias significativas en las cifras de linfocitos totales en función a las diversas comorbilidades analizadas.

5.9.- Linfocitos CD4 en función del tratamiento recibido

Como podemos observar en la **tabla 10 y figura 19**, la media de CD4 pre tratamiento de los pacientes que recibieron sólo tocilizumab fue mayor que la del resto de los grupos. Después del tratamiento el grupo que recibió tocilizumab tras los pulsos de corticoides rescate fue en el que menos se incrementó la cifra de CD4, siendo el único grupo en el que la diferencia de medias no fue significativa pre y post tratamiento.

Tratamiento	Pre tratamiento	Post tratamiento	p
Pulsos + tocilizumab	408+/-207,90	903+/-344,04	<0,05
Tocilizumab de rescate	524+/-269,77	556 +/-286,25	NS
Tocilizumab sólo	659+/- 43,14	1312+/-75,66	<0,05
Tocilizumab antes de pulsos	329+/-184,40	1112+/-704,27	<0,05
Corticoides sólo	414+/-126,64	828+/-333,95	<0,05

NS: No significativo

Tabla 10. Media de CD4 pre y postratamiento en función del tratamiento recibido

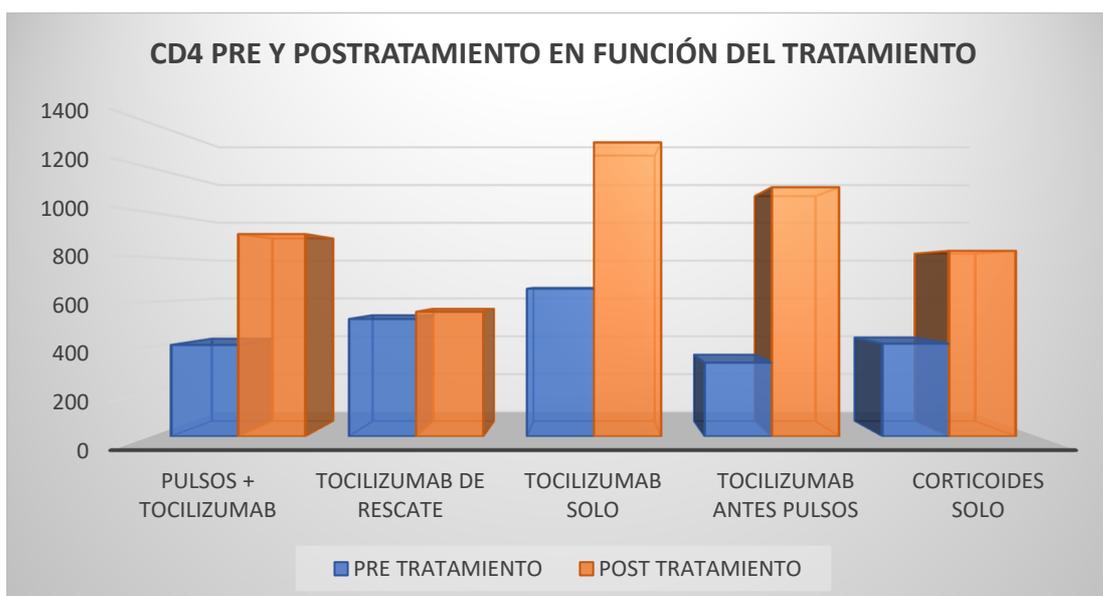


Figura 19. Linfocitos CD4 pre y post tratamiento en función del tratamiento recibido

5.10. Linfocitos CD4 en función de la afectación radiológica

En relación con la afectación radiológica al ingreso, aquellos pacientes que presentaban un infiltrado multilobar tuvieron valores medios de CD4 significativamente menores tanto antes como después del tratamiento con respecto a los pacientes que presentaban infiltrado unilobar (**tabla 11 y figura 20**).

AFECTACION RX	NINGUNA (N=4)	UNILOBAR (N=23)	MULTILOBAR (n=103)	P
CD4 PRE TTO	528 +/-100,34 ^a	535 +/- 205,15 ^b	405 +/- 219,33 ^c	a,b NS b,c 0,023
CD4 POST TTO	N.D	1228 +/- 181,94 ^b	804 +/- 360,40 ^c	b,c 0,016

TTO: Tratamiento; Linfos: linfocitos; RX: radiología simple de tórax. N.D: No disponible; CD.4: Linfocitos CD4; CD 8: Linfocitos CD 8; NS: No significativo

Tabla 11. Media de CD4 en función de la afectación radiológica al ingreso

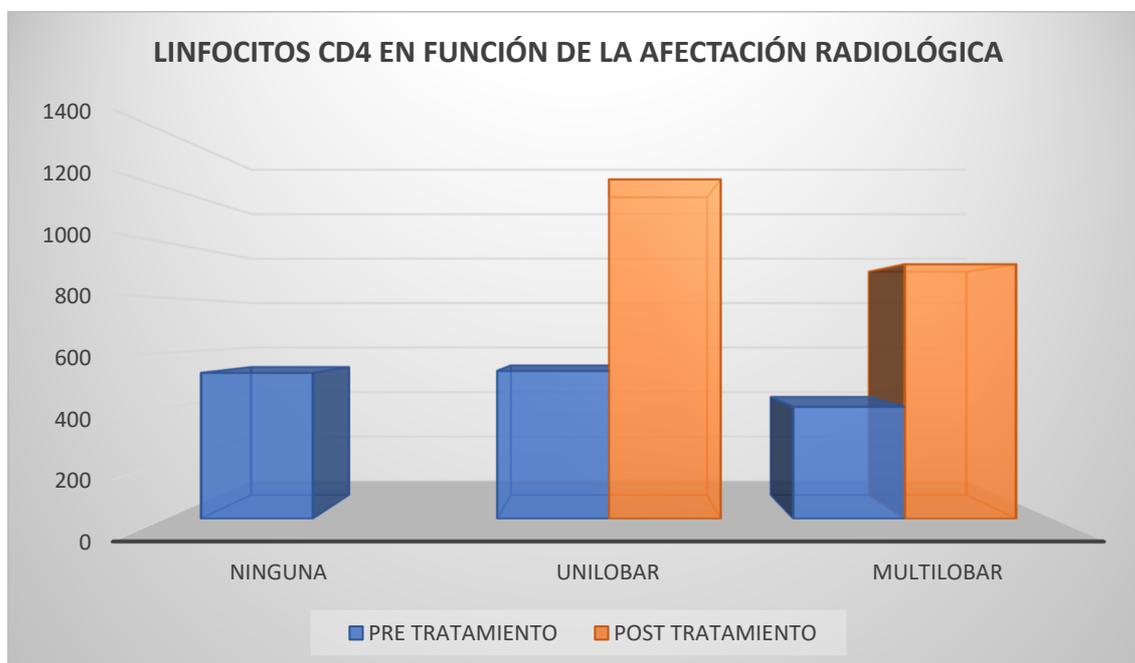


Figura 20. Linfocitos CD4 pre y post tratamiento en función de la afectación radiológica

5.11. Linfocitos CD4 en función de comorbilidades

No existieron diferencias significativas en las cifras de linfocitos totales en función a las diversas comorbilidades analizadas.

5.12. Linfocitos CD8 en función del tratamiento recibido

Como podemos observar en la **tabla 12 y figura 21**, la media de CD8 pre tratamiento de los pacientes que recibieron tocilizumab (solo o como rescate tras fallo a pulsos de corticoides) fue mayor que la del resto de los grupos. Después del tratamiento el grupo que recibió tocilizumab tras los pulsos de corticoides rescate fue en el que menos se incrementó la cifra de CD8, siendo el único grupo en el que la diferencia de medias no fue significativa pre y post tratamiento.

Tratamiento	Pre tratamiento	Post tratamiento	p
Pulsos + tocilizumab	242+/-123,31	691+/-536,28	<0,05
Tocilizumab de rescate	311+/-160,11	377+/-241,08	NS
Tocilizumab sólo	346+/- 214,52	828+/-513,36	<0,05
Tocilizumab antes de pulsos	162+/- 90,79	828+/-498,51	<0,05
Corticoides sólo	233+/- 71,27	588+/-418,92	<0,05

NS: No significativo

Tabla 12: Media de CD8 pre y postratamiento en función del tratamiento recibido

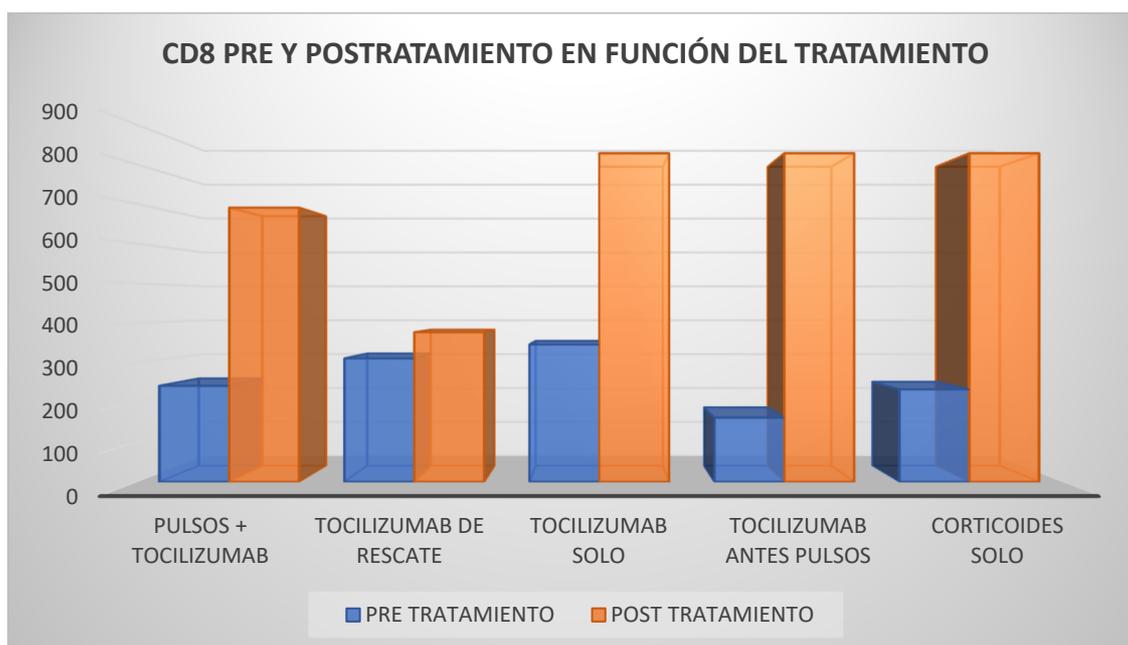


Figura 21. Linfocitos CD8 pre y post tratamiento en función del tratamiento recibido

5.13. Linfocitos CD 8 en función de comorbilidades

Como podemos observar en la **tabla 13**, se observaron diferencias con una mayor media de CD8 post tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, antes del tratamiento no se observaron diferencias.

INSUFICIENCIA CARDIACA	SI	NO	p
CD8 PRE TTO	236 +/-285,99	247 +/-177,60	NS
CD8 POST TTO	1476+/-620,69	541 +/- 341,67	<0.05

CD 8: Linfocitos CD8; NS: No significativo.

Tala 13. CD8 pre y post tratamiento en función de padecer insuficiencia cardiaca o no

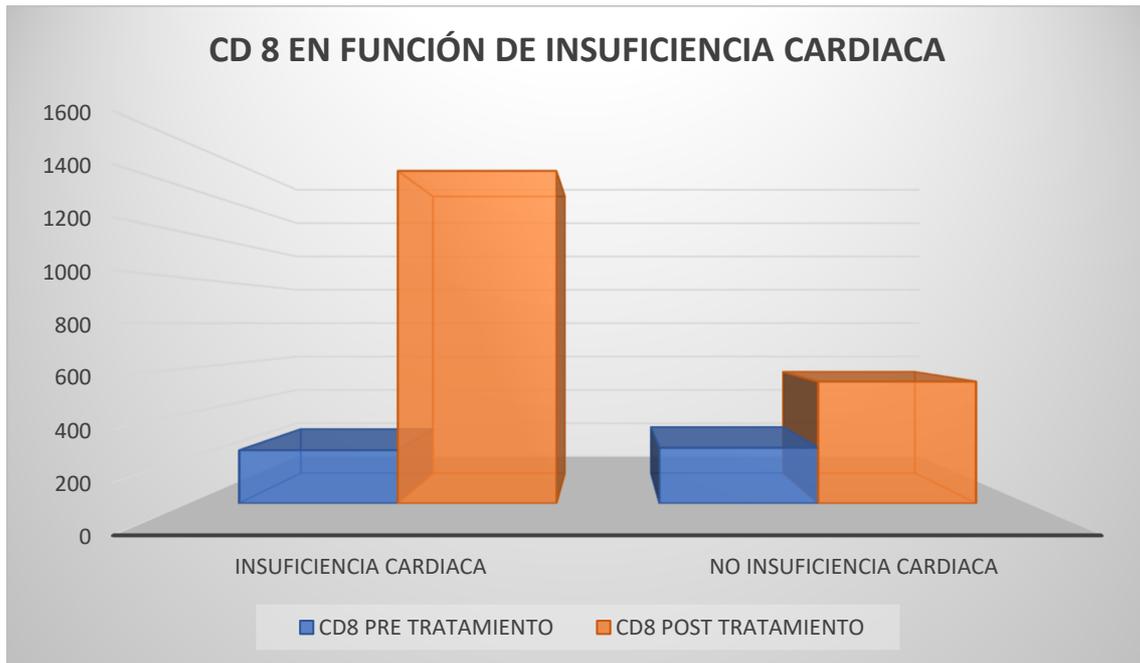


Figura 22. CD8 en función de padecer insuficiencia cardiaca o no

Existieron también diferencias significativas en la media de CD8 post tratamiento en pacientes con y sin insuficiencia renal, siendo mayor en aquellos con insuficiencia renal. No existieron diferencias previas al tratamiento (**tabla 14**).

INSUFICIENCIA RENAL	SI	NO	p
CD8 PRE TTO	324+/-282,24	236 +/- 167,94	NS
CD8 POST TTO	1509+/-564,11	539 +/- 339,25	<0.05

CD 8: Linfocitos CD8; NS: No significativo.

Tabla 14. CD8 pre y post tratamiento en función de padecer insuficiencia renal o no

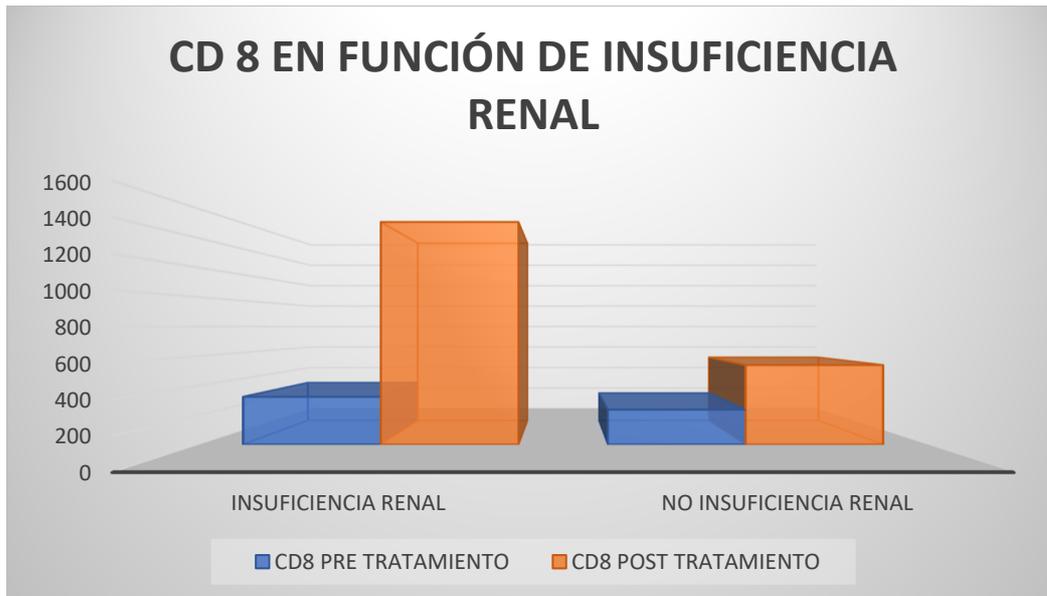


Figura 23. CD8 pre y post tratamiento en función de padecer insuficiencia renal

5.14. Linfocitos CD 8 en función de la afectación radiológica al ingreso

No hubo diferencias en las cifras de linfocitos CD 8 pre y post tratamiento en función de la afectación radiológica al ingreso.

5.15. Ferritina en función del tratamiento recibido

Tras realizar la prueba de múltiples rangos, se observa que la media de ferritina pre tratamiento en el grupo de pacientes que recibió únicamente pulsos de corticoides fue significativamente menor ($p < 0.05$) que la del resto de los grupos y significativamente mayor ($p < 0.05$) en el grupo de pacientes que recibió tocilizumab antes de pulsos de corticoides.

Así mismo, la media de ferritina al mes del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibió tocilizumab de rescate tras pulsos de corticoides y significativamente menor en los que solo recibieron tocilizumab.

No existieron diferencias significativas en la media de ferritina a las 72 horas del tratamiento entre los distintos grupos. Por el contrario, existieron diferencias significativas tanto pre y al mes como post y al mes del tratamiento en todos los grupos (tabla 15 y figura 24).

Ferritina (ng/ml)	Pre tratamiento	Post tratamiento	Mes tratamiento	p
Pulsos + tocilizumab	1150+/-874,76 ^a	1120+/-746,42 ^b	403+/-326,25 ^c	a,b NS a,c <0,05 b,c <0,05
Tocilizumab de rescate	1268+/-964,52 ^a	1395+/-909,11 ^b	551+/-369,53 ^c	a,b NS a,c <0,05 b,c <0,05
Tocilizumab sólo	1253+/- 953,11 ^a	1014+/-956,47 ^b	247+/-231,23 ^c	a,b NS a,c <0,05 b,c <0,00
Tocilizumab antes de pulsos	1669+/-1269,55 ^a	1013+/-272,90 ^b	406+/-315,50 ^c	a,b NS a,c <0,05 b,c <0,05
Corticoides sólo	859+/-653,41 ^a	903+/-700,74 ^b	314+/-254,68 ^c	a,b NS a,c <0,05 b,c <0,05

N.S: No significativo

Tabla 15. Ferritina pre, post y al mes del tratamiento en función del tratamiento recibido

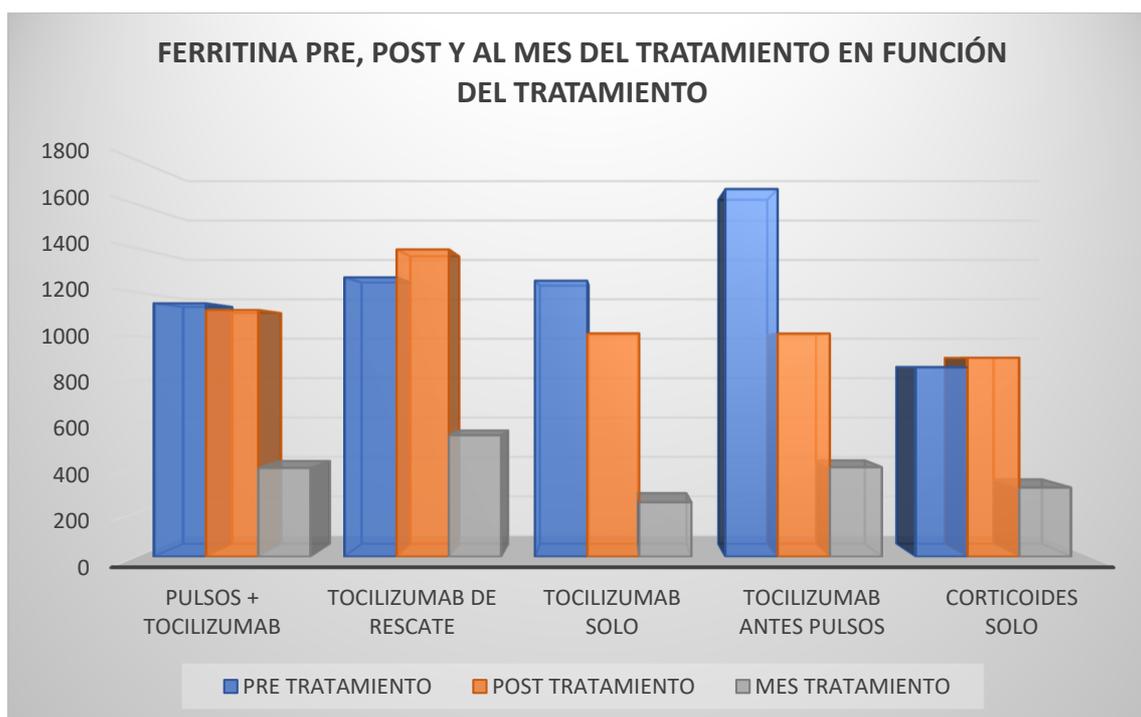


Figura 24. Ferritina pre, post y al mes del tratamiento en función del tratamiento recibido

5.16. Ferritina en función del sexo

Como podemos observar en la **tabla 16**, existieron diferencias significativas en la media de la ferritina entre hombres y mujeres a las 72 horas y al mes del tratamiento, aunque sin diferencias previas al mismo.

SEXO	VARÓN	MUJER	p
FERRITINA PRE TTO	1100 +/-805,20	928 +/- 752,84	NS
FERRITINA POST TTO	1127 +/-842,99	851 +/- 582,95	<0,05
FERRITINA MES TTO	424 +/-315,34	269 +/-244,81	<0,05

TTO: Tratamiento; NS: No significativo

Tabla 16. Ferritina pre, post y al mes de tratamiento en función del sexo

La media de ferritina fue menor para las mujeres que para los hombres a las 72 horas del tratamiento y al mes, pero sin diferencias basales entre los dos sexos.

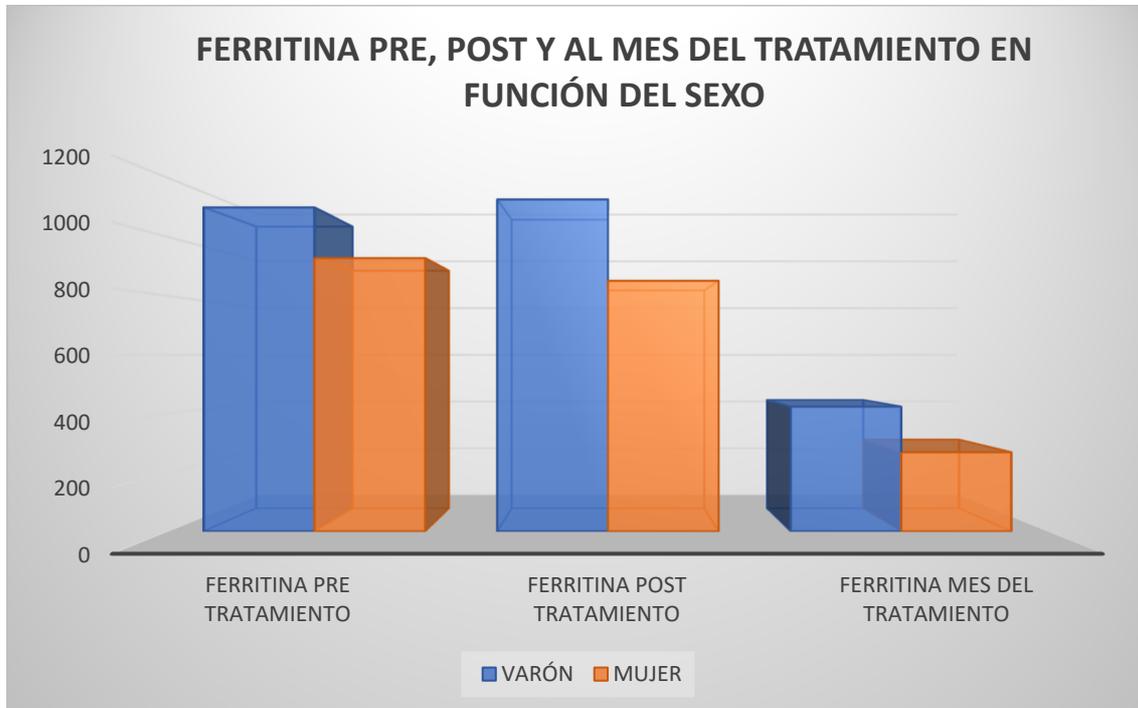


Figura 25. Ferritina Pre, post y al mes de tratamiento en función del sexo.

5.17. Ferritina en función de haber precisado tratamiento de rescate tras pulsos de corticoides

No hubo diferencias en la media de ferritina de los pacientes que habían precisado tratamiento de rescate tras pulsos de corticoides pretratamiento y a las 72 horas, pero si hubo diferencias estadísticamente significativas al mes como podemos observar en la **tabla 17**.

RESCATE TRAS CORTIS	NO	SI	p
FERRITINA PRE TTO	1010 +/-778,91	1234+/- 853,12	NS
FERRITINA POST TTO	993 +/-750,28	851 +/- 582,95	NS
FERRITINA MES TTO	340 +/-282,10	545 +/-359,09	<0,05

CORTIS: Corticoides; TTO: Tratamiento; NS: No significativo.

Tabla 17. Valores de ferritina pre, post y al mes de tratamiento en función de haber recibido tratamiento de rescate tras fallo de pulsos de corticoides.

La ferritina al mes del tratamiento fue mayor para los pacientes que habían recibido tratamiento de rescate, mientras que la previa al tratamiento y a las 72 horas puede considerarse la misma tanto en los pacientes que han precisado tratamiento de rescate tras pulsos de corticoides como en los que no.

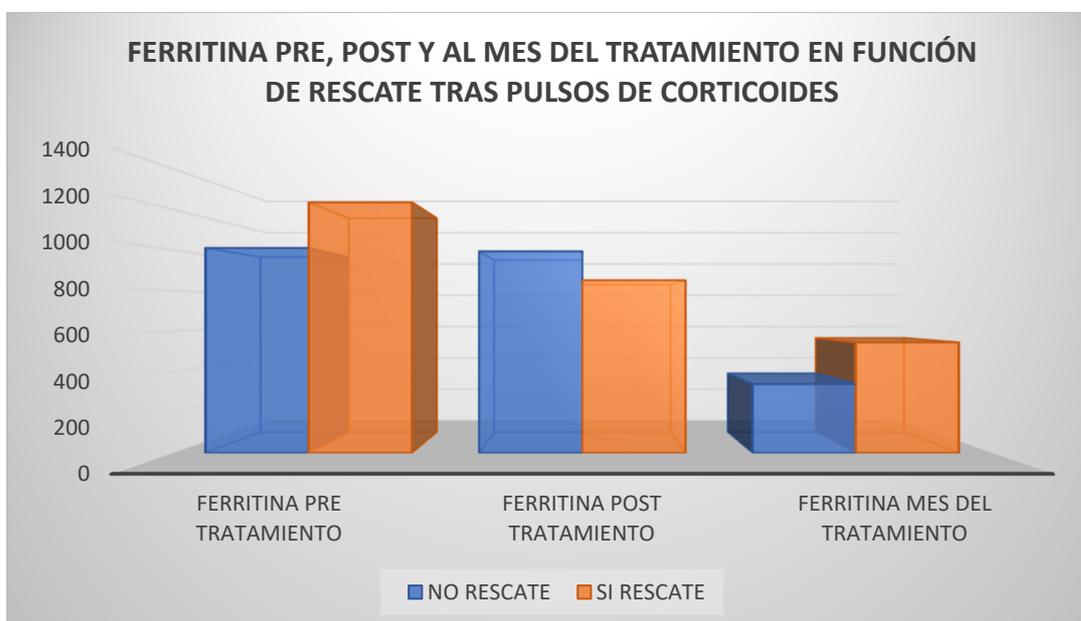


Figura 26. Ferritina pre, post y al mes de tratamiento en función de haber recibido tratamiento de rescate tras pulsos de corticoides

5.18. PCR en función del tratamiento recibido

Tras realizar la prueba de múltiples rangos, se observó que la media de PCR pre tratamiento en los grupos de pacientes que recibieron únicamente corticoides y tocilizumab de rescate fue significativamente menor ($p < 0.05$) que la del resto de los grupos y significativamente mayor ($p < 0.05$) en el grupo de pacientes que recibió tocilizumab antes de pulsos de corticoides.

El grupo de pacientes que recibió tocilizumab tras los pulsos de corticoides fue el que presentó la PCR más elevada a los tres días y la más baja al mes del tratamiento. En ningún caso la diferencia de medias resultó significativa entre los distintos grupos de tratamiento.

No existieron diferencias significativas en la media de PCR ni a las 72 horas ni al mes del tratamiento entre los distintos grupos.

Por el contrario, existieron diferencias significativas pre y post tratamiento; pre y al mes del tratamiento y post y al mes del tratamiento en todos los grupos de tratamiento.

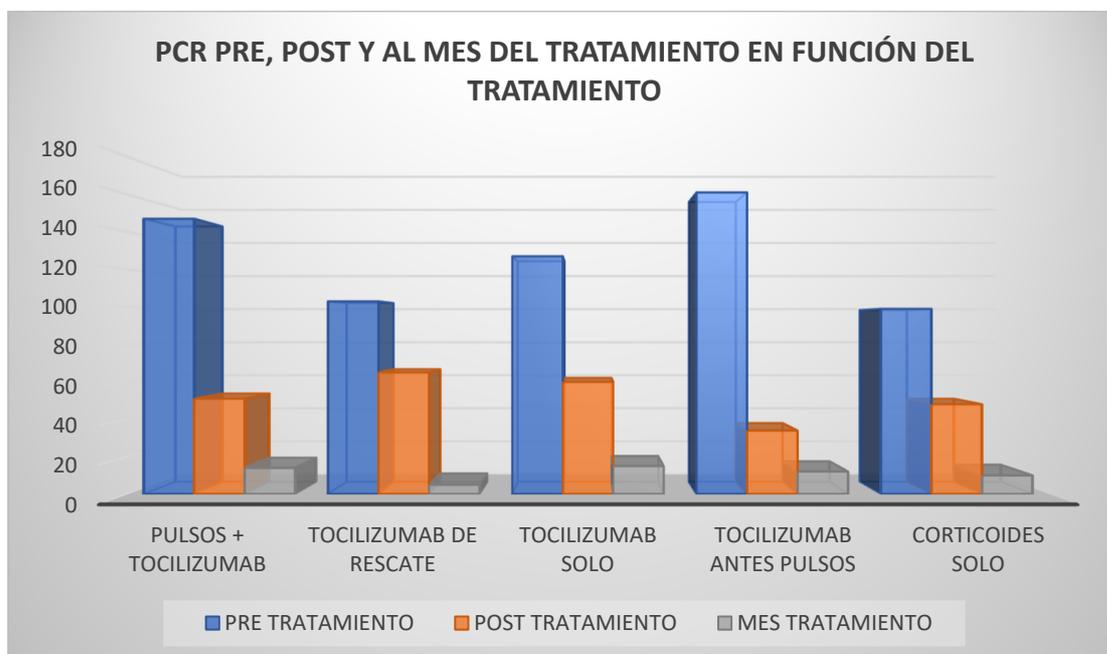


Figura 27. Evolución de la PCR en función del tratamiento recibido

PCR (mg/dl)	Pre tratamiento	Post tratamiento	Mes tratamiento	p
Pulsos + tocilizumab	147+/-161,52 ^a	51+/-56,04 ^b	14+/-43,70 ^c	a,b <0,05 a,c <0,05 b,c <0,05
Tocilizumab de rescate	103+/-113,17 ^a	65+/-92,03 ^b	5+/-13,20 ^c	a,b <0,05 a,c <0,05 b,c <0,05
Tocilizumab sólo	127+/-120,92 ^a	60+/-57,13 ^b	15+/-35,73 ^c	a,b <0,05 a,c <0,05 b,c <0,00
Tocilizumab antes de pulsos	161+/-128,89 ^a	34+/-27,22 ^b	12+/-15,39 ^c	a,b <0,05 a,c <0,05 b,c <0,05
Corticoides sólo	99+/-138,10 ^a	48+/-66,96 ^b	10+/-34,29 ^c	a,b <0,05 a,c <0,05 b,c <0,05

PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 18. PCR pre, post y al mes del tratamiento en función del tratamiento recibido

5.19. PCR en función de diversas comorbilidades

a. Cardiopatía isquémica

Con respecto a las comorbilidades, tras realizar el análisis de la varianza (ANOVA), observamos que existieron diferencias significativas en la media de la PCR previo al tratamiento (significación= 0,008) y al mes (significación = 0,000) en pacientes con o sin cardiopatía isquémica previa, pero no a las 72 horas de haber recibido el tratamiento

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	NO	SI	p
PCR PRE TTO	114 +/-79,60	191 +/-82,58	<0,05
PCR POST TTO	50+/-65,51	43+/-15,38	NS
PCR MES TTO	9+/-27,72	68+/-116,37	<0,05

TTO: Tratamiento; PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 19. PCR pre, post y al mes de tratamiento en función de padecer cardiopatía isquémica previa al ingreso

La media de la PCR previa y al mes de tratamiento fue mayor en los pacientes con cardiopatía isquémica, aunque a las 72 h post tratamiento fue la misma en ambos grupos de pacientes (**tabla 19 y figura 28**).

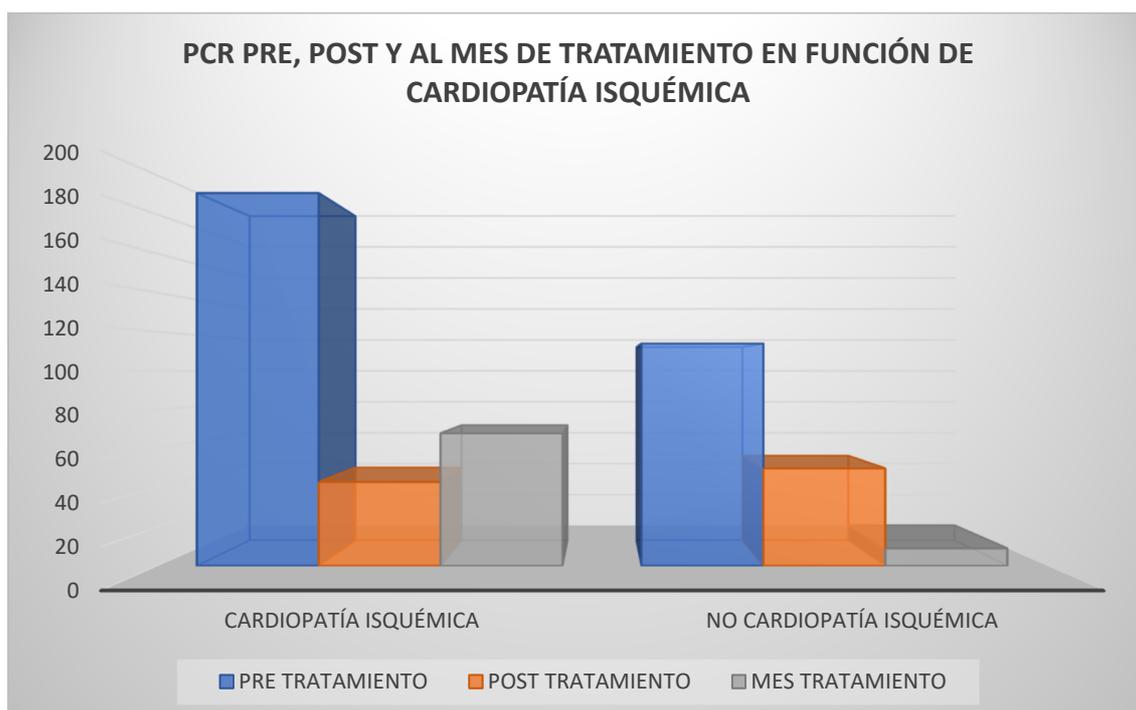


Figura 28. PCR pre, post y al mes de haber recibido tratamiento en función de padecer o no cardiopatía isquémica

b. Diabetes

También observamos diferencias significativas en la media de la PCR previa y a las 72 horas del tratamiento en pacientes con y sin diabetes, pero no al mes del tratamiento.

DIABETES	NO	SI	p
PCR PRE TTO	110 +/-73,01	149 +/-104,53	<0,05
PCR POST TTO	42+/-56,28	82+/-14,83	<0,05
PCR MES TTO	11+/-37,65	14+/-5,03	NS

TTO: Tratamiento; PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 20. PCR pre, post y al mes de tratamiento en función de padecer diabetes al ingreso

Como podemos ver en la **tabla 20 y figura 29**, los pacientes con diabetes presentaron una mayor PCR pre y a las 72 h del tratamiento aunque sin diferencias al mes entre ambos grupos.

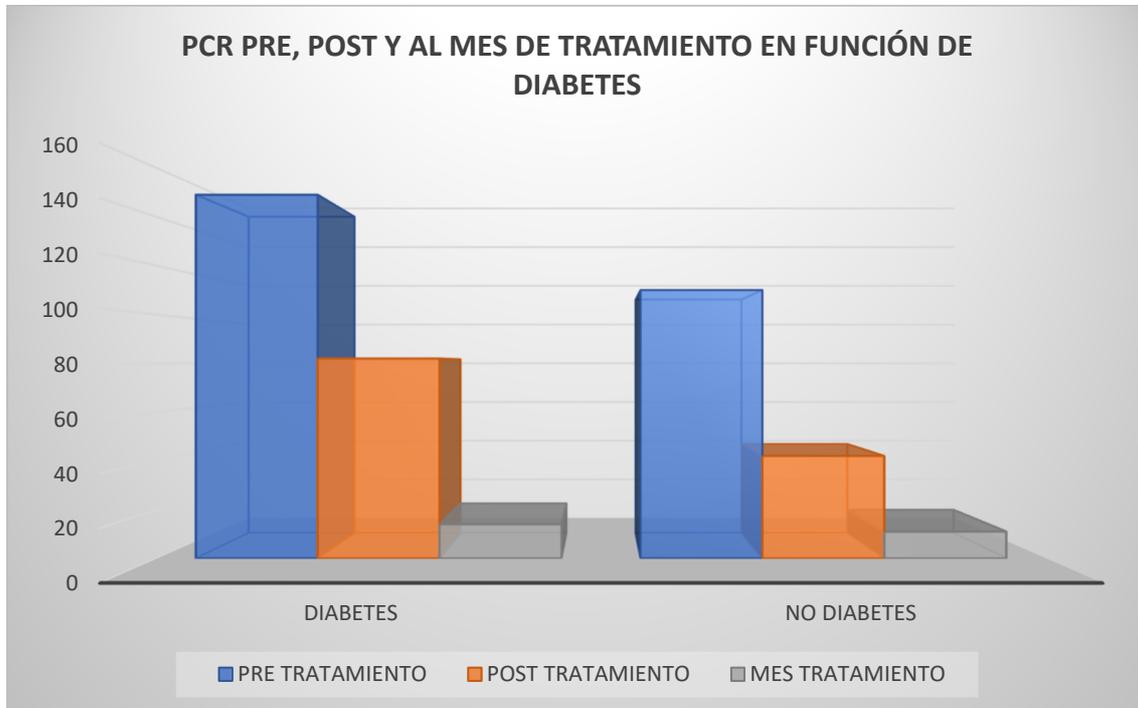


Figura 29. PCR pre, post y al mes de tratamiento en función de padecer diabetes

c. Insuficiencia renal

Se observaron también diferencias significativas en los valores medios de la PCR a los 3 días del tratamiento en los pacientes con insuficiencia renal, aunque sin diferencias previo y al mes del tratamiento (**tabla 21 y figura 30**).

INSUFICIENCIA RENAL	NO	SI	P
PCR PRE TTO	118 +/-81,60	114 +/-81,04	NS
PCR POST TTO	45+/-97,01	97+/-93,20	<0,05
PCR MES TTO	9+/-28,84	18+/-80,27	NS

TTO: Tratamiento; PCR: Proteína C reactiva; NS: No significativo

Tabla 21. PCR pre, post y al mes de tratamiento en función de padecer insuficiencia renal

La media de PCR fue mayor a las 72 h de tratamiento en los pacientes con insuficiencia renal, mientras que previo y al mes del tratamiento esta media podría considerarse la misma.

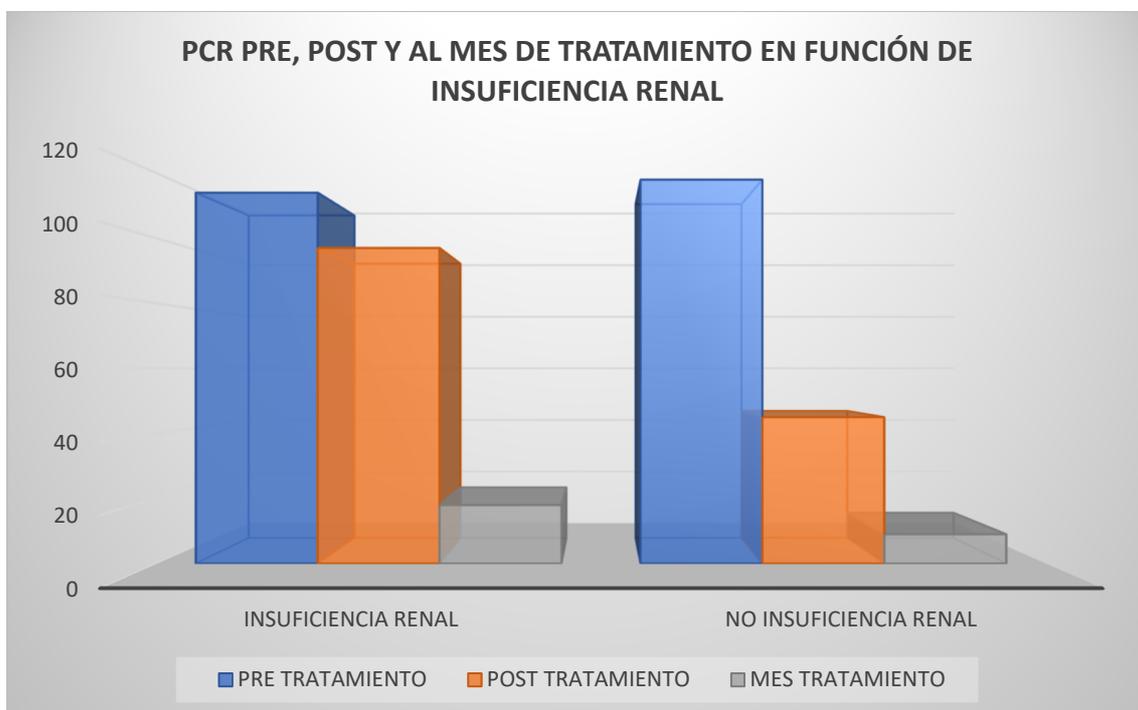


Figura 30. PCR pre, post y al mes de tratamiento en función de padecer o no insuficiencia renal

5.20. PCR en función de la evolución clínica de los pacientes al mes

Finalmente, al realizar un análisis de la varianza (ANOVA) de los datos analíticos previos al tratamiento en función de la evolución al mes encontramos que solo la PCR pretratamiento mostró una significación estadística ($p < 0,05$), siendo mayor en aquellos pacientes que murieron o permanecían ingresados al mes (**tablas 22, 23 y figura 31**).

EVOLUCIÓN MES	CURACIÓN	EXITUS	PERMANECE INGRESADO	p
PCR (mg/L)	110+/-104,73 ^a	164+/-156,15 ^b	173,143+/-164,72 ^c	^{a,b} <0,05 ^{a,c} <0,05 ^{b,c} NS

PCR: Proteína C reactiva; NS: No significativo.

EVOLUCION MES	N	PCR Media (mg/L)	Grupos Homogéneos
Reingreso	1	81 +/- 0	XX
UCI	1	87+/-0	XX
Curación	133	110+/-104,73	X
Exitus	16	164+/-156,15	X
Permanece ingresado	7	173,143+/-164,72	X

PCR: Proteína C reactiva.

Tablas 22 y 23. Niveles medios de PCR previos al tratamiento en función de la evolución clínica de los pacientes al mes

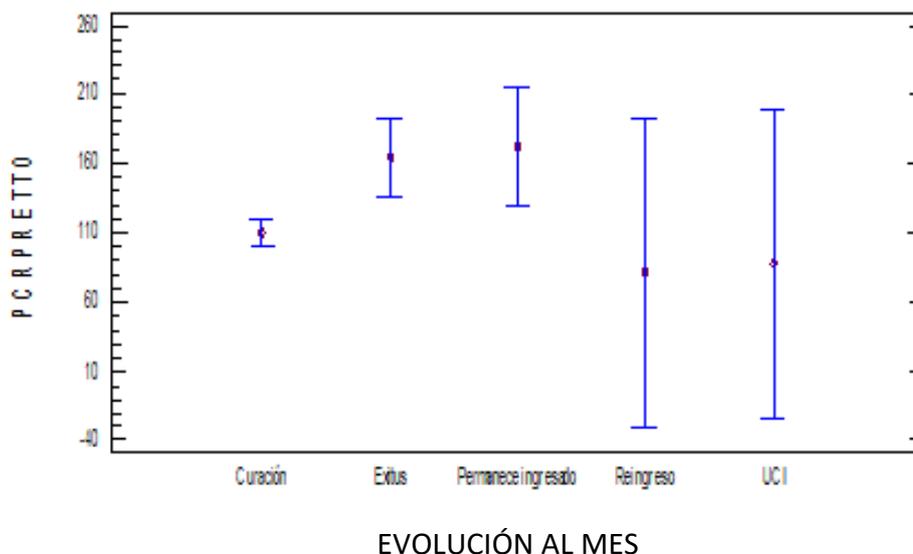


Figura 31. PCR pre tratamiento en función de la evolución al mes

5.21. Interleuquina 6 (IL-6) en función del tratamiento recibido

Existieron diferencias significativas en la media de IL-6 para al menos dos de los grupos de tratamiento (tocilizumab antes que pulsos y sólo tocilizumab). La media de IL-6 previa al inicio de tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tocilizumab antes de pulsos de corticoides y significativamente menor en los que recibieron solo corticoides (**tabla 24**).

TRATAMIENTO	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Corticoides sólo	26	15,8077	25,2
Pulsos + tocilizumab	44	136,295	575,809
Tocilizumab antes pulsos	3	672,667	315,508
Tocilizumab de rescate	13	52,0	59,332
Tocilizumab sólo	7	271,714	383,666
Total	93	116,817	223,439

Tabla 24. IL-6 previa al tratamiento en los diversos grupos de tratamiento

5.22. Dímero D en función del tratamiento recibido

Al analizar los niveles de dímero D en función del tratamiento recibido encontramos diferencias estadísticamente significativas pre y post tratamiento únicamente en los pacientes que recibieron tocilizumab antes de pulsos de corticoides. Como puede apreciarse en la **tabla 25 y figura 32**, los pacientes que recibieron corticoides más tocilizumab presentaron una media más elevada antes del tratamiento (5.9 mg/L), en tanto que los que recibieron tocilizumab antes de los pulsos de corticoides tuvieron una media mayor post tratamiento (8.4 mg/L).

Dímero D (mg/l)	Pre tratamiento	Post tratamiento	p
Pulsos + tocilizumab	5,4 +/-5,1	4,7+/-3,5	NS
Tocilizumab de rescate	4,1+/-3,9	3,6+/-3,1	NS
Tocilizumab sólo	4,1+/-2,7	5+/-4.3	NS
Tocilizumab antes de pulsos	1,8 +/-1,7	8,4+/-9,2	<0,05
Corticoides sólo	5,9+/-4.8	3,7+/-4	NS

NS: No significativo.

Tabla 25. Media de dímeros D pre y post tratamiento en función del tratamiento.

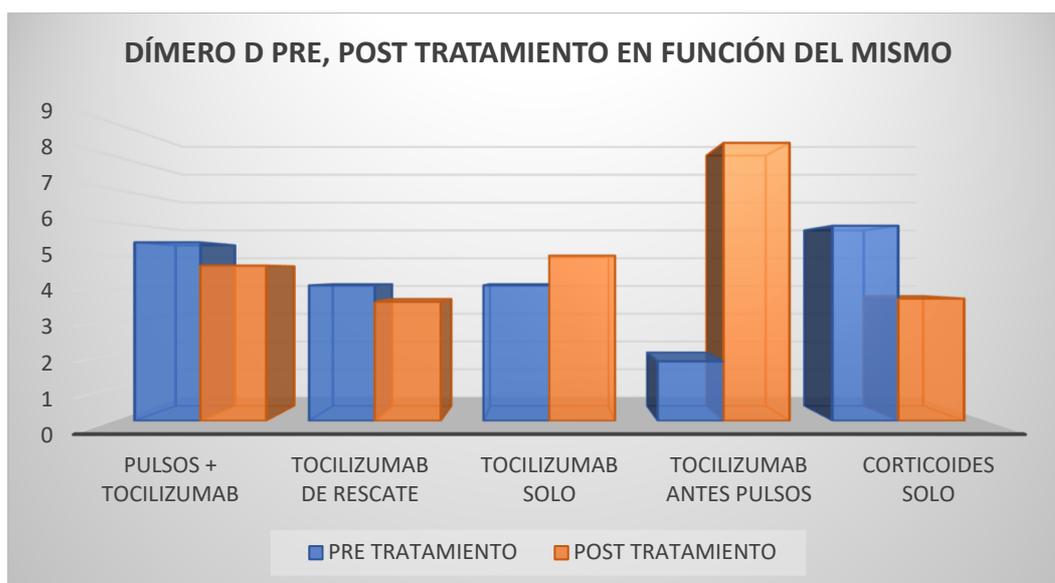


Figura 32. Dímero D pre y post tratamiento en función de los grupos

5.23. Días de estancia hospitalaria en función del tratamiento recibido

En nuestra cohorte, la estancia media hospitalaria fue de 16,6 +/- 11,9 días. Como se observa en la **tabla 26 y figura 33**, los pacientes que recibieron solo Tocilizumab fueron los que tuvieron una mayor estancia media hospitalaria (25,4 +/- 21,5 días) y los que recibieron corticoides solo los que tuvieron una menor estancia (15,1 +/- 9,7 días).

TRATAMIENTO	N	MEDIA (Días)	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Corticoides sólo	80	15,1	9,7
Pulsos + tocilizumab	48	15,6	11,3
Tocilizumab antes pulsos	5	15,6	8,7
Tocilizumab de rescate	14	22,8	14,5
Tocilizumab sólo	10	22,5	21,5
Total	157	16,6	11,9

Tabla 26. Días de estancia según tratamiento recibido

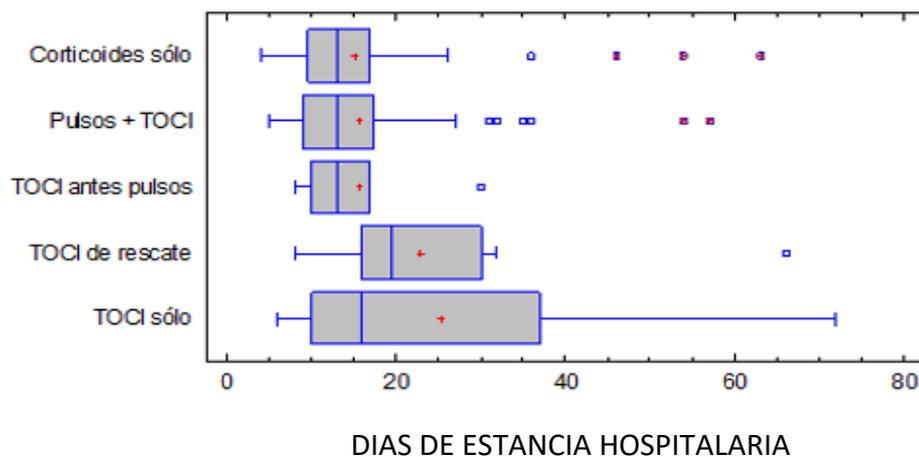
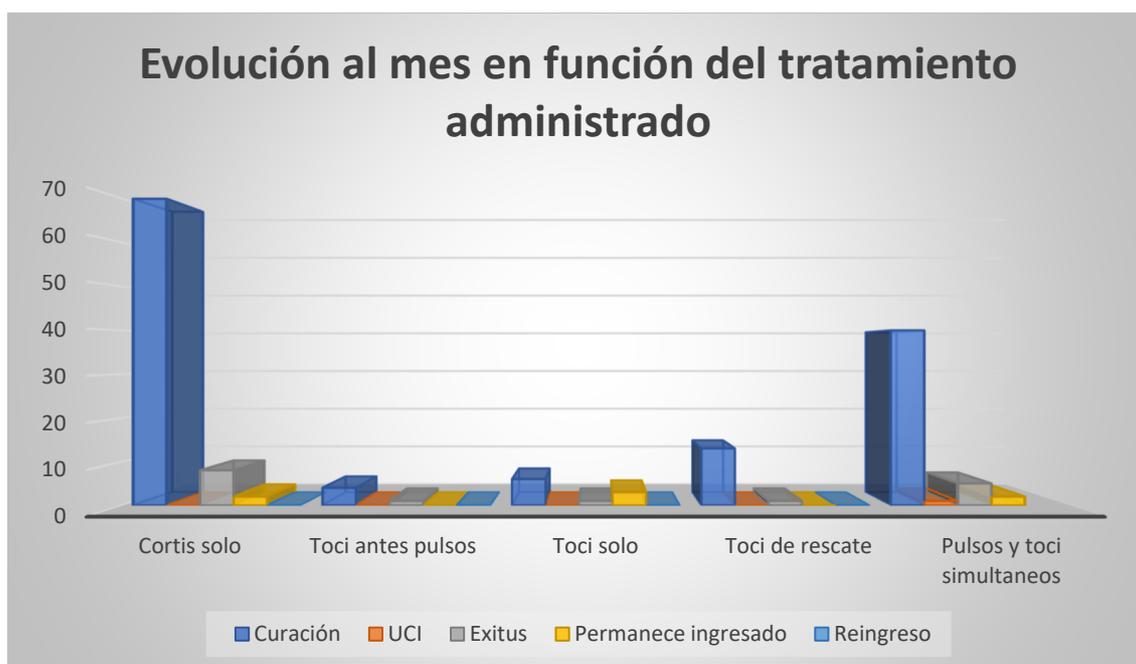


Figura 33. Días de estancia hospitalaria en función del tratamiento recibido

5.24. Evolución clínica al mes en función del tratamiento recibido y sexo

Como se puede observar en la **figura 34**, la evolución de los pacientes al mes no dependía del tratamiento administrado ($p= 0,13$), aunque ambas variables se asociaron con un coeficiente de contingencia igual a 0,35 (35% de asociación).

Los pacientes que solamente recibieron pulsos de corticoides tuvieron un mayor porcentaje de curación al mes y los que recibieron solo tocilizumab menor porcentaje, pero sin significación estadística.



TOCI: Tocilizumab; Cortis: corticoides

Figura 34. Evolución al mes en función del tratamiento

Tratamiento (N)	Curados al mes (N)	Porcentaje
Pulsos + tocilizumab (49)	40	81,6%
Tocilizumab de rescate (14)	12	85,7%
Tocilizumab sólo (10)	6	60%
Tocilizumab antes de pulsos (5)	4	80%
Corticoides sólo (80)	70	87,5%

Tabla 27. Número de pacientes curados al mes en función del tratamiento administrado

La evolución al mes tampoco dependió del sexo de manera significativa, aunque hubo un mayor porcentaje de curación entre las mujeres en comparación con los hombres (figura 35).

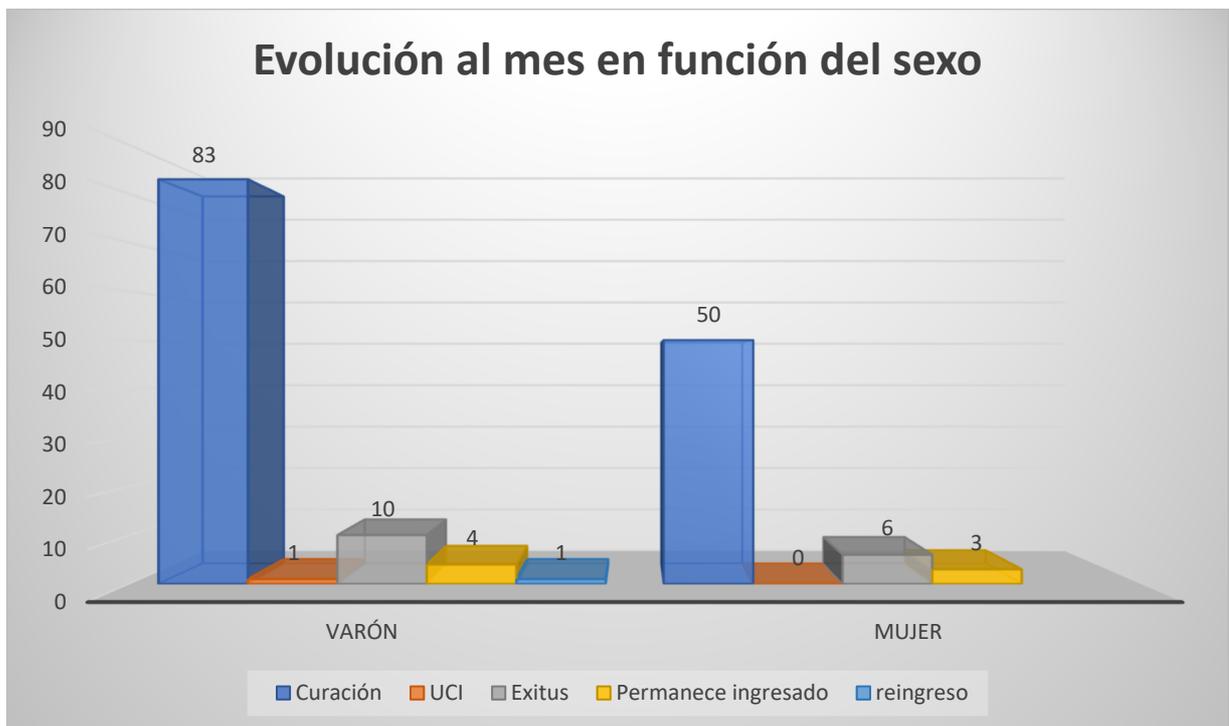


Figura 35. Evolución al mes en función del sexo del paciente

5.25. Evolución clínica al mes en función de las diversas comorbilidades

Se observó que existía dependencia entre la evolución al mes y la diabetes, siendo ésta un factor de mal pronóstico (coeficiente de contingencia 0,323; p 0,0010), siendo al mes del tratamiento el porcentaje de curación del 89,7% en los pacientes sin diabetes y del 61,3 % en los pacientes diabéticos (**figura 36**)

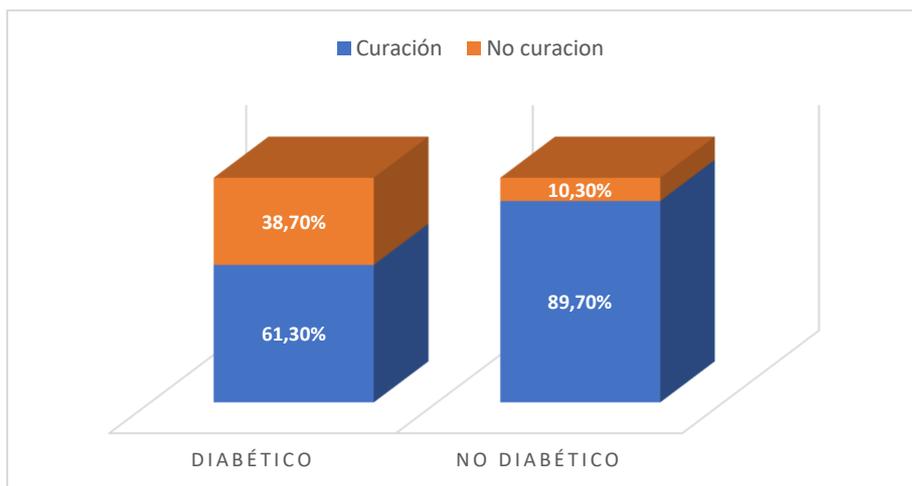


Figura 36. Porcentaje de pacientes curados al mes en función de padecer diabetes

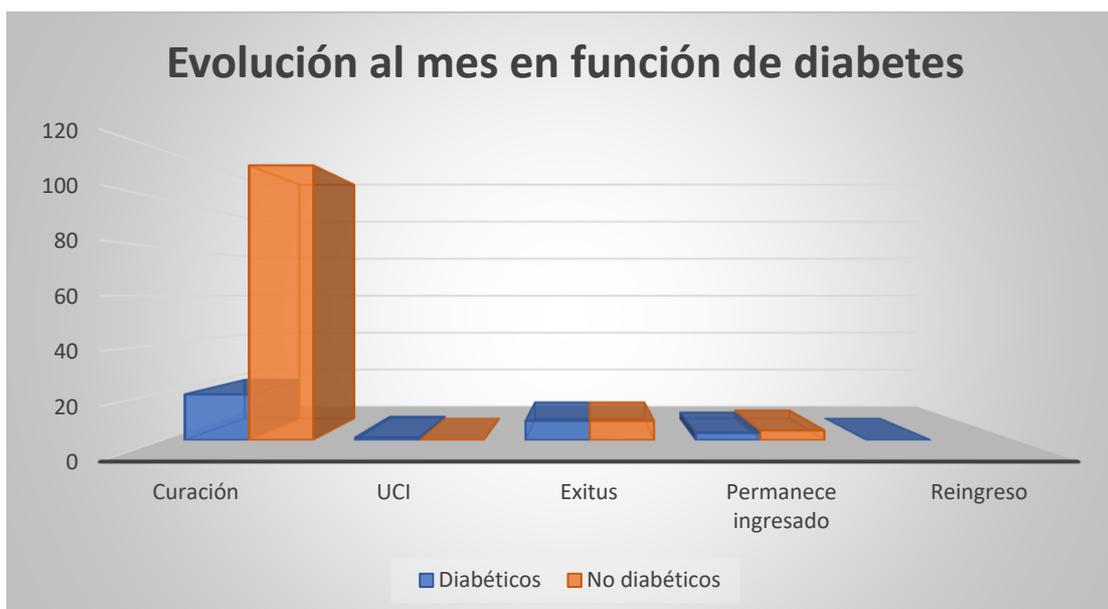
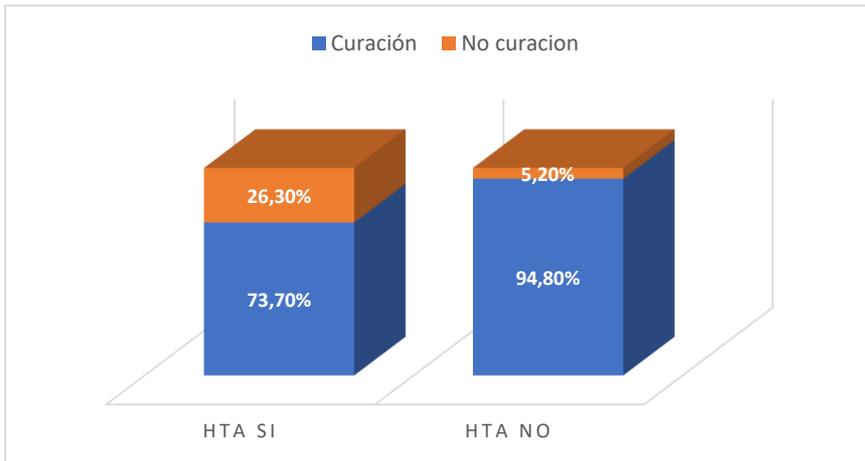


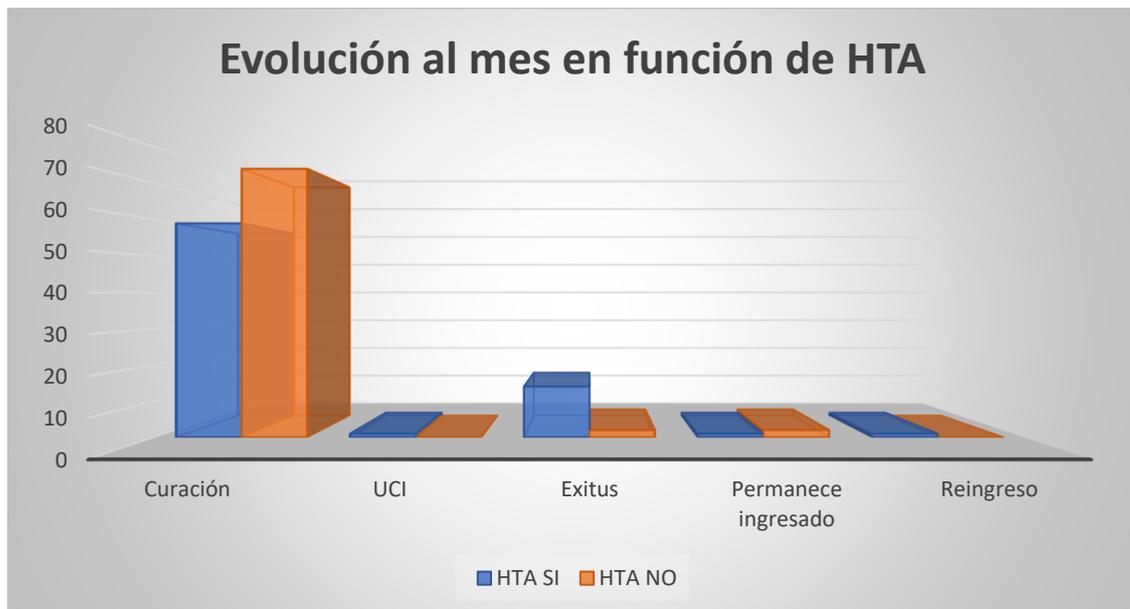
Figura 37. Evolución al mes en función de padecer diabetes

Así mismo, con respecto al resto de las comorbilidades estudiadas, se observó que existía dependencia estadísticamente significativa entre una peor evolución al mes y el padecimiento de HTA ($p= 0,0037$), insuficiencia renal ($p=0,0043$), insuficiencia cardiaca ($p=0,0004$) y obesidad ($p=0,0064$). Todas estas comorbilidades se asociaron con una peor evolución al mes de haber recibido el tratamiento.



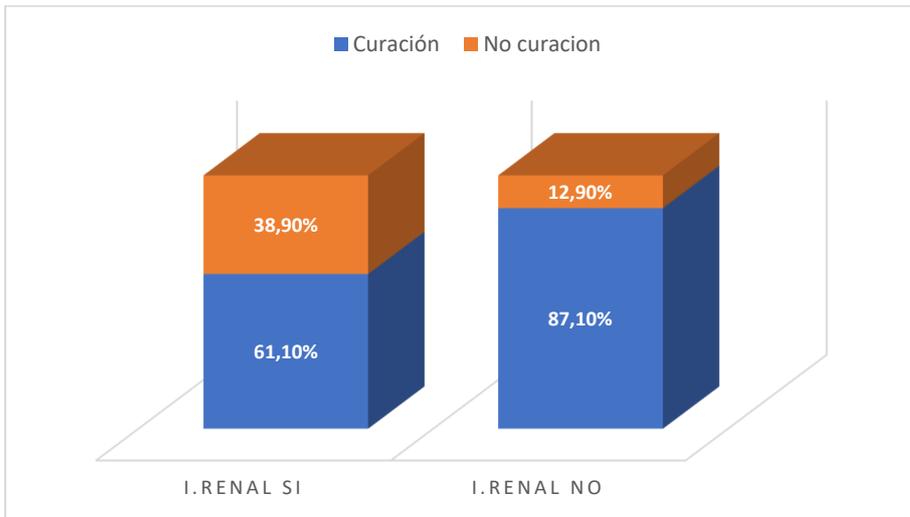
HTA: Hipertensión arterial

Figura 38. Porcentaje de pacientes curados al mes en función de padecer HTA.



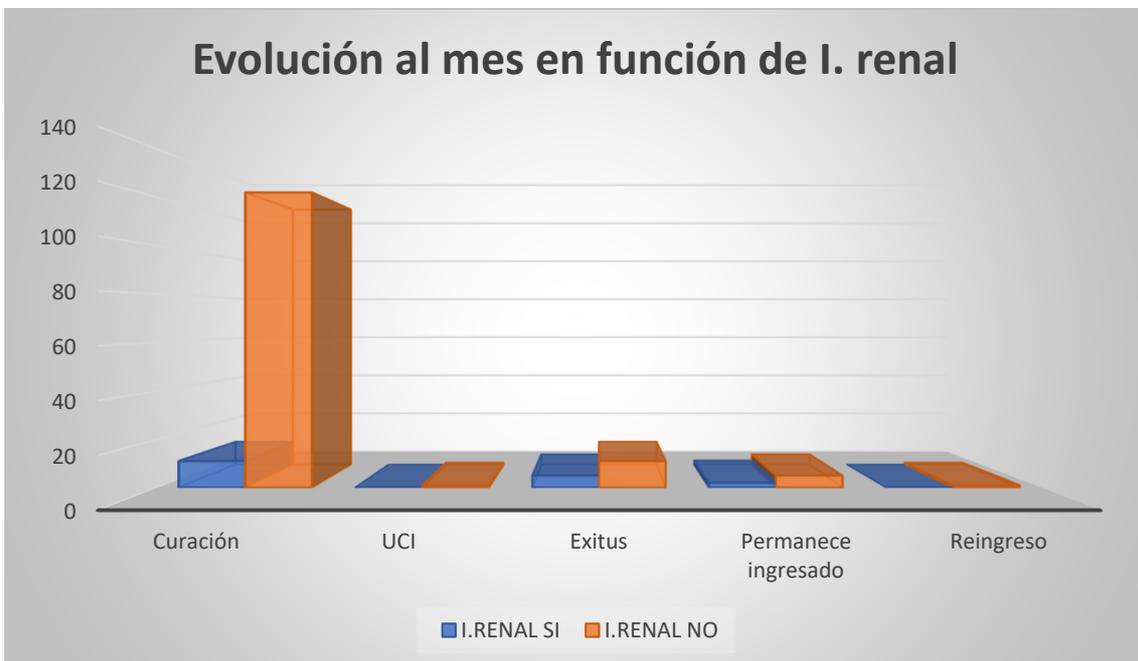
HTA: Hipertensión arterial

Figura 39. Evolución al mes en función de padecer hipertensión arterial



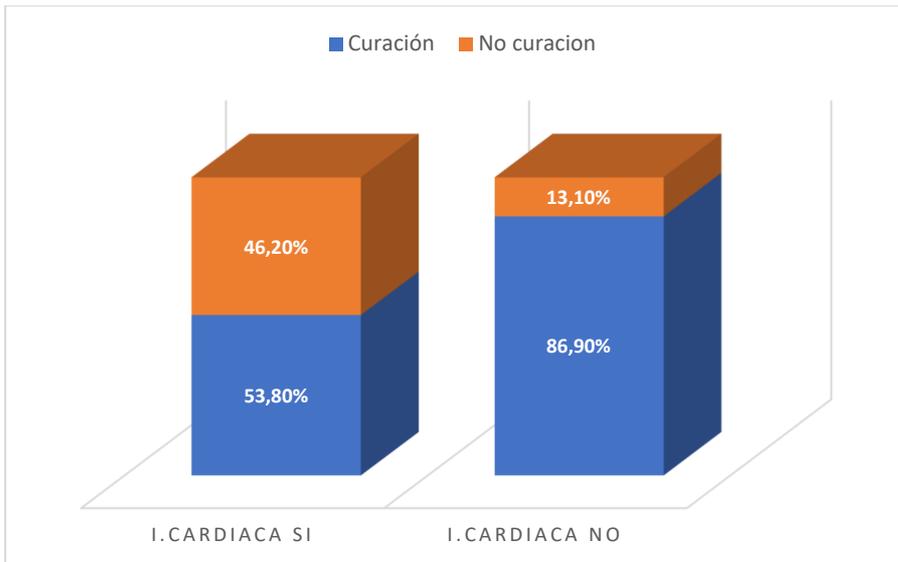
I. renal: Insuficiencia renal

Figura 40. Porcentaje de pacientes curados al mes en función de padecer insuficiencia renal



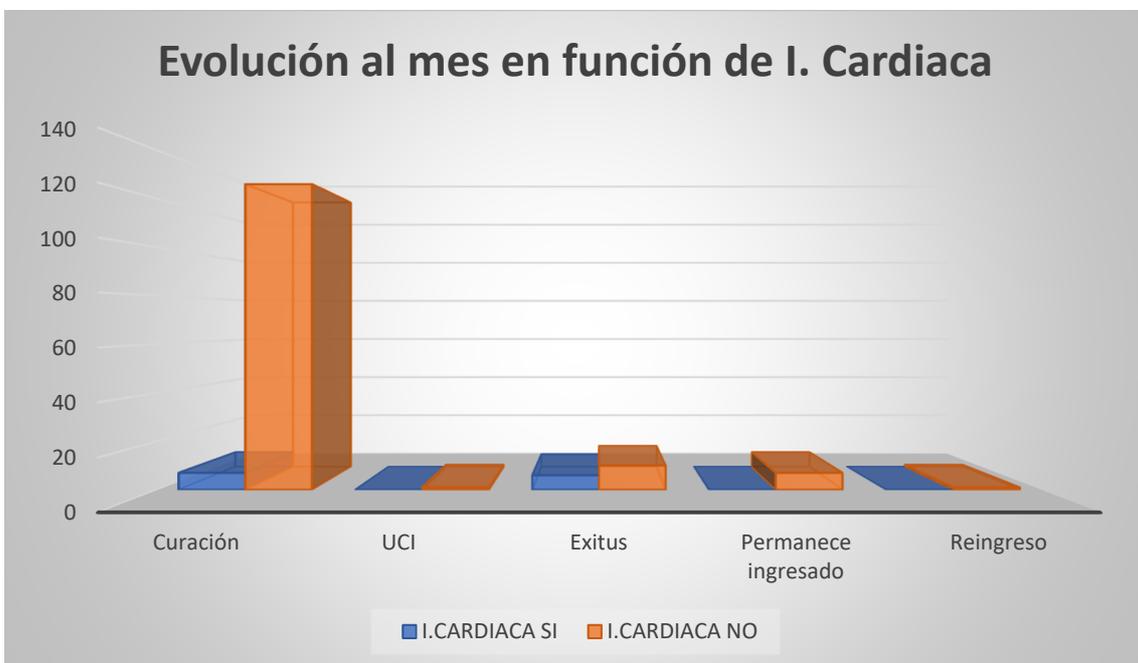
I. renal: Insuficiencia renal

Figura 41. Evolución al mes en función de padecer insuficiencia renal



I. Cardiaca: Insuficiencia cardiaca

Figura 42. Porcentaje de pacientes curados al mes en función de padecer insuficiencia cardiaca



I. Cardiaca: Insuficiencia cardiaca

Figura 43. Evolución al mes en función de padecer insuficiencia cardiaca

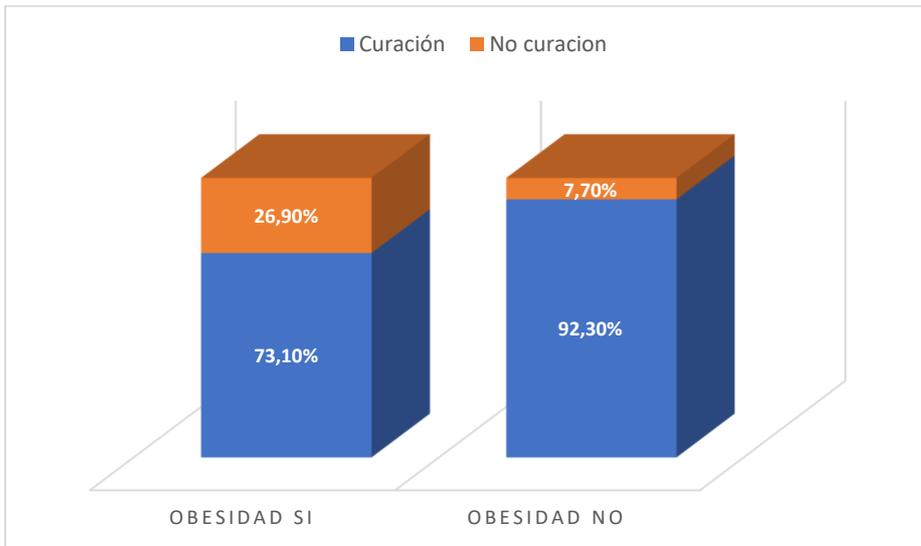


Figura 44. Porcentaje de pacientes curados al mes en función de padecer obesidad

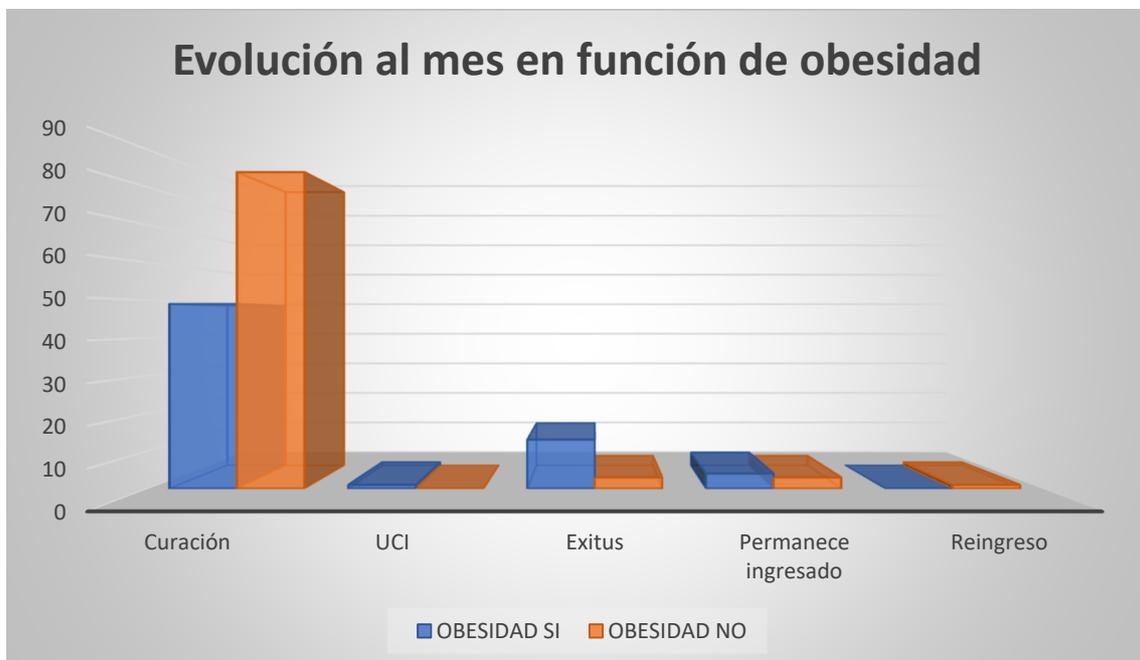
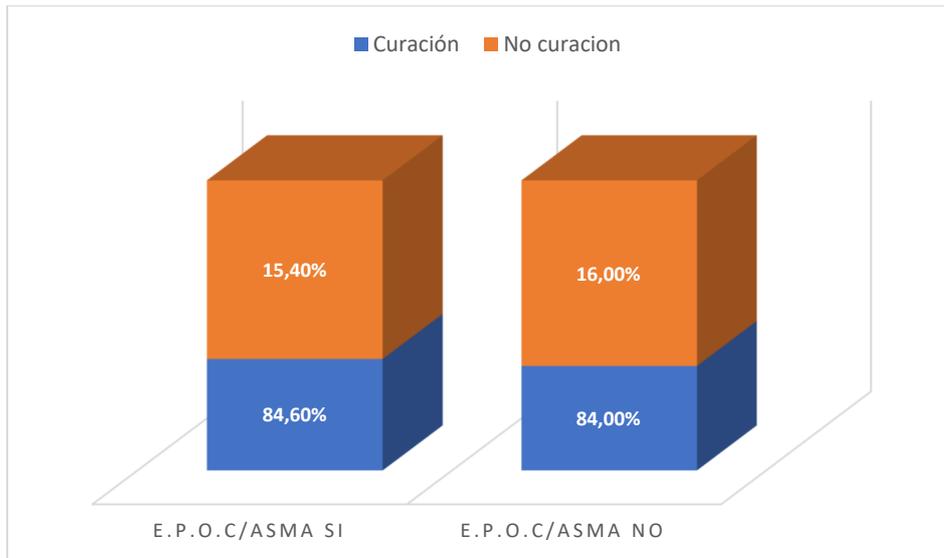


Figura 45. Evolución al mes en función de padecer obesidad

Sin embargo, no se observó dependencia entre el padecimiento de patología respiratoria previa (EPOC y/o asma) y la evolución de los pacientes al mes (coeficiente de contingencia 0,067; $p=0,94$).



E.P.O.C: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Figura 46. Porcentaje de pacientes curados al mes en función de padecer EPOC o asma

5.26. Evolución clínica al mes en función del grado de afectación radiológica

No se encontró dependencia entre el grado de afectación radiológica al ingreso, tanto en radiología simple ($p=0,39$) como en tomografía computarizada torácica ($p=0,33$) y la evolución clínica al mes.

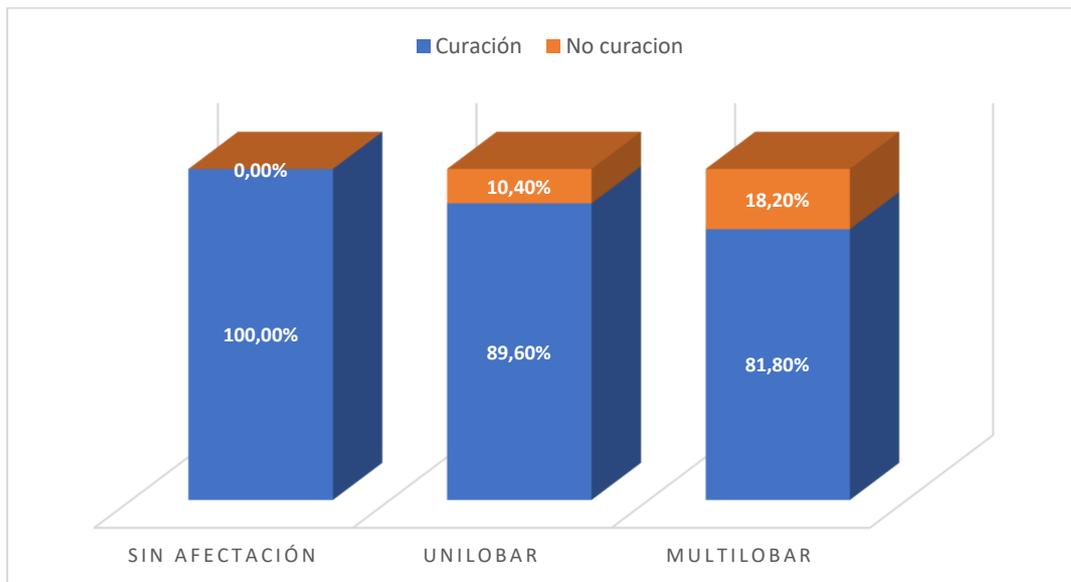


Figura 47. Porcentaje de pacientes curados al mes en función de la afectación inicial en la radiografía simple de tórax al ingreso

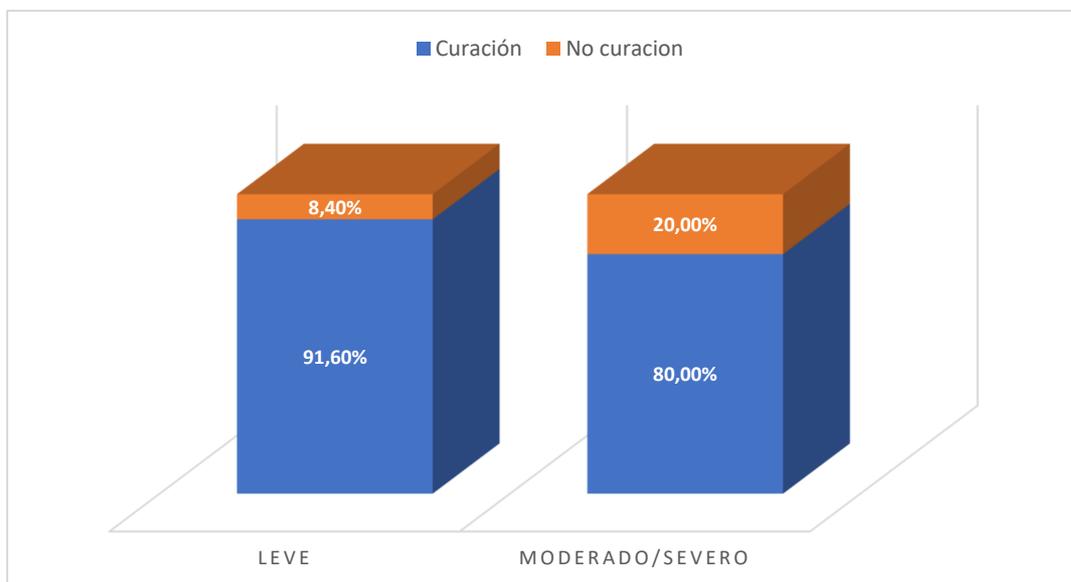


Figura 48. Porcentaje de pacientes curados al mes en función de la afectación inicial en la tomografía computarizada de tórax

5.27. Evolución clínica al mes en función de tratamiento previo con IECA y/o ARA2

Como se aprecia en la **tabla 28**, se observó que la evolución al mes dependía del tratamiento previo con IECA o ARA 2, revelando el coeficiente de contingencia un grado de asociación del 26,1%. Tras realizar un contraste de hipótesis al 5% de significación para ver si había diferencias en la proporción de pacientes curados que habían tomado IECA/ARA2 frente a los que no los habían tomado, existió diferencia significativa entre ambos grupos, siendo mayor en los que tomaban estos tratamientos ($p < 0,05$).

IECA/ARA 2	SI (85)	NO (73)	p
Curación (133)	78	55	< 0,05
No curación (25)	7	18	<0,05

IECA: Inhibidor de la encima convertidora de angiotensina; ARA 2: Antagonista del receptor de la angiotensina 2

Tabla 28. Curación al mes en función de tratamiento previo con IECA/ARA 2

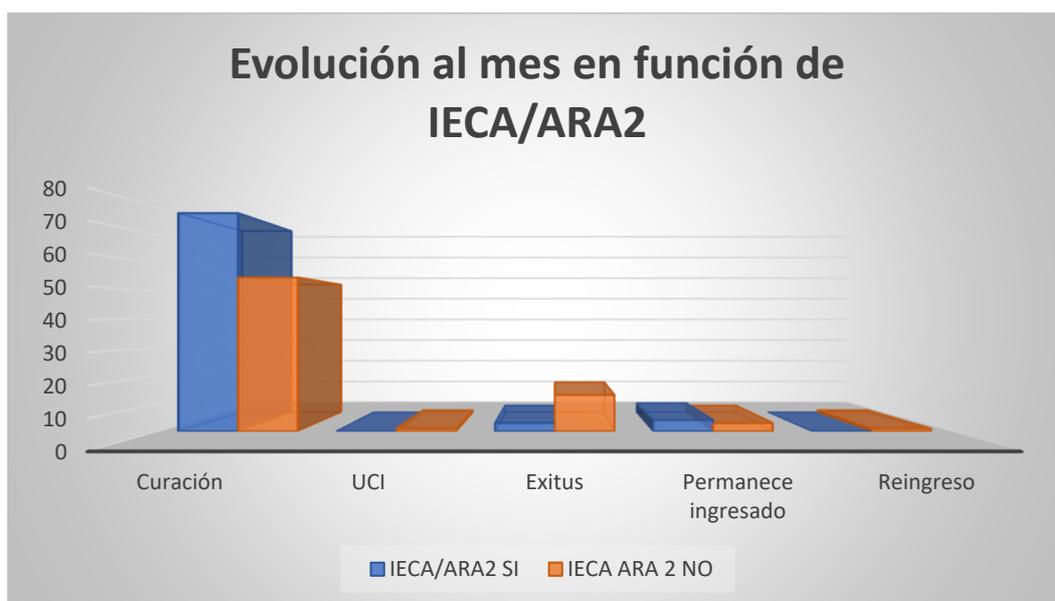


Figura 49. Evolución al mes en función de tratamiento previo con IECA/ARA 2

Así mismo, al realizar el análisis de la varianza (ANOVA) en función del tratamiento con IECA/ARA 2 al ingreso, observamos que los que los pacientes que los tomaban presentaron de forma significativa, no solo mejor evolución al mes (**figura 49**), sino también menores índices de gravedad al ingreso en función de las escalas CURB-65 y qSOFA (**tablas 29 y 30**).

CURB 65 al ingreso	SI (85)	NO (73)
0 puntos (1)	1	0
1 punto (60)	44	16
2 puntos (72)	35	37
3 puntos (22)	5	17
4 puntos (2)	0	2
5 puntos (1)	0	1

IECA: Inhibidor de la encima convertidora de angiotensina; ARA 2: Antagonista del receptor de la angiotensina 2

Tabla 29. Puntuación en la escala de gravedad CURB 65 al ingreso en función de tratamiento previo con IECA/ARA 2

qSOFA al ingreso	SI (85)	NO (73)
0 puntos (77)	49	28
1 punto (63)	32	31
2 puntos (16)	3	13
3 puntos (2)	1	1

Tabla 30. Puntuación en la escala de gravedad qSOFA al ingreso en función de tratamiento con IECA/ARA 2

5.28. Evolución al mes en función de rescate

Aunque el 94,4% de los pacientes rescatados al mes habían sido dados de alta, dicha evolución de los pacientes no dependía de haber recibido tratamiento de rescate con tocilizumab tras pulsos de corticoides ($p= 0.76$).

RESCATE TRAS CORTIS	SI (18)	NO (140)
Curación (133)	17	116
UCI (1)	0	1
Exitus (16)	1	15
Permanece ingresado (7)	0	7
Reingreso (1)	0	1

Cortis: Corticoides; UCI: Unidad de cuidados intensivos

Tabla 31. Evolución al mes de los pacientes rescatados tras pulsos de corticoides

5.29. Características demográficas, analíticas y evolución al mes de los pacientes que recibieron anakinra como tratamiento de rescate tras fallo a corticoides y/o tocilizumab

Todos los pacientes que recibieron anakinra como tratamiento de rescate tras fallo a terapia previa eran hombres, con una edad media de 60,8 años, siendo el 70% menores de 65 años y el 30% mayores de esa edad.

De los 10 pacientes de nuestra cohorte que recibieron tratamiento de rescate con anakinra, 4 (40%) habían recibido previamente únicamente corticoides y 6 (60%) corticoides y tocilizumab. La media de los días de tratamiento previo al rescate con anakinra fue de $2 \pm 1,4$ días en los que recibieron únicamente corticoides y $6 \pm 3,6$ en los que recibieron corticoides y tocilizumab (**tabla 32 y figura 50**).

Tratamiento previo a anakinra	N	Media (días antes de rescate)	Desviación estándar
Corticoides sólo	4	2,0	1,4
Tocilizumab + corticoides	6	3,6	2,2
Total	10	3,0	2

Tabla 32. Tratamiento previo recibido antes del rescate con anakinra

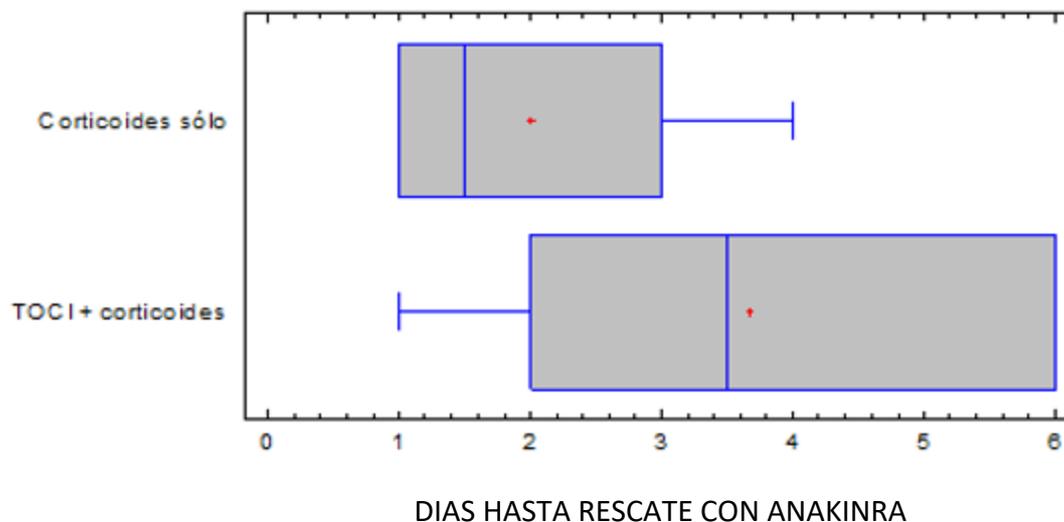


Figura 50. Días de tratamiento previo al rescate con anakinra en función del tratamiento recibido

Cuando analizamos los elementos de la analítica previa y post tratamiento con anakinra y realizar un análisis de la varianza (ANOVA), observamos los siguientes resultados estadísticamente significativos:

- El grupo de pacientes que recibieron anakinra tras pulsos de corticoides presentaron una mayor cifra media previa de linfocitos en comparación con aquellos que recibieron anakinra tras corticoides más tocilizumab (**tabla 33 y figura 51**).

PARAMETRO	CORTIS PREVIOS	CORTIS + TOCI PREVIOS	p
Linfocitos (cel/uL)	1670 +/-654	855 +/- 402,5	0,039

Cortis: Corticoides; TOCI: Tocilizumab

Tabla 33. Cifra de linfocitos totales previo a tratamiento con anakinra en los dos grupos de tratamiento

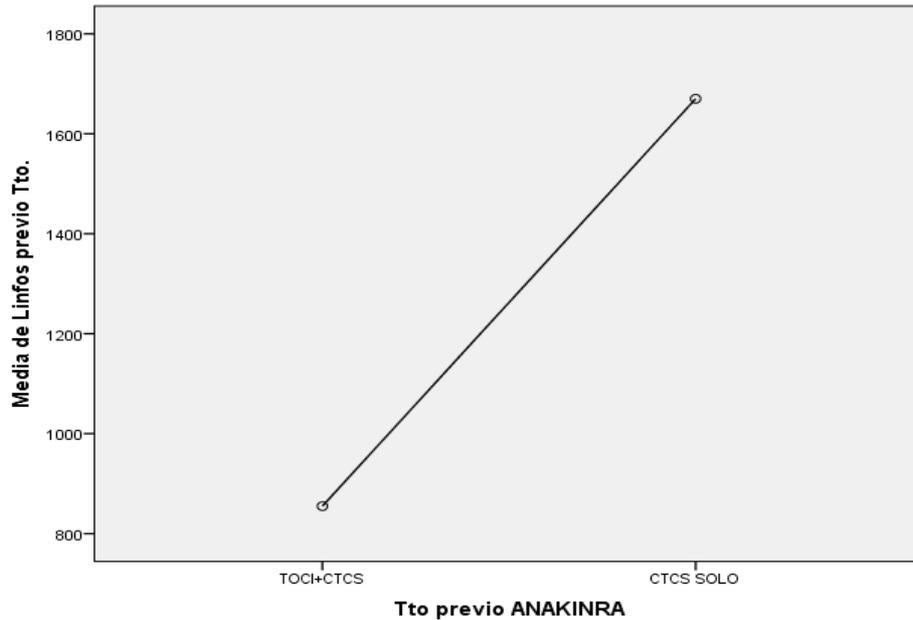


Figura 51. Media de linfocitos en función del tratamiento previo a anakinra

También observamos diferencias significativas en la media de CD4 y ferritina al mes de haber recibido el tratamiento en el grupo de pacientes que recibió anakinra. En los pacientes que recibieron anakinra la media de CD4 fue mayor y la media de ferritina menor (**tablas 34 y 35**).

PARAMETRO	ANAKINRA	NO ANAKINRA	p
Ferritina (ng/ml)	351 +/-279,07	551 +/- 467,36	0,041

Tabla 34. Ferritina al mes del tratamiento en función de haber recibido anakinra

PARAMETRO	ANAKINRA	NO ANAKINRA	p
CD4 (cel/uL)	887 +/-352,88	356 +/- 294,86	0,045

CD4: Linfocitos CD4

Tabla 35. Linfocitos CD4 al mes del tratamiento en función de haber recibido anakinra

Se observó que la evolución al mes, dependía de haber recibido tratamiento con anakinra (p valor = 0,0025). Al mes, un 90% de los pacientes se habían recuperado, y a los dos meses el 100%.

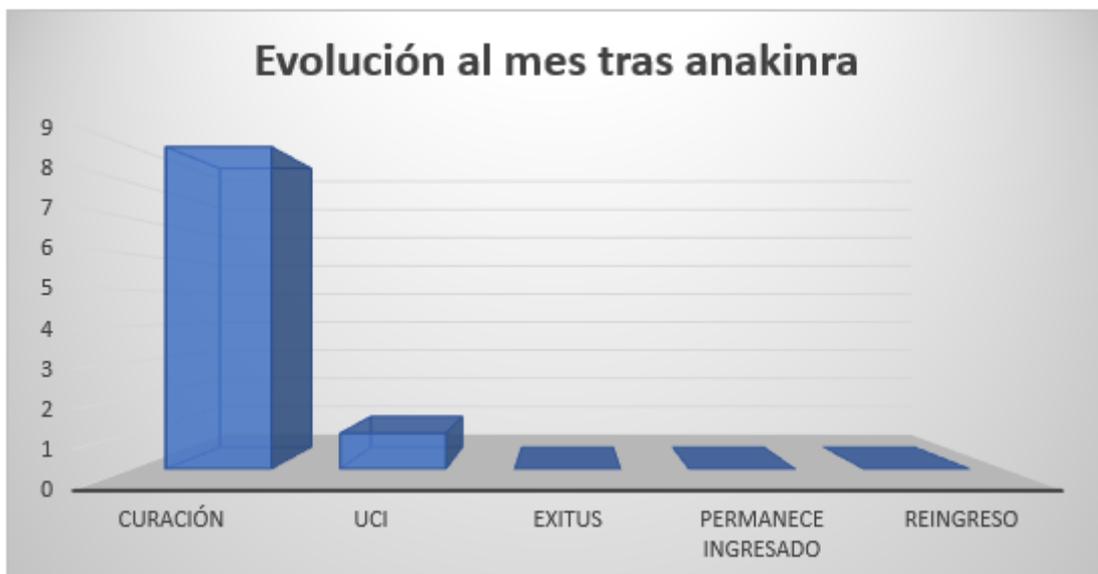


Figura 52. Evolución al mes de los pacientes que recibieron anakinra

El coeficiente de contingencia reveló un grado de asociación entre ambas variables (tratamiento con anakinra y curación al mes) del 30,7%. Para ver el sentido de la dependencia se realizó un contraste de hipótesis al 5% de significación sobre la igualdad de proporciones, siendo la proporción muestral de pacientes curados con anakinra 0.9 (n=10) y la proporción muestral de pacientes curados sin anakinra 0.8378 (n=148)

No podemos rechazar la hipótesis de que la proporción de pacientes curados es la misma con anakinra y sin anakinra al 5% de significación. Sin embargo, si nos fijamos en el intervalo de confianza para la diferencia de proporciones $-IC95\%(p_{anakinra}-p_{noanakinra})=[-0,125539;0,265539]$ -, dicho intervalo está compuesto mayormente por números positivos, lo que indicaría que la proporción de pacientes curados con anakinra es un poco mayor que la de pacientes que se han curado sin anakinra. Si consideramos únicamente los pacientes curados y los fallecidos, las proporciones varían siendo 1 la proporción de pacientes curados con anakinra (n=9) y 0,88 la proporción de pacientes curados sin anakinra (n=140). En ese caso el intervalo de confianza obtenido para la diferencia de proporciones es $IC95\%(p_{anakinra}-p_{noanakinra})=[0,0615951;0,167005]$. Al estar compuesto únicamente por números positivos, nos permitiría afirmar que es mayor la proporción de pacientes curados con anakinra que sin anakinra.

5.30.- Correlaciones de las variables con respecto a la evolución al mes

Se realizó un estudio de correlación entre la evolución clínica al mes y diferentes variables; en las tablas **36 y 37** se describen aquellas en las que encontramos significación estadística mediante el coeficiente de correlación de Spearman. En caso de variables cuantitativas se realizó un análisis de la varianza (ANOVA)

Variable	R	p
Edad	0,33	<0.05
Obesidad	0,25	<0.05
HTA	0,3	<0.05
Insuficiencia cardiaca	0,27	<0.05
Diabetes Mellitus	0,31	<0.05
Insuficiencia renal	0,23	<0.05
Pluripatológico	0,31	<0.05
Índice PROFUND	0,37	<0.05
CURB 65	0,45	<0.05
qSOFA	0,37	<0,05

HTA: Hipertensión arterial

Tabla 36. Correlación de datos demográficos, comorbilidades y escalas de gravedad al ingreso con la evolución al mes

Variable	R	p
PCR BASAL	0,19	<0.05
PCR AL MES	0,35	<0.05
LINFOCITOS TOTALES BASALES	-0,19	<0.05
LINFOCITOS TOTALES AL MES	-0,23	<0.05
DÍMERO D BASAL	0,18	<0.05
DÍMERO D AL MES	0,33	<0.05
IL-6 BASAL	0,31	<0.05

PCR: Proteína C reactiva; IL: Interleuquina

Tabla 37. Correlación de datos analíticos con la evolución al mes

5.31. Regresión logística binaria con variable dependiente curación.

Se realiza una regresión logística de introducción por pasos, usando el método de introducción hacia delante de Wald con una probabilidad de entrada de 0.1 y una probabilidad de salida de 0.15. Se introducen como posibles variables independientes todas las que presentan correlación significativa con la variable curación.

La R^2 de Nagelkerke es 0.574. Según la prueba de Hosmer y Lemeshow el modelo está bien ajustado y es válido para hacer predicciones, predice correctamente a un 68.8% de los que no se curan y a un 84,8% de los que se curan, en media un 79.6% de predicciones correctas.

De todas las variables estudiadas se indican a continuación aquellas que afectan de forma inversa a la probabilidad de curación (**tabla 32**).

Variable	B	Error estándar	Wald	Grados de libertad	Significación	Exp (B)
HTA	-2,08	1,28	2,6	1	0,104	0,12
PROFUND	-0,24	0,13	3,6	1	0,048	0,79
PCR POST TTO	-0,02	0,00	6,2	1	0,012	0,99
CURB 65	-1,95	0,80	6,0	1	0,014	0,14

HTA: Hipertensión arterial; PCR: Proteína C reactiva; Exp (B): Magnitud de riesgo

Tabla 32. Regresión logística binaria con variable dependiente curación.

- Un paciente sin HTA presenta un riesgo 8.06 veces mayor de curación que los pacientes que tienen HTA.
- Por cada unidad que aumenta el índice PROFUND la probabilidad de curación disminuye 17.24 veces.

- Por cada unidad de aumento en la PCR post tratamiento, la probabilidad de curación disminuye 83.33 veces.
- Por cada unidad de aumento de CURB65, la probabilidad de curación disminuye 71,43 veces.

DISCUSIÓN

6.1.- Características demográficas, clínicas y analíticas basales en los pacientes que reciben corticoides solos y/o tocilizumab

En nuestra muestra de 158 pacientes, desde el punto de vista demográfico, los diferentes grupos de tratamiento fueron muy homogéneos en lo referente a las características basales, aunque no en el sexo dado que 59 pacientes (37.3%) fueron mujeres y 99 (62.7%) fueron hombres. Por el contrario, existe homogeneidad con respecto a la edad, la medida fue de 64,41 años, siendo 76 (48.1%) pacientes menores de 65 años y 82 (51,9%) mayores de esa edad. El mayor porcentaje de hombres en nuestra muestra se explica porque el sexo masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de una infección grave por SARS-CoV-2 como está bien está bien demostrado y documentado en la literatura ²⁷⁹, pudiendo producirse a cualquier edad.

Debido a la relación existente entre la multimorbilidad y los potenciales años de vida relacionados con la infección por SARS-CoV-2 ²⁸⁰ se calculó el índice PROFUND con una media de 5.1 +/- 3.3 puntos. Este índice una herramienta sencilla que predice la mortalidad global a largo plazo en los pacientes pluripatológicos y se ha validado como indicador pronóstico de mortalidad anual. En función de las características clínicas y comorbilidades de los pacientes se asigna una puntuación (máximo de 30 puntos) y se divide a los pacientes en 4 estadios en función de la misma, siendo directamente proporcional esta puntuación y/o estadio con el riesgo global de mortalidad anual.

La mayor parte de los pacientes que ingresaron por neumonía grave COVID-19 no tenían criterios de pluripatología dado que el 26,53% presentaban 2 puntos y el 14.29% puntuaron 3 puntos en esta escala. Solo un 49 (31%) pacientes presentaban criterios de pluripatología en el momento del ingreso. En nuestra cohorte también calculamos como índices de mortalidad asociada a la neumonía por SARS-CoV-2 el CURB 65 (escala de predicción de mortalidad validada y utilizada en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad) y el qSOFA (score validado para la identificación de sepsis), el valor más frecuente del primero fue de 2 puntos (45,6%) y el de la escala qSOFA de 0 puntos (48.7%).

Existe un único estudio publicado en la literatura médica ²⁸¹ en el que se demuestra que los índices CURB-65 y PROFUND son los más precisos para predecir la mortalidad de la población anciana de pacientes con COVID-19. Por el contrario, no existen estudios en los que se haya analizado la evolución clínica de los pacientes en función de la puntuación en este índice.

Un estudio realizado en nuestro país donde se analizaron más de 10.000 paciente con COVID 19 indica que los índices PSI (Pneumonia Severity Index el cual es un score validado para la evaluación de la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad) y CURB-65, puntuaciones de gravedad específicas para la neumonía, fueron mejores que qSOFA y MuLBSTA (Índice validado para predecir la mortalidad en la neumonía viral) para predecir la mortalidad en pacientes con neumonía COVID-19. El qSOFA se comportó como la puntuación más sencilla de realizar y más específica, aunque menos sensible ²⁸².

Con respecto a las patologías previas, el 81% de los pacientes eran hipertensos, el 42,4% eran obesos y el 19,6% diabéticos. Estos datos concuerdan con lo descrito en la literatura al estar perfectamente demostrado que éstos son los principales factores de riesgo para una peor evolución clínica tras la infección por SARS-CoV-2 ²⁸³.

En el análisis de pacientes con COVID-19, la hipertensión y la lesión miocárdica grave contribuyen a la gravedad de la enfermedad y la mortalidad. Las personas con enfermedades cardiovasculares de base tienen más probabilidades de infectarse con el virus pudiendo la infección conducir al deterioro de la enfermedad cardíaca ²⁸⁴.

Tanto la diabetes mellitus tipo 2 como la obesidad, posiblemente por la inflamación subclínica que conllevan ambas entidades como por la hipoxia crónica asociada a la obesidad son factores de riesgo independientes para desarrollo de COVID-19 grave ^{285,286}.

Con respecto a las pruebas de imagen, todos los pacientes tenían realizada radiografía de tórax al ingreso con el 77.1% presentando un infiltrado multilobar. Por el contrario, solo aproximadamente la mitad de los pacientes tenían realizada una tomografía computarizada de tórax (TC) en el momento del ingreso con afectación moderada-severa del parénquima pulmonar en la mayoría (85,2%). Esto concuerda con lo descrito en la literatura al estar demostrado que el grado de afectación radiológica está

directamente relacionado con la gravedad de la infección. Los pacientes con mayor grado de afectación del parénquima pulmonar son los que tienen más probabilidad de ingreso hospitalario y peor evolución clínica ²⁸⁷.

En referencia al tratamiento, la mitad (50,6%) de los pacientes recibieron únicamente pulsos de metilprednisolona, un 31% tocilizumab de forma simultánea con pulsos de corticoides, un 8,8 % tocilizumab de rescate tras fallo de la terapia esteroidea, el 6,3% únicamente tocilizumab y 3.1 % tocilizumab previo a pulsos de corticoides.

Se consideró que los fármacos se administraron simultáneamente cuando habían pasado menos de 24 horas entre la administración de los diversos fármacos y rescate cuando habían pasado más de 48 horas ante la ausencia de respuesta o empeoramiento clínico. No hubo diferencias significativas en lo referente a la edad entre los diversos grupos de tratamiento, siendo la media de 64,4 +/- 13,01 años.

En referencia a los parámetros analíticos basales, antes de recibir ningún tratamiento, los pacientes presentaron niveles elevados de ferritina, PCR y dímero D, con niveles de procalcitonina dentro de la normalidad. Diversos estudios han valorado la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 y encuentran niveles más altos de estos parámetros inflamatorios en el grupo de pacientes que desarrollan neumonía grave, expresión de la hiperinflamación de conduce al deterioro clínico.

En nuestro estudio, los pacientes presentaban al ingreso niveles descendidos de CD 4 y CD8, lo cual es esperable dado que las citopenias de células T y natural killer (NK) son características en la infección por SARS-CoV-2, lo que indica un deterioro del sistema inmune durante el curso de esta infección. Se ha sugerido que el descenso de células T - fundamentalmente CD8- y células NK determinan una menor capacidad citolítica sobre las células presentadoras de antígenos, fundamentalmente células dendríticas y macrófagos, por lo que éstas continuamente sintetizan y secretan citocinas proinflamatorias conduciendo a un estado hiperinflamatorio responsable del pronóstico de los pacientes.

Dado que diversos estudios ²⁸⁸⁻²⁹¹ han establecido una asociación entre los niveles de la PCR, ferritina, linfocitos y dímero D como predictores de mala evolución clínica y desarrollo de síndrome hiperinflamatorio así como de respuesta al tratamiento, recogimos los valores de la PCR, linfocitos totales, subpoblaciones linfocitarias CD4/CD8, ferritina y dímero D pre y post tratamiento para determinar si existía asociación entre dichos parámetros y la respuesta al tratamiento en términos de mortalidad, estancia media hospitalaria e ingreso en UCI. A diferencia de otros estudios, la determinación de estos parámetros analíticos se calculó previa al inicio del tratamiento, así como a las 72 horas y al mes de su administración, correlacionándose además con las diferentes comorbilidades.

En relación a estos los parámetros analíticos, únicamente encontramos diferencias pretratamiento y al mes en los niveles de PCR, los cuales fueron significativamente menores al mes (118,3 vs 11,34 mg/dl respectivamente). Los niveles de CD 4 y CD8 fueron significativamente más altos a las 72 horas de haber recibido tratamiento (431,96 vs 858,02 en CD 4 y 246,98 vs 619, 86 en CD8). Esta alteración de la inmunidad celular causada por diversos mecanismos en la infección por SARS-CoV-2 es un punto clave para el desarrollo de hiperinflamación y una enfermedad potencialmente mortal si no se administra un tratamiento adecuado y a tiempo. Podría postularse que la mejoría de la linfopenia sería capaz de modular la hiperactivación de las células presentadoras de antígenos, fundamentalmente células dendríticas y macrófagos, actores principales de la hiperinflamación en la infección por SARS-CoV-2.

6.2.- Evolución de los datos analíticos antes y después del tratamiento en los grupos de corticoides y/o tocilizumab

En nuestra cohorte, no existen diferencias significativas en la cifras de linfocitos CD8 antes y después del tratamiento en función de haber recibido los pacientes únicamente pulsos con corticoides o tocilizumab con o sin corticoides; sin embargo, la media de CD4 pre tratamiento de los pacientes que recibieron solo tocilizumab fue mayor que la del resto de los grupos, aunque sin diferencias a los 3 días del tratamiento, presentando todos un ascenso de las cifras de linfocitos.

Según lo descrito en la literatura esto puede deberse a que todos los pacientes con neumonía causada por SARS-CoV-2 que desarrollan insuficiencia respiratoria grave muestran respuestas hiperinflamatorias con características de desregulación inmune impulsada por IL-6 o síndrome de activación macrofágica (MAS) impulsado por la IL-1 β . Hay dos características clave de esta desregulación inmune; la sobreproducción de citocinas proinflamatorias por parte de los monocitos y la desregulación de linfocitos caracterizada por linfopenia CD4 y posteriormente linfopenia de células B. Paralelamente, el recuento absoluto de células Natural Killer se agota, probablemente como resultado de la rápida propagación del virus.

Existen estudios que han demostrado que la adición de IL-6 en el medio de crecimiento de células dendríticas sanas atenúa la expresión de HLA-DR en la membrana y disminuye la producción de IFN- γ por las células CD4²⁹². Los hallazgos de otro estudio más reciente²⁹³ son compatibles con la propuesta de que la IL-6 es uno de los impulsores de la disminución de HLA-DR en los monocitos CD14 ya que encuentran que las concentraciones de IL-6 en la sangre están inversamente asociadas con la expresión de HLA-DR. En este estudio la adición de tocilizumab en el medio de células enriquecido con plasma restauró parcialmente la expresión de HLA-DR en las membranas celulares y además el recuento absoluto de linfocitos en los pacientes aumentó después del tratamiento con tocilizumab.

Por otro lado, destacar que, aunque también está ampliamente descrito en la literatura que la administración de esteroides se puede asociar con disminuciones significativas en las poblaciones de CD4 y CD8 + memoria²⁹⁴, nosotros observamos un aumento de las cifras de linfocitos en el grupo de pacientes que recibieron metilprednisolona. Posiblemente en nuestros pacientes los esteroides contribuyeron a un control de la disregulación inmune, con mejoría de la linfopenia y un mejor control de la hiperinflamación.

Existen también estudios que han encontrado resultados similares a los nuestros²⁹⁵, demostrando que el tratamiento con corticosteroides aumenta significativamente los linfocitos totales sugiriendo que los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides podrían haber contribuido al aumento de linfocitos.

En referencia a los valores de ferritina entre los diversos grupos de tratamiento cabe destacar que existe un discreto incremento a las 72 horas del tratamiento y diferencias significativas pretratamiento y al mes, siendo inferior al mes en todos los grupos de tratamiento.

Este hecho está ampliamente descrito en la literatura médica, existiendo multitud de estudios que demuestran que tanto el tratamiento con tocilizumab como con metilprednisolona descienden los niveles de este reactante de fase aguda de forma significativa ²⁹⁶⁻²⁹⁸.

Se pueden proponer varias razones para explicar este resultado. En primer lugar, los pacientes con COVID-19 tienen concentraciones plasmáticas aumentadas de citocinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral α , las interleucinas (IL) 2, 6, 7 y 10 o el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos entre otras. El coronavirus se une a las células epiteliales alveolares y luego activa los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, lo que da como resultado la liberación de una gran cantidad de citocinas, incluida la IL-6. La IL-6 juega un papel central en la hiperinflamación de los pacientes con infección grave por COVID-19 y se han observado niveles más altos de IL-6 en la enfermedad grave por COVID-19 en comparación con la enfermedad no grave. La IL-6 es además un fuerte inductor de las síntesis hepática de proteínas de fase aguda. Además, la IL-6 también puede inducir la liberación de hepcidina del hígado, bloqueando así el exportador de hierro (ferroprotina) y, finalmente, da lugar a una hiperferritinemia. El tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 solubles y unidos a la membrana (sIL-6R y mL-6R) e inhibe la transducción de señales mediada por sIL-6R y mL-6R. Por lo tanto, al inhibir la IL-6 mediante la administración de tocilizumab, se puede entre otras cosas evitar la ferroptosis con lo que disminuirían los niveles de ferritina.

El grupo de tratamiento en el que más aumentó la ferritina a las 72 h y al mes fue aquel en que se administró tocilizumab de rescate tras pulsos de metilprednisolona.

Tras realizar la prueba de múltiples rangos se observa que la media de ferritina antes del tratamiento fue menor en los pacientes que recibieron pulsos de corticoides y fue mayor en los que recibieron tocilizumab antes que metilprednisolona.

Esto se debe probablemente a que la ferritina es un marcador pronóstico del desarrollo de hiperinflamación en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y es razonable pensar que los pacientes que recibieron únicamente pulsos de corticoides en su evolución clínica eran pacientes menos graves.

En un estudio reciente en el que se incluyeron 93 ²⁹⁹ pacientes, dividiéndose en pacientes graves y no graves, se intentó analizar múltiples parámetros analíticos como predictores de progresión a enfermedad grave. Tras un análisis de regresión lineal en el que la edad, leucocitos, neutrófilos, GGT, albúmina, PCR, ferritina, IL-6, procalcitonina y la relación neutrófilos/linfocitos se asignaron como factores independientes de la gravedad de la enfermedad se concluyó que el nivel de ferritina era el único predictor significativo de severidad de la enfermedad ($\beta = 0.487$, $t = 2.993$, $p = 0.004$).

Por otro lado, cabe destacar que existen diferencias significativas en la media de ferritina entre hombres y mujeres tanto a las 72 horas como al mes del tratamiento independientemente del tipo de tratamiento recibido.

En este sentido se ha comunicado que las tasas de mortalidad y hospitalización ajustadas por edad por COVID-19 son más altas en hombres que en mujeres, lo que resalta la importancia del sexo biológico en los resultados de la enfermedad³⁰⁰. En este aspecto se ha observado que los andrógenos regulan la expresión de la enzima proteasa transmembrana serina 2 que facilita la entrada viral del coronavirus en la célula³⁰¹.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva no hemos encontrado artículos en los que se comparen niveles de ferritina entre hombres y mujeres afectados de infección por SARS-CoV-2, pero existen publicaciones en las que se postula que hay diferencias de género en la producción de IL-6³⁰², siendo su síntesis mayor en hombres que en mujeres tras estímulos infecciosos. Tal y como se ha comentado con anterioridad y dado que la IL-6 puede considerarse como un precursor de la producción hepática de la ferritina, creemos que nuestros datos pueden explicarse por las diferentes teorías de diferencia de género en la producción de reactantes de fase aguda.

La ferritina al mes del tratamiento también fue superior para los pacientes que habían tenido que ser rescatados con tocilizumab por mala evolución o ausencia de mejoría clínica tras tratamiento con pulsos de esteroides, lo cual puede ser explicado por el

hecho de que los pacientes que fueron rescatados tuvieron una peor evolución clínica y analítica tras el primer tratamiento administrado debido a que presentaban un mayor grado de inflamación.

Encontramos también de forma concordante con los diversos estudios publicados, que los grupos de tratamiento que recibieron tocilizumab presentaron de forma significativa unos niveles de IL-6 mayores que los grupos que solo recibieron tratamiento con pulsos de corticoides. Esto es consecuencia de las recomendaciones de uso de tocilizumab en el protocolo de tratamiento en los que se aconseja su uso en aquellos pacientes con evidencia de niveles séricos elevados de IL-6 ³⁰³.

Con referencia a la PCR observamos que los pacientes que presentaban una PCR más elevada a las 72 h de haber recibido el tratamiento fueron los del grupo de tocilizumab de rescate tras pulsos de corticoides, lo cual puede ser explicado por el mayor grado de inflamación de este grupo de pacientes.

Además, este grupo de pacientes fueron los que al mes de tratamiento presentaban unos niveles de PCR significativamente más bajos, lo cual estaría posiblemente relacionado con las características del tocilizumab y su vida media.

Estos datos son concordantes con los descritos en múltiples estudios que han analizado el papel de este fármaco tanto en la evolución clínica como analítica en los pacientes con neumonía grave COVID-19 e hiperinflamación

Estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide a los que se les administra tocilizumab han demostrado que la supresión adecuada de la señalización de IL-6 durante el tratamiento mejora los resultados clínicos y se puede controlar con los niveles de PCR sérica, un biomarcador fácilmente disponible en la práctica clínica ³⁰⁴.

Con respecto al dímero D observamos que no existían diferencias significativas en los diferentes grupos de tratamiento, siendo los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con metilprednisolona los que presentaban una media más elevada previo al tratamiento y los que recibieron de forma simultánea corticoides y tocilizumab los que presentaban una media más elevada a las 72 horas de haber recibido el tratamiento.

Existen múltiples datos en la literatura en los que se relacionan los niveles de dímero D como marcador predictivo de supervivencia ^{305,306} o con la severidad de la enfermedad³⁰⁷. Además, existen datos superponibles a los nuestros. Un estudio de cohortes en el que se incluyeron 685 pacientes que habían recibido tratamiento con tocilizumab y/o corticoides entre otros ³⁰⁸ y en el que se analizaron diversas variables pone de manifiesto que no existen diferencias en los niveles de dímero D entre los diversos grupos de tratamiento.

6.3.- Evolución de los datos analíticos antes y después del tratamiento en función de las comorbilidades y afectación radiológica en los grupos de pacientes con corticoides y/o tocilizumab

En nuestra cohorte, los pacientes que presentaban al ingreso afectación multilobar en las pruebas de imagen tenían niveles basales de linfocitos totales más bajos, con una media menor de CD4 a las 72 horas de haber recibido el tratamiento, aunque sin existir diferencias entre los diversos grupos.

No hemos encontrado estudios en la literatura en los que se correlacione el número de linfocitos al ingreso con el grado de afectación radiológica. Los datos encontrados en nuestro estudio podrían explicarse por el hecho de que los pacientes más graves tienen niveles más bajos de linfocitos totales, de CD4⁺, de CD8⁺ y linfocitos B al igual que ocurre en el SARS-CoV-1 y MERS-CoV ³⁰⁹ con una correlación directa entre la gravedad y el grado de afectación radiológica. Por ello es plausible que los pacientes con mayor afectación radiológica pulmonar tengan cifras más bajas de linfocitos.

Así mismo, en nuestra cohorte los pacientes que padecían insuficiencia cardíaca presentaban una mayor media de CD8 a las 72 horas de haber recibido el tratamiento. Aunque no hemos encontrado bibliografía al respecto en pacientes con COVID-19, existen estudios ³¹⁰ realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que encuentran mayores cifras tanto de linfocitos CD4 como de CD8 en comparación con controles. Este estudio explicaría solo parcialmente nuestros resultados porque en

nuestra cohorte la media de linfocitos podía considerarse igual en los grupos con y sin insuficiencia cardiaca antes del inicio del tratamiento.

Con respecto a la PCR, encontramos diferencias significativas en función de presentar los pacientes cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o insuficiencia renal. En los pacientes con cardiopatía isquémica observamos que la media de PCR era significativamente mayor basalmente y al mes de haber recibido tratamiento independientemente del mismo. En relación a la diabetes mellitus observamos que estos pacientes presentaban niveles de PCR más elevados pretratamiento y a las 72 horas del tratamiento, en tanto que los pacientes con insuficiencia renal mostraron niveles de PCR más altos a las 72 horas de haber recibido el tratamiento independientemente del que se hubiera administrado.

Estos resultados son concordantes con lo descrito en la literatura médica. Un estudio retrospectivo realizado en Wuhan al inicio de la pandemia ³¹¹ con 278 pacientes con COVID 19 los dividió en dos grupos en función de presentar o no comorbilidades y concluyó que dichas comorbilidades se asociaban a un peor pronóstico. Además, aquellos pacientes con comorbilidades presentaban recuentos de linfocitos más bajos, así como concentraciones más altas de dímero D, proteína C reactiva, interleucina 6 y ferritina sérica.

6.4.- Desenlace clínico (muerte o ingreso en UCI) y estancia media hospitalaria en función de diversas variables en los grupos de pacientes con corticoides y/o tocilizumab

Del total de nuestra muestra, 23 (14,6%) pacientes requirieron ingreso en UCI, precisando la mayor parte de ellos (87%) intubación orotraqueal. A los 30 días del ingreso hospitalario, 133 pacientes (84,2%) habían sido dados de alta, 16 (10,1%) habían fallecido, 7 (4,4%) permanecían ingresados, 1 (0,6%) permanecía en UCI y otro (0,6%) había reingresado.

Para intentar analizar el efecto sobre el desenlace clínico en relación a la administración de corticoides y/o tocilizumab en los pacientes con neumonía grave COVID-19 e hiperinflamación se dividió la muestra en tres grupos en función de tratamiento con corticoides únicamente, tocilizumab solo y tocilizumab más corticoides.

No encontramos diferencias significativas en mortalidad o estancia media entre los distintos grupos de tratamiento. Un menor número de pacientes del grupo de tratamiento con glucocorticoides solos (2,5%) ingresaron en UCI en comparación con aquellos que recibieron tocilizumab solo (28,5%) o glucocorticoides y tocilizumab (18,4%). Esto podría deberse a un sesgo de selección, dado que el estudio se realizó en los primeros meses de pandemia, y en esos meses, por la saturación de las UCI, probablemente los pacientes con menor esperanza de vida recibieron únicamente glucocorticoides y se desestimaron de cuidados intensivos. Sin embargo, a pesar de que los pacientes que recibieron únicamente glucocorticoides ingresaron menos en UCI, la mortalidad a 60 días entre los distintos grupos fue similar, lo que concuerda con las conclusiones de los principales ensayos clínicos de tocilizumab ¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

En nuestro estudio, el uso de tocilizumab con o sin glucocorticoides no se acompañó de un beneficio clínico en términos de mortalidad, ingreso en UCI o estancia media hospitalaria.

Rodríguez-Baño et al.³¹² encuentran que hay un mayor porcentaje de pacientes que requieren intubación o fallecen (seguimiento de 21 días) en los que reciben glucocorticoides y tocilizumab frente al grupo de «no tratamiento» (26,5% vs 20,1%).

Otros estudios observacionales ³¹³ han sugerido un beneficio de los glucocorticoides tras tocilizumab con menor mortalidad (20% vs 62%), aunque nosotros no observamos diferencias con el uso concomitante de glucocorticoides y tocilizumab. Recientemente un estudio publicado como preprint con más de 4000 pacientes ³¹⁴ concluye beneficio de tocilizumab en términos de mortalidad en combinación con corticoides en todos los grupos de pacientes que requieren oxigenoterapia, y no sólo en aquellos que precisan de ventilación mecánica o apoyo de órgano ³¹⁵.

Diversos ensayos clínicos previos al RECOVERY TOCI ¹⁸¹⁻¹⁸⁵ no demostraron beneficio de tocilizumab sobre la mortalidad en pacientes con neumonía grave por SARS-2, incluso

un ensayo clínico se interrumpió precozmente ³¹⁶ al haber observado un aumento de mortalidad en el grupo de pacientes que recibían tocilizumab. Nuestros datos observacionales parecen sugerir que el uso de tocilizumab en nuestra cohorte de pacientes no aporta beneficio en términos de mortalidad, ingreso en UCI o estancia media hospitalaria.

A continuación, analizamos la evolución clínica al mes de haber recibido tratamiento en función del sexo y diversas comorbilidades.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en desenlace clínico al mes del tratamiento, pero cabe destacar que el porcentaje de curación fue mayor en el grupo de mujeres que en el de hombres, lo que va en concordancia con los múltiples estudios publicados en los que el sexo masculino es un factor de mal pronóstico, entre otras razones por el efecto deletéreo que los andrógenos parecen tener sobre la inflamación y liberación de citoquinas ²⁷⁹.

Cuando analizamos la evolución al mes del tratamiento en función de las diversas comorbilidades, observamos -según el estadístico chi cuadrado- una dependencia entre peor evolución al mes y el padecimiento de diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca y obesidad.

Estos datos están en consonancia con lo descrito en la literatura, ya que la diabetes mellitus, la hipertensión y la obesidad definida como un IMC > a 40 son las comorbilidades más frecuentemente asociadas a riesgo de infección, así como de desarrollo de complicaciones a lo largo de la misma, al igual que ocurría con el SARS-CoV-1 y con el MERS-CoV.

Un metaanálisis en el que se incluyeron 33 estudios (16.003 pacientes) ³¹⁷ encontró que la diabetes se asociaba significativamente con la mortalidad por COVID-19 con una razón de probabilidades combinada de 1,90 (IC del 95%: 1,37–2,64; $p < 0,01$) y con COVID-19 grave con una razón de probabilidades combinada de 2,75 (IC del 95%: 2,09–3,62; $p < 0,01$). La razón de probabilidad combinada corregida de mortalidad o gravedad fue 2,16 (IC del 95%: 1,74–2,68; $p < 0,01$). En este metaanálisis la prevalencia combinada de diabetes en pacientes con COVID-19 fue del 9,8% (IC del 95%: 8,7% -10,9%) (después de ajustar por heterogeneidad).

Con respecto a la obesidad, otro metaanálisis reciente ³¹⁸ de veinte estudios de cohortes en el que se analizan 28355 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 estimó una OR combinada de 2,02 (1,41-2,89, $p < 0,001$) para un resultado desfavorable en pacientes obesos versus no obesos cuando se ajustó por edad, sexo y comorbilidades.

La hipertensión arterial se analizó en un metaanálisis ³¹⁹ en el que se incluyeron 99.918 pacientes con COVID-19 procedentes de 24 estudios estimó las odds ratios (OR), mostrando que las proporciones de hipertensión en pacientes críticos con COVID-19 fueron del 37% (IC del 95%: 0,27 -0,47) en comparación con el 18% (IC del 95%: 0,14 - 0,23) de los pacientes con COVID-19 no críticos y que fallecieron el 46% (IC del 95%: 0,37 a 0,55) en comparación con el 22% (IC del 95%: 0,16 a 0,28). Los resultados agrupados basados en la OR ajustada mostraron que los pacientes con hipertensión tenían un riesgo 1,82 veces mayor de COVID-19 crítico (ORa: 1,82; IC del 95%: 1. 19 - 2,77; $P = 0,005$) y un riesgo 2,17 veces mayor de mortalidad por COVID-19 (ORa: 2,17; IC del 95%: 1,67 - 2,82; $P < 0,001$).

Otros estudios también señalan que el padecimiento previo de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardiaca son factores predictores de mala evolución clínica en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ³²⁰.

En nuestro estudio al analizar la evolución al mes en función de patología respiratoria previa (asma, E.P.O.C y SAHOS) encontramos que no existía dependencia entre un peor desenlace clínico y la presencia de estas enfermedades.

En este sentido existe discordancia en la literatura médica. Estudios como el de Xiao et al ³²¹ postulan que el padecimiento previo de E.P.O.C es un factor de riesgo independiente de resultados adversos en COVID-19, pero existen también numerosas publicaciones en las que no solo no apoyan esta teoría, sino que incluso indican un papel protector de las mismas.

Un artículo publicado en Lancet ³²² postula que la menor prevalencia de asma y E.P.O.C comunicada en los pacientes con COVID 19 podría deberse a tres factores: a un posible infradiagnóstico de estas patologías, a una respuesta inmune modificada frente al SARS-CoV-2 en pacientes con EPOC y por último a que las terapias utilizadas para estas

enfermedades respiratorias crónicas puedan reducir el riesgo de infección o de desarrollar síntomas que conduzcan al diagnóstico.

Otros estudios ³²³ sugieren que la mayor síntesis de IL-13 en los pacientes asmáticos, podría producir cambios en las células epiteliales del árbol bronquial haciéndolos menos susceptibles a la infección por SARS-CoV-2.

6.5.- Evolución clínica al mes en función del tratamiento previo con IECA y/o ARA 2

Debido a la fuerte controversia al inicio de la pandemia sobre si la inhibición del sistema renina angiotensina con estos fármacos podría tener un factor protector o deletéreo en la evolución clínica de estos pacientes, nos propusimos analizar que ocurría en nuestra cohorte de pacientes independientemente del tratamiento recibido frente al SARS-CoV-2.

De los 158 pacientes, 85 (53%) tomaban IECA o ARA-2 en el momento del ingreso. En base al test de la Chi cuadrado, la evolución al mes dependía de recibir alguno de estos fármacos, revelando el coeficiente de contingencia un grado de asociación del 26,1%. Tras realizar un contraste de hipótesis al 5% de significación, éste indicaba que existía diferencia significativa entre ambos grupos, siendo mayor el porcentaje de curación entre los que tomaban IECA o ARA-2 previamente.

Además, al realizar el análisis de la varianza (ANOVA) en función de estar tomando los pacientes al ingreso tratamiento con IECA/ARA 2 se observó que los que los tomaban presentaban no solo mejor evolución al mes, sino índices de menor gravedad al ingreso en función de las escalas CURB-65 y qSOFA.

A pesar de que, al inicio de la pandemia, algunos autores postularon un posible efecto perjudicial en el curso de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes que recibían estos tratamientos por incremento de la expresión de receptores ECA, esto no se ha demostrado posteriormente. Nuestros datos van en concordancia con lo ampliamente publicado en la literatura médica que demuestra a día de hoy un posible papel protector de estos fármacos.

Un reciente análisis retrospectivo ³²⁴ en el que se analizan 612 pacientes para investigar el impacto de la administración hospitalaria de IECA/ARA-2 sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes ingresados con COVID-19 observó una fuerte asociación entre las dosis “olvidadas” de estos fármacos y un aumento de la morbimortalidad. La proporción de dosis omitidas en el hospital se asoció significativamente con un aumento de la mortalidad (OR, 9,59; IC del 95%, 2,55-36,09; P <0,001), requerimientos máximos de oxígeno (OR, 3,00; IC del 95%, 1,83-4,91; P <0,001) y mayores elevaciones séricas de proteína C reactiva (OR, 1,83; IC del 95%, 1,06-3,17; P = 0,030).

Actualmente tanto la Asociación Estadounidense del Corazón (AHA) ³²⁵ como todas las guías de tratamiento recomiendan que los pacientes con hipertensión no deben suspender los IECA o los ARA II en el contexto de infección COVID-19, excepto por razones clínicas.

6.6.- Características demográficas, analíticas y desenlace clínico (muerte o ingreso en UCI) en los pacientes que reciben anakinra como tratamiento de rescate

Otro de los objetivos de este trabajo de investigación fue analizar el posible papel de otro inmunomodulador, el anakinra , sobre el desenlace clínico en los pacientes que recibieron este tratamiento como rescate tras fallo previo a corticoides y/o tocilizumab.

En nuestra cohorte los 10 pacientes que recibieron anakinra eran varones lo que concuerda con que el hecho de que el sexo masculino es un factor de riesgo independiente para desarrollo de enfermedad más grave ²⁷⁹. De ellos, el 70% eran menores de 65 años, el 40% habían recibido previamente tratamiento con corticoides y el 60% corticoides más tocilizumab.

Analíticamente observamos que en el grupo de anakinra, los pacientes que habían recibido previamente corticoides tenían una media de linfocitos totales inferiores a los que se les administró terapia combinada con metilprednisolona y tocilizumab. Así mismo, detectamos diferencias estadísticamente significativas en la media de CD4 a las 72 horas post tratamiento, siendo esta mayor para los pacientes que recibieron

anakinra. En cambio, los niveles medios de ferritina fueron menores en los pacientes a los que se les administró este tratamiento.

Los pacientes con insuficiencia respiratoria grave asociada a infección por COVID-19 presentan depleción de CD4³²⁶, por lo que probablemente el bloqueo de IL1 contribuya a un incremento de los CD4 circulantes y ayude a restaurar el equilibrio inmunológico con un mejor pronóstico.

Al analizar la evolución clínica observamos que dependía de haber recibido tratamiento con anakinra ($p=0,0025$), habiéndose recuperado un 90% de los pacientes al mes y un 100% a los dos meses.

Para ver si efectivamente anakinra se relacionaba con un mejor pronóstico en la evolución de los pacientes, se realizó el test de independencia basado en el estadístico chi-cuadrado, siendo el valor del estadístico de contraste 13,900 y el p-valor asociado a dicha prueba 0,0076, lo que indicaría que, con un nivel de significación del 5%, hay evidencias para considerar que el tratamiento con anakinra influye en la evolución de los pacientes. Además, el coeficiente de contingencia fue significativo con un grado de asociación entre el tratamiento y la evolución de los pacientes de un 30,11%.

El intervalo de confianza del 95% para la diferencia de proporciones de pacientes fallecidos con y sin anakinra fue $[-0,164204; -0,0557955]$ lo que indicaría que la proporción de pacientes que fallecen con anakinra es inferior a la proporción de pacientes que fallece sin haber recibido este tratamiento.

En el contraste de hipótesis sobre esta misma diferencia de proporciones, se rechazó la hipótesis nula de igualdad de proporciones para nivel de significación superior a 0,135409 por lo que se aceptaría la hipótesis alternativa de que la proporción de fallecidos es menor con anakinra. Esta significación se considera alta, aunque hay que tener en cuenta que se dispone de una muestra muy pequeña de pacientes tratados con anakinra y de que el aumento del tamaño de muestra seguramente influiría en la disminución del nivel de significación aportando una mayor coherencia a los resultados.

Las curvas de supervivencia y riesgo de Kaplan Meier indicaron una mayor probabilidad de supervivencia en función del tiempo para los tratados con anakinra, así como una menor probabilidad de riesgo. La regresión de Cox ajustada para las variables “Edad”, “CURB65” y “qSOFA” proporcionó una razón de riesgo para anakinra de 0.466, lo que indicaría que el riesgo de fallecer se reduciría más del doble. El test de hipótesis para la validación del modelo según la ratio de verosimilitud arroja un coeficiente Chi-cuadrado de 29.9833 con un p-valor asociado de 0.000.

Además, la evolución al mes (muerte o ingreso en UCI) no dependió del tratamiento previo con corticoides solos o corticoides más tocilizumab. Por ello es posible que el bloqueo de IL1 presente sinergia con el bloqueo de IL6 y efectos beneficiosos adicionales a la inhibición de múltiples genes de citocinas proinflamatorias mediada por los pulsos de corticoides.

Existen varias publicaciones¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ que demuestran beneficio en términos de mortalidad con mejoría de los parámetros analíticos con la administración temprana de anakinra en pacientes con síndrome de tormenta de citoquinas asociado a infección grave por SARS-CoV-2, aunque estos estudios no seleccionaron a los pacientes tras fallo previo a pulsos de corticoides y/o tocilizumab.

En la búsqueda de perfiles de pacientes respondedores a anakinra, recientemente un ensayo clínico publicado denominado SAVE³²⁷ incluyó a 130 pacientes con valores del receptor de plasminógeno de superficie mayor o igual a 6 ng/ml. Se aleatorizaron a recibir dosis precoces de anakinra (100 mg/día subcutáneo) o tratamiento estándar y observaron que un 22,3% de los que recibieron anakinra progresaron a distrés respiratorio frente al 59,2% de los del grupo de tratamiento estándar (índice de riesgo, 0,30; IC del 95%, 0,20-0,46), siendo la mortalidad a los 30 días del 11,5% y 22,3% respectivamente (índice de riesgo 0,49; IC del 95%: 0,25-0,97). Además, anakinra se asoció con una disminución de la interleucina circulante (IL) -6, sCD163 y sIL2-R. La relación IL-10 / IL-6 en el día 7 se asoció inversamente con la puntuación SOFA.

Todas las evidencias comentadas y nuestras observaciones sugieren que el uso de anakinra podría administrarse en lugar de tocilizumab en pacientes con síndrome de

tormenta de citoquinas asociada a infección grave por COVID-19 tras fallo a corticoides. Probablemente el diferente perfil de citocinas / inflamatorio en estos pacientes pueda determinar la respuesta clínica al bloqueo específico de citocinas dianas, lo que consideramos importante a la hora de diseñar futuros estudios.

CONCLUSIONES

1.- En los pacientes con neumonía moderada grave e hiperinflamación, el tratamiento con anakinra tras fallo a glucocorticoides y/o tocilizumab se asoció a un beneficio clínico en términos de mortalidad y/o ingreso en UCI, por lo que podría ser una opción para el manejo de estos pacientes mejorando su pronóstico.

2.- En los pacientes con neumonía moderada grave e hiperinflamación, el uso de tocilizumab solo o con pulsos de glucocorticoides no aportó beneficios clínicos en términos de mortalidad y/o ingreso en UCI.

3.- El sexo masculino, la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 fueron los factores epidemiológicos más frecuentes asociados al desarrollo de neumonía moderada grave e hiperinflamación, sin embargo, la presencia de patología respiratoria previa (EPOC, asma) no se asoció con un peor desenlace clínico al mes del ingreso.

4.- En los pacientes con neumonía moderada grave e hiperinflamación, el tratamiento previo con IECA o ARA-2 se asoció a una mejor evolución clínica al mes del ingreso.

5.- Los pacientes con neumonía moderada grave e hiperinflamación con afectación radiológica multilobar al ingreso presentaron menores cifras de linfocitos.

6.- Los pacientes con neumonía moderada grave e hiperinflamación que recibieron tocilizumab presentaron mayores cifras basales de subpoblaciones linfocitarias y de niveles séricos de IL-6.

7.- En los pacientes con neumonía moderada grave e hiperinflamación no se observaron diferencias significativas en los valores de PCR y ferritina entre los distintos grupos de tratamiento, presentando el grupo que recibió tocilizumab de rescate un mayor aumento de ferritina a las 72 horas del tratamiento.

8.- En los pacientes con neumonía moderada grave e hiperinflamación no identificamos perfiles clínico-analíticos predictores de buena respuesta a los distintos tratamientos.

ANEXO I. ESCALAS DE GRAVEDAD UTILIZADAS EN EL ANÁLISIS DE LOS PACIENTES

1. CURB- 65: Es una escala validada para la evaluación de la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad. Se divide en 6 estadios que van del 0 al 5 en función del posible porcentaje de mortalidad estimada al mes (tabla 33).

El que un paciente esté en un estadio u otro depende de la puntuación asignada en función a los diversos parámetros que se miden y que corresponden al acrónimo de esta escala. Se asigna 0 o 1 punto en función de presentar o no alguno de los siguientes:

- **C:** Confusión
- **U:** Urea. Mayor a 7 mmol/L o nitrógeno ureico (BUN) mayor a 19 mg/dl
- **R:** Respiración. Hace referencia a la frecuencia respiratoria (mayor o menor a 30 respiraciones por minuto).
- **B:** Tensión arterial (blood pressure). Hace referencia a si la tensión arterial sistólica es o no menor a 90 mmHg o la diastólica menor o igual a 60 mmHg.
- **65:** Hace referencia a si el paciente es mayor o menor de 65 años

Calificación	Riesgo de mortalidad al mes (%)	Recomendación
0	0,6%	Bajo riesgo, tratamiento ambulatorio
1	2,7%	Bajo riesgo, tratamiento ambulatorio
2	6,8%	Riesgo intermedio, hospitalización de corta estancia o tratamiento ambulatorio con supervisión estricta
3	14%	Neumonía grave, considerar hospitalización
4	27,8%	Neumonía severa, considerar hospitalización
5	57%	Neumonía muy grave, considerar ingreso en UCI

UCI: Unidad de cuidados intensivos

Tabla 33. Escala CURB 65 de valoración de neumonía adquirida en la comunidad

2.qSOFA

Es el acrónimo en inglés de quick Sequential Organ Failure Assessment. Es una escala sencilla para detectar a pacientes con sospecha de infección con alto riesgo de complicación fuera de Unidades de cuidados intensivos. Valora la probabilidad de mortalidad en función a diversos ítems

Los ítems que mide esta escala son:

- Frecuencia respiratoria: Mayor o menor a 22 respiraciones por minuto.
- Presión arterial sistólica: Superior o inferior a 100 mmHg.
- Alteración mental: Si o no.

Calificación	Riesgo de mortalidad (%)
0	< 1%
1	2-3 %
2 o mas	>10%

Tabla 34. Escala qSOFA de valoración de sepsis

3.- PROFUND: Es un índice validado en nuestro país para determinar la probabilidad de mortalidad de los pacientes pluripatológicos. En función a una serie de ítems se asigna una puntuación y en función de la misma se estima la posibilidad de fallecimiento por cualquier causa a los dos años (tablas 35 y 36).

Variable	Puntos
> = 85 años	3
Neoplasia activa	6
Demencia	3
Clase funcional III-IV de la NYHA	3
Delirium en el último ingreso	3
Hemoglobina < 10 g/dl	3
Índice de Barthel <60	4
Cuidador principal diferente al cónyuge	2
>= 4 hospitalizaciones en los últimos 12 meses	3

Índice PROFUND	Probabilidad de fallecimiento a los dos años
0-2 puntos	8,5-11%
3-6 puntos	18-21,6%
7-10 puntos	26,8-29.5%
11 puntos o mas	41,8-43,7%

Tablas 35 y 36. Ítems y probabilidad de fallecimiento de pacientes pluripatológicos en base al índice PROFUND

ANEXO II. CRITERIOS DE PACIENTE PLURIPATOLÓGICO

Categorías diagnósticas de Paciente Pluripatológico
CATEGORÍA A
A.1. Insuficiencia cardíaca que en situación de estabilidad clínica haya estado en grado II de la NYHA ¹ (síntomas con actividad física habitual). A.2. Cardiopatía isquémica.
CATEGORÍA B
B.1. Vasculitis y Enfermedades autoinmunes sistémicas. B.2. Enfermedad renal crónica definida por filtrado glomerular < 60ml/min o proteinuria ² , mantenidas durante 3 meses.
CATEGORÍA C
C.1. Enfermedad respiratoria crónica que en situación de estabilidad clínica haya estado con disnea grado 2 de la MRC ³ (disnea a paso habitual en llano), o FEV1<65%, o Saturación O2 ≤ 90.
CATEGORÍA D
D.1. Enfermedad inflamatoria intestinal. D.2. Hepatopatía crónica con datos de insuficiencia hepatocelular ⁴ o hipertensión portal ⁵ .
CATEGORÍA E
E.1. Ataque cerebrovascular. E.2. Enfermedad neurológica con déficit motor permanente que provoque una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel inferior a 60). E.3. Enfermedad neurológica con deterioro cognitivo persistente, al menos moderado ⁶ .
CATEGORÍA F
F.1. Arteriopatía periférica sintomática. F.2. Diabetes mellitus con retinopatía proliferativa o neuropatía sintomática.
CATEGORÍA G
G.1. Anemia crónica por pérdidas digestivas o hemopatía adquirida no subsidiaria de tratamiento curativo que presente Hb < 10mg/dl en dos determinaciones separadas más de tres meses. G.2. Neoplasia sólida o hematológica activa no subsidiaria de tratamiento con intención curativa.
CATEGORÍA H
H.1. Enfermedad osteoarticular crónica que provoque por sí misma una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel inferior a 60). H.2. Haber presentado una fractura de cadera osteoporótica.
¹ Ligera limitación de la actividad física. La actividad física habitual le produce disnea, angina, cansancio o palpitaciones. ² FGe <60 mL/min/1.73 m2 de superficie corporal estimado por la fórmula CKD-EPI o procedimientos aceptados de cálculo en caso de inadecuación del FGe), Índice albúmina/Creatinina > 300 mg/g, microalbuminuria >3mg/dl en muestra de orina o albúmina>300 mg/día en orina de 24 horas. ³ Incapacidad de mantener el paso de otra persona de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria o tener que para a descansar al andar en llano al propio paso. ⁴ INR > 1,7, albumina < 3,5 g/dl, bilirrubina >2 mg/dl. ⁵ Definida por la presencia de datos clínicos, analíticos, ecográficos o endoscópicos. ⁶ Pfeiffer con 5 ó más errores o Mini-examen cognoscitivo de Lobo con menos de 23 puntos.

Se considera paciente pluripatológico aquel que presenta patologías de 2 o mas de las diferentes categorías diagnósticas descritas previamente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42. doi:10.1007/82_2017_25.
- 2.- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401-2. doi:10.1002/jmv.25678.
- 3.- Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106024. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106024.
- 4.- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
- 5.- Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020;323(8):707-8. doi:10.1001/jama.2020.0757.
- 6.- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- 7.- Neuman BW, Chamberlain P, Bowden F, Joseph J. Atlas of coronavirus replicase structure. *Virus Res*. 2014;194:49-66. doi:10.1016/j.virusres.2013.12.004.
- 8.- Prentice E, McAuliffe J, Lu X, Subbarao K, Denison MR. Identification and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase proteins. *J Virol*. 2004;78(18):9977-86. doi:10.1128/JVI.78.18.9977-9986.2004.
- 9.- Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221-24. doi:10.1038/s41586-020-2179-y.
- 10.- Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol*. 2008;82(22):11318-30. doi:10.1128/JVI.01052-08.

- 11.- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S. et al Tong S; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1953-66. doi:10.1056/NEJMoa030781.
- 12.- World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. *WHO emergencies preparedness, response*[online].
- 13.- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20. doi:10.1056/NEJMoa1211721.
- 14.- World Health Organization. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) — Jordan[online], (2015).
- 15.- Hui DS, Perlman S, Zumla A. Spread of MERS to South Korea and China. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):509-10. doi:10.1016/S2213-2600(15)00238-6.
- 16.- Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(3):226-36. doi:10.1038/nrmicro2090.
- 17.- Bosch BJ, Smits SL, Haagmans BL. Membrane ectopeptidases targeted by human coronaviruses. *Curr Opin Virol*. 2014;6:55-60. doi:10.1016/j.coviro.2014.03.011.
- 18.- Hui DS, Memish ZA, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(3):233-41. doi:10.1097/MCP.0000000000000046.
- 19.- Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386(9997):995-1007. doi:10.1016/S0140-6736(15)60454-8.
- 20.- Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014;29:301-6. doi:10.1016/j.ijid.2014.09.003.

- 21.- Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327-47. doi:10.1038/nrd.2015.37.
- 22.- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS et al.; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-6. doi:10.1136/thorax.2003.012658.
- 23.- de Wit E, Rasmussen AL, Falzarano D, Bushmaker T, Feldmann F, Brining DL et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) causes transient lower respiratory tract infection in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(41):16598-603. doi:10.1073/pnas.1310744110.
- 24.- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222. doi:10.1038/s41467-019-13940-6.
- 25.- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. doi:10.1371/journal.pmed.0030343.
- 26.- Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004;31(4):304-9. doi:10.1016/j.jcv.2004.07.006.
- 27.- Lee DT, Wing YK, Leung HC, Sung JJ, Ng YK, Yiu GC et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1247-9. doi:10.1086/424016.
- 28.- Sung JJ, Wu A, Joynt GM, Yuen KY, Lee N, Chan PK et al. Severe acute respiratory syndrome: report of treatment and outcome after a major outbreak. *Thorax.* 2004;59(5):414-20. doi:10.1136/thx.2003.014076.
- 29.- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA et al. Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with

Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-67. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC.

30.- Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):971-78. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.054.

31.- Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K, Zhong W, Cai W et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol.* 2003;52(8):715-20. doi:10.1099/jmm.0.05320-0.

32.- Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK, Peng MY et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5):919-22. doi:10.1093/jac/dki346.

33.- Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KK et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(7):676-8. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x.

34.- Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(1):44-6. doi:10.1007/s10096-004-1271-9.

35.- Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front Immunol.* 2020;11:552909. doi:10.3389/fimmu.2020.552909.

36.- Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):729-34. doi:10.1016/j.cmi.2020.03.026.

- 37.- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-2. doi:10.1038/s41591-020-0820-9.
- 38.- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-82. doi:10.7326/M20-0504.
- 39.- Lai A, Bergna A, Acciarri C, Galli M, Zehender G. Early phylogenetic estimate of the effective reproduction number of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;92(6):675-9. doi:10.1002/jmv.25723.
- 40.- Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(5):518-36. doi:10.1016/j.jacbts.2020.04.002.
- 41.- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
- 42.- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- 43.- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- 44.- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.

- 45.- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-14. doi:10.1001/jama.2020.4326.
- 46.- Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):744-8. doi:10.1111/jgh.15047.
- 47.- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-70. doi:10.1056/NEJMc2008597.
- 48.- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251-61. doi:10.1007/s00405-020-05965-1.
- 49.- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):411-2. doi:10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
- 50.- Pekosz A, Parvu V, Li M, Andrews JC, Manabe YC, Kodsi S et al. Antigen-Based Testing but Not Real-Time Polymerase Chain Reaction Correlates With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Culture. *Clin Infect Dis*. 2021:ciaa1706. doi:10.1093/cid/ciaa1706.
- 51.- Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2020;296(2):E113-4. doi:10.1148/radiol.2020200527.
- 52.- Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, A Woreta T. A narrative review of coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical, epidemiological characteristics, and systemic manifestations. *Intern Emerg Med*. 2021;16:1–16. doi:10.1007/s11739-020-02616-5.
- 53.- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected

pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4. doi:10.1186/s40779-020-0233-6.

54.- Cavalli G, Farina N, Campochiaro C, De Luca G, Della-Torre E, Tomelleri A et al. Repurposing of Biologic and Targeted Synthetic Anti-Rheumatic Drugs in COVID-19 and Hyper-Inflammation: A Comprehensive Review of Available and Emerging Evidence at the Peak of the Pandemic. *Front Pharmacol.* 2020;11:598308. doi:10.3389/fphar.2020.598308.

55.- Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. doi:10.3389/fimmu.2020.01446.

56.- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.

57.- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73. doi:10.1056/NEJMra2026131.

58.- Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):971-8. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.054

59.- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.

60.- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

61.- Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 2020;14(1):69-71. doi:10.5582/bst.2020.01020.

- 62.- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
- 63.- Lo MK, Jordan R, Arvey A, Sudhamsu J, Shrivastava-Ranjan, Hotard AL P et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Sci Rep.* 2017;7:43395. doi:10.1038/srep43395.
- 64.- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Galinski LE, Case JB et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):eaal3653. doi:10.1126/scitranslmed.aal3653.
- 65.- Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):436-43. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.034.
- 66.- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
- 67.- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A et al. GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-57. doi:10.1001/jama.2020.16349.
- 68.- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
- 69.- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R et al. GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37. doi:10.1056/NEJMoa2015301.
- 70.- Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment

hospitalization status. *Pharmacol Res.* 2020;158:104899. doi:10.1016/j.phrs.2020.104899.

71.- Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci.* 2020. 15;253:117592. doi:10.1016/j.lfs.2020.117592.

72.- Del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas JR et al. The Spanish HIV/COVID-19 Collaboration. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy : A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(7):536-41. doi:10.7326/M20-3689.

73.- Alavian G, Kolahdouzan K, Mortezaadeh M, Torabi ZS. Antiretrovirals for Prophylaxis Against COVID-19: A Comprehensive Literature Review. *J Clin Pharmacol.* 2020;61(5):581-90. doi:10.1002/jcph.1788.

74.- Ayerdi O, Puerta T, Clavo P, Vera M, Ballesteros, Fuentes ME et al. Preventive Efficacy of Tenofovir/Emtricitabine Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Among Pre-Exposure Prophylaxis Users. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):ofaa455. doi:10.1093/ofid/ofaa455.

75.- Randomized Clinical Trial for the Prevention of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) in Healthcare Personnel. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04334928>.

76.- 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(19):1787-99. doi:10.1056/NEJMoa2001282.

77.- Wang Y, Fan G, Salam A, Horby P, Hayden FG, Chen C et al. Comparative Effectiveness of Combined Favipiravir and Oseltamivir Therapy Versus Oseltamivir Monotherapy in Critically Ill Patients With Influenza Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020;221(10):1688-98. doi:10.1093/infdis/jiz656.

78.- XinhuaNet Favipiravir shows good clinical efficacy in treating COVID-19: official. Desde. http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/17/c_138888226.htm

- 79.- Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(12):e01897-20. doi: 10.1128/AAC.01897-20.
- 80.- Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing).* 2020;6(10):1192-98. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007.
- 81.- McMahon JH, Lau JSY, Roney J, Rogers BA, Trubiano J, Sasadeusz J et al. An adaptive randomised placebo-controlled phase II trial of antivirals for COVID-19 infection (VIRCO): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):847. doi:10.1186/s13063-020-04766-5.
- 82.- 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. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa478. doi:10.1093/cid/ciaa478.
- 83.- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;323(18):1824-36. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
- 84.- Yousefi B, Valizadeh S, Ghaffari H, Vahedi A, Karbalaee M, Eslami M. A global treatments for coronaviruses including COVID-19. *J Cell Physiol.* 2020;235(12):9133-42. doi:10.1002/jcp.29785.
- 85.- Wu R, Wang L, Kuo HD, Shannar A, Peter R, Chou PJ et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep.* 2020;11:1-15. doi: 10.1007/s40495-020-00216-7.
- 86.- McKee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res.* 2020;157:104859. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104859.
- 87.- Lam S, Lombardi A, Ouanounou A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. *Eur J Pharmacol.* 2020;886:173451. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173451.

- 88.- Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):917-21. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.026.
- 89.- Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, Makiani MJ, Roham M, Laali A et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2020 ;20(1):954. doi:10.1186/s12879-020-05698-w.
- 90.- Wang BX, Fish EN. Global virus outbreaks: Interferons as 1st responders. *Semin Immunol.* 2019;43:101300. doi:10.1016/j.smim.2019.101300.
- 91.- Tan EL, Ooi EE, Lin CY, Tan HC, Ling AE, Lim B et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(4):581-6. doi:10.3201/eid1004.030458.
- 92.- Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X et al. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1061. doi:10.3389/fimmu.2020.01061.
- 93.- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020; 181(5):1036-45. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.
- 94.- Mélo Silva Júnior ML, Souza LMA, Dutra REMC, Valente RGM, Melo TS. Review on therapeutic targets for COVID-19: insights from cytokine storm. *Postgrad Med J.* 2020 Oct 2. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138791.
- 95.- Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho H et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA.* 2003;290(24):3222-8. doi:10.1001/jama.290.24.3222.
- 96.- Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 2016. ;19(2):181-93. doi:10.1016/j.chom.2016.01.007.

- 97.- Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest*. 2019;129(9):3625-39. doi:10.1172/JCI126363.
- 98.- Sun J, Zhuang Z, Zheng J, Li K, Wong RL, Liu D et al. Generation of a Broadly Useful Model for COVID-19 Pathogenesis, Vaccination, and Treatment. *Cell*. 2020; 182(3):734-43. doi:10.1016/j.cell.2020.06.010.
- 99.- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- 100.- Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01061-20. doi:10.1128/AAC.01061-20.
- 101.- Xu P, Huang J, Fan Z, Huang W, Qi M, Lin X et al. Arbidol/IFN- α 2b therapy for patients with corona virus disease 2019: a retrospective multicenter cohort study. *Microbes Infect*. 2020;22(4-5):200-5. doi:10.1016/j.micinf.2020.05.012.
- 102.- Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695-1704. doi:10.1016/S0140-6736(20).
- 103.- Yu C, Kang L, Chen J, Zang N. Evaluation of safety, efficacy, tolerability, and treatment-related outcomes of type I interferons for human coronaviruses (HCoVs) infection in clinical practice: An updated critical systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020;86:106740. doi:10.1016/j.intimp.2020.106740.
- 104.- Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(12):718-29. doi:10.1038/nrneph.2011.150.

- 105.- Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(4):297-308. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015.
- 106.- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722-7. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
- 107.- Boelaert JR, Piette J, Sperber K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients. *J Clin Virol*. 2001;20(3):137-40. doi:10.1016/s1386-6532(00)00140-2.
- 108.- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36. doi:10.1001/jama.2020.6019.
- 109.- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):1667-70. doi:10.1093/jac/dkaa114.
- 110.- Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105938. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
- 111.- Wu SF, Chang CB, Hsu JM, Lu MC, Lai NS, Li C et al. Hydroxychloroquine inhibits CD154 expression in CD4⁺ T lymphocytes of systemic lupus erythematosus through NFAT, but not STAT5, signaling. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):183. doi:10.1186/s13075-017-1393-y.
- 112.- Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(8):3416-21. doi:10.1128/AAC.01509-08.
- 113.- de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication

in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4875-84. doi: 10.1128/AAC.03011-14.

114.- 83. Us NIH . 2020. Hydroxychloroquine plus azithromycin | coronavirus disease COVID-19. COVID-19 treatment guidelines. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/hydroxychloroquine-plus-azithromycin/>.

115.- Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):19-27. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022.

116.- WHO (World Health Organization). "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments n.d. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

117.- INSERM . 2020. Discovery stopping inclusions in two treatment groups. Disponible en: <https://presse.inserm.fr/en/discovery-stopping-inclusions-in-two-treatment-groups/40087/>

118.- Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):19-27. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022.

119.- Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014;143(2):225-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.

120.- Lee N, Wong CK, Chan MCW, Yeung ESL, Tam WWS, Tsang OTY et al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial. *Antiviral Res.* 2017;144:48-56. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.05.008.

- 121.- Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis*. 2015;1(7):317-26. doi:10.1021/acsinfecdis.5b00030.
- 122.- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(1):106239. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- 123.- Almalki ZS, Guo JJ. Cardiovascular events and safety outcomes associated with azithromycin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7:318-28.
- 124.- Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(4):e003560. doi:10.1161/CIRCEP.115.003560.
- 125.- Zaroff JG, Cheetham TC, Palmetto N, Almers L, Quesenberry C, Schneider J et al. Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality. *JAMA Netw Open*. 2020 ;3(6):e208199. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8199.
- 126.- Kow CS, Hasan SS. Azithromycin in patients with COVID-19: Friend or foe? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):136-7. doi:10.1016/j.cmi.2020.09.047.
- 127.- US NIH. COVID-19 Treatment guidelines/Chloroquine or Hydroxychloroquine With or Without Azithromycin (2020). Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/>
- 128.- Henehan M, Montuno M, De Benedetto A. Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1800-08. doi:10.1111/jdv.14345.
- 129.- Sandler C, Ekokoski E, Lindstedt KA, Vainio PJ, Finel M, Sorsa T et al. Chemically modified tetracycline (CMT)-3 inhibits histamine release and cytokine production in mast cells: possible involvement of protein kinase C. *Inflamm Res*. 2005;54(7):304-12. doi:10.1007/s00011-005-1358-5.

- 130.- Dutta K, Basu A. Use of minocycline in viral infections. *Indian J Med Res.* 2011 ;133:467-70.
- 131.- Szeto GL, Brice AK, Yang HC, Barber SA, Siliciano RF, Clements JE. Minocycline attenuates HIV infection and reactivation by suppressing cellular activation in human CD4+ T cells. *J Infect Dis.* 2010;201(8):1132-40. doi:10.1086/651277.
- 132.- Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Galvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol.* 2013;169(2):337-52. doi:10.1111/bph.12139.
- 133.- Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(1):9-14. doi:10.23812/20-Editorial-Kritas.
- 134.- Singh H, Kakkar AK, Chauhan P. Repurposing minocycline for COVID-19 management: mechanisms, opportunities, and challenges. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(10):997-1003. doi:10.1080/14787210.2020.1782190.
- 135.- Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai C et al. Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem.* 2016 ;291(17):9218-32. doi: 10.1074/jbc.M116.716100.
- 136.- Zhang J., Ma X., Yu F., Liu J., Zou F., Pan T. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *bioRxiv.2020.* doi: 10.1101/2020.02.05.935387
- 137.- Wang G, Yang ML, Duan ZL, Liu FL, Jin L, Long CB et al. Dalbavancin binds ACE2 to block its interaction with SARS-CoV-2 spike protein and is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in animal models. *Cell Res.* 2021;31(1):17-24. doi:10.1038/s41422-020-00450-0.
- 138.- Ceccarelli G, Alessandri F, d'Ettorre G, Borrazzo C, Spagnolello O, Oliva A et al. Is teicoplanin a complementary treatment option for COVID-19? The question remains. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 ;56(2):106029. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106029.

- 139.- Lokhande AS, Devarajan PV. A review on possible mechanistic insights of Nitazoxanide for repurposing in COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2021;891:173748. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173748.
- 140.- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787.
- 141.- Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 ;102(6):1156-7. doi:10.4269/ajtmh.20-0271.
- 142.- Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of Ivermectin COVID-19 Illness. Released April 19, 2020 (pre-print). doi:10.1056/NEJMoa2001282.5.
- 143.- Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Wang X et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res.* 2008;57(11):524-9. doi:10.1007/s00011-008-8007-8.
- 144.- Yan S, Ci X, Chen N, Chen C, Li X, Chu X et al. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res.* 2011;60(6):589-96. doi:10.1007/s00011-011-0307-8.
- 145.- Sibila O, Agustí C, Torres A. Corticosteroids in severe pneumonia. *Eur Respir J.* 2008;32(2):259-64. doi:10.1183/09031936.00154107
- 146.- Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):20-32. doi:10.1159/000362724.
- 147.- Montón C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Rañó A et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in non-immunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J.* 1999;14(1):218-20. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14a37.x.

- 148.- Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P et al. Ford COVID-19 Management Task Force. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2114-20. doi:10.1093/cid/ciaa601.
- 149.- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711-23. doi:10.1056/NEJMra050541.
- 150.- Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha una infección por el nuevo coronavirus (nCoV) (WHO / 2019 - nCoV / Clinical / 2020.4) . Actualizado el 13 de marzo de 2020. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- 151.- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
- 152.- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
- 153.- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA et al Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-67. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC.
- 154.- Hui DS. Systemic Corticosteroid Therapy May Delay Viral Clearance in Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 ;197(6):700-01. doi:10.1164/rccm.201712-2371ED
- 155.- Auyeung TW, Lee JS, Lai WK, Choi CH, Lee HK, Lee JS et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J Infect*. 2005 ;51(2):98-102. doi:10.1016/j.jinf.2004.09.008.
- 156.- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* ;3(9):e343.2006. doi:10.1371/journal.pmed.0030343.

- 157.- Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest.* 2020 ;43(8):1141-7. doi:10.1007/s40618-020-01266-w.
- 158.- Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust.* 2020;212(9):416-20. doi: 10.5694 / mja2.50577
- 159.- Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgereit F. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol.* 2019;10:1744. doi:10.3389/fimmu.2019.01744.
- 160.- Solinas C, Perra L, Aiello M, Migliori E, Petrosillo N. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:8-23. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.06.012.
- 161.- Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1762-69. doi:10.1093/infdis/jiaa150.
- 162.- Zoorob RJ, Cender D. A different look at corticosteroids. *Am Fam Physician.* 1998;58:443-50.
- 163.- RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
- 164.- Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA et al; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020 ;8(3):267-76. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5
- 165.- Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest.* 2009;136(6):1631-43. doi:10.1378/chest.08-2408

- 166.- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- 167.- Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Liu B et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv 2020.03.06.20032342. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
- 168.- Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo JD, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc).* 2020 ;155(4):159-61. doi:10.1016/j.medcli.2020.04.018.
- 169.- Callejas Rubio JL, Aomar Millán I, Moreno Higuera M, Muñoz Medina L, López M, Ceballos Torres Á. Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas asociados a infección por SARS-CoV-2 en pacientes octogenarios. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2020;55(5):286-88. doi:10.1016/j.regg.2020.05.004
- 170.- Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J et al. CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1298-1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761.
- 171.- Petersen MW, Meyhoff TS, Helleberg M, Kjaer MN, Granholm A, Hjortsø CJS et al. A. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID) trial-Protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020 ;64(9):1365-75. doi:10.1111/aas.13673.
- 172.- Kow CS, Hasan SS. Dexamethasone or hydrocortisone in COVID-19? *Cleve Clin J Med.* 2020;87(12):715. doi:10.3949/ccjm.87c.12005.
- 173.- Ramiro S , Mostard R , Magro-Checa C , Dongen CM, Dormans T, Buijs J et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus

supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1143-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479.

174.- Rossi B , Nguyen LS, Zimmermann P, Boucenna F, Dubret L, Baucher L et al. Effect of Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia: A Case-Control Cohort Study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(10):317. doi: 10.3390/ph13100317.

175.- Guaraldi G, Marianna Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474-e484. doi:10.1016/S2665-9913(20)30173-9.

176.- Rojas-Marte G , Khalid M, Mukhtar O, Hashmi AT, Waheed MA, Ehrlich S et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: a case-controlled study. *QJM.* 2020;113(8):546-50. doi:10.1093/qjmed/hcaa206.

177.- Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; 11:ciaa954. doi:10.1093/cid/ciaa954.

178.- Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(3):106103. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106103

179.- A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). Phase III trial NCT number: NCT04320615

180.- A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants With COVID-19 Pneumonia (EMPACTA). Phase III trial. NCT number: NCT04372186

181.- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernades AD, Harvey L, Foulkes AS et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *NEJM.* 2020;383(24):2333-44. doi:10.1056/NEJMoa2028836

- 182.- Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
- 183.- Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 ;384(16):1503-16. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
- 184.- Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L et al. RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24-31. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615.
- 185.- Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820.
- 186.- Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Torres-Parejo Ú, Nuñez-Nuñez M, Hernández-Quero J, Anguita-Santos F. Glucocorticoids alone versus tocilizumab alone or glucocorticoids plus tocilizumab in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia and mild inflammation. *Med Clin (Barc).* 2021;S0025-7753(21)00026-9.doi:10.1016/j.medcli.2021.01.006.
- 187.- Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, De Luca G, Napolitano A, La Marca S et al. SARI-RAF Study Group; SARI-RAF Study Group members. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1277-85. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218122.
- 188.- Montesarchio V, Parrela R, Iommelli C, Bianco A, Manzillo E, Fraganza F et al. Outcomes and biomarker analyses among patients with COVID-19 treated with interleukin 6 (IL-6) receptor antagonist sarilumab at a single institution in Italy. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001089. doi:10.1136/jitc-2020-001089.

- 189.- Gremese E, Cingolani A, Bosello SL, Alivernini S, Tolusso B, Perniola S et al. GEMELLI AGAINST COVID-19 Group. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100553. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100553.
- 190.- Palanques-Pastor T, López-Briz E, Poveda Andrés JL. Involvement of interleukin 6 in SARS-CoV-2 infection: siltuximab as a therapeutic option against COVID-19. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(5):297-8. doi:10.1136/ejhpharm-2020-002322.
- 191.- Grimaldi D, Goicoechea Turcott EW, Taccone FS. IL-1 Receptor antagonist in sepsis: new findings with old data? *J Thorac Dis*. 2016;8(9):2379-82. doi:10.21037/jtd.2016.08.51
- 192.- Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra therapy for Non-Cancer Inflammatory Diseases. *Frontier in pharmacology*. 2018;9:1157. doi:10.3389/fphar.2018.01157
- 193.- Moteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to calm the Cytokine storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):276-82. doi:10.1002/acr2.11135
- 194.- Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal, Zisa D, Siegel C, Crow MK. Use of Anakinra to prevent mechanical Ventilation in severe COVID -19: A case series. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):1990-7. doi:10.1002/art.41422
- 195.- Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D et al. Safety and Efficacy of Early High-Dose IV Anakinra in Severe Covid-19 Lung Disease *J Allergy Clin Immunol*. 2020 ;146(1):213-15. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.002.
- 196.- Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I et al. Anakinra for severe forms of CoVid-19: a cohort study. *The Lancet Rheumat*. 2020;2(7):e393-e400. doi:10.1016/S2665-9913(20)30164-8
- 197.- Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EF, Castillo RD, Garza-Figueroa J, Ramanathan A et al. Early identification of COVID-19 Cytokine Storm and Treatment with Anakinra or Tocilizumab. *Int J Infect Dis*. 2020;99:291-7. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.081
- 198.- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute

respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(6):e325-e331. doi:10.1016/S2665-9913(20)30127-2.

199.- Brucato A, Emmi G, Cantarini L, Di Lenarda A, Gattorno, Lopalco G et al. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism. *Intern Emerg Med.* 2018;13(4):475-89. doi:10.1007/s11739-018-1842-x.

200.- Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbetta L et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 ;147(2):561-6. doi:10.1016/j.jaci.2020.11.006.

201.- Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Torres-Parejo Ú, Faro-Miguez N, Callejas-Rubio JL, Ceballos-Torres Á et al. Anakinra after treatment with corticosteroids alone or with tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and moderate hyperinflammation. A retrospective cohort study. *Intern Emerg Med.* 2021 Jan 5;1-10. doi: 10.1007/s11739-020-02600-z.

202.- Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG ,Thuren T , Ballantyne C, Fonseca F et al. Modulation of the interleukin-6 signaling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J.* 2018;39(38):3499-507. doi: 10.1093/eurheartj/ehy310

203.- Shakoory B, Carcillo JA, Chatham W, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA et al. Interleukin -1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med.* 2016;44(2):275-81. doi:10.1097/CCM.0000000000001402

204.- Yadav V, Chi L, Zhao R, Tourdot BE, Yalavarthi S, Jacobs BN et al. ENTPD-1 disrupt inflammasome IL-1beta-driven venous thrombosis *J Clin Invest.* 2019;129(7):2872-77. doi:10.1172/JCI124804

- 205.- Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A , Cipollone F et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020 ;2(8):e457-ee458. doi:10.1016/S2665-9913(20)30167-3.
- 206.- Generali D, Bosio G, Malberti F, Cuzzoli A, Testa S, Romanini L et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: a prospective case-control study. *Int J Infect Dis*. 2020;104:433-440. doi:10.1016/j.ijid.2020.12.073.
- 207.- Sheng CC, Sahoo D, Dugar S, Prada RA, Wang TKM, Abou Hassan et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS-CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in Covid-19 cardiac injury: The three C study). *Clin Cardiol*. 2020;43(10):1055-1063. doi: 10.1002/clc.23451.
- 208.- Wang R, Xiao H, Guo R, Li Y, Shen B. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect*. 2015;4(5):e28. doi: 10.1038/emi.2015.28.
- 209.- Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio*. 2018 ;9(5):e01753-18. doi:10.1128/mBio.01753-18.
- 210.- Jiang Y, Zhao G, Song N, Li P, Chen Y, Guo Y et al. Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):77. doi:10.1038/s41426-018-0063-8.
- 211.- Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040-7. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875.
- 212.- Annane D, Heming N, Grimaldi-Bensouda L, Frémeaux-Bacchi V, Vigan M, Roux AL et al. COVID 19 Collaborative Group. Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID-19 in the intensive care unit: A proof-of-concept study. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100590. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100590.

- 213.- Giudice V, Pagliano P, Vatrella A, Masullo A, Poto S, Polverino BM et al. Combination of Ruxolitinib and Eculizumab for Treatment of Severe SARS-CoV-2-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Controlled Study. *Front Pharmacol.* 2020 ;11:857. doi:10.3389/fphar.2020.00857.
- 214.- Mastellos DC, Pires da Silva BGP, Fonseca BAL, Fonseca NP, Auxiliadora-Martins M , Mastaglio S et al. Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy. *Clin Immunol.* 2020;220:108598. doi: 10.1016/j.clim.2020.108598.
- 215.- Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, Angelillo P, Yancopoulou D, Mastellos DC et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin Immunol.* 2020;215:108450. doi:10.1016/j.clim.2020.108450.
- 216.- Al-Salama ZT. Emapalumab: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(1):99-103. doi: 10.1007/s40265-018-1046-8.
- 217.- Bian H. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *medRxiv.* 2020 p. 2020.03.21.20040691
- 218.-Jarrod S, Crozier TWM, Greenwood, Wright GJ. No evidence for basigin/CD147 as a direct SARS-CoV-2 spike binding receptor. *Nature research.* 2021;11(1):413. doi: 10.1038/s41598-020-80464-1
- 219.- Trivedi N, Verma A, Kumar D. Possible treatment and strategies for COVID-19: review and assessment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(23):12593-608. doi: 10.26355/eurrev_202012_24057
- 220.- Caballero A, Filgueira LM, Betancourt J, Sánchez N, Hidalgo C, Ramírez A et al. Treatment of COVID-19 patients with the anti-CD6 antibody itolizumab. *Clin Transl Immunology.* 2020;9(11):e1218. doi:10.1002/cti2.1218.
- 221.- Díaz Y, Ramos-Suzarte M, Martín Y, Calderón NA, Santiago W, Viñet O et al. Use of a Humanized Anti-CD6 Monoclonal Antibody (Itolizumab) in Elderly Patients with Moderate COVID-19. *Gerontology.* 2020;66(6):553-61. doi:10.1159/000512210.

- 222.- Shiomi A, Usui T. Pivotal roles of GM-CSF in autoimmunity and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:568543. doi:10.1155/2015/568543.
- 223.- Hamilton JA. GM-CSF-Dependent Inflammatory Pathways. *Front Immunol* 2019 ;10:2055. doi:10.3389/fimmu.2019.02055.
- 224.- De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, Della-Torre E, Angelillo P, Tomelleri A et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 ;2(8):e465-e473. doi:10.1016/S2665-9913(20)30170-3.
- 225.- A Study to Assess the Efficacy and Safety of Gimsilumab in Subjects With Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to COVID-19 (BREATHE). NCT04351243.
- 226.- Temesgen Z, Assi M, Shweta FNU, Vergidis P, Rizza SA, Bauer PR et al. GM-CSF Neutralization With Lenzilumab in Severe COVID-19 Pneumonia: A Case-Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(11):2382-94. doi:10.1016/j.mayocp.2020.08.038.
- 227.- Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Res.* 2020;286:198070. doi:10.1016/j.virusres.2020.198070.
- 228.- Choi J, Cooper ML, Staser K, Ashami K, Vij KR, Wang B et al. Baricitinib-induced blockade of interferon gamma receptor and interleukin-6 receptor for the prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Leukemia.* 2018;32(11):2483-94. doi:10.1038/s41375-018-0123-z.
- 229.- Bekerman E, Neveu G, Shulla A, Brannan J, Pu SY, Wang S et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1338-52. doi:10.1172/JCI89857.
- 230.- Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020 ;81(2):318-56. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.017.

- 231.-Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale M, Lotti P et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect.* 2020;81(4):647-79. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.052.
- 232.- Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, Vella A, De Sanctis F, Cané S et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6409-16. doi:10.1172/JCI141772.
- 233.- Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, Hsieh TY, Chen YM, Smolen JS et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2020;6(1):e001095. doi:10.1136/rmdopen-2019-001095.
- 234.- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):400-402. doi:10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
- 235.- Gavegnano C, Detorio M, Montero C, Bosque A, Planelles V, Schinazi RF et al. Ruxolitinib and tofacitinib are potent and selective inhibitors of HIV-1 replication and virus reactivation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):1977-86. doi:10.1128/AAC.02496-13.
- 236.- Bjørn ME, Hasselbalch HC. The impact of ruxolitinib treatment on inflammation-mediated comorbidities in myelofibrosis and related neoplasms. *Clin Case Rep.* 2015 ;3(6):499-503. doi:10.1002/ccr3.281.
- 237.- Barbui T, Vannucchi AM, Alvarez-Larran A, Iurlo A, Masciulli A, Carobbio A et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia.* 2021;35(2):485-93. doi:10.1038/s41375-020-01107-y.
- 238.- Mortara A, Mazzetti S, Margonato D, Delfino P, Bersano C, Catagano F et al. Compassionate use of Ruxolitinib in patients with SarsCov-2 infection not on mechanical ventilation. Short-term effects on inflammation and ventilation. *Clin Transl Sci.* 2021. Jan 6. doi:10.1111/cts.12971.

- 239.- Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Kozuru H, Kawahara, Izumi M C et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(2):208-14. doi:10.1111/cei.12234.
- 240.- Liu X, Pichulik T, Wolz OO, Dang TM, Stutz A, Dillen C et al. Human NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome activity is regulated by and potentially targetable through Bruton tyrosine kinase. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 ;140(4):1054-67. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.017.
- 241.- Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, Nelson EA, White JM, Frieman MB. Abelson Kinase Inhibitors Are Potent Inhibitors of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion. *J Virol*. 2016 ;90(19):8924-33. doi:10.1128/JVI.01429-16.
- 242.- Zhao H, Mendenhall M, Deininger MW. Imatinib is not a potent anti-SARS-CoV-2 drug. *Leukemia*. 2020;34(11):3085-7. doi:10.1038/s41375-020-01045-9.
- 243.- Emadi A, Chua JV, Talwani R, Bentzen SM, Baddley J. Safety and Efficacy of Imatinib for Hospitalized Adults with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):897. doi:10.1186/s13063-020-04819-9.
- 244.- Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, Roswarski J, Goy A, Monticelli MA et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol*. 2020 ;5(48):eabd0110. doi:10.1126/sciimmunol.abd0110.
- 245.- Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, Soumerai JD, Ghobrial IM, Guerrera ML et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood*. 2020;135(21):1912-5. doi:10.1182/blood.2020006288.
- 246.- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler, Erichsen S T et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
- 247.- Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Kotfis K, Ghavami S et al. FDA approved drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) therapy. *Drug Resist Updat*. 2020;53:100719. doi:10.1016/j.drug.2020.100719.

- 248.- Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, Nelson PS, Kantoff PW. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? *Cancer Discov.* 2020;10(6):779-82. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0451.
- 249.- Hofmann-Winkler H, Moerer O, Alt-Epping S, Bräuer A, Büttner B, Muller M et al. Camostat Mesylate May Reduce Severity of Coronavirus Disease 2019 Sepsis: A First Observation. *Crit Care Explor.* 2020;2(11):e0284. doi:10.1097/CCE.0000000000000284.
- 250.- Cao L, Gouresnik I, Coventry B, Case JB, Miller L, Kozodoy L et al. De novo design of picomolar SARS-CoV-2 miniprotein inhibitors. *Science.* 2020;370(6515):426-31. doi:10.1126/science.abd9909.
- 251.- Liu L, Wang P, Nair MS, Yu J, Rapp M, Wang Q et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature.* 2020;584(7821):450-6. doi:10.1038/s41586-020-2571-7.
- 252.- Cao Y, Su B, Guo X, Sun W, Deng Y, Bao L et al. Potent Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Identified by High-Throughput Single-Cell Sequencing of Convalescent Patients' B Cells. *Cell.* 2020;182(1):73-84. doi:10.1016/j.cell.2020.05.025.
- 253.- Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science.* 2020;370(6520):1110-5. doi:10.1126/science.abe2402.
- 254.- Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J et al. BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):229-37. doi:10.1056/NEJMoa2029849.
- 255.- Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science.* 2020;369(6506):1014-18. doi:10.1126/science.abd0831.
- 256.- Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(7):632-44. doi:10.1001/jama.2021.0202.

- 257.- Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):176-89. doi: 10.1038/nri3401.
- 258.- Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol.* 2017;29(11):491-8. doi: 10.1093/intimm/dxx039.
- 259.- Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 2012;367(21):2015-25. doi:10.1056/NEJMra1009433.
- 260.- Murakami K, Suzuki C, Kobayashi F, Nakano A, Fujii A, Sakai K et al. Intravenous immunoglobulin preparation attenuates LPS-induced production of pro-inflammatory cytokines in human monocytic cells by modulating TLR4-mediated signaling pathways. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2012;385(9):891-8. doi:10.1007/s00210-012-0765-8.
- 261.- Mitrevski M, Marrapodi R, Camponeschi A, Cavaliere FM, Lazzeri C, Todi L et al. Intravenous Immunoglobulin and Immunomodulation of B-Cell - in vitro and in vivo Effects. *Front Immunol.* 2015;6:4. doi:10.3389/fimmu.2015.00004.
- 262.- Perricone C, Triggianese P, Bursi R, Cafaro G, Bartoloni E, Chimenti MS et al. Intravenous Immunoglobulins at the Crossroad of Autoimmunity and Viral Infections. *Microorganisms.* 2021;9(1):121. doi:10.3390/microorganisms9010121.
- 263.- Jordan SC, Toyoda M, Vo AA. Intravenous immunoglobulin a natural regulator of immunity and inflammation. *Transplantation.* 2009;88(1):1-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a9e89a.
- 264.- Restrepo-Jiménez P; Rodríguez Y; González P; Chang C; Gershwin ME. The immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2018;18: 619–31.
- 265.- Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho H et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA.* 2003;290(24):3222-8. doi:10.1001/jama.290.24.3222.
- 266.- Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter

retrospective cohort study. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(10):e1192. doi:10.1002/cti2.1192.

267.- Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi SR, Hajizadeh R. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis*. 2020 ;20(1):786. doi:10.1186/s12879-020-05507-4.

268.- Tabarsi P, Barati S, Jamaati H, Haseli S, Marjani M, Moniri A et al. Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107205. doi:10.1016/j.intimp.2020.107205.

269.- Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*. 2006;145(8):599-609. doi:10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139.

270.- Martinez MA. Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(5):e00399-20. doi:10.1128/AAC.00399-20.

271.- Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, Bouchama A, Hayden FG, Al- Omari A et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus*. 2015;4:709. doi:10.1186/s40064-015-1490-9.

272.- Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, NG MH et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 ;24(1):44-6. doi:10.1007/s10096-004-1271-9.

273.- Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest*. 2020;130(9):4791-7. doi:10.1172/JCI140200.

274.- Pau AK, Aberg J, Baker J, Belperio PS, Coopersmith C, Crew P et al. Convalescent Plasma for the Treatment of COVID-19: Perspectives of the National Institutes of Health

COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):93-5. doi: 10.7326/M20-6448.

275.- Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(5):460-70. doi:10.1001/jama.2020.10044.

276.- Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ.* 2020;371:m3939. doi:10.1136/bmj.m3939.

277.- Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, Imani Fooladi AA, Bolouki Moghaddam F, Imanizadeh S et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci.* 2020 ;59(5):102875. doi:10.1016/j.transci.2020.102875.

278.- Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv [Preprint].* 2020. doi: 10.1101/2020.08.12.20169359.

279.- Giacomelli A, De Falco T, Oreni L, Pedroli A, Ridolfo AL, Calabró E et al. Impact Of Gender On Patients Hospitalized For SARS-COV-2 Infection: A Prospective Observational Study. *J Med Virol.* 2021. Mar 12. doi:10.1002/jmv.26933.

280.- Hanlon P, Chadwick F, Shah A, Wood R, Minton J, McCartney G et al. COVID-19 - exploring the implications of long-term condition type and extent of multimorbidity on years of life lost: a modelling study. *Wellcome Open Res.* 2021;5:75. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15849.3.

281.- Bernabeu-Wittel M, Ternero-Vega JE, Díaz-Jiménez P, Conde-Guzmán C, Nieto-Martín MD et al. Death risk stratification in elderly patients with covid-19. A comparative cohort study in nursing homes outbreaks. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;91:104240. doi: 10.1016/j.archger.2020.104240.

- 282.- Artero A, Madrazo M, Fernández-Garcés M, Muiño Miguez A, González García, Vieitez A et al. SEMI-COVID-19 Network. Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *J Gen Intern Med.* 2021;1-8. doi: 10.1007/s11606-021-06626-7.
- 283.- Fadl N, Ali E, Salem TZ. COVID-19: Risk Factors Associated with Infectivity and Severity. *Scand J Immunol.* 2021. Mar 12;e13039. doi:10.1111/sji.13039.
- 284.- Naeini MB, Sahebi M, Nikbakht F, Jamshidi Z, Ahmadimanesh M, Hashemi M et al.. A meta-meta-analysis: Evaluation of meta-analyses published in the effectiveness of cardiovascular comorbidities on the severity of COVID-19. *Obes Med.* 2021;22:100323. doi:10.1016/j.obmed.2021.100323.
- 285.- Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucusky MS, Lange SJ et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(10):355-61. doi: 10.15585/mmwr.mm7010e4.
- 286.- Tchang BG, Askin G, Sahagun A, Hwang J, Huang H, Mendelsohn Curanaj FA et al. The independent risk of obesity and diabetes and their interaction in COVID-19: A retrospective cohort study. *Obesity (Silver Spring).* 2021. Mar 11. doi:10.1002/oby.23172.
- 287.- Kaya F, Konya PŞ, Demirel E, Demirtürk N, Orhan S, Ufuk F. Visual and quantitative assessment of COVID-19 pneumonia on chest CT: The relationship with disease severity and clinical findings. *Curr Med Imaging.* 2021 Feb 15. doi: 10.2174/1573405617666210215142528.
- 288.- Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT et al. COPE Study Collaborators. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol.* 2021 Mar 3. doi: 10.1093/ije/dyab012.
- 289.- Kappert K, Jahić A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-

infectious diseases. Biomarkers. 2020;25(8):616-25. doi: 10.1080/1354750X.2020.1797880.

290.- Chen Y, Liu Z, Li X, Zhao J, Wu D et al. Risk factors for mortality due to COVID-19 in intensive care units: a single-center study. *Ann Transl Med.* 2021;9(4):276. doi: 10.21037/atm-20-4877.

291.- Sosa-Hernández VA, Torres-Ruíz J, Cervantes-Díaz R, Romero-Ramírez S, Páez-Franco JC, Meza-Sánchez D et al. B Cell Subsets as Severity-Associated Signatures in COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 2020;11:611004. doi:10.3389/fimmu.2020.611004.

292.- Ohno Y, Kitamura H, Takahashi N, Ohtake J, Kaneumi S, Sumida K et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4(+) T cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(2):193-204. doi:10.1007/s00262-015-1791-4.

293.- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992-1000. doi:10.1016/j.chom.2020.04.009.

294.- Marté JL, Toney NJ, Cordes L, Schlom J, Donahue RN, Gulley JL. Early changes in immune cell subsets with corticosteroids in patients with solid tumors: implications for COVID-19 management. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001019. doi:10.1136/jitc-2020-001019.

295.- Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1762-9. doi:10.1093/infdis/jiaa150. PMID: 32227123.

296.- Sarhan RM, Madney YM, Abou Warda AE, Boshra MS. Therapeutic efficacy, mechanical ventilation, length of hospital stay, and mortality rate in severe COVID-19 patients treated with tocilizumab. *Int J Clin Pract* 2021;e14079. doi:10.1111/ijcp.14079.

297.- Ivan Hariyanto T, Kurniawan A. Tocilizumab administration is associated with the reduction in biomarkers of coronavirus disease 2019 infection. *J Med Virol.* 2021 ;93(3):1832-6. doi:10.1002/jmv.26698.

- 298.- Rana MA, Hashmi M, Qayyum A, Pervaiz R, Saleem M, Munir MF et al. Comparison of Efficacy of Dexamethasone and Methylprednisolone in Improving PaO₂/FiO₂ Ratio Among COVID-19 Patients. *Cureus*. 2020;12(10):e10918. doi:10.7759/cureus.10918.
- 299.- Bozkurt FT, Tercan M, Patmano G, Bingol Tanriverdi T, Demir HA, Yurekli UF. Can Ferritin Levels Predict the Severity of Illness in Patients With COVID-19?. *Cureus*. 2021 ;13(1):e12832. doi:10.7759/cureus.12832.
- 300.- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- 301.- Pereira NL, Ahmad F, Byku M, Cummins NW, Morris AA, Owens A et al. COVID-19: Understanding Inter-Individual Variability and Implications for Precision Medicine. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(2):446-63. doi:10.1016/j.mayocp.2020.11.024.
- 302.- Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):442-447. doi:10.1038/s41577-020-0348-8.
- 303.- Guaraldi G, Marianna Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e474-e484. doi:10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
- 304.- Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Hayashi M et al. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013;23(5):977-85. doi: 10.1007/s10165-012-0782-y.
- 305.- Wungu CDK, Khaerunnisa S, Putri EAC, Hidayati HB, Qurnianingsih E, Lukitasari L et al. Meta-analysis of cardiac markers for predictive factors on severity and mortality of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021;105:551-9. doi:10.1016/j.ijid.2021.03.008.
- 306.- Mehta AA, Haridas N, Belgundi P, Jose WM. A systematic review of clinical and laboratory parameters associated with increased severity among COVID-19 patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(2):535-41. doi:10.1016/j.dsx.2021.02.020.

- 307.- Reyes Gil M, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Barouqa M, Szymanski J, Ikemura K et al. Correlation of Coagulation Parameters With Clinical Outcomes During the Coronavirus-19 Surge in New York: Observational Cohort. *Front Physiol.* 2021 ;12:618929. doi:10.3389/fphys.2021.618929.
- 308.- Luis BM, Miguel MB, Pedro DL, David IP, Itziar A, Galacho-Harriero A et al HUBU-COVID-19 group. Benefits of early aggressive immunomodulatory therapy (tocilizumab and methylprednisolone) in COVID-19: Single center cohort study of 685 patients. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100086. doi:10.1016/j.jtauto.2021.100086.
- 309.- He Z, Zhao C, Dong Q, Zhuang H, Song S, Peng G et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis.* 2005;9(6):323-30. doi:10.1016/j.ijid.2004.07.014.
- 310.- Yu HW, Dong YY, Dang YH. The modulatory activity of T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 on T lymphocytes in patients with chronic heart failure. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020;100(17):1315-9. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20190823-01876.
- 311.- Dong G, Du Z, Zhu J, Guo Y, Gao W, Guo W et al. The clinical characteristics and prognosis of COVID-19 patients with comorbidities: a retrospective analysis of the infection peak in Wuhan. *Ann Transl Med.* 2021;9(4):280. doi:10.21037/atm-20-4052.
- 312.- Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrín I, Yllescas M et al., SAM-COVID Study Group. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: A multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect.* 2020;27(2):244-52. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.010.
- 313.- Sanz Herrero F, Puchades Gimeno F, Ortega García P, Ferrer Gómez C, Ocete Mochón MD, García Deltoro M. Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: An observational study. *J Intern Med.* 2020 ;289(2):259-63. doi:10.1111/joim.13145.
- 314.- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.02.11.21249258. doi:10.1101/2021.02.11.21249258.

- 315.- REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491-502. doi:10.1056/NEJMoa2100433.
- 316.- Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG et al; Coalition covid-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021;372:n84. doi:10.1136/bmj.n84.
- 317.- Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):535-45. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.044.
- 318.- Hoong CWS, Hussain I, Aravamudan VM, Phyu EE, Lin JHX, Koh H. Obesity is Associated with Poor Covid-19 Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2021;53(2):85-93. doi:10.1055/a-1326-2125.
- 319.- Du Y, Zhou N, Zha W, Lv Y. Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(3):745-55. doi:10.1016/j.numecd.2020.12.009.
- 320.- Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, Mohamadkhani A, Hajiesmaeili M, Rezaei-Tavirani M et al. The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis study. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246190. doi:10.1371/journal.pone.0246190.
- 321.- Xiao WW, Xu J, Shi L, Wang YD, Yang HY. Is chronic obstructive pulmonary disease an independent predictor for adverse outcomes in coronavirus disease 2019 patients? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(21):11421-7. doi:10.26355/eurrev_202011_23635.
- 322.- Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med.* 2020 ;8(5):436-8. doi:10.1016/S2213-2600(20)30167-3.

- 323.- Bonser LR, Eckalbar WL, Rodriguez L, Shen J, Koh KD, Zlock LT et al. The type 2 asthma mediator IL-13 inhibits SARS-CoV-2 infection of bronchial epithelium. *bioRxiv* [Preprint]. 2021;2021.02.25.432762.doi:10.1101/2021.02.25.432762.
- 324.- Oddy C, Allington J, McCaul J, Keeling P, Senn D, Soni N et al. Inpatient Omission of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Is Associated With Morbidity and Mortality in Coronavirus Disease 2019. *Clin Ther*. 2021 ;S0149-2918(21)00101-6. doi:10.1016/j.clinthera.2021.02.004.
- 325.- American Heart Association (AHA) Guidance (2020) American Heart Association Newsroom. Disponible en: <https://newsroom.heart.org/news/what-people-with-high-blood-pressure-need-to-know-about-covid-19>.
- 326.- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992-1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
- 327.- Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, Dalekos GN, Poulakou G, Gatselis N et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife*. 2021;10:e66125. doi:10.7554/eLife.66125.

Del presente trabajo de investigación se ha derivado hasta la fecha, la siguiente publicación:

1.- Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Torres-Parejo Ú, Faro-Miguez N, Callejas-Rubio JL, Ceballos-Torres Á, Cruces-Moreno MT, Gómez-Jiménez FJ, Hernández-Quero J, Anguita-Santos F. **Anakinra after treatment with corticosteroids alone or with tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and moderate hyperinflammation. A retrospective cohort study.**

Intern Emerg Med. 2021 Jan 5:1–10. doi: 10.1007/s11739-020-02600-z.



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**