

UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE
FACULTAD DE INGENIERÍA EN CIENCIAS AGROPECUARIAS Y
AMBIENTALES
CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA



EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS DURANTE EL
CONTEXTO DEL COVID-19: ANÁLISIS SISTEMÁTICO Y METAANÁLISIS.

TRABAJO DE TITULACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE INGENIERA EN
BIOTECNOLOGÍA

AUTORA:

MARÍA ESTEFANÍA JÁCOME CORDERO

DIRECTORA:

Ing. Andrea Jazmín Chilibingua Quispe MSc.

Ibarra – Ecuador
2022

UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE

FACULTAD DE INGENIERÍA EN

CIENCIAS AGROPECUARIAS Y AMBIENTALES

ESCUELA DE INGENIERÍA EN

BIOTECNOLOGÍA

“EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS DURANTE EL CONTEXTO DEL COVID-19: ANÁLISIS SISTEMÁTICO Y METAANÁLISIS”

Trabajo de grado revisado por el Comité Asesor, por lo cual se autoriza su presentación como
requisito parcial para obtener Título de:

INGENIERA EN BIOTECNOLOGÍA

APROBADO:

Ing. Andrea Chiquinga Quispe MSc.

DIRECTOR



Firmado electrónicamente por:
**ANDREA JAZMIN
CHILQUINGA
QUISPE**

FIRMA

Blgo. Pedro Barba Estrella MSc.

MIEMBRO TRIBUNAL



Firmado electrónicamente por:
**PEDRO MIGUEL
BARBA
ESTRELLA**

FIRMA

Ing. Nubia Grijalva Vallejos PhD

MIEMBRO TRIBUNAL



Firmado electrónicamente por:
**NUBIA JIMENA
GRIJALVA
VALLEJOS**

FIRMA



UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE
BIBLIOTECA UNIVERSITARIA

**AUTORIZACIÓN DE USO Y PUBLICACIÓN
A FAVOR DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE**

1. IDENTIFICACIÓN DE LA OBRA

En cumplimiento del Art. 144 de la Ley de Educación Superior, hago la entrega del presente trabajo a la Universidad Técnica del Norte para que sea publicado en el Repositorio Digital Institucional, para lo cual pongo a disposición la siguiente información:

DATOS DE CONTACTO			
CÉDULA DE IDENTIDAD:	100301807-2		
APELLIDOS Y NOMBRES:	Jácome Cordero María Estefanía		
DIRECCIÓN:	Otavalo, Ciudadela Imbaya		
EMAIL:	mejacomec@utn.edu.ec		
TELÉFONO FIJO:	062928105	TELÉFONO MÓVIL:	0995417273

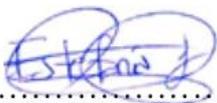
DATOS DE LA OBRA	
TÍTULO:	EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS DURANTE EL CONTEXTO DEL COVID-19: ANÁLISIS SISTEMÁTICO Y METAANÁLISIS
AUTOR (ES):	María Estefanía Jácome Cordero
FECHA: DD/MM/AAAA	16 de junio del 2022
SOLO PARA TRABAJOS DE GRADO	
PROGRAMA:	<input checked="" type="checkbox"/> PREGRADO <input type="checkbox"/> POSGRADO
TÍTULO POR EL QUE OPTA:	Ingeniera en Biotecnología
ASESOR /DIRECTOR:	Ing. Andrea Chiliquinga Quispe MSc.

2. CONSTANCIAS

El autor manifiesta que la obra objeto de la presente autorización es original y se la desarrollo, sin los derechos de autores terceros, por lo tanto, la obra es original y es el titular de los derechos patrimoniales, por lo que asume la responsabilidad sobre el contenido de la misma y saldrá en defensa de la Universidad en caso de reclamación por parte de terceros.

Ibarra, a los 21 días del mes de junio del 2022.

EL AUTOR



.....
María Estefanía Jácome Cordero

C.I.: 100301807-2

AGRADECIMIENTO

A Dios, por darme la fortaleza para jamás rendirme, por llenarme de sabiduría para enfrentar cada obstáculo y enseñarme a crecer como ser humano.

A mi hija, a mi madre y a mi abuelita Gloria, por ser mi motor, apoyarme y guiarme a lo largo de mi vida,

A mi familia, por estar siempre pendientes de mis pasos y llenarme de cariño pese a las adversidades.

A mi amiga Paola y mis compañeras de carrera Jenny, Daya, Pame, Wandita, Mayra por su amistad sincera y animarme en cada momento difícil de la vida universitaria.

A Erick, por ser mi soporte incondicional y estar en momentos difíciles ayudándome a enfrentar dificultades.

A mi directora, MSc. Andrea Chilibingua, que gracias a todos sus conocimientos pudo guiarme en la realización de esta investigación y por la que le estoy muy agradecida.

A mis asesores, MSc Pedro Barba, PhD Nubia Grijalva y MSc Gabriel Chimbo, por su ayuda con la redacción y guía en el desarrollo y culminación de esta investigación.

A la gloriosa Universidad Técnica del Norte y a la carrera de Ingeniería en Biotecnología, a todos y cada uno de mis profesores, quienes durante mi trayectoria supieron guiarme, apoyarme y comprenderme para cumplir con este gran objetivo propuesto.

DEDICATORIA

Esta investigación está dedicada a mi hija Jully por compartir su tiempo y darme la oportunidad de desempeñar mi labor de madre y estudiante, sabiendo que este logro es de las dos; a mi mami que siempre me llenó de grandes consejos y me convirtió en una mujer fuerte, responsable y decidida; a mi abuelita Gloria que con su gran corazón me enseñó a que las adversidades son pasajeras y que siempre es mejor tener una sonrisa.

A mis tíos y tías, que con su cariño infinito y su apoyo incondicional siempre han estado pendientes de cada paso hasta llegar a la meta deseada.

A mis primos, que con sus ocurrencias y cariño siempre han sacado una sonrisa de mi rostro.

A personas que ya no están físicamente, pero viven en mi corazón, quienes desde el cielo me guían.

GRACIAS FAMILIA, ESTE LOGRO TAMBIÉN ES DE USTEDES

Estefanía J.

ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO.....	iv
DEDICATORIA.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE TABLAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xii
CAPÍTULO I.....	15
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 Antecedentes	15
1.2 Planteamiento del problema.....	17
1.3 Justificación.....	20
1.4 Pregunta directriz	21
1.5 Objetivos	21
1.5.1 Objetivo general.	21
1.5.2 Objetivos específicos.....	21
CAPÍTULO II	22
2. MARCO TEÓRICO	22
2.1 Enfermedades zoonóticas.....	22
2.1.1 Tipos de enfermedades zoonóticas.....	23
2.2 Los Coronavirus (CoV).....	25
2.2.1 Tipos de coronavirus.	26
2.3 Revisiones sistemáticas y Metaanálisis.....	41
CAPÍTULO III.....	42
3. METODOLOGÍA.....	42
3.1 Revisión de artículos científicos	42
3.2 Criterios de inclusión y exclusión	42
3.3 Creación de la base de datos general.....	43
3.4 Eliminación de duplicados	43
3.5 Codificación de estudios	44

3.6 Verificación de las características de los participantes	44
3.7 Codificación de tratamientos.....	44
3.8 Extracción y recopilación de información	45
3.8.1 Registro de variables.	46
3.9 Prueba X^2 (Chi cuadrado).....	46
3.10 Análisis de la varianza (ANOVA)	47
3.11 Cálculo de la razón de probabilidades (OR)	47
3.12 Análisis de heterogeneidad u homogeneidad entre estudios	48
3.12.1 Cálculo de las varianzas	48
3.12.2 Análisis del estadístico Q.	49
3.12.3 Selección del método estadístico.....	49
3.13 Intervalos de confianza de la razón de probabilidades.....	50
3.14 Representación gráfica mediante Review Manager 5.4.....	51
3.15 Índice porcentual de heterogeneidad.....	51
CAPÍTULO IV	53
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	53
4.1 Principales características de investigación de las terapias para la COVID-19.....	53
4.2 Selección de los tratamientos en base a criterios de inclusión y exclusión.....	55
4.3 Efectos de los tratamientos evaluados.....	59
4.3.1 Selección de las variables o efectos más representativos	59
4.3.2 Efectos secundarios de los tratamientos seleccionados	60
4.3.3 Mortalidad	69
4.3.4 Alta hospitalaria.....	74
4.3.5 Ventilación mecánica invasiva	79
4.3.6 Ventilación mecánica no invasiva	84
4.3.7 Ingreso Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).....	87
CAPÍTULO V.....	89
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	89
5.1 Conclusiones	89
5.2 Recomendaciones.....	90

REFERENCIAS.....	92
ANEXOS.....	124

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Morfología ultraestructural de los coronavirus	25
Figura 2 Diagrama de flujo de la selección de artículos.....	54
Figura 3 Efectos secundarios de TCZ en aproximadamente el 7.7% de pacientes	61
Figura 4 Efectos secundarios de TCZ en aproximadamente el 15.4% de pacientes	61
Figura 5 Efectos secundarios de TCZ en aproximadamente el 23% al 30.8% de pacientes ..	62
Figura 6 Efectos secundarios de HCQ en el 9.1% de pacientes	63
Figura 7 Efectos secundarios de HCQ con porcentaje aproximado del 18.2%	63
Figura 8 Efectos secundarios de HCQ con porcentaje aproximado de entre el 27.3% y 36.4% de pacientes.....	64
Figura 9 Efectos secundarios de RDV en porcentaje aproximado del 16.7% de pacientes ...	65
Figura 10 Efectos secundarios de RDV en porcentaje aproximado del 33.3% de pacientes .	65
Figura 11 Efectos secundarios de RDV en un porcentaje aproximado de entre 50% y 66.7% de pacientes.....	66
Figura 12 Efectos secundarios de PC con un porcentaje aproximado del 16.7% de pacientes	67
Figura 13 Efectos secundarios de IVM con porcentaje aproximado del 11.1% de pacientes	68
Figura 14 Efectos secundarios de IVM con porcentaje aproximado del 22.2% de pacientes	68
Figura 15 Efecto de los diferentes tratamientos sobre la mortalidad en pacientes con COVID- 19.....	70
Figura 16 Mortalidad Tocilizumab	71
Figura 17 Mortalidad Hidroxicloroquina.....	72
Figura 18 Mortalidad Remdesivir.....	72
Figura 19 Mortalidad Plasma Convaleciente.....	73
Figura 20 Mortalidad Ivermectina	74

Figura 21 Efecto de los diferentes tratamientos sobre el alta hospitalaria en pacientes con COVID-19.....	75
Figura 22 Alta Hospitalaria Tocilizumab	76
Figura 23 Alta hospitalaria Hidroxicloroquina.....	77
Figura 24 Alta hospitalaria Remdesivir	78
Figura 25 Alta hospitalaria Plasma convaleciente	79
Figura 26 Efecto de los diferentes tratamientos sobre la ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19.....	80
Figura 27 Ventilación mecánica invasiva Tocilizumab.....	81
Figura 28 Ventilación mecánica invasiva Hidroxicloroquina	82
Figura 29 Ventilación mecánica invasiva Remdesivir	83
Figura 30 Ventilación mecánica invasiva Plasma convaleciente	84
Figura 31 Efecto de los diferentes tratamientos sobre la ventilación mecánica NO invasiva en pacientes con COVID-19.....	85
Figura 32 Ventilación mecánica no invasiva Remdesivir	86
Figura 33 Ventilación mecánica no invasiva Plasma convaleciente	86
Figura 34 Efecto de los diferentes tratamientos sobre el ingreso a unidad de cuidados intensivos en pacientes con COVID-19.....	87
Figura 35 Ingreso a UCI Tocilizumab	88

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Variantes de preocupación	31
Tabla 2 Variantes de interés.....	32
Tabla 3 Criterios de inclusión y exclusión.....	43
Tabla 4 Codificación de los tratamientos seleccionados	45
Tabla 5 Variables consideradas en la investigación sistemática.....	45
Tabla 6 Eventos vs la exposición.....	47
Tabla 7 Tabla general de los medicamentos utilizados para la COVID-19.....	58
Tabla 8 Número de artículos científicos agrupados por cada efecto según los tratamientos..	59
Tabla 9 Selección de las variables por el método de Chi ²	60

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1	Tratamientos seleccionados	124
Anexo 2	ANOVA variables significativas	126
Anexo 3	Análisis del efecto o razón de probabilidades (OR)	126
Anexo 4	ADEVA variable mortalidad	128
Anexo 5	Estudio de heterogeneidad	128
Anexo 6	Distribución Chi cuadrado de variables por tratamiento	129
Anexo 7	Alta Hospitalaria HCQ mediante método de efectos fijos	129
Anexo 8	Alta Hospitalaria PC mediante método de efectos fijos	130
Anexo 9	Ventilación mecánica invasiva TCZ mediante método de efectos fijos	130
Anexo 10	Ventilación mecánica invasiva HCQ mediante método de efectos fijos	130
Anexo 11	Ventilación mecánica invasiva PC mediante método de efectos fijos.....	131
Anexo 12	Enlace base de datos	131

RESUMEN

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV2, un tipo de coronavirus de características zoonóticas, descubierto en China a finales del año 2019 y declarada como pandemia el 11 de marzo de 2020.

Actualmente, existe información de los fármacos que se encuentran en el mercado y han sido usados para otras enfermedades, tales como antivirales, antiparasitarios, antipalúdicos, anticuerpos monoclonales, etc, los que han sido empelados por los sistemas de salud mundiales para tratar de sobrellevar esta pandemia y los cuales son sujeto de investigación en este estudio.

Mediante esta investigación se ha puesto en evidencia las variables más importantes en el uso de algunos fármacos que han sido probados para tratar los síntomas de la COVID-19; lo más importante se centró en recopilar información estadística de los estudios desde diciembre 2019 hasta marzo 2021, para posteriormente finalizar con la interpretación de diagramas de efectos, los que permitieron resumir información y crear evidencia sobre las variables: mortalidad, alta hospitalaria, ventilación mecánica invasiva y no invasiva y el ingreso de pacientes a UCI, con lo que se pretende brindar algunas respuestas colaborativas ante la emergencia sanitaria.

Con los datos y análisis obtenidos, se demostró que el tratamiento con Ivermectina no reduce la mortalidad, debido a que su administración fue únicamente en pacientes con sintomatología leve. Por otro lado, la evidencia analizada de remdesivir (137 pacientes fallecidos de 1615 evaluados), plasma convaleciente (100 fallecidos de 739 evaluados) y tocilizumab (278 fallecidos de 1537 evaluados) muestran que estos fármacos reducen la mortalidad de pacientes COVID-19 positivos con enfermedad moderada y grave, además este último fármaco (TCZ) también reduce el riesgo de ingreso a UCI evitando síntomas críticos.

Palabras clave: Enfermedades zoonóticas, Coronavirus, SARS-CoV2, COVID-19, Tratamientos, Mortalidad, Diagrama de efectos.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by SARS-CoV2, a type of coronavirus with zoonotic characteristics, discovered in China at the end of 2019 and declared a pandemic on March 11, 2020.

Currently, there is information on drugs that are on the market and have been used for other diseases, such as antivirals, antiparasitics, antimalarials, monoclonal antibodies, etc, which have been used by global health systems to try to cope with this pandemic and which are the subject of research in this study.

Through this research, the most important variables in the use of some drugs that have been tested to treat the symptoms of COVID-19 have been evidenced; the most important thing was focused on gathering statistical information from the studies from December 2019 to March 2021, to later finish with the interpretation of effect diagrams, which allowed summarizing information and creating evidence on the variables: mortality, hospital discharge, invasive and non-invasive mechanical ventilation and admission of patients to ICU, with which it is intended to provide some collaborative responses to the health emergency.

With the data and analysis obtained, it was shown that treatment with Ivermectin does not reduce mortality, since its administration was only in patients with mild symptomatology. On the other hand, the evidence analyzed for remdesivir (137 patients died out of 1615 evaluated), convalescent plasma (100 died out of 739 evaluated) and tocilizumab (278 died out of 1537 evaluated) shows that these drugs reduce mortality in COVID-19 positive patients with moderate and severe disease, and the latter drug (TCZ) also reduces the risk of admission to the ICU and avoids critical symptoms.

Keywords: Zoonotic diseases, Coronavirus, SARS-CoV2, COVID-19, Treatments, Mortality, Effect diagram.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

Las enfermedades zoonóticas, son un grupo de enfermedades de tipo infecciosas, cuya causa principal es la presencia de varios agentes patógenos como, bacterias, parásitos, hongos, virus y priones, transmisibles de animales hacia humanos (Wang y Crameri, 2014). Particularmente, los virus zoonóticos son una grave amenaza para los seres humanos, porque presentan una alta tasa de transmisión de persona a persona (Walker et al., 2018).

Este es el caso del SARS-CoV2 agente etiológico de la COVID-19, séptimo coronavirus conocido que infecta a humanos (Andersen et al., 2020). Por su similitud genética con otros coronavirus ya descritos, varios estudios afirman que existió una transferencia zoonótica desde el murciélago hasta un huésped mamífero intermedio desconocido y luego fue transmitido hacia los humanos (Sanders et al., 2020). Su proceso replicativo tiene lugar en las células que presenta en su membrana, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2), como las epiteliales del tracto respiratorio inferior, en las células de las vías respiratorias superiores en menor medida, así como también en órganos como hígado, vesícula biliar, páncreas, riñón, duodeno, intestino delgado y colon (Palacios et al., 2021; The Human Protein Atlas, 2021).

Se considera que los primeros casos de COVID-19 en Ecuador aparecieron desde el 29 de febrero de 2020, posiblemente a partir de una mujer proveniente de España, hasta esa fecha, Ecuador fue el tercer país en Latinoamérica en confirmar un contagio, después de Brasil y México (Secretaría General de Comunicación de la Presidencia de la República del Ecuador, 2020). La primera ciudad más afectada de Ecuador en los primeros meses de la pandemia fue Guayaquil, lo

que generó una saturación en el sistema de salud en la ciudad y poco tiempo después los contagios fueron masivos en todas las provincias con un incremento alarmante de casos (Celi, 2020).

El sistema de salud público de nuestro país, ha suministrado varias terapias como, antiparasitarios, antivirales y anticoagulantes a los pacientes SARS-CoV2 positivos que presentan sintomatología respiratoria de leve a moderada, con el fin de detener el avance de la enfermedad y evitar complicaciones de salud (Heredia, 2020). Estas terapias farmacológicas son efectivas para el tratamiento de otras enfermedades, sin embargo, no cuentan con evidencia científica que pruebe su eficacia para evitar la replicación del SARS-CoV2 y por consiguiente evitar contagios. En base a la ausencia de fundamento en el uso de estos medicamentos, los pacientes son monitoreados constantemente para comprobar sus signos vitales y hacer seguimiento de pacientes que presentan neumonía y el efecto en diferentes órganos vitales que puedan agravar el estado de salud de los pacientes (Coba, 2020).

Al no existir aún terapia farmacológica aprobada y efectiva para el tratamiento de la COVID-19, varios países como Reino Unido, China, Italia, Estados Unidos y otros, llevan a cabo ensayos clínicos para demostrar la efectividad de diferentes fármacos potenciales para controlar la transmisión y mortalidad de la enfermedad (World Health Organization [WHO], 2020b). Los fármacos más utilizados hasta el momento en diferentes casas de salud son cloroquina e hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir, ribavirina, remdesivir, favipiravir, corticoesteroides, plasma de convalecencia, anticuerpos monoclonales como sarilumab y tocilizumab, todos los mencionados tienen un perfil farmacológico aprobado para diferentes enfermedades crónicas y se encuentran en evaluación de su perfil de seguridad frente al SARS-CoV2 (Sanders et al., 2020).

Al realizar una investigación enfocada en las terapias farmacológicas, se encuentran escasas revisiones sistemáticas vivas y metaanálisis en red que busquen extraer datos y comparar

los efectos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad (Siemieniuk et al., 2020). Un ejemplo de esto es un estudio de revisión sistemática y metaanálisis que se enfocó en evaluar el potencial terapéutico de la Ivermectina frente a la enfermedad de la COVID-19, “Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis” en el que se demostró que a nivel *in vitro* este fármaco puede inhibir la replicación del SARS-CoV2 en un periodo corto de tiempo, siendo éste uno de los fármacos de mayor interés en el entorno de la pandemia (Caly et al., 2020; Padhy et al., 2020; Popp et al., 2021)

1.2 Planteamiento del problema

El Coronavirus responsable del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2 (SARS-CoV2) se originó en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en la República China (Anand et al., 2020) y el 11 de febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) da el nombre de COVID-19 a la enfermedad causada por este coronavirus (World Health Organization [WHO], 2020a). Esta enfermedad provoca un cuadro crónico de neumonía y se propaga rápidamente, lo que desencadenó la actual pandemia de la COVID-19, reconocida por la OMS el 11 de marzo de 2020, con más de 118 000 casos en 114 países y 4 291 personas fallecidas por esta infección viral hasta esa fecha ([WHO], 2020a; S. Zhao et al., 2020b).

Durante los 14 días iniciales del contagio, previos al apareamiento de sintomatología, el riesgo de contagio entre individuos es elevado, la transmisión viral se produce por medio de gotículas de secreciones respiratorias por medio de la difusión en el aire a través del tiempo y la distancia, además a través de manos que previamente se contaminaron con mucosidades (Huayanay, 2020); los pacientes, presentan un cuadro sintomatológico típico de los síndromes respiratorios además puede causar manifestaciones extrapulmonares y diferentes complicaciones como accidentes cerebrovasculares y afecciones cardíacas (Gil et al., 2021; Gupta et al., 2020;

Kampf et al., 2020; Palacios et al., 2021). Sin embargo, existen pacientes que durante todo el período de la enfermedad permanecen asintomáticos o con síntomas leves, estos pueden transmitir la enfermedad y dificultan aún más la prevención y el control de la pandemia, frente a la inexistencia de un tratamiento farmacológico específico (Gao et al., 2021).

La pandemia de la COVID-19 es una de las peores crisis de salud mundial del siglo XXI y uno de los más grandes desafíos que la humanidad ha enfrentado (Nations United [ONU], 2020). Hasta el 11 de marzo de 2022, la OMS registró en su base de datos, 452 052 304 casos confirmados de COVID-19, incluidas 6 027 059 muertes a nivel mundial (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2021). Los países de la región de las Américas han sido los más afectados, presentado el número más elevado de casos confirmados y muertes, Estados Unidos encabeza la lista de casos acumulados por transmisión comunitaria; por otro lado, el continente asiático, específicamente, India, ha tenido gran impacto por la pandemia de la COVID-19, donde su transmisión es por grupos de casos excediendo la incidencia pronosticada (Pan American Health Organization [PAHO], 2021; [WHO], 2021b).

En Latinoamérica, a principios de la pandemia, Ecuador se encontraba en un escenario crítico, llegando a tener una de las tasas de mortalidad más elevadas por millón de habitantes (Agence France-Presse, 2020). Hasta el 11 de marzo de 2022, en Ecuador se han reportado 843 760 casos y alrededor de 35 316 muertes, siendo las provincias más afectadas Pichincha, Guayas y Manabí (Pan American Health Organization [PAHO], 2021). El aumento de casos y muertes se origina por la falta de recursos en el sistema de salud público y privado, los médicos y personal de salud no cuentan con equipos e implementos de protección para tratar a los pacientes, la inadecuada organización en el servicio de vigilancia epidemiológica no pudo controlar y detener la propagación del virus (Cedeño, 2020).

La necesidad mundial de encontrar un tratamiento efectivo para prevenir y mitigar los estragos de la pandemia continúa siendo una parte esencial de la investigación científica médica actual (Herrera et al.,2020). Por esta razón, los investigadores en todo el mundo están probando de forma experimental, la posible efectividad de algunos fármacos utilizados para otros padecimientos, sobre el control de la COVID-19, encontrando buenos resultados paliativos en estudios clínicos y modelos *in vitro* (Sanders et al., 2020). Al ser una enfermedad nueva, la desinformación existente conlleva a que los fármacos se usen de forma errónea para el tratamiento de esta enfermedad, además, la prescripción de fármacos requiere de datos basados en evidencias médicas previas que garanticen su eficacia y uso seguro.

Es así como las investigaciones se han centrado en buscar y probar fármacos realizando ensayos en distintas fases clínicas de la enfermedad, tratando de detener los contagios, detener el avance de la enfermedad y disminuir el número de pacientes graves. En varios hospitales se han usado fármacos de actividad antivírica, antiinflamatoria, antiparasitaria, antipalúdica, inmunomoduladora, mismos que son objeto de este estudio (Herrera et al.,2020; Sanders et al., 2020).

Finalmente, las investigaciones científicas nos han brindado mucha información y es importante realizar un análisis cuantitativo que refleje los efectos ya sean positivos o negativos de los fármacos empleados ante esta problemática (Sanders et al., 2020). Además, es notable que en nuestro país la pandemia ha dejado muchas interrogantes en el campo clínico, por lo que con este estudio se pretende generar evidencia al resumir y organizar varios artículos científicos de ensayos clínicos relevantes enfocados en los tratamientos utilizados contra la enfermedad de COVID-19.

1.3 Justificación

-falta de dotación de equipos de protección y bioseguridad incrementan el contagio de la población y los hace más susceptibles frente a sus efectos, la desinformación, sobre los peligros del uso de tratamientos no aprobados científicamente crea mayor susceptibilidad a caer en padecimientos negativos que afecten la salud humana (Paucar, 2020).

Es así que la sistematización y clasificación de la información clínica sobre el uso adecuado de los fármacos, mejora la comprensión y buen manejo de estos, evitando los riesgos que involucra el consumo de principios activos que no han sido probados científicamente y generan mayor probabilidad de sufrir daños en el organismo, además, evitar el desabastecimiento de medicinas importantes para el tratamiento de afecciones del sistema cardiovascular y nervioso, infecciones, cánceres, enfermedades metabólicas y digestivas (Beltran et al., 2021). Debido a la escasa investigación en el país y a la creciente desinformación que ronda sobre los fármacos para aplacar la pandemia de la COVID-19, se ha buscado una herramienta que permita sintetizar y explicar de manera clara algunos estudios del tipo ensayos clínicos con relevancia médica que se realizaron a nivel mundial para obtener evidencia de las terapias farmacológicas de uso frecuente.

La presente investigación tiene como finalidad proporcionar una descripción de la exhaustiva evidencia científica publicada con respecto a los tratamientos más frecuentes para tratar la COVID-19 y generar un resumen clínico científico basado en datos válidos y confiables que permitan solventar el manejo adecuado de pacientes con COVID-19. Mediante un metaanálisis se desarrolló un estudio cuantitativo para determinar las tendencias farmacológicas confiables existentes hasta el momento, de los resultados de los tratamientos más precisos seleccionados, mediante esta herramienta se sintetizó e integró resultados de varios estudios individuales y con esto se generó la mayor cantidad de información con respecto a los beneficios de los tratamientos

frente a las sintomatología de los pacientes y el estado de la enfermedad (Bolaños y Calderón, 2014).

1.4 Pregunta directriz

¿Qué demuestra la evidencia científica acerca de los medicamentos evaluados en los pacientes diagnosticados con COVID-19?

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general.

Evaluar la información disponible sobre los medicamentos utilizados para combatir la problemática del COVID-19.

1.5.2 Objetivos específicos.

- Realizar una búsqueda sistemática de la información disponible sobre los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID-19
- Establecer las terapias farmacológicas de uso más frecuente, aplicadas a pacientes infectados con SARS-CoV2.
- Ejecutar un metaanálisis que refleje las tendencias farmacológicas frente al COVID-19.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Enfermedades zoonóticas

En los últimos años, las enfermedades zoonóticas emergentes, han tomado mayor importancia en el ámbito de la salud humana, por representar una amenaza latente (Rodríguez, 2009). La influencia del hombre sobre la vida silvestre ha generado desequilibrios en los ecosistemas y como consecuencia han surgido enfermedades causadas por patógenos de origen animal, que representan un problema de salud pública a nivel mundial desde inicios del siglo XX (Monsalve et al., 2009).

Con la actividad comercial, la movilización de personas, animales y productos es altamente probable que varios agentes infecciosos causen epidemias (Walker et al., 2018), el consumo de animales y el descuido de la higiene de los mismos, hacen más susceptibles a que un virus que normalmente infecta a especies animales puede accidentalmente infectar a humanos y desencadenar o no síntomas de una enfermedad (Mandl et al., 2015). Las infecciones zoonóticas a nivel mundial han dejado registros de altas tasas de morbilidad y mortalidad (Acha y Szyfres, 2017).

De los 1 415 patógenos humanos conocidos en el mundo, 61% son de origen zoonótico que incluyen enfermedades humanas como: hantavirus, rabia, ébola, influenza aviar, brucelosis (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2018). Los métodos de prevención de las enfermedades zoonóticas son diferentes de acuerdo al patógeno, algunas medidas preventivas incluyen la higiene personal, la correcta manipulación de productos alimenticios de origen animal, consumo de alimentos lácteos pasteurizados, eliminación de desechos, además de la vacunación la que previene al 100% algunas zoonosis (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020b).

2.1.1 Tipos de enfermedades zoonóticas.

Las zoonosis que afectan a la salud mundial se clasifican de acuerdo al agente etiológico en:

2.1.1.1 Zoonosis Priónica.

Producida por agentes infecciosos sencillos compuestos por una simple molécula de proteína, estas se propagan en el huésped con la conversión de la proteína endógena priónica PrP en una isoforma PrPsc resistente a proteinasas (García et al., 2010). Causando enfermedades progresivas y fatales del sistema nervioso conocidas como Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EETs), que afectan a animales y a los seres humanos (Cobos et al., 2014).

Dentro de este tipo de zoonosis se encuentran enfermedades como la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) conocida como el mal de las vacas locas y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Estudios han determinado que la población adquiere estas enfermedades por la ingestión de productos animales contaminados, sobre todo de aquellas partes del tejido nervioso del animal (Toro et al., 2015).

2.1.1.2 Zoonosis Bacteriana.

Son causantes de una de las más grandes problemáticas sociales y ocasionan varias patologías de carácter infeccioso, se adquieren mediante la exposición directa o indirecta con animales infectados, por medio de productos alimenticios contaminados o por exposición no intencional de forma fecal-oral (Keck et al., 2021).

Actualmente el 28% de las zoonosis son bacterianas, por cualquier vía de transmisión las bacterias infecciosas se reproducen rápidamente dentro del cuerpo humano liberando toxinas que provocan enfermedades (Fuentes et al., 2016). Las infecciones bacterianas más representativas son brucelosis, leptospirosis, salmonelosis y tuberculosis (Blancou et al., 2015).

2.1.1.3 Zoonosis Fúngicas.

Son causadas por hongos y esporas, que utilizan al suelo como su gran reservorio, donde se desarrollan y multiplican, hasta que llega especialmente a humanos con un sistema inmunológico deprimido, por medio de algunos animales como roedores, aves o felinos que son los principales portadores (Galvis y Borda, 2016). Las infecciones más importantes por esta causa son: tiña o dermatofitosis, histoplasmosis y criptococosis (Troncoso, 2017).

2.1.1.4 Zoonosis Parasitaria.

Los parásitos son organismos que habitan en el interior de algunos animales y se aprovechan de su metabolismo para sobrevivir, el contagio se produce al consumir carnes contaminadas o por manipulación de excretas fecales sin las medidas de bioseguridad (Pearson, 2019). Causan enfermedades infecciosas que son responsables de una elevada tasa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo (Peña et al., 2017).

Las enfermedades parasitarias más comunes son: cisticercosis, teniasis, toxoplasmosis, amebiosis, hidatidosis, sarna sarcóptica, leishmaniasis, equinococosis, giardiasis, algunas de estas parasitosis toman como hospedero definitivo al ser humano (Pearson, 2019).

2.1.1.5 Zoonosis Vírica.

La mayoría de infecciones virales zoonóticas son graves y difíciles de controlar y erradicar, debido a la variabilidad del genoma viral y a las alteraciones ambientales que afectan la relación del virus con el nuevo huésped (Llanos y González, 2019). La capacidad infectiva del virus es la principal causa de emergencia de nuevas epidemias y pandemias a nivel mundial (Kreuder et al., 2015).

Además, el peligro de estos virus es latente ya que el organismo humano no está adaptado frente al patógeno, por lo que, la población es susceptible y podría no desarrollar ningún tipo de

inmunidad frente al nuevo agente viral (Eiros y Oteo, 2011). Se ha evidenciado que los virus que naturalmente no infectan al ser humano, son adquiridos por medio de otras especies animales, por contacto directo con animales enfermos, ingestión de animales mal procesados, inhalación y por vectores intermediarios o mordeduras de otros animales poco comunes (Wang y Crameri, 2014).

Algunas de las enfermedades causadas por esta zoonosis son: zika, dengue, SARS, MERS, fiebre amarilla ([OMS], 2020b), las que son causantes de enfermedades peligrosas para la salud (Eiros y Oteo, 2011).

2.2 Los Coronavirus (CoV)

Son virus grandes de ARN monocatenario, de la subfamilia *Coronaviridae*, a los que pertenecen cuatro géneros, *alfa*, *beta*, *gamma* y *delta* coronavirus. Los tipos *gamma* y *delta* CoV se asocian a huéspedes aviáres, mientras que los tipos *alfa* y *beta* CoV se asocian con murciélagos y otros mamíferos (Gryseels et al., 2020). Se caracterizan porque en su estructura poseen glicoproteínas que sobresalen de la envoltura que encierra la nucleocápside redonda, la disposición de la glicoproteína se asemeja a una corona, de donde surge su nombre como se puede apreciar en la Figura 1, (Berman, 2019; Koyama et al., 2020; Dabanch, 2021). Su tamaño varía entre 65 a 125 nm de diámetro y su genoma varía de 26 a 32 kb de longitud (Bchetnia et al., 2020).

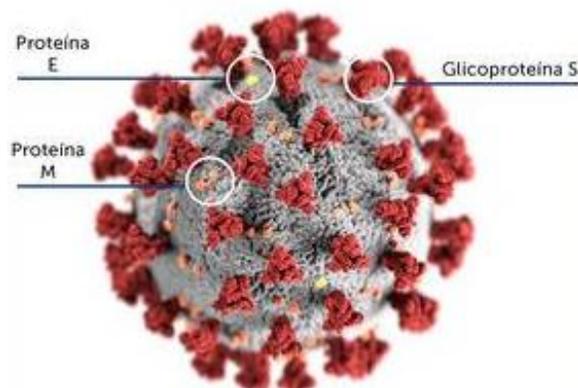


Figura 1 Morfología ultraestructural de los coronavirus

(Dabanch, 2021)

La infección por coronavirus tiene su inicio en la unión a receptores celulares específicos del huésped a través de la proteína de pico (S) la cual posee 2 dominios: S1 y S2 (Yuan et al., 2020). El dominio S1 interactúa con su receptor afín y desencadena un cambio conformacional en la proteína S, esto promueve la fusión entre la membrana viral y la membrana celular a través del dominio S2 (Lim et al., 2016).

La replicación del virus comienza una vez que ha ingresado a la célula huésped, el receptor celular (S) es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), cuando estas se unen forman el complejo proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), ACE 2 se rompe y activa a la proteína de pico (S), con lo que el virus se fusiona a la membrana celular, al finalizar la fusión de virus y membrana el ARN viral se libera en el citoplasma para formar poliproteínas y la replicación del genoma viral (Bergmann y Silverman, 2020).

Durante este proceso de replicación en el huésped, la proteína de membrana (M) que es una glicoproteína transmembrana, da la forma al virus y permite la unión a la nucleocápside viral (N), la proteína E tiene un papel clave en el ensamblaje y liberación del virus y la proteína N forma parte de la nucleocápside al unirse al material genético (Dabanch, 2021).

Posteriormente, el ARNm y las proteínas de la nucleocápside se combinan y forman viriones, los que se fusionan con la membrana plasmática y arman partículas virales que al liberarse infectarán nuevas células y se iniciará el proceso replicativo nuevamente (Bergmann & Silverman, 2020; Brian y Baric, 2005).

2.2.1 Tipos de coronavirus.

Existen siete tipos de coronavirus que infectan humanos, algunos son causantes del resfriado común junto con otros agentes patógenos, por lo que una proporción considerable de la humanidad ya ha desarrollado defensas frente a coronavirus comunes (Dabanch, 2021).

2.2.1.1 HCoV-229E.

Este tipo de coronavirus, fue aislado por primera vez en 1966, proviene de murciélagos hipopósidos africanos y adoptó a los camélidos como huéspedes intermediarios, está asociado a varias enfermedades respiratorias, que van desde resfriados leves comunes hasta neumonías graves en personas inmunodeprimidas, causa infección del tracto respiratorio superior en individuos sanos y enfermedad grave en pacientes con comorbilidades (Warnes et al., 2015).

Su período de incubación es de aproximadamente 2 a 5 días, la enfermedad tiene una duración de 2 a 18 días. Los síntomas principales de esta infección son dolor de cabeza, secreción nasal, estornudos, dolor de garganta y malestar general, en algunos casos fiebre y tos. Se propaga durante el invierno en países de clima templado (Reina et al., 2014).

2.2.1.2 HCoV-OC43.

Este es el segundo tipo de coronavirus reportado, es de origen bovino y fue aislado por primera vez en 1967 (Aldridge et al., 2020), fue asociado con infecciones leves del tracto respiratorio superior y se demostró que posee propiedades neuro-invasivas causantes de encefalitis. Se transmite durante el invierno en zonas de climas templados (Warnes et al., 2015).

2.2.1.3 HCoV-NL63.

Proveniente del murciélago, se identificó por primera vez en los Países Bajos, en un niño de 7 meses que presentaba síntomas respiratorios (Reina et al., 2014). Es el agente etiológico de hasta el 10% de todas las enfermedades respiratorias (Abdul y Fielding, 2010). Infecta principalmente a niños y a personas inmunocomprometidos, con síntomas leves de las vías respiratorias superiores o afectación grave de las vías respiratorias inferiores, como bronquiolitis (Reina et al., 2014).

2.2.1.4 HCoV-HKU1.

Su origen es desconocido, el primer aislado de este coronavirus se realizó en Hong Kong, de un adulto que tenía una enfermedad pulmonar crónica (Liu et al., 2021). Se distribuye en todo el mundo y es frecuente en adultos principalmente durante el período primavera-verano (Killerby et al., 2018).

Los síntomas clínicos de esta infección son rinorrea, tos, congestión nasal, fiebre, esputo, dolor de garganta, escalofríos, secreción post-nasal e hipertrofia amigdalina, el 50% de los pacientes experimentan convulsiones febriles (Liu et al., 2021).

2.2.1.5 Coronavirus Del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Tipo 1 (SARS-CoV1).

Es la primera enfermedad zoonótica del siglo XXI, apareció en 2002 al sur de China y se extendió en 30 países generando 8 098 casos confirmados y alrededor de 774 muertes hasta el 2003 (Hodgens y Gupta, 2021). Los reservorios de este virus son los murciélagos de herradura del género *Rhinolophus*, en los que se encontraron coronavirus genéticamente similares (Wang y Eaton, 2007).

El síndrome respiratorio causado por SARS-CoV1 es una enfermedad respiratoria con alto potencial patogénico, causa neumonía viral con una tasa de letalidad del 10% (Corman et al., 2018). Se transmite de persona a persona por contacto cara a cara, por medio de secreciones contaminadas, su período de incubación es de 2 a 7 días y el 95% de los pacientes desarrollan síntomas el día 10 después de la transmisión (Hodgens y Gupta, 2021).

2.2.1.6 Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV).

Este virus tuvo origen en Arabia Saudita en el 2012; su genoma de ARN es muy amplio, de aproximadamente 30 kb, causa una enfermedad respiratoria aguda y grave (Al Hajjar et al., 2013). Infecta a las células humanas por medio de la proteína transmembrana (S) de tipo I

glicosilada que tiene afinidad por el receptor di-peptidil-peptidasa-4 (DPP4) en las células pulmonares del huésped (AlBalwi et al., 2020).

Causó más de 2 100 infecciones con 750 fallecidos, en 27 países, los casos más importantes surgieron en Arabia Saudita, Emiratos Árabes Unidos y la República de Corea (Ryan et al., 2019). Tiene una tasa de letalidad del 34.4% a nivel mundial, lo que generó una epidemia y no se ha podido encontrar una vacuna o tratamiento específico (Bchetnia et al., 2020). El tratamiento disponible que recibe el paciente depende de su estado clínico y comorbilidad (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2018).

2.2.1.7 Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Tipo 2 (SARS-CoV2).

Es descendiente del SARS-CoV1, tercer coronavirus altamente patógeno y transmisible, su genoma de ARN, monocatenario posee 30 000 nucleótidos y 6 marcos abiertos de lectura u Open Reading Frams (ORF), pertenece al género *Betacoronavirus*, (Reina, 2020) y está altamente relacionado con otros coronavirus de origen de murciélagos (Khan, Siddique, et al., 2020). Infecta a las células del huésped por endocitosis, usando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (Khan et al., 2020).

La glicoproteína de pico (S), la membrana (M), la envoltura (E) y la nucleocápside (N) son las cuatro proteínas estructurales del SARS-CoV2 (Khan et al., 2020). La glicoproteína S determina la entrada viral en las células del huésped, posee dos subunidades funcionales, S1 y S2; S1 reconoce y se une al receptor del huésped a través del dominio de unión al receptor (RBD) y S2 es responsable de la fusión con la membrana de la célula huésped (Palacios et al., 2020).

Es capaz de replicarse en los neumocitos, macrófagos y células dendríticas de las partes más profundas del parénquima pulmonar mediante una RNA polimerasa que expulsa moléculas

de ssRNA al citoplasma, y las traduce en moléculas de poliproteínas, para su posterior ensamblaje viral (Khan et al., 2020).

Las personas infectadas con este virus, desarrollan un cuadro clínico de COVID-19 o enfermedad respiratoria crónica, con una tasa de transmisión más rápida que los otros coronavirus conocidos (Sheikhzadeh et al., 2020). La infección se inicia en la mucosa del tracto respiratorio superior, se extiende al tracto respiratorio inferior y del pulmón pasa a la sangre, llegando a varios órganos cuyas células expresen el receptor ACE2 que como resultado puede resultar en fallo multiorgánico (Ruiz y Jiménez, 2020).

2.2.1.7.1 Mutaciones del SARS-CoV2.

El proceso de evolución adaptativo del virus al ser humano y su propagación en la población, aumenta la posibilidad de la aparición de nuevas mutaciones que dan lugar a variantes, presentan un mayor riesgo para la transmisibilidad, virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad, elevando la tasa de mortalidad (Koyama et al., 2020).

La OMS clasificó a estas variantes en dos grupos: variantes de preocupación (VOC) y variantes de interés (VOI), con la intención de monitorear la pandemia a nivel mundial (World Health Organization [WHO], 2021).

Variantes de preocupación VOC.

Son aquellas que tienen evidencia de mayor transmisibilidad y las que producen casos más graves de la enfermedad y menor efectividad de los tratamientos, hasta el momento, dentro de este grupo existen cinco variantes detalladas en la Tabla 1, (World Health Organization [WHO], 2021).

Tabla 1

Variantes de preocupación

VOC	Características	Referencias
Alfa Linaje B.1.1.7	Se dio a conocer en septiembre de 2020 en muestras de Reino Unido. Presenta la mutación N501Y en el RBD y nueve mutaciones en la proteína S. Su presencia se relacionó con una mayor transmisibilidad humano-humano.	(Reina y Fraile-Ribot, 2021; [WHO], 2021)
Beta Linaje B.1.351	Descrita en octubre del 2020, se la relacionó a cargas virales más altas lo que generó mayor preocupación porque es la causante del mayor brote de la enfermedad en Sudáfrica. Contiene mutaciones en N501Y y E484K del RBD, lo que podría obstaculizar la unión de anticuerpos y debilitar la inmunidad desarrollada.	(Hoffmann et al., 2021; [WHO], 2021)
Gama Linaje P.1	Procedente de Brasil, fue reportada en diciembre de 2020. Contiene 3 mutaciones K417N, E484K y N501Y en RBD, por lo cual está asociada a reinfecciones.	(Faria et al., 2021; [WHO], 2021)
Delta Linaje B.1.617.2	Apareció en India en octubre de 2020. Posee 12 mutaciones en la proteína S, no tiene mutaciones en la unión al receptor de ACE 2, en las posiciones de aminoácidos 501 o 484 por lo que es	(Wall et al., 2021; [WHO], 2021)

	en una variante de contagio muy elevada y está presente en al menos 44 países
Ómicron Linaje B.1.1.529	Notificada por Sudáfrica el 24 de noviembre de 2021. Presenta varias mutaciones preocupantes. ([OMS], 2021) El riesgo de reinfección es elevado, las pruebas de PCR utilizadas para el diagnóstico de SARS-CoV-2 si detectan esta variante.

El análisis del genoma viral es importante para determinar la patogénesis y las mutaciones que puedan presentarse en la proteína S y en sus receptores lo que permite continuar con investigaciones para el desarrollo de fármacos de tratamiento específico y vacunas (Lokman et al., 2020).

Variantes de interés (VOI).

Cada variante mostrada en la Tabla 2, posee marcadores genéticos asociados a los cambios de la proteína S y menor capacidad de neutralización de anticuerpos generados tras un contagio o por recibir la dosis completa de un tipo de vacuna ([WHO], 2021).

Tabla 2

Variantes de interés

VOI	Características	Referencias
Épsilon Linaje B.1.427 / B.1.429	Documentada en muestras de California de Estados Unidos de América en marzo de 2020.	([WHO], 2021)
Zeta Linaje P.2	Primera detección en abril del 2020 en Río de Janeiro- Brasil.	([WHO], 2021)
Eta Linaje B.1.525	Documentada por primera vez en Nigeria en diciembre de 2020.	([WHO], 2021)

Theta Linaje P.3	Su primera detección se dio en Filipinas en enero de 2021.	([WHO], 2021)
Iota Linaje B.1.526	Fue documentada en Nueva York en Estados Unidos de América, en noviembre de 2020.	([WHO], 2021)
Kappa Linaje B.1.617.1	Detectada en India en el mes de octubre de 2020.	([WHO], 2021)
Lambda Linaje C.37	Su detección fue en Perú, en agosto de 2020.	([WHO], 2021)

2.2.1.7.2 Técnicas detección del SARS-CoV2. Las pruebas de diagnóstico para SARS-CoV2, permiten detectar una infección causada por la enfermedad de la COVID-19, con lo que se podría mejorar la gestión clínica y el control de nuevos brotes.

Detección de genes virales mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR).

La técnica molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) amplifica y detecta DNA, para el diagnóstico de SARS-CoV2 se realiza una operación previa, para extraer RNA presente en la muestra y mediante retrotranscriptasa (RT), se toma RNA como molde para sintetizar y fabricar el correspondiente DNA, al que se aplicará la PCR para buscar la presencia de secuencias específicas del virus (Ruiz y Jiménez, 2020).

Actualmente esta técnica es la más utilizada para la detección de pacientes sintomáticos y asintomáticos infectados con SARS-CoV2 puesto que su diagnóstico es eficaz y confiable (Gomes et al., 2020).

Método de detección de antígenos virales.

Esta es una prueba de diagnóstico rápida que detecta algunas proteínas virales expresadas por el SARS-CoV2, la proteína S, para la detección completa del virus, o la proteína N para la detección de fragmentos del virus, mediante el uso de anticuerpos específicos, que las detectan cuando capturan al virus (Gestoso et al., 2021). Las muestras que presentan cargas virales altas, están asociadas a mejores rendimientos de la prueba de antígenos por esta razón la prueba es efectiva cuando se realiza con la aparición de los síntomas y en la fase inicial de la infección (Lai y Lam, 2021).

Método de detección de anticuerpos.

Es la técnica más utilizada, detecta la presencia y concentración de niveles de Inmunoglobulina M (IgM) que es el primer anticuerpo que produce el cuerpo humano para combatir una infección y de Inmunoglobulina G (IgG) anticuerpo que brinda protección contra la infección del virus, las muestras se obtienen de la sangre, suero o plasma para determinar si el cuerpo está combatiendo con el virus (Yüce et al., 2021).

La presencia de IgM se produce entre los 7 y 10 días desde el inicio de los síntomas, disminuye desde los 20 días hasta desaparecer por completo, IgG es positiva desde los 14 a 20 días y se mantiene durante un tiempo prolongado (Lai y Lam, 2021).

2.2.1.7.3 COVID-19.

A finales de diciembre del 2019 en Wuhan, provincia de la República China se presentaron varios casos de neumonía de origen desconocido, médicos investigadores de las casas de salud de Wuhan tomaron muestras del tracto respiratorio, sangre y heces a los pacientes e identificaron que se trataba de una nueva enfermedad proveniente del nuevo coronavirus SARS-CoV2 (Zhao et al., 2020). Los brotes de esta enfermedad se extendieron rápidamente fuera de

China, el 13 de enero de 2020 Tailandia dio a conocer su primer caso y tras varios días se reportaron más de 10 000 casos en 20 países (Mojica y Morales, 2020).

El 30 de enero de 2020, la (OMS) declaró a la COVID-19 como epidemia porque representaba una emergencia de salud pública internacional (Guo et al., 2020). Con el paso de los días, la enfermedad se propagó a más de 100 países y el número de infectados y muertos incrementaban, por lo que la OMS caracterizó a esta enfermedad como pandemia el 11 de marzo de 2020 y a partir de esta fecha más del 50% de la población mundial se mantenía en confinamiento (Pallarés et al., 2020).

Sintomatología.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19 son diversas, la presencia de anosmia o pérdida del olfato es un indicador específico de padecer la enfermedad, mientras que las manifestaciones no específicas son la presencia de fiebre, tos, fatiga, cefalea, odinofagia, conjuntivitis, escalofríos y en algunos casos síntomas de infección gastrointestinal, como náuseas, vómitos, diarrea (Gil et al., 2021; Palacios et al., 2021).

Personas ancianas y personas con enfermedades preexistentes son más vulnerables a contraer la enfermedad y padecer cuadros clínicos graves, que pueden estar asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la tormenta de citocinas que implica una reacción descontrolada del sistema inmunológico (Mojica y Morales, 2020). La población pediátrica ha reportado algunos casos graves de síndrome de inflamación multisistémica, que compromete corazón, pulmones, riñones, cerebro, piel o tubo digestivo, los niños que tienen una enfermedad leve, presentan síntomas respiratorios altos (Gil et al., 2021).

Transmisión.

La transmisión se da por la exposición de un individuo sano a individuos sintomáticos que transmiten la enfermedad por medio de pequeñas gotas respiratorias que contienen al virus, estas son emitidas al hablar, toser, estornudar o respirar (Trilla, 2020). Otro mecanismo de transmisión es por medio de restos de secreciones respiratorias que permanecen en objetos o superficies que ingresarán al aparato respiratorio de un individuo sano a través de las mucosas de ojos, nariz o boca (Solís et al., 2021).

Tratamientos farmacológicos.

Los fármacos atraviesan varias fases para su desarrollo: a) descubrimiento del fármaco, donde se investigan y eligen las moléculas en función de las propiedades farmacológicas, b) desarrollo preclínico, en el que se evalúa en modelos *in vitro*, *in vivo* o en especies animales, la toxicidad, análisis farmacocinéticos, farmacodinamia y formulación, c) desarrollo clínico fase donde se aprueba la eficacia y efectos secundarios en el ser humano, para establecer su eficacia terapéutica y conocer los posibles efectos secundarios (Bayona y Fajardo, 2012).

Un tratamiento farmacológico abarca procesos largos y complejos de investigación, los que aseguran la eficacia, seguridad y calidad antes de prescribir tratamientos acorde a cada enfermedad (Saldívar et al., 2017). Hasta el momento, no existe ningún fármaco que ha demostrado prevenir o curar la COVID-19 (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020a), por lo tanto, toda la prescripción farmacológica para tratar pacientes de COVID-19 es experimental (Nadal y Cols, 2021).

Los ensayos clínicos que se han realizado con fármacos empleados para tratar otras enfermedades por coronavirus, han favorecido en la mejoría clínica y la mortalidad de pacientes (Boulware et al., 2020). La eficacia de estos es específica y se sigue realizando ensayos con la

finalidad de encontrar los más seguros que detengan el avance de la enfermedad (Lasheras y Santabárbara, 2020).

La reutilización de terapias farmacológicas es una forma efectiva para tratar una enfermedad emergente, los medicamentos más utilizados en protocolos de los centros hospitalarios se describen a continuación:

Antivíricos.

Estos medicamentos combaten los virus, inhibiendo su replicación intracelular, no curan la enfermedad, pero disminuyen la sintomatología y evitan complicaciones (Agut et al., 2017).

Lopinavir / Ritonavir.

Utilizados principalmente para el tratamiento de la infección por VIH (Nadal y Cols, 2021), en combinación demostraron eficacia *in vitro* e *in vivo* frente a SARS-CoV y MERS-CoV, por lo que varios ensayos demostraron que estos fármacos tenían la capacidad de inhibir la replicación viral de SARS-CoV2 (Iglesias et al., 2020; Meini et al., 2020). En varios ensayos clínicos no se demostró que las dosis utilizadas lo conviertan en un tratamiento eficaz para reducir la estancia clínica y la mortalidad de pacientes con COVID-19 (Horby et al., 2020; Osborne et al., 2020; Owa y Owa, 2020).

Remdesivir.

Eficaz en el tratamiento de infecciones causadas por el virus del Ébola (Pardo et al., 2020), varios estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron eficacia de este medicamento frente a otros virus con ARN monocatenario, como los coronavirus (Iglesias et al., 2020). Se identificó como un candidato prometedor por su capacidad de inhibir la replicación de SARS-CoV2 *in vitro* (Beigel et al., 2020). Varios ensayos clínicos demostraron la eficacia del fármaco en la recuperación hospitalaria y evitó

la progresión de la enfermedad en pacientes hospitalizados con COVID-19 (Al-Abdoun et al., 2021; Beigel et al., 2020; Frediansyah et al., 2021)

Favipiravir.

Se ha utilizado como tratamiento terapéutico de infecciones mortales como Ébola, fiebre de Lassa y la rabia y además contra distintos virus que causan influenza (Dabbous et al., 2021). Estudios *in vitro* de este profármaco ante SARS-CoV2 mostraron que controla y reduce la infección por COVID-19 (Cai et al., 2020; Wang et al., 2020). Ensayos clínicos presentan resultados alentadores en pacientes críticos, en los que se evidenció el aumento de los niveles de aclaramiento viral y disminución la estancia hospitalaria y el uso de ventilación mecánica (Dabbous et al., 2021; Joshi et al., 2021; Noda et al., 2020)

Corticoesteroides.

Ayudan a disminuir la respuesta inflamatoria descontrolada que el virus provoca en el organismo de algunos pacientes después de la infección (Arabi et al., 2018).

Glucocorticoides.

Fueron considerados en el tratamiento de los brotes de SARS-CoV1 y MERS-CoV para disminuir el daño pulmonar (Russell et al., 2020). Estudios clínicos han mostrado la eficacia en pacientes críticos que presentan insuficiencia respiratoria aguda grave en los que el tratamiento reduce la mortalidad y evita el uso ventilación mecánica (Alhazzani et al., 2020; Iglesias et al., 2020; Shang et al., 2020; J. P. Zhao et al., 2020).

Antiparasitarios.

El antiparasitario usado en este contexto bloquea la formación de la proteína importina $IMP\alpha/\beta1$, e impide el transporte de proteínas virales al núcleo celular (Ortega y González, 2021).

Ivermectina.

Este fármaco inhibe la replicación *in vitro* de SARS-CoV2, con la pérdida o reducción de material viral en 48 h reduciendo, utilizando concentraciones mayores a las dosis aprobadas (Chaccour et al., 2021), sin embargo, se han realizado varios ensayos clínicos para demostrar si los pacientes tratados acortaron la duración de los síntomas, si se reduce la carga viral o se presentan efectos adversos (Ahmed et al., 2021; Pareja y Luque, 2020).

Agentes inmunomoduladores.

Sustancias que estimulan el sistema inmunitario y combaten infecciones.

Tocilizumab y Sarilumab.

Anticuerpos monoclonales inhibidores del receptor de IL-6, autorizados para el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de liberación de citocinas (Díaz et al., 2021; Nadal y Cols, 2021).

Varios ensayos clínicos que utilizan tocilizumab, han demostrado que el uso temprano del fármaco en COVID-19 agudo a grave ayuda en el alivio de síntomas con respuestas clínicas favorables ante la capacidad de oxigenación sin soporte (Gritti et al., 2020; Luo et al., 2020; Xu et al., 2020).

Terapia de inmunoglobulina.

Tratamiento en el que se inyectan anticuerpos de sangre donada para tratar ciertos trastornos o afecciones.

Plasma Convaleciente.

Fue utilizado en el tratamiento de SARS-CoV1 y MERS-CoV para disminuir la mortalidad de pacientes con procesos infecciosos (Díaz et al., 2021). El plasma que se extrae de una persona recuperada de COVID-19 contiene anticuerpos neutralizantes el cual es administrado a pacientes

con la intención de que se genere protección y respuesta inmunológica adaptativa (Ranganathan y Iyer, 2020)

Antimaláricos.

Bloquean la infección viral, sus mecanismos de acción actúan como efectos antiinfecciosos, antiinflamatorios y controlan el proceso inmune del organismo (Danza et al., 2016).

Cloroquina e hidroxicloroquina.

Utilizados para el tratamiento de la malaria, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, tienen efecto antiinflamatorio y modulador de la respuesta inmunitaria (Iglesias et al., 2020; Nadal y Cols, 2021).

Estos tratamientos fueron ensayados *in vitro* para SARS-CoV2, dando buenos resultados en los que se observaba la interferencia en la fusión del virus con la membrana celular, por lo que resultados de ensayos clínicos en pacientes COVID-19 moderados y graves mostraban una reducción de carga viral y menor tiempo para su recuperación clínica (Cairolí y Espinosa, 2020; Jáuregui, 2021; Lamontagne et al., 2020).

Medidas de prevención.

Uso de cubrebocas, lavarse las manos regularmente, cubrirse la boca y la nariz al toser y estornudar, evitar el contacto cercano con cualquier persona que presente síntomas de enfermedades respiratorias como tos y estornudos, evitar viajes a ciudades que tengan elevado número de casos, evitar lugares concurridos y cerrados, mantener al menos 2 metros de distancia con otras personas, mantener los lugares ventilados, desinfectar superficies (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019; Palacios et al., 2021).

2.3 Revisiones sistemáticas y Metaanálisis

Son herramientas útiles que facilitan la comprensión de datos experimentales, además tienen como propósito integrar de forma objetiva varios estudios sobre un determinado problema de investigación (Sánchez, 2010). Tanto las revisiones sistemáticas, como los metaanálisis sintetizan la información disponible, para discutir sobre la validez de estudios individuales y tomar decisiones sobre lo que es útil y enfático.

La principal diferencia entre un metaanálisis y una revisión sistemática es la forma de presentación de datos, en el primer caso los datos se muestran de forma cuantitativa, gráfica y con un análisis estadístico previo; por su parte las revisiones sistemáticas son de carácter netamente teórico. En ambos casos, la síntesis de datos es una estrategia para decidir con seguridad los estudios que cumplen varios criterios y poder valorar la información de forma clara y transparente (Ferreira et al., 2011).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1 Revisión de artículos científicos

Se utilizó la biblioteca del Manual de Revisiones Sistemáticas Cochrane, que facilitó la búsqueda de artículos con evidencia clínica confiable, así como también se verificó la duplicación de las publicaciones. Esta biblioteca permitió redirigir las búsquedas hacia las bases de datos *PubMed, Elsevier, Nature, ClinicalTrials, EBSCO, Scopus*.

Se analizaron artículos publicados desde diciembre 2019 hasta marzo de 2021. Utilizando los siguientes criterios de búsqueda: [COVID-19], [SARS-CoV2], [2019-nCoV AND Treatments], [Severe Acute Respiratory Syndrome], [COVID-19 AND clinical severity], también se obtuvo información de sitios web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) y Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC).

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Fueron incluidos los artículos correspondientes a ensayos clínicos, que aportaron información sobre los tratamientos farmacológicos utilizados para la enfermedad del COVID-19. Se excluyeron aquellos que contenían información inconclusa o imprecisa, que no presentaron datos definidos.

Los estudios fueron seleccionados de acuerdo con criterios de exclusión e inclusión presentados en la Tabla 3, que permitieron establecer los tratamientos más representativos utilizados como terapia farmacológica para tratar la COVID-19.

Tabla 3

Criterios de inclusión y exclusión

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Fecha	Estudios en el intervalo de diciembre 2019 marzo 2021	Ensayos fuera de 2019 y 2021
Artículos científicos	Presentan las características de los participantes. Presentan las dosis administradas Presentan las vías de administración Presentan datos experimentales Presentan datos estadísticos	Que no presenten datos Sin variables para el estudio Interrumpidos
Diseños de estudios	Ensayos clínicos finalizados: Controlados Aleatorizados Observacionales Retrospectivos	Ensayos clínicos sin finalizar Revisiones Cartas al editor Comentarios Reseñas Ensayos de investigación <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> o <i>in silico</i>

3.3 Creación de la base de datos general

Se elaboró un documento en Microsoft Excel® (Anexo 12), en el que se recolectó información general de todos los artículos, se clasificaron por fecha de realización del estudio, fecha de publicación del ensayo, lugar o país, tipo de tratamiento, dosis, número de participantes, criterios de inclusión y exclusión (propios de cada ensayo), resultados y URL o doi.

3.4 Eliminación de duplicados

Se excluyeron artículos que duplicaban información contenida en estudios más extensos y se procedió a analizar y clasificar cada artículo científico para determinar la validez de los documentos seleccionados (Mikolajewicz y Komarova, 2019).

3.5 Codificación de estudios

Cada estudio fue codificado con las iniciales MEJC 1 hasta MEJC 152, en concordancia a la fecha de realización. Las iniciales hacen referencia a María Estefanía Jácome Cordero.

3.6 Verificación de las características de los participantes

Se comprobó que en cada ensayo clínico se presenten las características de los pacientes (como: sexo o género, edad, grupo étnico, comorbilidades), también que contenga datos cuantitativos de las variables y el número de participantes asignados al tratamiento experimental o placebo.

Estas características permiten organizar la información por grupos de artículos en función de una característica específica (Manterola et al., 2019).

3.7 Codificación de tratamientos

Se seleccionaron aquellos tratamientos de los que existían al menos 4 artículos científicos para mejorar la presentación de resultados en el metaanálisis.

De todos los tratamientos recopilados, se seleccionaron 5, que cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión, de cada artículo seleccionado, incluido en un grupo de tratamiento, se creó una matriz como base de datos de los artículos seleccionados, codificando a cada tratamiento y proporcionando una numeración a cada ensayo, con el fin de evitar confusiones al momento de evaluarlos como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4

Codificación de los tratamientos seleccionados

Codificación de tratamientos	
TCZ	Tocilizumab
HCQ	Hidroxicloroquina
IVM	Ivermectina
RDV	Remdesivir
PC	Plasma convaleciente

3.8 Extracción y recopilación de información

Utilizando la base de datos (de los artículos seleccionados), se resumió la información relevante de cada artículo, para la toma de decisión correcta en la selección de aquellos que contengan variables que se puedan analizar e interpretar.

Las variables independientes encontradas en la información analizada fueron: autores, objetivo del ensayo, fecha de realización de los ensayos, fecha de publicación de los artículos, tipo de estudio. Las variables dependientes consideradas en la investigación sistemática se seleccionaron de acuerdo a la importancia y presentación de resultados de interés, cada variable es propia de cada artículo analizado y se buscaron las variables que se muestren en la mayoría de los ensayos clínicos, como se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5

Variables consideradas en la investigación sistemática

VARIABLES DEPENDIENTES	
Alta de unidad de aislamiento	Mejoría clínica
Alta hospitalaria	Mortalidad
Atención en UCI	Mortalidad por Covid-19
Conversión al estado positivo	Nº de pacientes con alta hospitalaria
Conversión negativa a los 28 días	Pacientes que continuaron teniendo síntomas

Pacientes que dejaron el O ₂ suplementario	Pacientes intubados
Desarrollo de anticuerpos	Pacientes recuperados
Desarrollo una enfermedad respiratoria grave	Participantes con progresión de la enfermedad
Duración de la estancia hospitalaria	PCR+ (gen E)
Duración de la ventilación mecánica invasiva	PCR+ (gen N)
Empeoramiento clínico	Positividad de la PCR
Estancia hospitalaria	Progreso de SDRA
Eventos adversos	Sin soporte de órganos
Hospitalización	Supervivencia
Mediana de días de PCR +	Tiempo de recuperación (días)
Mejoras en los síntomas clínicos	Tratamiento en UCI
Negatividad de la PCR	Ventilación mecánica invasiva
Pacientes que dejaron el O ₂ suplementario	Ventilación mecánica no invasiva
Pacientes con deterioro clínico	

3.8.1 Registro de variables.

Mediante Microsoft Excel[®], se elaboró un protocolo de registro de las variables de cada estudio, con el fin de recopilar las más relevantes en la presentación de datos y gráficas del metaanálisis (Botella y Zamora, 2017; Sánchez, 2010).

Para la elaboración del protocolo se realizó un registro y conteo en cada uno de los artículos de las diferentes variables a seleccionar, se contempló además el tratamiento para poder establecer el número de coincidencias entre todos los artículos y obtener el número final de ensayos con los que se trabajará sobre la evidencia para generar las gráficas. Además, se clasificó las variables en dicotómicas y numéricas. Posteriormente, se recolectó el número de participantes incluidos en los ensayos, diferenciando aquellos que recibieron tratamientos y aquellos que no, así como quienes presentaron efectos benéficos u otros efectos.

3.9 Prueba X^2 (Chi cuadrado)

De los estudios clínicos se obtuvieron las variables cualitativas, agrupadas por la respuesta al tratamiento y por la frecuencia en que se presentaron en los grupos de individuos analizados en

cada ensayo. Mediante el programa estadístico Infostat[®], se realizó el cálculo de Chi cuadrado de estas variables cualitativas, con el fin de determinar la significancia estadística y comprobar si existe relaciones significativas entre las variables dicotómicas de este estudio para ser analizadas y representadas.

3.10 Análisis de la varianza (ANOVA)

Mediante el programa estadístico Infostat[®], se obtuvo la varianza da cada uno de los efectos más representativos por cada tratamiento y así conocer su significancia estadística para reducir el error (Anexo 2).

3.11 Cálculo de la razón de probabilidades (OR)

Se asoció un evento con la exposición calculando los eventos del grupo expuesto con los eventos del grupo no expuesto (Tenny y Hoffman, 2021).

$$Odds Ratio \theta = \frac{\text{probabilidades del evento en el grupo expuesto}}{\text{probabilidades del evento en el grupo no expuesto}} \quad \theta = \frac{a/c}{B/D}$$

Ecuación 1 Razón de probabilidades

En base a la ecuación 1 se obtiene una tabla de 2x2, donde se ubican los efectos o variables, con el número de eventos ocurridos con el tratamiento o con el control (Tenny y Hoffman, 2021) (Anexo 3) como se muestra a continuación en la Tabla 6:

Tabla 6

Eventos vs la exposición

		EVENTO	
		Si	No
EXPOSICIÓN	Si	a	B
	No	c	D

Los valores que se obtienen de esta probabilidad son < 1 que indican que el estudio o los estudios están a favor de la intervención o del tratamiento, por el contrario, valores >1 favorecen al grupo placebo o control (Cerdea et al., 2013; Tenny y Hoffman, 2021).

3.12 Análisis de heterogeneidad u homogeneidad entre estudios

3.12.1 Cálculo de las varianzas

Se calculó la varianza del efecto, es decir los resultados de los ensayos, para estimar la diferenciación en las mediciones de las variables (Field y Gillett, 2010; Sánchez, 2010).

$$W_i = \frac{1}{Var(\hat{\theta}_i)}$$

Ecuación 2 Varianza de estudios

Donde:

W_i : factor de ponderación

$Var(\hat{\theta}_i)$: Varianza de la medida del efecto (OR)

$$\delta_r^2 = \frac{\sum_i W_i (\theta_i - \hat{\theta})^2}{\sum_i W_i}$$

Ecuación 3 Varianza del tamaño del efecto

Dónde:

W_i factor de ponderación o el inverso de la varianza

θ_i razón de probabilidades (OR)

Corrección del error de muestro mediante el cálculo de la varianza de los tamaños del efecto (Field y Gillett, 2010).

$$\delta_e^2 = \frac{(1 - \hat{\theta}^2)^2}{N - 1}$$

Ecuación 4 Varianza del error de muestreo

Siendo:

$\hat{\theta}$: Estimación de la correlación o fiabilidad

\hat{N} : el tamaño medio de la muestra

3.12.2 Análisis del estadístico Q.

Se calculó un índice estadístico, para reflejar el efecto obtenido en cada estudio, sin que afecte el tamaño muestral (Sánchez, 2010; Sánchez y López, 2008).

Mediante el estadístico Q Cochran, se obtiene la cantidad de heterogeneidad entre los estudios, para obtener la distribución chi cuadrado, con la cual se analiza si existe o no heterogeneidad (Anexo 5) (Sánchez y López, 2008).

$$Q = \sum_i W_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2 \rightarrow \chi^2$$

Ecuación 6 Estadístico Q de Cochran

Siendo:

W_i factor de ponderación o el inverso de la varianza

θ_i razón de probabilidades (OR)

χ^2 distribución Chi cuadrado

3.12.3 Selección del método estadístico.

De acuerdo con los valores de I^2 por cada fármaco analizado, se aplicará uno de los siguientes modelos:

3.12.3.1 Modelo de efectos fijos

Según la heterogeneidad en los estudios se seleccionó un modelo estadístico para la combinación y representación de los datos estadísticos (Catalá et al., 2014).

Se selecciona el modelo de efectos fijos cuando no existe heterogeneidad de los estudios, con un $p > 0.1$ y un $I^2 < 50\%$, (el estudio es homogéneo) (Anexo 5). Con este modelo se combinan

los efectos y se asume que existe un efecto común y único para todos los estudios (Catalá et al., 2014).

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_i W_i \theta_i}{\sum_i W_i}$$

Ecuación 7 Estimación de la correlación o fiabilidad

$$I^2 = \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100$$

Ecuación 8 Índice porcentual de heterogeneidad

Donde:

I^2 % de la variabilidad entre los coeficientes de fiabilidad

k-1 grados de libertad b

3.12.3.2 Modelo de efectos aleatorios

Se elige este modelo cuando los efectos específicos individuales no están relacionados con las variables independientes de cada uno de los estudios, este modelo va acorde con estudios heterogéneos ($p < 0.1$ y $I^2 > 50\%$) (Anexo 5) (Catalá et al., 2014; Saez et al., 2010)

3.13 Intervalos de confianza de la razón de probabilidades

Este rango es donde se estima que se encuentra el valor de odds ratio, con un nivel de confianza del 95% (Pértega y Pita, 2006; Tenny y Hoffman, 2021;) el que se obtuvo mediante:

$$\hat{\theta} \pm 1,96 \left[\sqrt{\text{Var}(\hat{\theta})} \right]$$

Ecuación 9 Intervalos de confianza

Siendo:

$\hat{\theta}$: Odds ratio

δ_p^2 : Varianza

1.96 Para un nivel de confianza de 95%

El intervalo confiable, también está dado por: (Field y Gillett, 2010)

$$\hat{\theta} = \pm 1.96(\delta_p^2)$$

Ecuación 10 Intervalos de confianza

Donde:

$\hat{\theta}$: Odds ratio

δ_p^2 : Varianza de correlaciones poblacionales

3.14 Representación gráfica mediante Review Manager 5.4

Con los datos antes descritos, se procedió a elaborar un forest plot, donde se presentan estimaciones precisas y de intervalo del resultado de cada estudio, distribuido por variable y por cada tratamiento analizado e incluido (Botella y Zamora, 2017). La gráfica arrojó resultados del tamaño del efecto, con los límites propios de cada estudio para determinar la heterogeneidad u homogeneidad entre ellos (Sánchez, 2010).

La gráfica representó los resultados relevantes de la síntesis cuantitativa, donde la figura contiene una escala métrica del índice del tamaño del efecto que se ubica en el eje inferior. Cada estudio independiente se identificó al comienzo de cada línea, cada estudio está representado por un cuadrado dentro de un segmento el cual representa los extremos de su intervalo de confianza, el área del cuadrado es proporcional a la contribución de cada estudio con el resultado global sobre la variable dependiente analizada (Escrig et al., 2021; Fernandez et al., 2019).

3.15 Índice porcentual de heterogeneidad

Después de realizar la representación gráfica (diagrama de efectos), se analiza la variación entre estudios respecto de la variación total, que determina el porcentaje de la heterogeneidad de los estudios incluidos (Sánchez, 2010; Sánchez y López, 2008).

Las consideraciones que se tomaron en cuenta para medir el grado de heterogeneidad van desde 0 a 100%, donde un I^2 con valores por encima de 75% presenta heterogeneidad moderada o considerable, un I^2 por sobre el 50% presenta homogeneidad moderada e importante y un I^2 por debajo del 25% no se considerada como heterogeneidad importante (Bowden et al., 2011; Sánchez, 2010), en los casos en los que se presentaron heterogeneidades altas o considerables, se realizó la representación gráfica por el modelo de efectos aleatorios.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente capítulo se detallan los resultados más relevantes obtenidos en la investigación. Esta sección está dividida en: características de los estudios, tratamientos seleccionados, efectos de los tratamientos.

4.1 Principales características de investigación de las terapias para la COVID-19

Los ensayos clínicos publicados sobre investigaciones de posibles terapias para la COVID-19, emplean un tiempo prolongado para generar evidencia de calidad y validez clínica y científica, es por eso que, para esta investigación se han tomado en cuenta varios criterios planteados como son el diseño de los estudios, los datos estadísticos, las características de los participantes, la fecha de realización de los estudios. Se analizaron un total de 152 artículos científicos del tipo ensayos clínicos, de los cuales 7 fueron descartados por tratarse de ensayos *in vitro*, *in vivo* e *in silico*, resultando un subtotal de 145 artículos tipo ensayos clínicos, de los que se excluyeron 42 ensayos clínicos, algunos por encontrarse en fase de reclutamiento y otros por analizar tratamientos poco frecuentes (tratamientos como vitaminas, Lopinavir-Ritonavir, Corticoesteroides) como se muestra en la Figura 2.

Los 103 ensayos clínicos restantes utilizaron los tratamientos más comunes como tocilizumab, hidroxiclороquina, remdesivir, plasma convaleciente e ivermectina, de estos se identificaron 40 ensayos con información completa (Anexo 1).

Según estudios de Wall et al., (2021), las nuevas mutaciones de la cepa principal del virus del SARS-CoV2, dejará sin eficacia a varios de los tratamientos presentados en esta investigación, por lo tanto, la tendencia a desarrollar nuevas investigaciones irá en aumento. En las etapas iniciales de la pandemia, la OMS recomendó el uso de varios tratamientos farmacológicos,

considerando medicamentos existentes en el mercado, con los cuales se pretendía disminuir los impactos de la enfermedad. Ensayos de Ahmed et al., (2021); Salvarani et al., (2021); Spinner et al., (2020); Stone et al., (2020) aplicaron los tratamientos mencionados recomendados por la OMS, sin embargo, con el desarrollo de las diferentes investigaciones, la OMS descartó el uso de Ivermectina en pacientes que no se incluyan en ensayos clínicos, debido a resultados con baja eficacia y seguridad (World Health Organization [WHO], 2021a).

En esta investigación se excluyeron artículos publicados sobre tratamientos con corticoesteroides, debido a que no se encontró el número suficiente de ensayos clínicos que cumplan con todos los criterios requeridos; sin embargo, las investigaciones de Huaroto et al., (2020), Sanders et al., (2020) y Siemieniuk et al., (2020), han concluido que la administración de corticoesteroides, probablemente reducen tanto la mortalidad como el uso de ventilación mecánica y la estancia hospitalaria en pacientes SARS-CoV2 positivos.

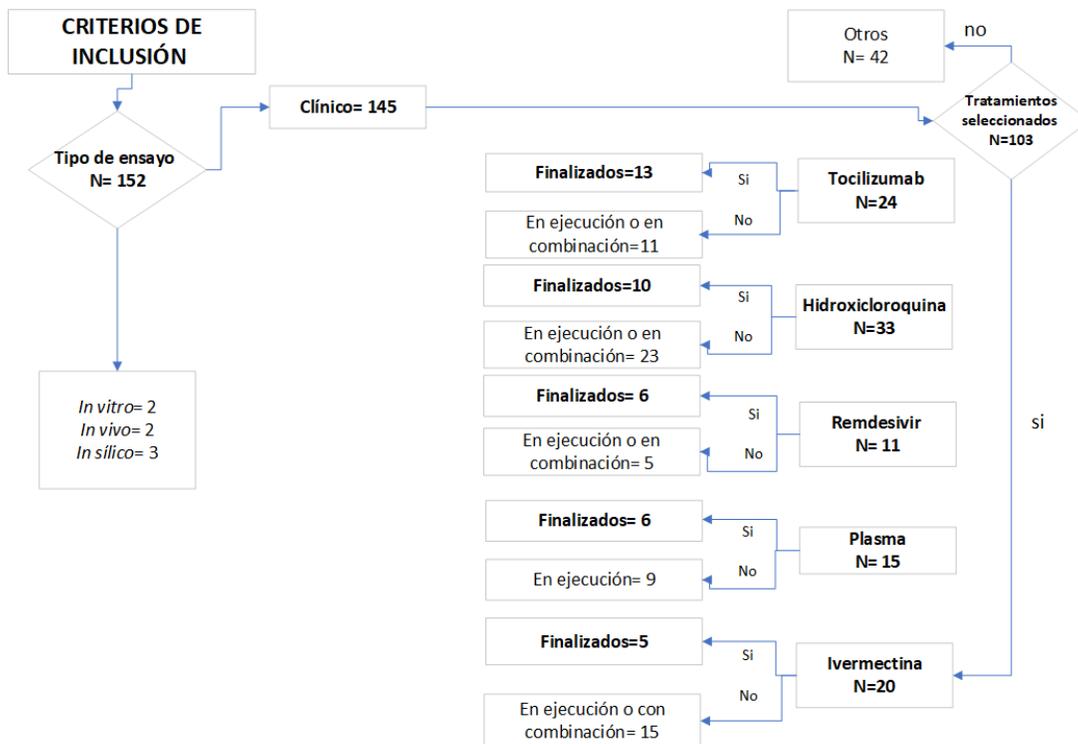


Figura 2 Diagrama de flujo de la selección de artículos

4.2 Selección de los tratamientos en base a criterios de inclusión y exclusión

La investigación incluyó artículos publicados desde diciembre 2019 hasta marzo de 2021, sobre estudios de pacientes ingresados con COVID-19 en diferentes fases de la enfermedad en distintos hospitales del mundo. Los países más frecuentes en los que se realizaron ensayos clínicos de tratamientos contra el coronavirus fueron: Estados Unidos (691 estudios), China (417), India (300), Irán (278), España (268), Brasil (198), Francia (191), Reino Unido (187), Italia (147), México (136) (Statista, 2021; Viveiros y Santos, 2020).

Se evaluaron 40 tratamientos farmacológicos diferentes. Los cinco tratamientos farmacológicos más comunes, según el número de ensayos encontrados, fueron: Tocilizumab (13 estudios incluidos de 40 identificados), Hidroxicloroquina (10 estudios incluidos de 40 evaluados), Remdesivir (6 estudios incluidos de 40 analizados), Plasma convaleciente (6 estudios incluidos de 40 identificados) e Ivermectina (5 estudios incluidos de 40 analizados), mostrados en la Tabla 7.

Pese a la inestabilidad económica en ciertos países de América Latina la investigación científica ha ido en aumento, sin embargo, los estudios para encontrar intervenciones farmacológicas seguras y eficaces frente a la COVID-19 requieren de insumos, infraestructura y cooperación internacional (Cucunubá, 2020). En su investigación, Carracedo et al., (2021) destaca que en la región de América Latina y el Caribe, existen 285 ensayos en fase de desarrollo, de estos 206 son de intervención y su mayoría analiza fármacos comerciales aprobados, los países con mayor número de investigaciones son Brasil, México y Argentina.

Todos los tratamientos evaluados (Tabla 7), son medicamentos de uso convencional en varios padecimientos diferentes a la COVID-19: Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal, que se administra a pacientes con artritis reumatoide (Iglesias et al., 2020), se consideró como parte

del tratamiento para la COVID-19 por su mecanismo de acción, que está dirigido a inhibir el efecto de la interleucina-6, involucrada en procesos inflamatorios y del sistema inmune (Sheppard et al., 2017).

El uso de hidroxiclороquina está indicado en casos de malaria, posee propiedades lisosomotrópicas, se acumula en los lisosomas del parásito malárico y lo descompone por lisis (Shukla y Shukla, 2019). Estudios de Wu et al., (2018) indican que la hidroxiclороquina retrasa la progresión de varias enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso, y artritis reumatoide. Su mecanismo de acción está encaminado a bloquear receptores TLR-9, que suprimen las respuestas inflamatorias del organismo, y activa linfocitos T CD8+, por lo cual se ha empleado en ensayos clínicos para demostrar eficacia frente a la COVID-19 (Pimentel y Andersson, 2020).

Remdesivir posee actividad antiviral contra varios virus de ARN, está indicado en casos de ébola y en la inhibición de delta- coronavirus endémicos y zoonóticos (Brown et al., 2019). Este fármaco, está siendo evaluado en pacientes COVID-19 ya que su posible mecanismo de acción es competir con el ATP natural, para unirse como falso nucleósido a la nueva cadena del ARN viral interrumpiendo o retardando su replicación (Tchesnokov et al., 2019).

Ivermectina, posee eficacia como antiparasitario, aumentando la actividad de los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) o de los canales iónicos de cloruro activados por glutamato, mediante los cuales bloquea la señal entre neurona y músculo (Ahmed et al., 2021), además se la ha asociado con la inhibición de la replicación del virus del VIH y de virus de ARN como el dengue, virus del Nilo Occidental y de la influenza (Pareja y Luque, 2020). Por su mecanismo acción inhibitorio de proteínas virales, limita la infección por diversos virus de ácido ribonucleico (ARN), por lo que se ha realizado ensayos para demostrar eficacia frente al SARS-CoV2 (Kaur et al., 2021).

Cabe destacar que todos estos fármacos han sido utilizados en estudios clínicos porque ya cuentan con ensayos de seguridad, tolerancia y rangos terapéuticos para las enfermedades tradicionales descritas anteriormente (Huaroto et al., 2020), sin embargo, estos están siendo evaluados en el padecimiento de la COVID-19 para identificar sus efectos y poder establecer una terapia segura y comprobar también su acción terapéutica al estar en combinación con tratamientos estándar, como con azitromicina y paracetamol (Mercado et al., 2020).

Tabla 7

Tabla general de los medicamentos utilizados para la COVID-19

TRATAMIENTOS	TIPO DE FÁRMACO	INVESTIGACIONES CLÍNICAS FINALIZADAS	INVESTIGACIONES CLÍNICAS EN DESARROLLO	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS	PAÍSES	REVISTAS FRECUENTES
Tocilizumab (TCZ)	Anticuerpo monoclonal	13	8	 IV: 400 mg - 800 mg		JAMA Internal Medicine PLOS ONE 
Hidroxicloroquina (HCQ)	Antipalúdico	10	22	 O: 400 mg - 1200 mg		BMC Infectious Diseases BMJ Journals The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
Ivermectina (IVM)	Antiparasitario	5	8	 O: 200 mcg - 12 mg		CSH Cold Spring Harbor Laboratory BMJ Yale JAMA IID
Remdesivir (RDV)	Antiviral	6	4	 IV: 200 mg		Open Forum Infectious Diseases medRxiv The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
Plasma convaleciente (PC)	Material biológico	6	8	 IV: 200 ml - 500 ml		Transfusion and Apheresis Science Infectious Diseases and Therapy
TOTAL		40	50	-	-	-

NOTA: Los tratamientos representados en la tabla corresponden a los que tienen más resultados acorde a la necesidad del metaanálisis.

En la columna 4 se representa la vía de administración de cada tratamiento en donde: IV= intravenosa, O= oral.

Las dosis de los fármacos varían según la condición o estado de salud de cada paciente, los protocolos hospitalarios, el tiempo de administración y el número de dosis.

4.3 Efectos de los tratamientos evaluados

En la Tabla 8 se presenta un resumen de las variables o efectos más representativos analizados por artículo científico, los datos se obtuvieron luego de realizar un conteo del número de ensayos clínicos que presentaron estas variables, agrupadas de acuerdo con los tratamientos seleccionados en este estudio. Pese a recolectar la mayor cantidad de artículos con información relevante, los tratamientos no presentaron todos los efectos, esto debido al tipo de ensayo, a las características de los pacientes analizados en las distintas fases de la enfermedad y al avance de la enfermedad.

Tabla 8

Número de artículos científicos agrupados por cada efecto según los tratamientos

Tratamientos	Efectos secundarios	Mortalidad	Alta hospitalaria	Ventilación Invasiva	Ventilación No Invasiva	Ingreso UCI	Hospitalización	Mejora clínica	Soporte de oxígeno	Resolución de síntomas
TCZ	9	9	4	5		3				
HCQ	6	7	4	4			3			
RDV	6	4	2	3	3			2		
PC	3	5	3	5	3				3	
IVM	2	3								2

UCI: Unidad de cuidados intensivos

4.3.1 Selección de las variables o efectos más representativos

En la Tabla 9 se presentan las variables de interés en función de su significancia estadística. Las variables seleccionadas para esta investigación fueron: Alta hospitalaria, hospitalización, mortalidad, ventilación mecánica invasiva y no invasiva; además se tomó en cuenta la variable ingreso a UCI a pesar de no ser estadísticamente significativa, porque este fue uno de los efectos más importantes en el contexto de la enfermedad por COVID-19 ya que algunos pacientes presentaron afectaciones respiratorias graves que requerían de equipos y vigilancia especial.

Tabla 9

Selección de las variables por el método de Chi²

VARIABLE	Valor	p	gl	Significancia
Alta hospitalaria	223,48	0,0001	4	significativo
Hospitalización	213,71	0,0001	1	significativo
Ingreso uci	1,12	0,2896	1	no significativo
Mejora clínica	1,22	0,2689	1	no significativo
Mortalidad	299,52	0,0001	5	significativo
Resolución síntomas	0,12	0,7308	1	no significativo
Soporte de oxígeno	1,85	0,1737	1	no significativo
Ventilación no invasiva	52,95	0,0001	2	significativo
Ventilación invasiva	193	0,0001	4	significativo

4.3.2 Efectos secundarios de los tratamientos seleccionados

Los resultados de los veintiséis ensayos, (9 de tocilizumab, 6 de hidroxiclороquina, 6 de remdesivir, 3 de plasma convaleciente y 2 de ivermectina), permitieron obtener información sobre los efectos secundarios o adversos, estos se presentaron según el estado de salud del paciente y la tolerancia del organismo frente a la dosificación de los fármacos.

Los síntomas secundarios asociados al tratamiento con tocilizumab son hipertensión, aumento de colesterol total, elevación de alanina aminotransferasa y arritmias (Herrera et al., 2020), además se presentan efectos adversos típicos por COVID-19 y los asociados con el medicamento, entre ellos taquicardia, sepsis biliar, fibrilación ventricular, trombocitopenia, entre otros (Nadal y Cols, 2021), que se detallan en las figuras 3, 4 y 5 de acuerdo con la población analizada. Con el desarrollo de nuevas investigaciones y con el progreso de la pandemia, se espera poder obtener datos más exactos sobre la seguridad del uso de este fármaco en pacientes COVID-19.

En el estudio de Nadal y Cols, (2021) se muestra que los efectos adversos asociados a tocilizumab fueron infecciones graves, complicaciones de diverticulitis, reacciones de

hipersensibilidad, neutropenia, trombocitopenia, riesgo de sangrado y daño hepático. Pérez et al, (2021) por su parte evidenciaron que el uso de tocilizumab está asociado al padecimiento de colitis isquémica en pacientes críticos, principalmente por su desfavorable evolución clínica.

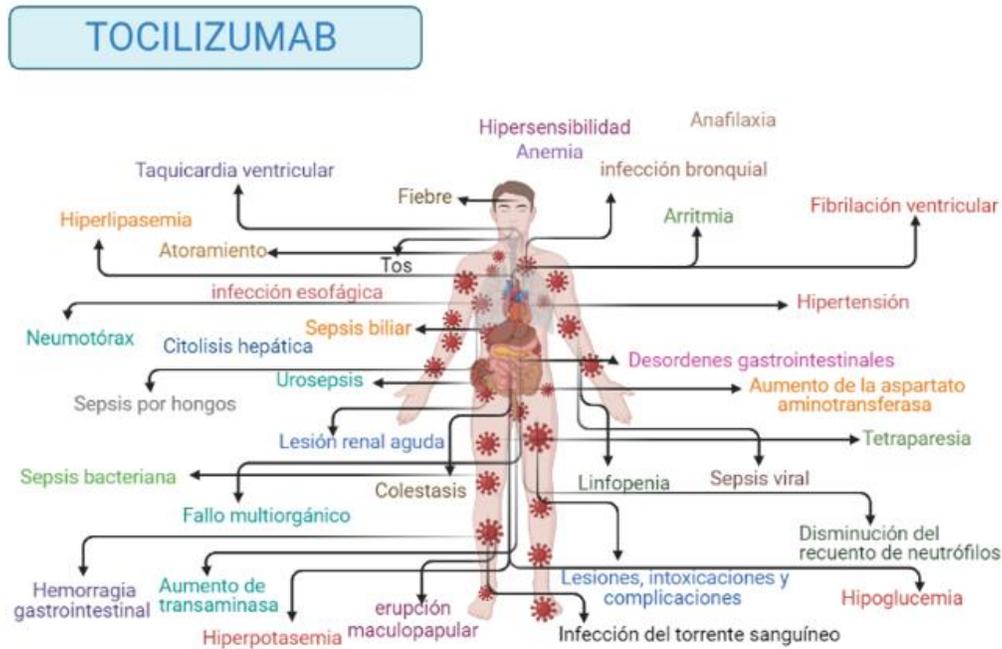


Figura 3 Efectos secundarios de TCZ en aproximadamente el 7.7% de pacientes

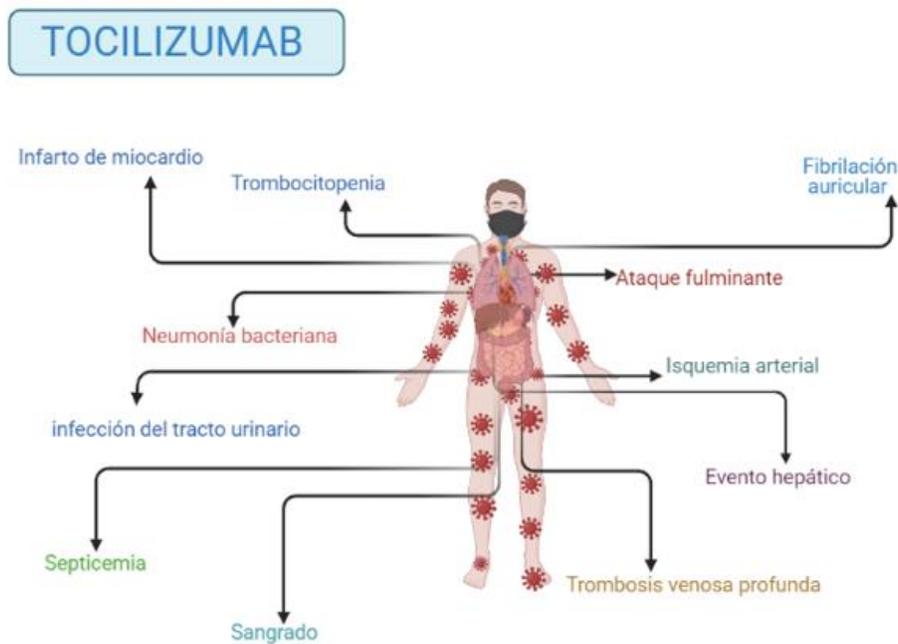


Figura 4 Efectos secundarios de TCZ en aproximadamente el 15.4% de pacientes

TOCILIZUMAB

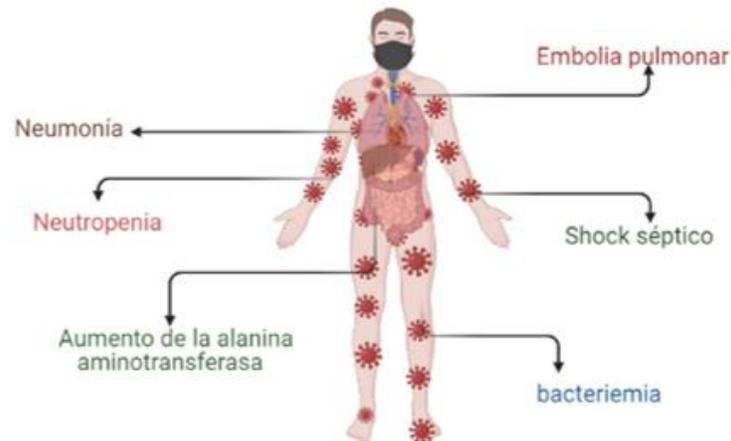


Figura 5 Efectos secundarios de TCZ en aproximadamente el 23% al 30.8% de pacientes

Los efectos adversos presentados para el tratamiento de hidroxiclороquina varían según la fase de la enfermedad, padecimientos preexistentes de los pacientes y el tiempo de administración; los síntomas propios de COVID-19 en combinación con el fármaco dejan en evidencia efectos adversos como trastornos digestivos, hipoglucemia, cefalea, alteración hepática entre otros presentados en la Figura 6, 7 y 8.

Herrera et al., (2020) han considerado que las manifestaciones de efectos secundarios más comunes para este tratamiento son los trastornos cardíacos como arritmias e insuficiencia cardíaca por lo que su administración está siendo cuestionada por la OMS, la cual desaconseja su uso para pacientes COVID-19 positivos ([WHO], 2021a).

HIDROXICLOROQUINA

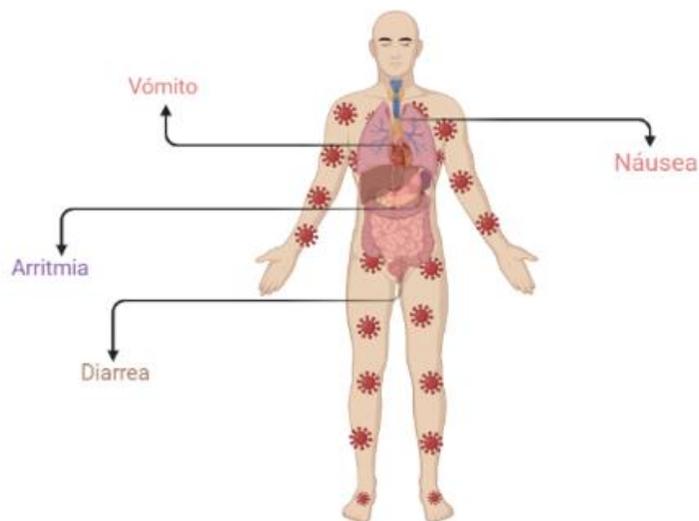


Figura 8 Efectos secundarios de HCQ con porcentaje aproximado de entre el 27.3% y 36.4% de pacientes

Los efectos secundarios más usuales en pacientes que recibieron remdesivir fueron: hipotensión, hipopotasemia, náuseas, disnea y transaminasas elevadas y los que se muestran en las figuras 9, 10 y 11.

Sin embargo, un estudio de Beigel et al., (2020) presenta efectos adversos graves en pacientes que recibieron ventilación mecánica, como fallo multiorgánico, choque séptico y lesiones renales, destacando que la administración de este fármaco en la COVID-19 ha generado baja tolerancia en pacientes graves, por lo tanto Sanders et al., (2020), sugieren que los efectos adversos que se presentan son por la gravedad clínica del paciente.

REMDESIVIR

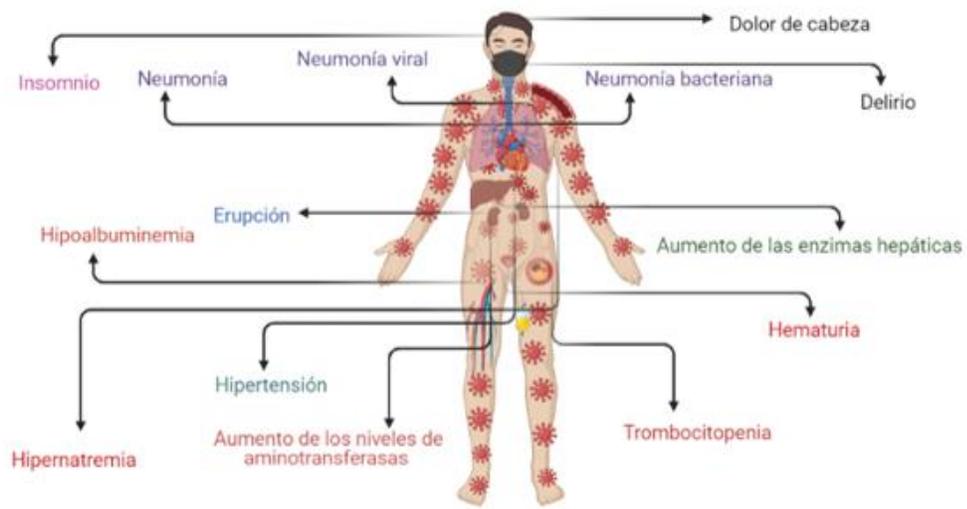


Figura 9 Efectos secundarios de RDV en porcentaje aproximado del 16.7% de pacientes

REMDESIVIR

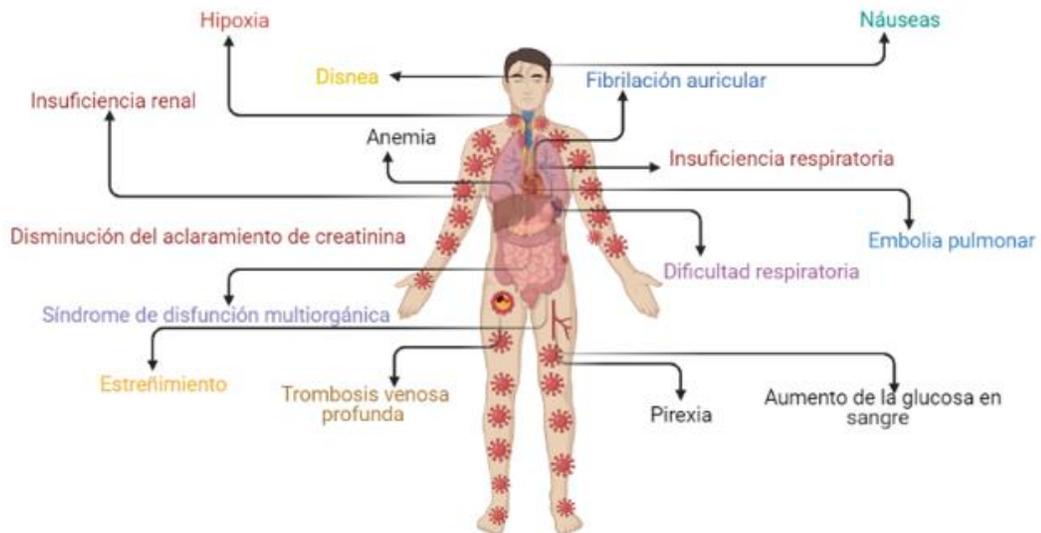


Figura 10 Efectos secundarios de RDV en porcentaje aproximado del 33.3% de pacientes

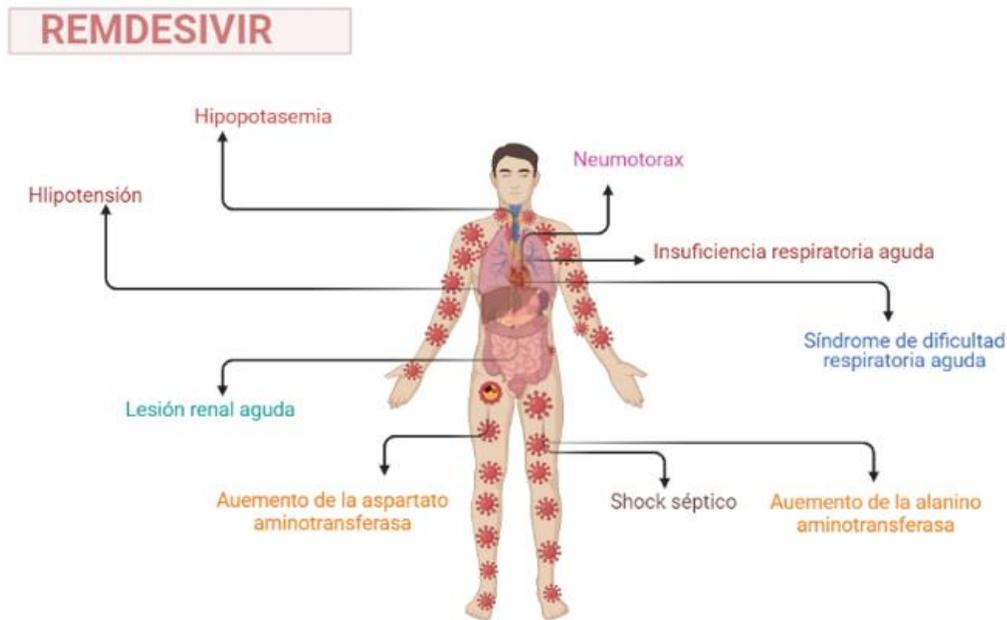


Figura 11 Efectos secundarios de RDV en un porcentaje aproximado de entre 50% y 66.7% de pacientes

Por su parte los efectos adversos presentados por la administración de plasma convaleciente, presentados en la Figura 12, fueron escasos en comparación con los otros tratamientos, esto se debe a que los síntomas presentados como fiebre y dificultad para respirar se asocian a la enfermedad, más no a la administración del material biológico (Platero et al., 2020).

Actualmente, existen pocos ensayos que presentan información de los efectos secundarios de la terapia con plasma, sin embargo, el estudio de Platero et al., (2020) concluye que los beneficios de este tratamiento rebasan los posibles efectos secundarios de erupciones cutáneas, escalofríos y fiebre; de igual manera, Abolghasemi et al., (2020) no reportó ningún efecto adverso en sus estudio para este tratamiento.

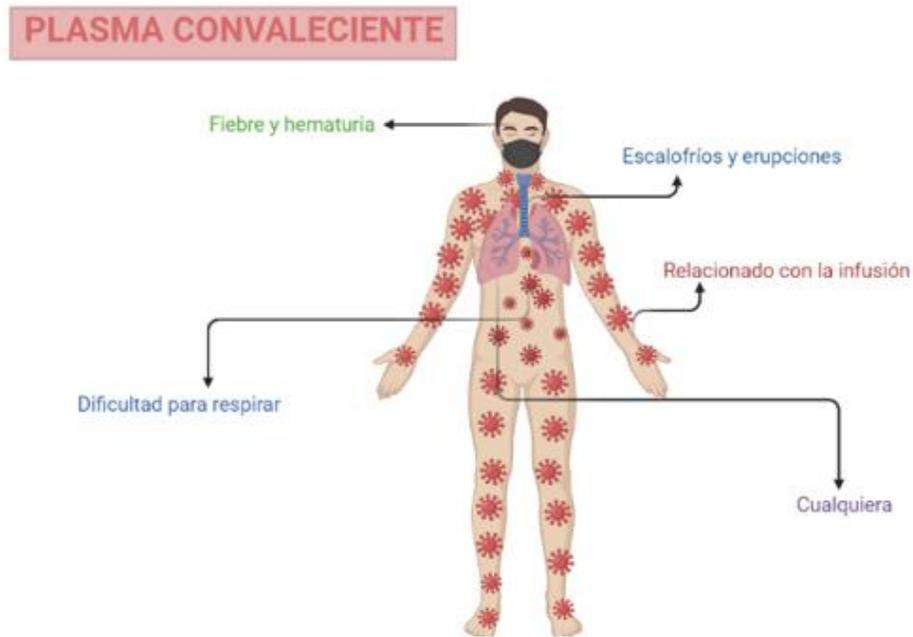


Figura 12 Efectos secundarios de PC con un porcentaje aproximado del 16.7% de pacientes

Finalmente, algunos de los ensayos han puesto en evidencia que se presentan efectos secundarios dependientes del fármaco como la erupción cutánea, decoloración de la piel, visión borrosa y otros que se representan en las figuras 13 y 14 (López et al., 2021). Por lo que, el uso de ivermectina ha causado controversia, los datos de publicaciones que se presentan en esta investigación, no son definitivos, debido a que este medicamento ha presentado muy baja eficacia en el tratamiento de la COVID-19.

Pareja y Luque, (2020) describen algunas manifestaciones secundarias de este fármaco, que incluyen eventos graves de reacciones cutáneas y linfadenopatías. Por su parte, Herrera et al., (2020) describieron efectos adversos oculares como conjuntivitis, síntomas gastrointestinales, somnolencia y aumento de transaminasas, por lo que los síntomas son variados y se necesita de más ensayos clínicos para describir la evidencia de sus efectos a nivel clínico.

IVERMECTINA

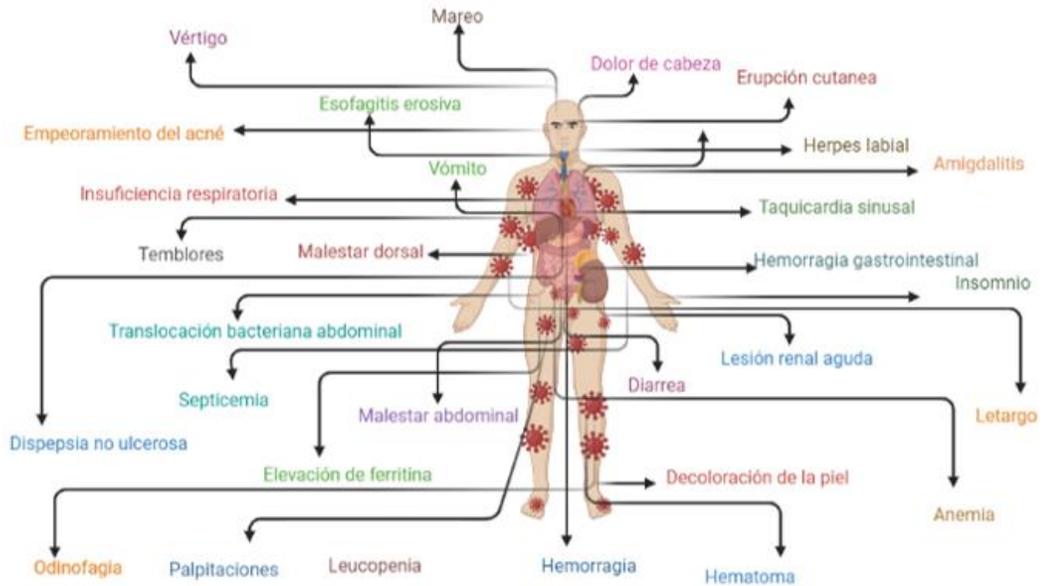


Figura 13 Efectos secundarios de IVM con porcentaje aproximado del 11.1% de pacientes

IVERMECTINA

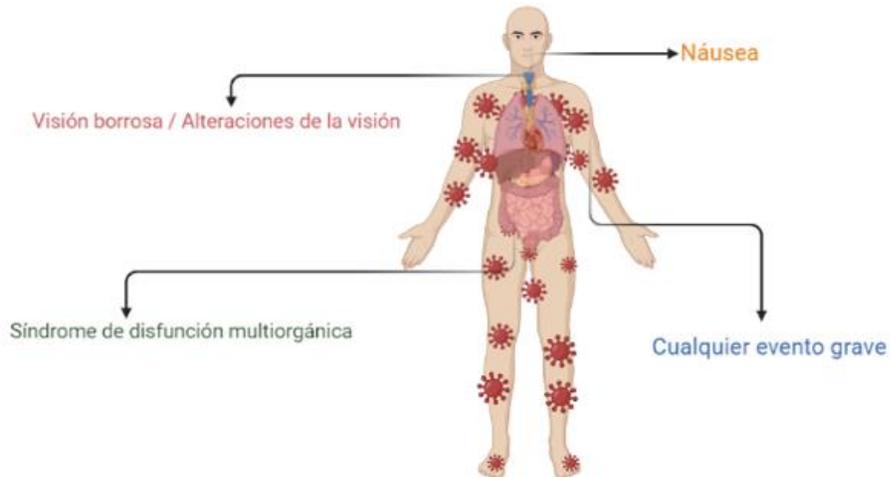


Figura 14 Efectos secundarios de IVM con porcentaje aproximado del 22.2% de pacientes

4.3.3 Mortalidad

Se realizó un análisis de significancia estadística para variables cualitativas o dicotómicas por medio de χ^2 , con el objetivo de tener resultados confiables sobre las variables analizadas. Se analizaron los 5 tratamientos para la variable mortalidad ($\chi^2= 108.6$; $gl=5$; $p <0.0001$). Los resultados mostrados en la Figura 15, manifiestan que Ivermectina es un tratamiento prometedor para reducir la mortalidad en pacientes con cuadro clínico leve de COVID-19, la evidencia generada no permite asegurar que es la mejor elección en el tratamiento de la enfermedad, ya que existen cuadros moderados y graves en los que no se ha evaluado este fármaco, por lo que estos datos pueden modificar el estadístico presentado para Ivermectina.

La evidencia presentada resulta del análisis de estudios en los que se emplea solamente ivermectina, no se presenta estudios de ivermectina en combinación con otros fármacos.

En la Figura 25 se muestra, los ensayos controlados con placebo o tratamiento estándar, que informaron sobre mortalidad, e incluyeron 18 149 participantes. Las intervenciones farmacológicas más comunes fueron, tocilizumab (9 ensayos con 1 537 participantes), hidroxiclороquina (7 ensayos, con 4 828 participantes), remdesivir (4 ensayo, 1 615 participantes), plasma convaleciente (5 ensayos con 739 participantes), e ivermectina (3 ensayos con 271 participantes). El grupo placebo agrupa a todos los pacientes control de todos los tratamientos.

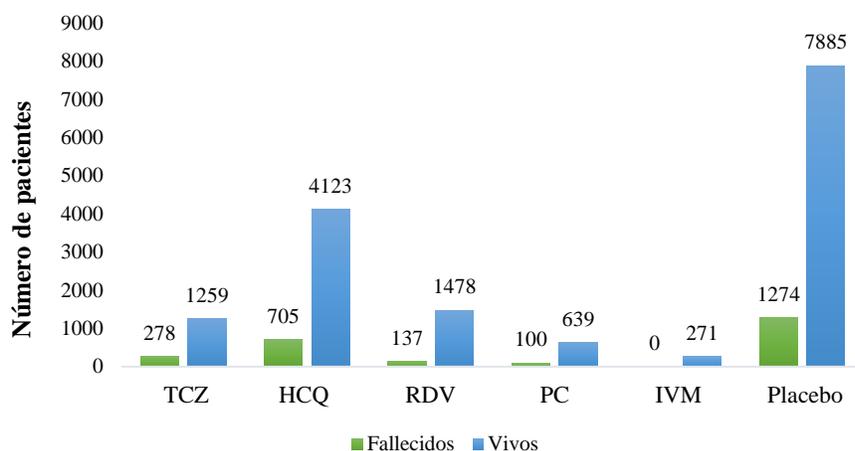


Figura 15 Efecto de los diferentes tratamientos sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19

4.3.3.1 Metaanálisis sobre el efecto de diferentes fármacos en la mortalidad de pacientes con COVID-19.

De acuerdo con los resultados obtenidos en un diagrama de efectos, utilizando nueve estudios en los que se evalúa tocilizumab como tratamiento, (mostrado en la Figura 16), se observa que todos presentan homogeneidad, es decir que no existe variabilidad en los datos de los nueve estudios para la variable mortalidad. La homogeneidad se presentó con índice porcentual de heterogeneidad (I^2) de 35% y un intervalo de confianza CI del 95%.

Los estudios de Mikulska et al., (2020), Rosas et al., (2020), Salama et al., (2020), Salvarani et al., (2020) y Stone et al., (2020), presentaron posibilidad de ocurrencia (OR) > 1, lo que muestra que no están a favor del uso de TCZ, comparado con los estudios de Gupta et al.,(2020), Hermine et al., (2020), Rodríguez et al., (2020) y Widysanto et al., (2020), los cuales obtuvieron valores de OR inferior a 1 y están a favor del tratamiento con TCZ para reducir la mortalidad en pacientes enfermos.

La influencia que tiene cada estudio individual en el análisis combinado está representada por el peso de cada estudio, es así como el estudio de Gupta et al, (2021) posee un peso de 76.9%

y del OR global del evento de 0.69, con lo que se determinó que la intervención con este fármaco fue favorable para que pacientes COVID-19 presenten menor riesgo de muerte.

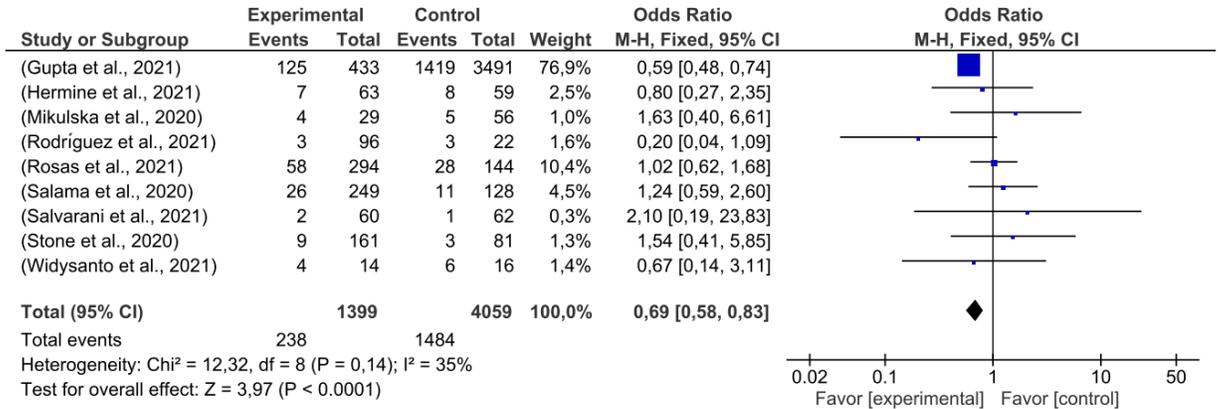


Figura 16 Mortalidad Tocilizumab

La evidencia clínica sobre la administración de hidroxiclороquina (HCQ), con respecto a la variable mortalidad (Figura 17), muestra que no existe variabilidad en los datos de los estudios, los cuales son homogéneos y comparten características, con un valor $I^2=19\%$ y un CI del 95%.

Cinco estudios: Balbuena et al., (2020), Cavalcanti et al., (2020), Geleris et al., (2020), Horby et al., (2020) y Mahévas et al., (2020), muestran una posibilidad de ocurrencia (OR) superior a 1, que indican estar en contra del uso de HCQ, por no presentar resultados favorables para evitar la mortalidad en pacientes COVID-19, mientras que los estudios de Ip et al., (2021) y Mitjá et al., (2020), presentan un valor de OR inferior a 1, a causa de estar a favor del tratamiento con HCQ.

La evidencia de los estudios por medio del análisis de los pesos obtenidos (Horby et al., 2020) (peso=68.4%) y del OR global (1.17) es en contra del uso de hidroxiclороquina, ya que no existió una disminución significativa de la mortalidad de los pacientes tratados.

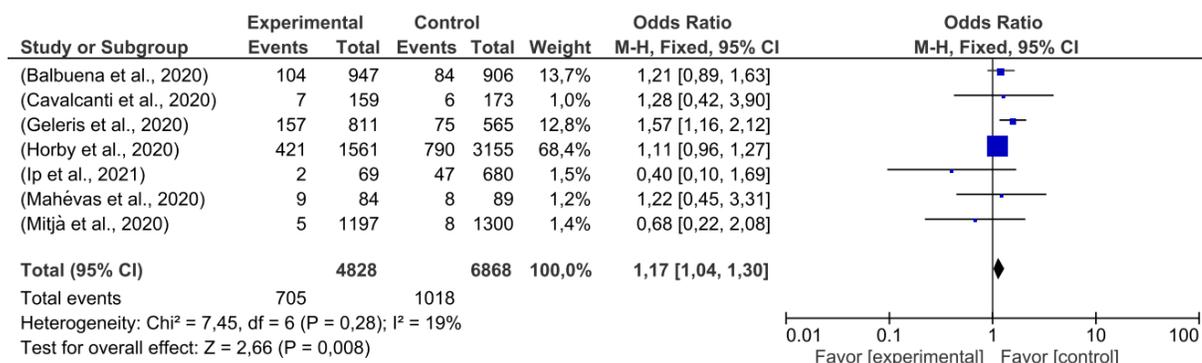


Figura 17 Mortalidad Hidroxicloroquina

Con el análisis de los resultados del diagrama de efectos para el tratamiento con remdesivir (RDV) (Figura 18), se observa homogeneidad de los estudios con un valor $I^2=0\%$ y un 95% de CI.

Tres estudios de los 4 analizados, Beigel et al., (2020), Kalligeros et al., (2020) y Spinner et al., (2020), muestran la probabilidad de ocurrencia (OR) < 1, lo que indica que están a favor del uso de RDV, al presentar datos favorables para disminuir la mortalidad en pacientes COVID-19. El estudio de Wang et al., (2020), se mostró en contra del uso de este fármaco del cual se obtuvo un OR superior a 1.

Con el análisis de los pesos obtenidos (Beigel et al., 2020) (peso=69.5%) y el OR global (0.73), se determinó que los estudios están a favor del uso de remdesivir comparado con el tratamiento control o placebo, al ser favorable por la disminución de la mortalidad en pacientes COVID-19.

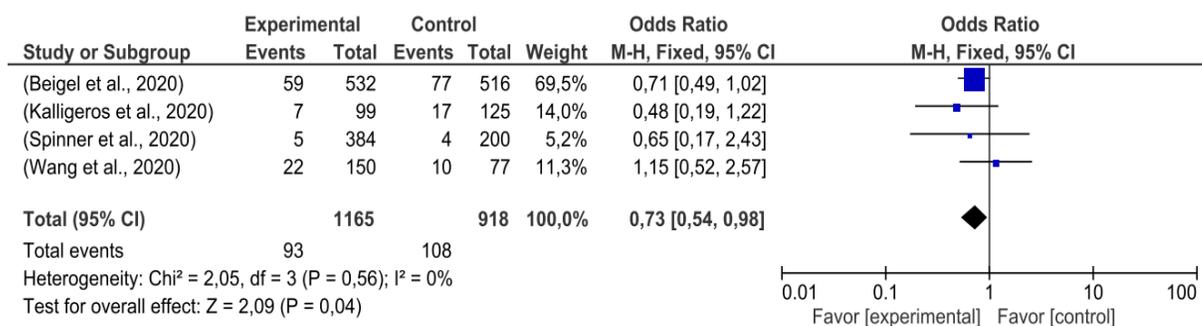


Figura 18 Mortalidad Remdesivir

Por medio del análisis de resultados obtenidos para la mortalidad con el uso de plasma convaleciente (PC), (Figura 19), no existió variabilidad de los estudios y presentaron homogeneidad de los estudios con un valor de $I^2=0\%$ y un CI del 95%.

Los estudios de Abolghasemi et al., (2020), Libster et al., (2021), Li et al., (2020) y Simonovich et al., (2020) se presentaron a favor del tratamiento con plasma, de los que se obtuvo un valor de OR inferior a 1, el estudio de Agarwal et al., (2020) mostró estar en contra del uso de PC, un valor de $OR > 1$.

Con el análisis del efecto global, se determinó que los estudios se encontraron a favor del uso de PC, para la variable mortalidad ($OR = 0.83$).

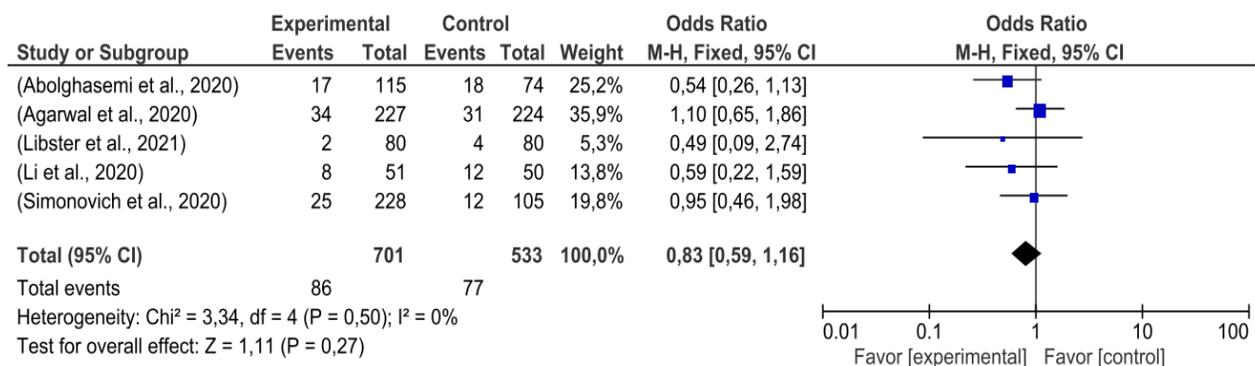


Figura 19 Mortalidad Plasma Convaleciente

Mediante el análisis de los resultados obtenidos del diagrama de efectos para el tratamiento con ivermectina (IVM), (Figura 20), los estudios comparten características por lo tanto existe una homogeneidad con un valor de $I^2=0\%$ y un CI del 95%.

Los tres estudios analizados de Gorial et al., (2020), López et al., (2021) y Ravikirti et al., (2021) muestran un OR inferior a 1, por lo que el resultado global ($OR 0.26$), de este tratamiento es a favor del uso de ivermectina en pacientes COVID-19 positivo ya que han dado resultados favorables al evitar la mortalidad de los pacientes tratados y evaluados.

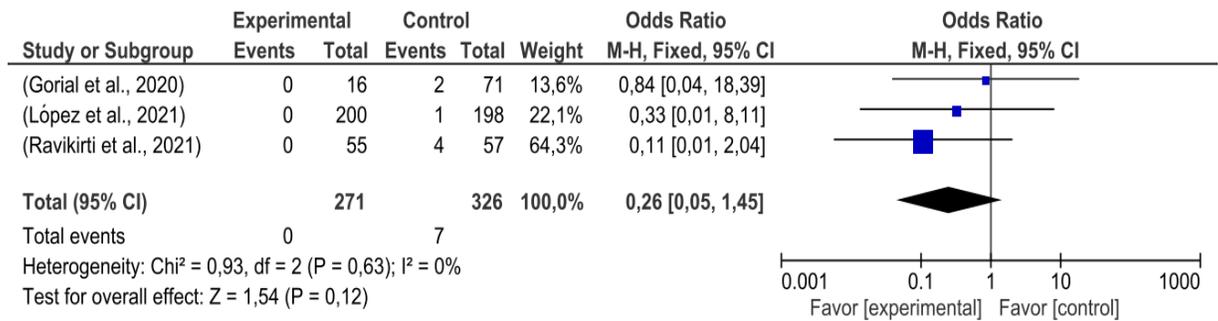


Figura 20 Mortalidad Ivermectina

De los cinco tratamientos detallados, el análisis global mostró estar a favor del uso de cuatro tratamientos (TCZ, RDV, PC, IVM), donde se obtuvo que estos fármacos reducen la mortalidad de pacientes COVID-19. Las investigaciones de Hashim et al., (2020), describen que se han llevado a cabo ensayos clínicos con estos tratamientos ya que su eficacia ha sido probada mediante estudios *in vitro*, los que han resultado esperanzadores para inhibir la replicación del SARS-CoV-2 en un período corto de tiempo. Según con la investigación realizada por Ravikirti et al., (2021), la administración de TCZ regula la expresión de varios genes inflamatorios y alivia síntomas de COVID-19, por lo que se sugirió que se podría obtener una tasa menor de mortalidad.

Los cinco tratamientos presentados, son una terapia farmacológica de apoyo para reducir los efectos que causa el COVID-19 en el organismo de las personas contagiadas, sin embargo, no se ha demostrado que estos tratamientos ayuden en la prevención de la COVID-19, por lo que se su eficacia debe ser evaluada en varios ensayos clínicos, como sugiere la investigación de Pareja y Luque, (2020), con lo cual se podrá obtener evidencia clínica que respalden su uso.

4.3.4 Alta hospitalaria

Mediante el análisis se encontró significancia estadística entre 4 tratamientos para el alta hospitalaria ($\chi^2 = 223.48$; $gl=4$; $p < 0.0001$). En el caso de la Ivermectina los resultados analizados

no presentaron la variable alta hospitalaria, debido a que la mayoría de sus pacientes presentaban un cuadro clínico leve, que no requería de atención hospitalaria.

Trece ensayos controlados con placebo o tratamiento estándar (azitromicina, amoxicilina, paracetamol, dexametasona) que incluyeron 10 699 participantes informaron datos sobre el alta hospitalaria. Los fármacos más utilizados fueron, tocilizumab (4 ensayos con 736 participantes), hidroxicloroquina (4 ensayos, con 3 403 participantes), remdesivir (2 ensayo, 988 participantes), plasma convaleciente (3 ensayos con 432 participantes), el grupo placebo agrupa a todos los pacientes control de todos los tratamientos, como se muestra en la Figura 21.

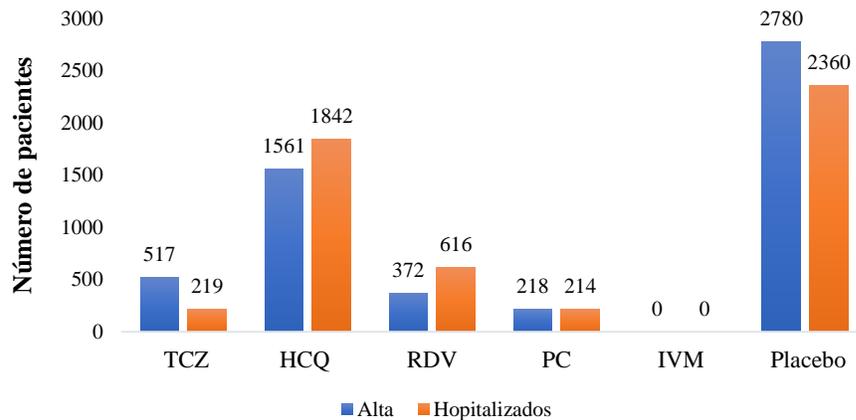


Figura 21 Efecto de los diferentes tratamientos sobre el alta hospitalaria en pacientes con COVID-19

4.3.4.1 Metaanálisis sobre el efecto de diferentes fármacos en el alta hospitalaria de pacientes COVID-19.

La evidencia clínica con respecto a la variable alta hospitalaria demuestra que, los estudios incluidos para el tratamiento con tocilizumab (TCZ), (Figura 22), no presentan variabilidad de los datos, son estudios homogéneos con un valor de $I^2=0\%$ y un CI del 95%.

Tres de los cuatro estudios involucrados para este análisis sugieren que, el uso de TCZ no mejora notablemente el alta hospitalaria: Gupta et al., (2021), Hermine et al., (2021) y Stone et al.,

(2020), alcanzaron valores de probabilidad de ocurrencia (OR) >1, comparando con los pacientes que no recibieron algún tratamiento. Sin embargo, uno de los estudios Salvarani et al., (2021), obtuvo un OR inferior a 1, por lo que está a favor del tratamiento con tocilizumab para mejorar el alta hospitalaria.

La evidencia en función del número de artículos y de sus pesos respectivos, (Gupta et al., 2021), (peso=88.6%) está en contra del uso de tocilizumab comparado con el control o placebo para mejorar el alta hospitalaria de los pacientes, además el OR global (1.22) es mayor a 1, por lo que la intervención con este fármaco no fue favorable para que los pacientes COVID-19 positivo consigan alta hospitalaria en el intervalo estimado de tiempo (28 días).

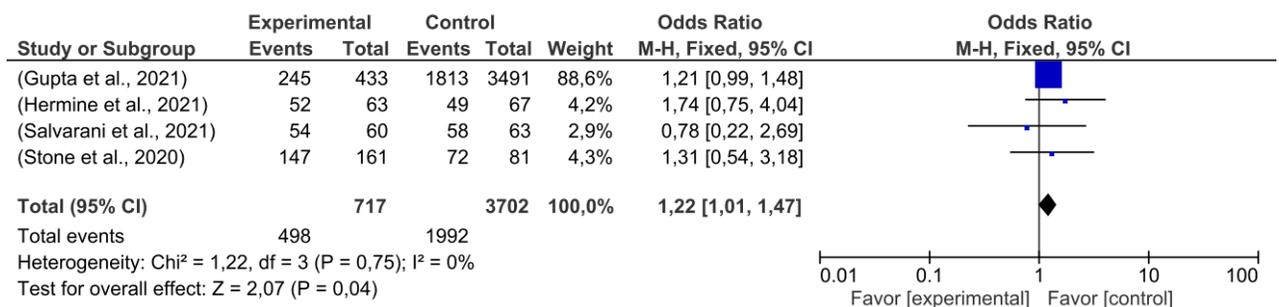


Figura 22 Alta Hospitalaria Tocilizumab

El resultado del estadístico Q, para la variable alta hospitalaria con el fármaco HCQ, demostró que el análisis se debía realizar por el modelo de métodos fijos (Anexo 7) al presentar un valor de $p > 0.1$ ($p=0,39$), sin embargo, el índice de I^2 mostró heterogeneidad elevada del 88%, por lo que el diagrama se realizó por el modelo de efectos aleatorios (Figura 23).

Con los resultados obtenidos del diagrama de efectos para el tratamiento con hidroxicloroquina, (HCQ), (Figura 23), existió heterogeneidad de los estudios o variabilidad de sus datos o características con un valor de $I^2=88\%$ y un CI del 95%.

Dos estudios de este análisis sugieren que, el uso de HCQ ayuda para que los pacientes alcancen el alta hospitalaria, donde Geleris et al., (2020) y Horby et al., (2020) presentaron valores de OR inferiores a 1. El estudio de Balbuena et al., (2020) se encuentra ligeramente en contra del uso de HCQ alcanzando un valor de OR superior a 1. Por otro lado, el estudio de Mahévas et al., (2020), tuvo un efecto nulo, con un valor de OR igual a 1.

La evidencia general por el número de artículos con sus pesos respectivos (Horby et al., 2020), (peso=32.6%) y el valor global del OR < 1 (0.74), está a favor del uso de HCQ administrado a pacientes COVID-19, porque presentó buenos resultados al evaluar la variable alta hospitalaria.

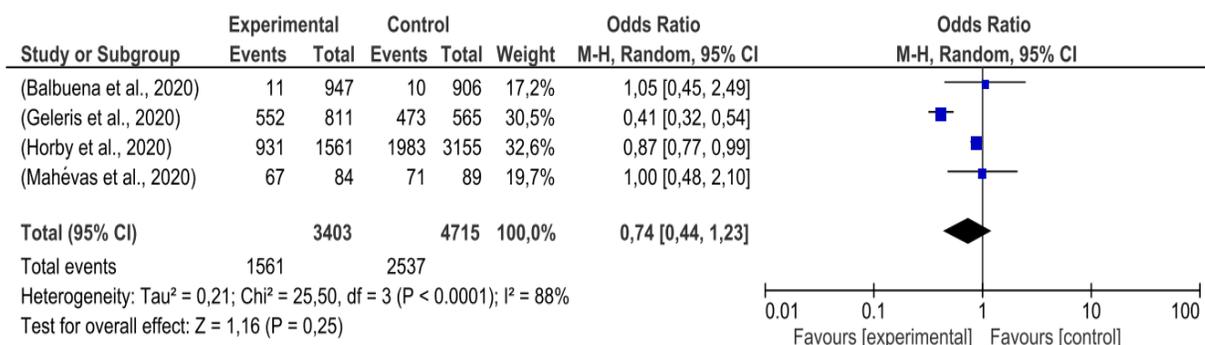


Figura 23 Alta hospitalaria Hidroxicloroquina

Los estudios analizados del diagrama de efectos para el fármaco remdesivir (Figura 24), no presentaron variabilidad en sus resultados, con un valor I²=0% y un CI de 95%.

El estudio de Spinner et al., (2020), presentó un OR superior a 1, lo que muestra que el uso de RDV no favorece al alta hospitalaria, de Wang et al., (2020) se obtuvo un valor de OR igual a 1 por lo que su efecto con el uso de este fármaco es nulo al evaluar alta hospitalaria. Por lo tanto, el efecto en función al resultado general de los pesos respectivos Spinner et al., (2020), (peso=95.2%) y del OR global (1.36), es en contra del uso de remdesivir comparado con el control o placebo por no mostrar resultados benéficos en pacientes evaluados para esta variable.

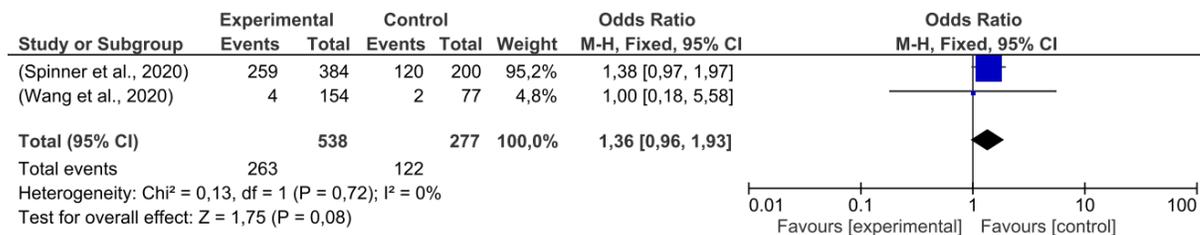


Figura 24 Alta hospitalaria Remdesivir

El estadístico Q, para la variable alta hospitalaria con la administración de plasma convaleciente, mostró un valor de $p > 0.1$ ($p=0,37$) por lo que se realizó el diagrama por el modelo de métodos fijos (Anexo 8), a pesar de esto, el índice de I^2 mostró heterogeneidad elevada del 82%, por lo que el diagrama se realizó por el modelo de efectos aleatorios (Figura 25).

Por medio de la evidencia clínica obtenida para alta hospitalaria con la administración intravenosa de plasma convaleciente (PC), (Figura 25), existió variabilidad estadística de los datos de los estudios o heterogeneidad, con un valor de $I^2=82\%$ y un CI de 95%, lo cual demuestra que hay variabilidad estadística entre los estudios que se han combinado.

El valor de OR obtenido de Abolghasemi et al., (2020) y Li et al., (2020) es superior a 1, por lo que, según estos estudios, el PC no ayuda a conseguir una mejora en el alta hospitalaria de los pacientes, mientras que el estudio de Simonovich et al., (2020), presentó un OR inferior a 1 y se encuentra a favor del tratamiento con plasma convaleciente para mejorar la variable alta hospitalaria comparado con el tratamiento control.

Según la evidencia de la estimación del efecto global OR (1.67), el resultado es en contra del uso de PC, comparado con el control o placebo, al no presentar resultados favorables para la variable alta hospitalaria.

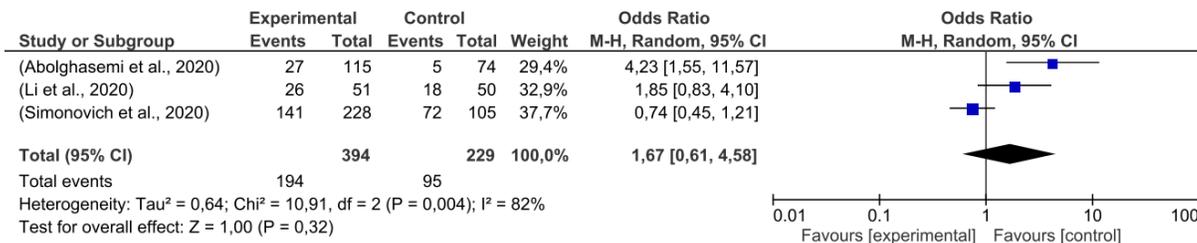


Figura 25 Alta hospitalaria Plasma convaleciente

De los cuatro tratamientos analizados en esta investigación para evaluar alta hospitalaria, se muestra que los pacientes tratados con TCZ, RDV y PC, han tenido menos altas hospitalarias comparados con los pacientes que recibieron el HCQ; sin embargo, este efecto varía para cada tratamiento acorde con las características de los pacientes como enfermedades previas, edad, cuadro clínico de la enfermedad, entre otras. Es así como, Barroso et al., (2021) concluyen que, más de la mitad de los pacientes evaluados en su estudio fueron dados de alta y los pacientes que al contrario no fueron dados de alta eran pacientes de edad adulta mayor y con enfermedades de base que aun necesitaban asistencia hospitalaria.

4.3.5 Ventilación mecánica invasiva

Mediante el análisis de significancia estadística se determinó que entre los 4 tratamientos para ventilación mecánica invasiva ($x=193$; $gl=4$; $p < 0.0001$), ivermectina no presenta resultados para esta variable.

Diecisiete ensayos aleatorios que incluyeron 12 235 participantes informaron sobre ventilación mecánica como se muestra en la Figura 26. Las intervenciones farmacológicas fueron tocilizumab con 5 artículos y 1081 pacientes evaluados, hidroxiclороquina con 4 artículos y 3217 participantes evaluados, remdesivir con 3 ensayos y un total de 1333 participantes evaluados y 5 artículos con 735 participantes para plasma convaleciente. El grupo placebo agrupa a todos los pacientes control de todos los tratamientos

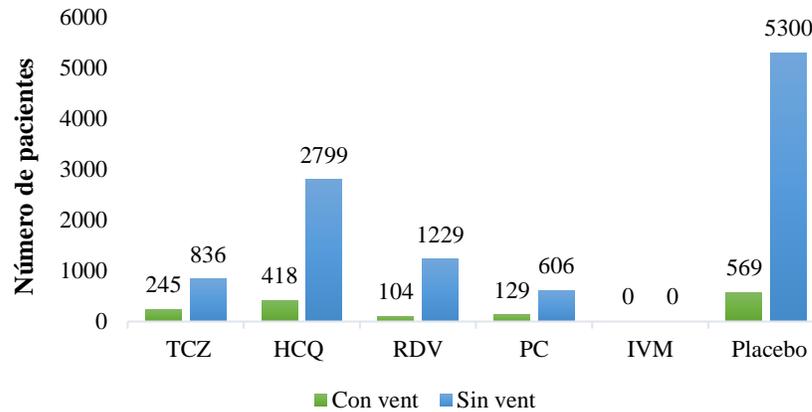


Figura 26 Efecto de los diferentes tratamientos sobre la ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19

4.3.5.1 Metaanálisis sobre el efecto de diferentes fármacos en la ventilación mecánica invasiva de pacientes con COVID-19.

El análisis de los resultados se obtuvo con el diagrama de efectos, con estudios homogéneos y heterogéneos.

El estadístico Q, para el tratamiento con TCZ evaluado en la variable ventilación mecánica invasiva, se realizó por el modelo de métodos fijos (Anexo 9) al presentar un valor de $p > 0.1$ ($p=0,41$), sin embargo, el índice de I^2 mostró heterogeneidad elevada del 73%, por lo que el diagrama fue realizado por el modelo de efectos aleatorios (Figura 27).

La evidencia de los resultados obtenidos para tocilizumab (TCZ) (Figura 27), presentaron heterogeneidad o variabilidad de características entre los cinco estudios, con un valor de $I^2=73\%$ y un IC del 95%.

Tres de los estudios implicados en este análisis muestran que el uso de TCZ disminuye el uso de ventilación mecánica invasiva Hermine et al., (2021), Salama et al., (2020) y Stone et al., (2020), alcanzaron valores de OR inferiores a 1, comparando con los pacientes que recibieron tratamiento control o placebo. Sin embargo, dos estudios Rosas et al., (2021) y Salvarani et al.,

(2021), obtuvieron un OR > 1, por lo que están en contra del tratamiento con TCZ porque no evitaron el uso de ventilación mecánica invasiva.

La evidencia en función del número de artículos y de sus pesos respectivos (Rosas et al., 2021), (peso=26.6%) está en contra del uso de TCZ comparado con el control o placebo. En la gráfica podemos observar que las proporciones del diamante cruzan el efecto nulo, por lo tanto, la intervención con este fármaco no fue favorable para que los pacientes COVID-19 positivo eviten la ventilación mecánica invasiva.

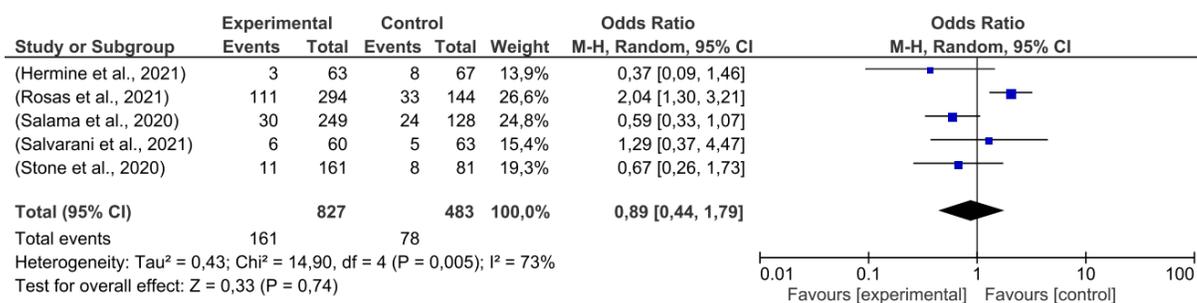


Figura 27 Ventilación mecánica invasiva Tocilizumab

El análisis del estadístico Q, para la variable ventilación mecánica invasiva con el fármaco HCQ, fue realizado por el modelo de métodos fijos (Anexo 10) por presentar un valor de $p > 0.1$ ($p=0,39$); a pesar de esto, el índice de I^2 mostró heterogeneidad elevada del 93%, por lo que el diagrama de esta investigación se realizó por el modelo de efectos aleatorios (Figura 28).

Del diagrama de efectos obtenido para el tratamiento con hidroxiclороquina (HCQ), (Figura 28), se observó que existe heterogeneidad entre las características de los estudios incluidos con un valor de $I^2=93\%$ y un IC del 95%.

Los OR obtenidos de los cuatros estudios de: Balbuena et al., (2020), Cavalcanti et al., (2020), Geleris et al., (2020) y Horby et al., (2020), fueron valores superiores a 1, en consecuencia, todos se encontraron en contra del uso de HCQ.

Según la evidencia en función del mayor peso de los estudios (Horby et al., 2020), (peso=27.5%) y del OR global (1.57) el análisis general, está en contra del uso de HCQ, comparado con el tratamiento control o placebo porque no se presentó resultados favorables para que pacientes COVID-19 eviten ventilación mecánica invasiva.

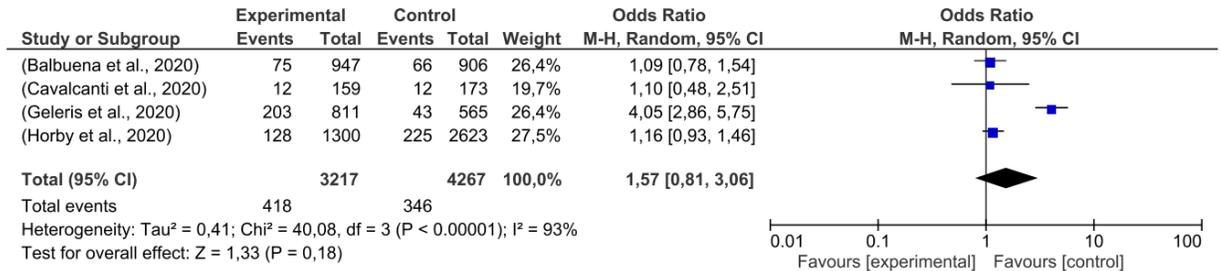


Figura 28 Ventilación mecánica invasiva Hidroxicloroquina

Se analizó la evidencia clínica obtenida de los estudios que administraron remdesivir (RDV), (Figura 29), donde se observó que existe homogeneidad o similitud entre estos estudios con un valor de I²= 0% y un IC del 95%.

De los tres estudios incluidos en la investigación, Beigel et al., (2020), Spinner et al., (2020), y Wang et al., (2020), se obtuvieron valores de OR inferiores a 1, por lo cual todos estos se encontraron a favor del tratamiento experimental con RDV.

El resultado general mediante el análisis de la influencia de los pesos de los estudios (Beigel et al., 2020), (peso= 89.1%) y el OR global (0.48) se encuentra a favor de la administración de RDV, por presentar resultados alentadores para evitar el uso de ventilación mecánica invasiva.

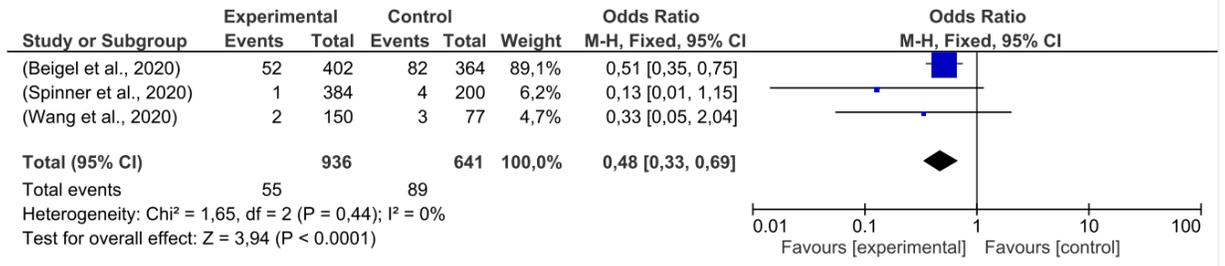


Figura 29 Ventilación mecánica invasiva Remdesivir

El estadístico Q, para la variable ventilación mecánica invasiva con plasma convaleciente determinó realizar el diagrama por el modelo de métodos fijos (Anexo 11) al presentar un valor de $p > 0.1$ ($p=0,41$), a pesar de esto, el índice de I^2 mostró heterogeneidad moderada del 52%, por lo que el diagrama para esta investigación se realizó por el modelo de efectos aleatorios (Figura 30).

El diagrama de efectos de los resultados obtenidos, con respecto a ventilación mecánica invasiva y la administración de plasma convaleciente (PC), (Figura 30), señalan que existe variabilidad entre los estudios combinados con un valor de $I^2= 52\%$ y un 95% de IC.

Dos de los cinco estudios involucrados de Abolghasemi et al., (2020) y Libster et al., (2021), arrojaron valores de OR inferiores a 1, mostrando estar a favor del uso de PC. Mientras que un estudio de Agarwal et al., (2020), alcanzó un valor de $OR = 1$, por lo que su efecto es nulo con respecto a los demás estudios. Por otro lado, dos estudios presentaron $OR > 1$, que sugieren que, el uso de PC no evita el uso de ventilación mecánica invasiva.

Del análisis general del OR global (0.84), se obtuvo que la tendencia general del resultado se encuentra ligeramente a favor de la administración de PC para evitar que pacientes COVID-19 hospitalizados requieran de ventilación mecánica invasiva, sin embargo, los IC del efecto aleatorio cruza la línea sin efecto por lo que los estudios tienen poca validez.

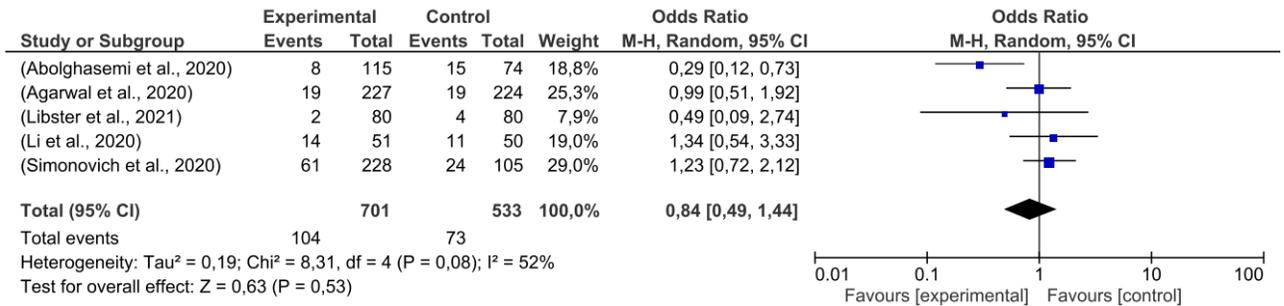


Figura 30 Ventilación mecánica invasiva Plasma convaleciente

De los cuatro tratamientos analizados, tres de ellos (TCZ, RDV, PC) mostraron que los pacientes no requirieron de ventilación mecánica invasiva, por lo que el uso de estos tratamientos es de apoyo, para evitar que los pacientes presenten síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la cual es una de las principales causas de muerte.

Por la evidencia presentada, se sugiere que estos tratamientos han sido favorables ya que podrían disminuir la inflamación severa de los pulmones, por lo que la respuesta inmune de los pacientes fue favorable, como lo sugiere la investigación de Taboada et al., (2021).

Como se describió anteriormente, el tratamiento con TCZ fue favorable ya que este fármaco actúa como inhibidor de interleucina 6, lo que reduce la tormenta de citoquinas y evita que el paciente presente una neumonía severa, es así como evita el riesgo de ventilación mecánica o reducen los días de requerimiento, esto también concuerdan con las investigaciones de Sancho et al., (2021).

4.3.6 Ventilación mecánica no invasiva

Con el análisis se determinó significancia estadística entre 2 tratamientos para ventilación mecánica invasiva ($x=52.95$; $gl=2$; $p < 0.0001$); tocilizumab, hidroxicloroquina e ivermectina no presentan resultados para esta variable, esto se muestra en la Figura 31.

Seis ensayos que incluyeron 2 487 participantes informaron sobre ventilación mecánica no invasiva. Las intervenciones farmacológicas fueron, remdesivir con 3 ensayos y un total de 1238

participantes evaluados y 3 artículos con 354 participantes para plasma convaleciente, el grupo placebo agrupa a todos los pacientes control de los dos tratamientos

Remdesivir y plasma convaleciente reducen el riesgo de recibir ventilación mecánica no invasiva, la evidencia de los efectos en los otros tratamientos fue nula.

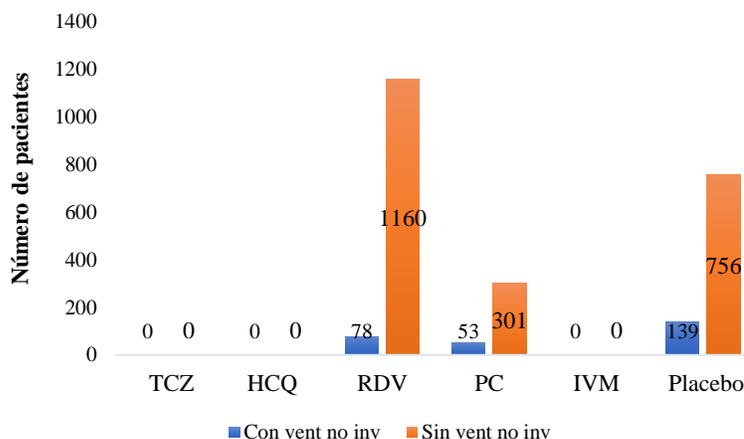


Figura 31 Efecto de los diferentes tratamientos sobre la ventilación mecánica NO invasiva en pacientes con COVID-19

4.3.6.1 Metaanálisis sobre el efecto de diferentes fármacos en la ventilación mecánica no invasiva de pacientes COVID-19.

El análisis de la evidencia clínica para el tratamiento con remdesivir (RDV), (Figura 32), presentó homogeneidad o semejanza de los estudios con un valor $I^2=0\%$ y un 95% de CI.

Para la variable ventilación mecánica no invasiva, los tres estudios analizados de Beigel et al., (2020), Spinner et al., (2020) y Wang et al., (2020), mostraron valores de OR inferiores a 1, lo que indica que estos estudios están a favor del uso de RDV en pacientes COVID-19.

Con el análisis de los pesos de cada estudio, (Beigel et al., 2020), (peso=83.0%) y el OR global (0.60), el resultado fue a favor del uso de RDV para evitar que los pacientes COVID-19 positivos requieran de ventilación mecánica no invasiva.

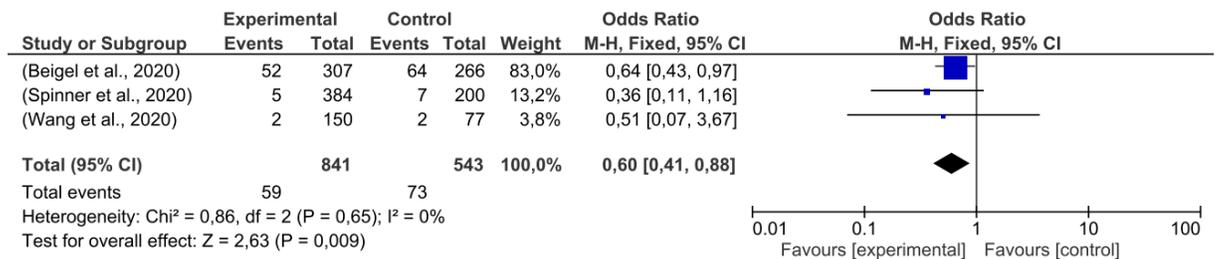


Figura 32 Ventilación mecánica no invasiva Remdesivir

Los estudios analizados mediante el diagrama de efectos para evaluar la variable ventilación mecánica no invasiva, con el tratamiento de plasma convaleciente (PC), (Figura 33), presentan características similares u homogeneidad, con un valor I²=9% y un CI del 95%.

Los tres estudios analizados de Agarwal et al., (2020); Libster et al., (2021) y Li et al., (2020), muestran un OR inferior a 1, por lo que se encontraron a favor del uso de tratamiento experimental con PC. Por lo tanto, con el resultado global, mediante el análisis de los pesos de los estudios, el de Agarwal et al., (2020), (peso=62.1%) y del OR general (0.73), el uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19, mostró efectos positivos para reducir el riesgo de requerimiento de ventilación mecánica no invasiva.

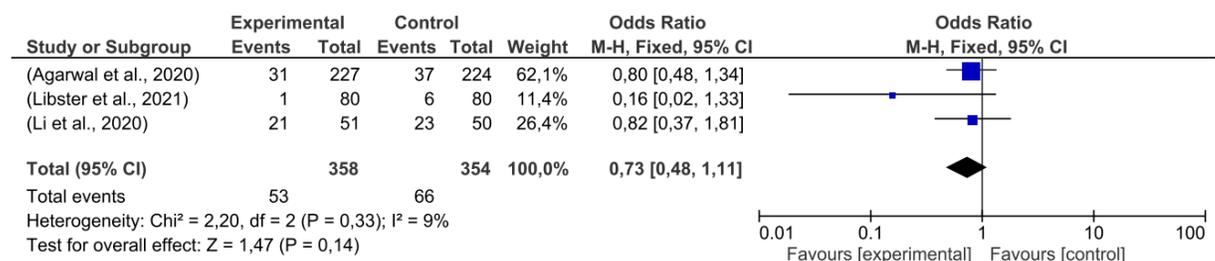


Figura 33 Ventilación mecánica no invasiva Plasma convaleciente

Los datos generales obtenidos de los tratamientos farmacológicos evaluados (RDV y PC) dan como consecuencia que estos si evitan que pacientes COVID-19 requieran de ventilación mecánica no invasiva, esto sugiere que se realicen ensayos a gran escala para confirmar la eficacia de los tratamientos. De acuerdo con los estudios de Nadal y Cols, (2021) y Frediansyah et al.,

(2021), no se logró asegurar que remdesivir sea efectivo en los casos moderados de COVID-19, algunos de los ensayos no proporcionan los datos suficientes que demuestren su eficacia, los datos obtenidos en esta investigación son parcialmente alentadores, no obstante no podemos afirmar que el uso de estos tratamientos sean eficaces, sin embargo la OMS recomienda su uso condicional administrado con la atención habitual ([WHO], 2021).

4.3.7 Ingreso Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

No se encontró significancia estadística para el ingreso a la unidad de cuidados intensivos ($\chi^2=1.12$; $gl=1$; $p 0,2896$), porque TCZ fue el único tratamiento dentro de esta investigación que presentó resultados para esta variable como se muestra en la Figura 34.

Tres ensayos aleatorios que incluyeron 483 participantes informaron sobre pacientes con ingreso a UCI. La intervención farmacológica fue únicamente con tocilizumab.

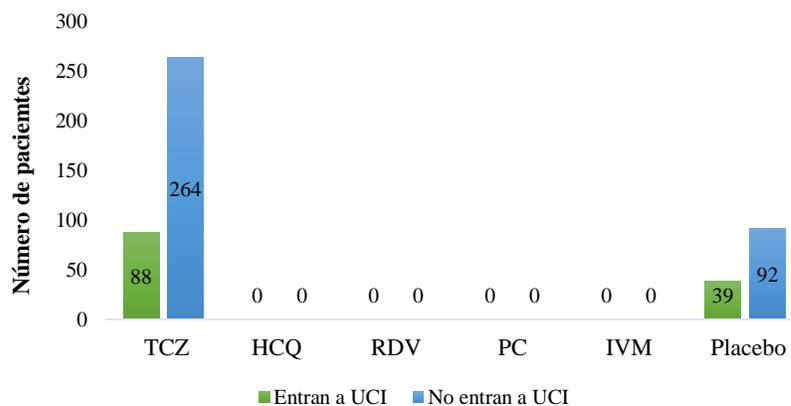


Figura 34 Efecto de los diferentes tratamientos sobre el ingreso a unidad de cuidados intensivos en pacientes con COVID-19

4.3.7.1 Metaanálisis sobre el efecto de diferentes fármacos en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) de pacientes COVID-19.

De los estudios analizados para la variable ingreso a UCI en los que se administró como tratamiento a TCZ, (Figura 35), se observó que existe homogeneidad o similitud entre estos, con un valor de $I^2= 10\%$ y un IC del 95%.

Las probabilidades de ocurrencia OR obtenidos de los estudios de Hermine et al., (2021) y Rosas et al., (2021), dieron como resultado valores inferiores a 1, estos estudios se encontraron a favor del tratamiento experimental con TCZ. Estos dos estudios tienen un peso similar (44.2% y 44.7% respectivamente). El estudio 3 presenta un OR > a 1, por lo que su efecto es en contra del uso de TCZ por no presentar disminución favorable en pacientes que necesitaron de UCI.

El resultado global de estos estudios se encuentra a favor de la administración de TCZ, tomando en cuenta la evidencia en función de los pesos respectivos (Rosas et al., 2021), (peso=44.7%) y con el análisis del OR global (0.67), la intervención con este fármaco fue favorable para que pacientes COVID-19 eviten el ingreso a UCI.

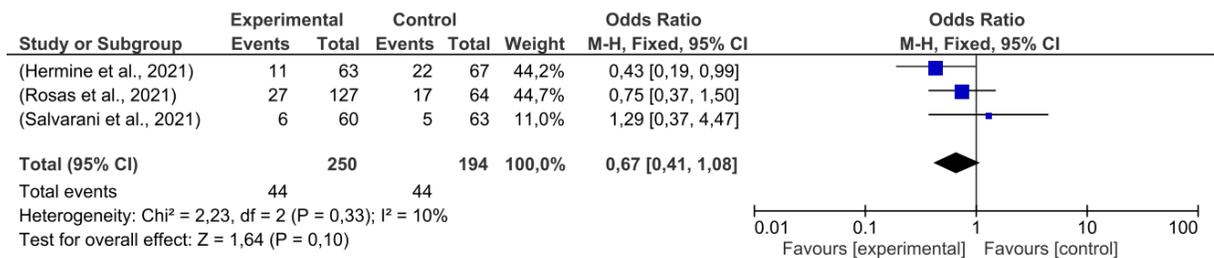


Figura 35 Ingreso a UCI Tocilizumab

Todos los ensayos analizados se mostraron a favor del uso de TCZ al presentar efectos favorables que reducen el ingreso a UCI de los pacientes COVID-19 positivo, estos resultados favorables podrían ser por el número reducido de participantes en los ensayos, los que no presentaban síntomas críticos de la enfermedad, además por la administración de TCZ en las primeras etapas del brote inflamatorio por COVID-19 como lo sugiere Moreno et al., (2021), por lo tanto, esta alternativa reduce significativamente que los pacientes presenten una infección más grave y mortal.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- En base a la evidencia científica, los medicamentos utilizados para el tratamiento de la COVID-19, fueron aquellos que previamente resultaron eficaces en el tratamiento de otras afecciones como VIH, Ébola, además de ciertas parasitosis y de algunas enfermedades degenerativas como la artritis reumatoide y de algunos tipos de cáncer. Los criterios de búsqueda fueron artículos correspondientes a ensayos clínicos finalizados y publicados, en el intervalo de diciembre 2019 a marzo 2021
- Tras analizar la información bibliográfica disponible, se identificó que las terapias farmacológicas de uso más frecuente, aplicadas a pacientes infectados con SARS-CoV2 fueron 5: tocilizumab, hidroxiclороquina, remdesivir, plasma convaleciente e ivermectina, los que cumplieron con todos los criterios de inclusión y permitieron obtener las variables de investigación.
- Las variables con mayor significancia estadística incluidas en esta investigación fueron: mortalidad, alta hospitalaria, ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva e ingreso a la unidad de cuidados intensivos, de las cuales se pudo representar las tendencias farmacológicas frente al COVID-19.
- Cuatro de los cinco tratamientos analizados en esta investigación: tocilizumab, remdesivir, plasma convaleciente e ivermectina, reducen la mortalidad de pacientes COVID-19, su eficacia ha sido probada mediante estudios *in vitro* y clínicos.

- Por la variedad y tipos de ensayos se observó que la ivermectina solo se administró a pacientes con enfermedad leve o moderada, mientras que los otros fármacos fueron administrados a pacientes leves, moderados, graves y críticos.
- La Hidroxicloroquina presentó resultados favorables para evaluar la variable alta hospitalaria en el tratamiento de pacientes COVID-19. Por el contrario, tocilizumab, remdesivir y plasma convaleciente, presentaron menos altas hospitalarias, este efecto cambia conforme con las comorbilidades que presentan los pacientes.
- Se encontró evidencia clínica de que los pacientes a los que se les administró tocilizumab, remdesivir y plasma convaleciente no precisaron de ventilación mecánica invasiva, evadiendo insuficiencia respiratoria del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y reduciendo la inflamación de los pulmones.
- Los análisis obtenidos para la variable ventilación mecánica no invasiva, generan evidencia de que remdesivir y plasma convaleciente, evitan que pacientes COVID-19 requieran el uso soporte respiratorio a través de una máscara facial o nasal. No podemos afirmar que el uso de estos tratamientos sea eficaz, sin embargo, la OMS ha permitido el uso condicionado de estos fármacos, siempre que se combinen con la atención estándar.
- De acuerdo con la evidencia analizada se determinó que TCZ reduce el riesgo de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de pacientes COVID-19, además impide síntomas críticos de la enfermedad.

5.2 Recomendaciones

- Ampliar el tiempo de estudio, incluyendo ensayos clínicos actualizados a partir de marzo de 2021, que han sido publicados conforme el avance la pandemia, los cuales pueden estar en función de las variantes descubiertas.

- Realizar una investigación que incluya ensayos clínicos con corticosteroides, para evaluar los beneficios en los diferentes estados de la enfermedad. Esto se propone, en vista de que, en el transcurso de esta investigación se evidenció un alto número de estudios en curso con este fármaco.
- Utilizar programas estadísticos especializados en la construcción de diagramas o gráficos, con el fin de disminuir el tiempo de análisis e interpretación de datos.
- Evaluar los tratamientos incluyendo otras variables de interés, como la severidad de la enfermedad en los pacientes (leve, moderado y grave), variable no incluida en esta investigación debido a que no todos los ensayos presentaban esta información.

REFERENCIAS

- Abdul, S., y Fielding, B. C. (2010). Understanding Human Coronavirus HCoV-NL63~!2009-11-13~!2010-04-09~!2010-05-25~! *The Open Virology Journal*, 4(1), 76–84. <https://doi.org/10.2174/1874357901004010076>
- Abolghasemi, H., Eshghi, P., Cheraghali, A. M., Fooladi, A. A. I., Moghaddam, F. B., Imanizadeh, S., Maleki, M. M., Ranjkesh, M., Rezapour, M., Bahramifar, A., Einollahi, B., Hosseini, M. J., Jafari, N. J., Nikpouraghdam, M., Sadri, N., Tazik, M., Sali, S., Okati, S., Askari, E., ... Shahverdi, S. (2020). Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfusion and Apheresis Science*, 59(5), 102875. <https://doi.org/10.1016/J.TRANSCL.2020.102875>
- Acha, P. N., y Szyfres, B. (2017). *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales Tercera edición Volumen I. Bacteriosis y Micosis*.
- Agarwal, A., Mukherjee, A., Kumar, G., Chatterjee, P., Bhatnagar, T., & Malhotra, P. (2020). Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*, 371. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M3939>
- Agence France-Presse. (2020, June 13). *¿Está bajo control la pandemia del covid-19 en Ecuador?* - *El Comercio*. <https://www.elcomercio.com/actualidad/pandemia-covid19-ecuador-contagios-muertes.html>
- Agut, H., Burrel, S., Bonnafous, P., y Boutolleau, D. (2017). Antivirales (a excepción del VIH y la hepatitis). *EMC - Tratado de Medicina*, 21(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s1636-5410\(16\)81795-x](https://doi.org/10.1016/s1636-5410(16)81795-x)
- Ahmed, S., Karim, M. M., Ross, A. G., Hossain, M. S., Clemens, J. D., Sumiya, M. K., Phru, C.

- S., Rahman, M., Zaman, K., Somani, J., Yasmin, R., Hasnat, M. A., Kabir, A., Aziz, A. B., y Khan, W. A. (2021). A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 214–216. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>
- Al-Abdouh, A., Bizanti, A., Barbarawi, M., Jabri, A., Kumar, A., Fashanu, O. E., Khan, S. U., Zhao, D., Antar, A. A. R., y Michos, E. D. (2021). Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In *Contemporary Clinical Trials* (Vol. 101, p. 106272). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106272>
- Al Hajjar, S., Memish, Z. A., y McIntosh, K. (2013). Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A perpetual challenge. *Annals of Saudi Medicine*, 33(5), 427–436. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2013.427>
- AlBalwi, M., Khan, A., AlDrees, M., Gk, U., Manie, B., Arabi, Y., Alabdulkareem, I., AlJohani, S., Alghoribi, M., AlAskar, A., AlAjlan, A., y Hajeer, A. (2020). Evolving sequence mutations in the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Journal of Infection and Public Health*. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.030>
- Aldridge, R. W., Lewer, D., Beale, S., Johnson, A. M., Zambon, M., Hayward, A. C., y Fragaszy, E. B. (2020). Seasonality and immunity to laboratory-confirmed seasonal coronaviruses (HCoV-NL63, HCoV-OC43, and HCoV-229E): Results from the Flu Watch cohort study. *Wellcome Open Research*, 5. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15812.2>
- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Derde, L., Dzierba, A., Du, B., Aboodi, M., Wunsch, H., Cecconi, M., Koh, Y., Chertow, D. S., Maitland, K., Alshamsi, F., Belley-Cote, E., ... Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus

- Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*, 46(5), 854–887.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
- Anand, K. B., Karade, S., Sen, S., y Gupta, R. M. (2020, April 1). SARS-CoV-2: Camazotz's Curse. *Medical Journal Armed Forces India*, 76(2), 136–141.
<https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2020.04.008>
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., y Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. In *Nature Medicine* (Vol. 26, Issue 4, pp. 450–452). Nature Research.
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Arabi, Y. M., Mandourah, Y., Al-Hameed, F., Sindi, A. A., Almekhlafi, G. A., Hussein, M. A., Jose, J., Pinto, R., Al-Omari, A., Kharaba, A., Almotairi, A., Al Khatib, K., Alraddadi, B., Shalhoub, S., Abdulmomen, A., Qushmaq, I., Mady, A., Mady, O., Al-Aithan, A. M., ... Fowler, R. A. (2018). Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(6), 757–767. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>
- Balbuena, J., Muñiz, F. z, Fernández, J., Lista, N., Caimi, S., Delgado, C., Fernández, J., Barletta, J., Padilla, M., Patroso, J., Perrando, Posadas, A., Aguiar, C., Ellero, L., Pallavicini, C., Altamirano, M., Cullen, S., Córdoba, M., Alvarez, C., & Salvay, L. (2020). Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>, 384(6), 497–511.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
- Barroso, K., Peñasco, P., Soria, C. I., Pérez, M. C., Gómez, J. G., y González, Y. (2021). Características y evolución de los pacientes COVID-19 en un centro de salud urbano al

- inicio de la pandemia. *Atencion Primaria*, 53(2), 101957.
<https://doi.org/10.1016/J.APRIM.2020.10.005>
- Bayona, A., y Fajardo, N. (2012). Desarrollo de nuevos medicamentos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.*, 8. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v29n4/a16v29n4>
- Bchetnia, M., Girard, C., Duchaine, C., y Laprise, C. (2020). The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *Journal of Infection and Public Health*.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.011>
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., ... Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764>
- Beltran, C. ., González, M., y Girela, E. (2021). Ethical issues in primary care during the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic. *Semergen*, 47(2), 122–130.
<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.11.002>
- Bergmann, C. C., & Silverman, R. H. (2020). COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(6), 321–327.
<https://doi.org/10.3949/CCJM.87A.20047>
- Berman, J. J. (2019). Viruses. En *Taxonomic Guide to Infectious Diseases (Second Edition)* (pp. 263-319). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817576-7.00007-9>
- Blancou, J., Chomel, B. B., Belotto, A., y Meslin, F. X. (2015). Emerging or re-emerging bacterial zoonoses: Factors of emergence, surveillance and control. In *Veterinary Research* (Vol. 36,

Issue 3, pp. 507–522). <https://doi.org/10.1051/vetres:2005008>

Bolaños, R., y Calderón, M. (2014). Introducción al meta-análisis tradicional. *Revista de Gastroenterología Del Perú*, 34(1), 45–51.

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292014000100007

Botella, J., y Zamora, Á. (2017). El Meta-análisis: Una metodología para la investigación en educación. *Educación XX*, 17-38. <https://doi.org/10.5944/educXX1.18241>

Boulware, D. R., Pullen, M. F., Bangdiwala, A. S., Pastick, K. A., Lofgren, S. M., Okafor, E. C., Skipper, C. P., Nascene, A. A., Nicol, M. R., Abassi, M., Engen, N. W., Cheng, M. P., LaBar, D., Lother, S. A., MacKenzie, L. J., Drobot, G., Marten, N., Zarychanski, R., Kelly, L. E., ... Hullsiek, K. H. (2020). A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 0(0), null. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>

Bowden, J., Tierney, J. F., Copas, A. J., & Burdett, S. (2011). Quantifying, displaying and accounting for heterogeneity in the meta-analysis of RCTs using standard and generalised Q statistics. *BMC Medical Research Methodology*, 11, 41. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-41>

Brian, D. A., & Baric, R. S. (2005). Coronavirus Genome Structure and Replication. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 287, 1–30. https://doi.org/10.1007/3-540-26765-4_1

Brown, A. J., Won, J. J., Graham, R. L., Dinno, K. H., III, Sims, A. C., Feng, J. Y., Cihlar, T., Denison, M. R., Baric, R. S., y Sheahan, T. P. (2019). Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Research*, 169, 104541.

<https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2019.104541>

- Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., Liao, X., Gu, Y., Cai, Q., Yang, Y., Shen, C., Li, X., Peng, L., Huang, D., Zhang, J., Zhang, S., Wang, F., Liu, J., Chen, L., ... Liu, L. (2020). Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*, 6(10), 1192–1198. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- Cairoli, E., y Espinosa, G. (2020). Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: How to use it waiting for conclusive scientific evidence. In *Medicina Clinica* (Vol. 155, Issue 3, pp. 134–135). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.006>
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 178, 104787. <https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2020.104787>
- Carracedo, S., Palmero, A., Neil, M., Hasan-Granier, A., Saenz, C., y Reveiz, L. (2021). El panorama de los ensayos clínicos sobre COVID-19 en América Latina y el Caribe: evaluación y desafíos. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 45. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.33>
- Catalá, F., Tobías, A., y Roqué, M. (2014). Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Atencion Primaria*, 46(10), 573. <https://doi.org/10.1016/J.APRIM.2014.01.006>
- Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C. P., Veiga, V. C., Avezum, A., Damiani, L. P., Marcadenti, A., Kawano-Dourado, L., Lisboa, T., Junqueira, D. L. M., Silva, P. G. M. de B. e, Tramujas, L., Abreu-Silva, E. O., Laranjeira, L. N., Soares, A. T., Echenique, L. S., Pereira, A. J., Freitas, F. G. R., ... Berwanger, O. (2020). Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>, 383(21), 2041–2052.

<https://doi.org/10.1056/NEJMOA2019014>

Cedeño, R. (2020, April 9). *CIDH advierte sobre gestión por COVID-19 | Política | Noticias | El Universo*. <https://www.eluniverso.com/noticias/2020/04/09/nota/7808910/cidh-advier-te-sobre-gestion-covid-19/>

Celi, E. (2020). *Así se propagó el coronavirus en la provincia de Guayas*. <https://www.primicias.ec/noticias/sociedad/propagacion-coronavirus-provincia-guayas/>

Cerda, J., Vera, C., & Rada, G. (2013). Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. *Revista Médica de Chile*, 141(10), 1329–1335. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013001000014>

Chaccour, C., Casellas, A., Blanco-Di Matteo, A., Pineda, I., Fernandez-Montero, A., Ruiz-Castillo, P., Richardson, M. A., Rodríguez-Mateos, M., Jordán-Iborra, C., Brew, J., Carmona-Torre, F., Giráldez, M., Laso, E., Gabaldón-Figueira, J. C., Dobaño, C., Moncunill, G., Yuste, J. R., Del Pozo, J. L., Rabinovich, N. R., ... Fernández-Alonso, M. (2021). The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*, 32, 100720. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>

Coba, G. (2020, March 30). *Medicamentos contra el Covid-19 pueden ser mortales sin control médico*. <https://www.primicias.ec/noticias/sociedad/medicamentos-covid-mortales-sin-control-medico/>

Cobos Valdes, D., Teresa de Valle Fernández, Y., Labañino Mulet, N., Martínez Martínez, W., Peña Rojas, L., y Santos Cancino, M. de la C. (2014). Elementos generales para analizar sobre las zoonosis. *Correo Científico Médico de Holguín*, 18(4), 710–724. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000400011

- Corman, V., Muth, D., Niemeyer, D., y Drosten, C. (2018). Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. En M. Kielian, T. Mettenleiter, y M. Roossinck (Eds.), *Advances in Virus Research* (Vol. 100, pp. 163-188). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001>
- Cucunubá, Z. M. (2020). Investigación científica prioritaria en Latinoamérica para orientar la prevención y el control de la COVID-19. *Biomédica*, 40(Suppl 2), 9. [/pmc/articles/PMC7676846/](https://doi.org/10.1016/j.biom.2020.09.001)
- Dabanch, J. (2021). EMERGENCIA DE SARS-COV-2. ASPECTOS BÁSICOS SOBRE SU ORIGEN, EPIDEMIOLOGÍA, ESTRUCTURA Y PATOGENIA PARA CLÍNICOS. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.12.003>
- Dabbous, H. M., Abd-Elsalam, S., El-Sayed, M. H., Sherief, A. F., Ebeid, F. F. S., El Ghafar, M. S. A., Soliman, S., Elbahnasawy, M., Badawi, R., y Tageldin, M. A. (2021). Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Archives of Virology*, 166(3), 949–954. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-04956-9>
- Danza, Á., Graña, D., Goñi, M., Vargas, A., y Ruiz-irastorza, G. (2016). Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas Hydroxychloroquine for autoimmune diseases. *Rev Med Chile*, 144, 232–240.
- Díaz, E., Amézaga Menéndez, R., Vidal Cortés, P., Escapa, M. G., Suberviola, B., Serrano Lázaro, A., Marcos Neira, P., Quintana Díaz, M., y Catalán González, M. (2021). Pharmacological treatment of COVID-19: Narrative review of the Working Group in Infectious Diseases and Sepsis (GTEIS) and the Working Groups in Transfusions and Blood Products (GTTH). *Medicina Intensiva*, 45(2), 104–121. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.017>

- Eiros, J., y Oteo, J. (2011). Enfermedades infecciosas zoonóticas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29, 51-54. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(11\)70028-3](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(11)70028-3)
- Escrig, V., Lluca, J., Granel, L., y Bellver, M. (2021). Meta-Analysis: A Basic Way To Understand And Interpret Your Evidence. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 34(1), 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.05.007>
- Fernandez, J., Zafra, J., Goicochea, S., Peralta, C., y Taype, A. (2019). Some basic concepts about reading systematic reviews and interpreting meta-analysis. *Acta Med Peru*, 36(2), 157–169.
- Ferreira, I., Urrútia, G., y Coello, P. (2011). Revisiones sistemáticas y metaanálisis: Bases conceptuales e interpretación. *Revista Española de Cardiología*, 64(8), 688-696. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.03.029>
- Field, A. P., y Gillett, R. (2010). *How to do a meta-analysis*. The British Psychological Society. <https://doi.org/10.1348/000711010X502733>
- Frediansyah, A., Nainu, F., Dhama, K., Mudatsir, M., y Harapan, H. (2021). Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review. In *Clinical Epidemiology and Global Health* (Vol. 9, pp. 123–127). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.07.011>
- Galvis, J., y Borda, F. (2016). Infecciones zoonóticas causadas por levaduras del género *Malassezia*: Una revisión. *Revista U.D.C.A Actualidad y Divulgación Científica*, 19. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-42262016000200015
- Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., Wang, X., Guo, Y., Qiu, S., y Ma, K. (2021). A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(1), 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>

- García, J. D., Agüero, J., Parra, J. A., y Santos, M. F. (2010). Infectious diseases: Concept, classification, general and specific aspects of infections. Criteria for infectious disease suspicion. Complementary diagnostic tests. Indication criteria. *Medicine*, *10*(49), 3251–3264. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(10\)70027-5](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(10)70027-5)
- Geleris, J., Sun, Y., Platt, J., Zucker, J., Baldwin, M., Hripcsak, G., Labella, A., Manson, D. K., Kubin, C., Barr, R. G., Sobieszczyk, M. E., & Schluger, N. W. (2020). Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, *382*(25), 2411–2418. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2012410>
- Gestoso, L., García, Y., González, P., y Marrero, J. (2021). Recommendations for use of the diverse tests for detection of SARS-COV-2 infection. *Enfermería Clínica*, *31*, S40–S48. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2020.10.001>
- Gomes, H., de Pádua, F., Carvalho, G., Martins, M., y Benedito, V. (2020). Diagnosing the novel SARS-CoV-2 by quantitative RT-PCR: variations and opportunities. *Journal of Molecular Medicine*, *98*(12), 1727–1736. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01992-x>
- Gorial, F. I., Mashhadani, S., Sayaly, H. M., Dakhil, B. D., AlMashhadani, M. M., Aljabory, A. M., Abbas, H. M., Ghanim, M., & Rasheed, J. I. (2020). Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). *MedRxiv*, 2020.07.07.20145979. <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>
- Gritti, G., Raimondi, F., Ripamonti, D., Riva, I., Landi, F., Alborghetti, L., Frigeni, M., Damiani, M., Micò, C., Fagioli, S., Cosentini, R., Lorini, F. L., Gandini, L., Novelli, L., Morgan, J., Owens, B., Kanhai, K., Reljanovic, G. T., Rizzi, M., ... Rambaldi, A. (2020). IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory

- failure: an observational cohort study. *MedRxiv*, 2020.04.01.20048561.
<https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561>
- Gryseels, S., Bruyn, L. D., Gyselings, R., Calvignac-Spencer, S., Leendertz, F., y Leirs, H. (2020).
Risk of Human-to-Wildlife Transmission of SARS-CoV-2.
<https://doi.org/10.20944/preprints202005.0141.v1>
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B.,
Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A.,
Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., ... Landry,
D. W. (2020, July 1). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7),
1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Gupta, S., Wang, W., Hayek, S. S., Chan, L., Mathews, K. S., Melamed, M. L., Brenner, S. K.,
Leonberg-Yoo, A., Schenck, E. J., Radbel, J., Reiser, J., Bansal, A., Srivastava, A., Zhou, Y.,
Finkel, D., Green, A., Mallappallil, M., Faugno, A. J., Zhang, J., ... Ugwuowo, U. (2021).
Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill
Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 41–51.
<https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.6252>
- Guo, Y., Cao, Q., Hong, Z., Tan, Y., Chen, S., Jin, H., Tan, K., Wang, D. Y., y Yan, Y. (2020).
The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19)
outbreak- A n update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11.
<https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Hashim, H. A., Maulood, M. F., Rasheed, A. M., Fatak, D. F., Kabah, K. K., y Abdulmir, A. S.
(2020). Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for
treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *MedRxiv*, 2020.10.26.20219345.

<https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>

Heredia, V. (2020, June 1). ¿Qué medicamentos aplican los hospitales a pacientes con covid-19?

EL COMERCIO. <https://www.elcomercio.com/tendencias/salud/medicamentos-hospitales-pacientes-covid19-ecuador.html>

Hermine, O., Mariette, X., Tharaux, P.-L., Resche-Rigon, M., Porcher, R., Ravaud, P., Group, C.-

19 C., Bureau, S., Dougados, M., Tibi, A., Azoulay, E., Cadranel, J., Emmerich, J., Fartoukh, M., Guidet, B., Humbert, M., Lacombe, K., Mahevas, M., Pene, F., ... Renet, S.

(2021). Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 32–40. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.6820>

Herrera, V., Dordal, M. T., y Leonart, R. (2020). Reacciones adversas a fármacos utilizados en el

tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2. *Medicina Clinica*. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.019>

Hodgens, A., y Gupta, V. (2021). Severe Acute Respiratory Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls

Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644403>

Hoffmann, M., Arora, P., Groß, R., Seidel, A., Hörnich, B. F., Hahn, A. S., Krüger, N., Graichen,

L., Hofmann-Winkler, H., Kempf, A., Winkler, M. S., Schulz, S., Jäck, H. M., Jahrsdörfer,

B., Schrezenmeier, H., Müller, M., Kleger, A., Münch, J., y Pöhlmann, S. (2021). SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*, 184(9), 2384-

2393.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.036>

Horby, P., Fletcher, L., Howard, K. T., Stevens, M., Knight, F., Latham-Mollart, J., Linsell, J.,

Staplin, N., Bagley, G., & Kenned, A. (2020). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>, 383(21), 2030–2040.

<https://doi.org/10.1056/NEJMORA2022926>

Horby, P. W., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Emberson, J., Palfreeman, A., Raw, J., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Carley, S., Chadwick, D., Davies, M., Wise, M. P., Baillie, J. K., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2020). Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 396(10259), 1345–1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)

Huarcaya, E. (2005). Infecciones bacterianas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. <https://elibro.net/es/lc/utnorte/titulos/25376>

Huayanay, L. (2020). Transmisión aérea en espacios cerrados del SARS-Cov-2. *Anales de La Facultad de Medicina*, 81(3), 342–347. <https://doi.org/10.15381/ANALES.V81I3.18742>

Iglesias, M., Benavent, E., Murillo, Ó., y Luis Ferreiro, J. (2020). Pharmacological treatments for COVID-19 patients: interactions and indications. *Revista Espanola de Cardiologia Suplementos*, 20(SE), 33–39. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(20\)30033-9](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(20)30033-9)

Ip, A., Ahn, J., Zhou, Y., Goy, A. H., Hansen, E., Pecora, A. L., Sinclair, B. A., Bednarz, U., Marafelias, M., Sawczuk, I. S., Underwood, J. P., Walker, D. M., Prasad, R., Sweeney, R. L., Ponce, M. G., La Capra, S., Cunningham, F. J., Calise, A. G., Pulver, B. L., ... Goldberg, S. L. (2021). Hydroxychloroquine in the treatment of outpatients with mildly symptomatic COVID-19: a multi-center observational study. *BMC Infectious Diseases* 2021 21:1, 21(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12879-021-05773-W>

Jáuregui, E. (2021). Antimalarials (chloroquine and hydroxychloroquine) in the COVID-19 pandemic. In *Revista Colombiana de Reumatología* (Vol. 28, Issue 2, pp. 156–158). Asociacion Colombiana de Reumatologia. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.004>

- Johnston, C., Brown, E. R., Stewart, J., Karita, H. C. S., Kissinger, P. J., Dwyer, J., Hosek, S., Oyedele, T., Paasche-Orlow, M. K., Paolino, K., Heller, K. B., Leingang, H., Haugen, H. S., Dong, T. Q., Bershteyn, A., Sridhar, A. R., Poole, J., Noseworthy, P. A., Ackerman, M. J., ... Baeten, J. M. (2021). Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*, 33, 100773. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2021.100773>
- Joshi, S., Parkar, J., Ansari, A., Vora, A., Talwar, D., Tiwaskar, M., Patil, S., y Barkate, H. (2021). Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. In *International Journal of Infectious Diseases* (Vol. 102, pp. 501–508). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>
- Kalligeros, M., Tashima, K. T., Mylona, E. K., Rybak, N., Flanigan, T. P., Farmakiotis, D., Beckwith, C. G., Sanchez, M., Neill, M., Johnson, J. E., Garland, J. M., Aung, S., Byrd, K. M., O'Brien, T., Pandita, A., Aridi, J., Gil, R. M., Larkin, J., Shehadeh, F., & Mylonakis, E. (2020). Remdesivir Use Compared With Supportive Care in Hospitalized Patients With Severe COVID-19: A Single-Center Experience. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(10). <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAA319>
- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., y Steinmann, E. (2020, March 1). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*, 104(3), 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
- Kaur, H., Shekhar, N., Sharma, S., Sarma, P., Prakash, A., y Medhi, B. (2021). Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes. *Pharmacological Reports : PR*, 73(3), 736–749. <https://doi.org/10.1007/S43440-020-00195-Y>

- Khan, S., Siddique, R., Shereen, M. A., Ali, A., Liu, J., Bai, Q., Bashir, N., y Xue, M. (2020). Emergence of a Novel Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Biology and Therapeutic Options. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(5). <https://doi.org/10.1128/JCM.00187-20>
- Khan, S., Tombuloglu, H., Hassanein, S. E., Rehman, S., Bozkurt, A., Cevik, E., Abdel-Ghany, S., Nabi, G., Ali, A., y Sabit, H. (2020). Coronavirus diseases 2019: Current biological situation and potential therapeutic perspective. *European Journal of Pharmacology*, 886, 173447. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173447>
- Killerby, M. E., Biggs, H. M., Haynes, A., Dahl, R. M., Mustaquim, D., Gerber, S. I., y Watson, J. T. (2018). Human coronavirus circulation in the United States 2014–2017. *Journal of Clinical Virology*, 101, 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.01.019>
- Khodadadi, E., Maroufi, P., Khodadadi, E., Esposito, I., Ganbarov, K., Esposito, S., Yousefi, M., Zeinalzadeh, E., y Kafil, H. S. (2020). Study of combining virtual screening and antiviral treatments of the Sars-CoV-2 (Covid-19). *Microbial Pathogenesis*, 146, 104241. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104241>
- Koyama, T., Platt, D., y Parida, L. (2020). Variant analysis of SARS-cov-2 genomes. *Bulletin of the World Health Organization*, 98(7), 495–504. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.253591>
- Kreuder, C., Hitchens, P. L., Smiley, T., Goldstein, T., Thomas, K., Clements, A., Joly, D., Wolfe, N., Daszak, P., Karesh, W., y Mazet, J. (2015). Spillover and pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity. *Scientific Reports*, 5(1), 14830. <https://doi.org/10.1038/srep14830>
- Lai, C., y Lam, W. (2021). Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538, 226–230.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.069>

Lamontagne, F., Agoritsas, T., MacDonald, H., Leo, Y. S., Diaz, J., Agarwal, A., Appiah, J. A., Arabi, Y., Blumberg, L., Calfee, C. S., Cao, B., Cecconi, M., Cooke, G., Dunning, J., Geduld, H., Gee, P., Manai, H., Hui, D. S., Kanda, S., ... Natalia, P. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *The BMJ*, 370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>

Lasheras, I., y Santabárbara, J. (2020). Use of antimalarial drugs in the treatment of COVID-19: A window of opportunity? *Medicina Clinica*, 155(1), 23–25. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.004>

Li, L., Zhang, W., Hu, Y., Tong, X., Zheng, S., Yang, J., Kong, Y., Ren, L., Wei, Q., Mei, H., Hu, C., Tao, C., Yang, R., Wang, J., Yu, Y., Guo, Y., Wu, X., Xu, Z., Zeng, L., ... Liu, Z. (2020). Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(5), 460–470. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.10044>

Libster, R., Marc, G. P., Wappner, D., Coviello, S., Bianchi, A., Braem, V., Esteban, I., Caballero, M. T., Wood, C., Berrueta, M., Rondan, A., Lescano, G., Cruz, P., Ritou, Y., Viña, V. F., Paggi, D. Á., Esperante, S., Ferreti, A., Ofman, G., ... Polack, F. P. (2021). Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>, 384(7), 610–618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>

Lim, Y., Ng, Y., Tam, J., y Liu, D. (2016). Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions. *Diseases*, 4(4), 26. <https://doi.org/10.3390/diseases4030026>

Liu, D. X., Liang, J. Q., y Fung, T. S. (2021). Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). In *Encyclopedia of Virology* (pp. 428–440). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809633-8.21501-x>

Llanos, S., y González, D. (2019). Knowledge about viral and bacterial pathogens present in wild mammals in Chile: A systematic review. *Revista Chilena de Infectología*, 36(1), 43–67.

<https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000100043>

Lokman, S. M., Rasheduzzaman, Md., Salauddin, A., Barua, R., Tanzina, A. Y., Rumi, M. H., Hossain, Md. I., Siddiki, A. M. A. M. Z., Mannan, A., y Hasan, Md. M. (2020). Exploring the genomic and proteomic variations of SARS-CoV-2 spike glycoprotein: A computational biology approach. *Infection, Genetics and Evolution*, 84, 104389.

<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104389>

López, E., López, P., Hurtado, I. C., Dávalos, D. M., Ramirez, O., Martínez, E., Díazgranados, J. A., Oñate, J. M., Chavarriaga, H., Herrera, S., Parra, B., Libreros, G., Jaramillo, R., Avendaño, A. C., Toro, D. F., Torres, M., Lesmes, M. C., Rios, C. A., y Caicedo, I. (2021). Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(14), 1426–1435.

<https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.3071>

Luo, P., Liu, Y., Qiu, L., Liu, X., Liu, D., y Li, J. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 814–818.

<https://doi.org/10.1002/jmv.25801>

Mahévas, M., Tran, V.-T., Roumier, M., Chabrol, A., Paule, R., Guillaud, C., Fois, E., Lepeule, R., Szwebel, T.-A., Lescure, F.-X., Schlemmer, F., Matignon, M., Khellaf, M., Crickx, E., Terrier, B., Morbieu, C., Legendre, P., Dang, J., Schoindre, Y., ... Costedoat-Chalumeau, N. (2020). Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia

- who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *The BMJ*, 369. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1844>
- Mandl, J. N., Ahmed, R., Barreiro, L. B., Daszak, P., Epstein, J. H., Virgin, H. W., y Feinberg, M. B. (2015). Reservoir Host Immune Responses to Emerging Zoonotic Viruses. *Cell*, 160(1), 20-35. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.003>
- Manterola, C., Quiroz, G., Salazar, P., y García, N. (2019). Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 30(1), 36-49. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.11.005>
- Meini, S., Pagotto, A., Longo, B., Vendramin, I., Pecori, D., y Tascini, C. (2020). Role of Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of Covid-19: A Review of Current Evidence, Guideline Recommendations, and Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2050. <https://doi.org/10.3390/jcm9072050>
- Memish, Z. A., Perlman, S., Van Kerkhove, M. D., y Zumla, A. (2020). Middle East respiratory syndrome. In *The Lancet* (Vol. 395, Issue 10229, pp. 1063–1077). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33221-0)
- Mercado, J., Taborda, J., Ochoa, E., Carreto, L., Maldonado, B., García, E., Monsiváis, A., & Garrido, C. (2020). Tratamiento para COVID-19. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33(s1), s42–s51. <https://doi.org/10.35366/96670>
- Mikolajewicz, N., y Komarova, S. (2019). Meta-Analytic Methodology for Basic Research: A Practical Guide. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00203>
- Mikulska, M., Nicolini, L. A., Signori, A., Biagio, A. Di, Sepulcri, C., Russo, C., Dettori, S., Berruti, M., Sormani, M. P., Giacobbe, D. R., Vena, A., Maria, A. De, Dentone, C., Taramasso, L., Mirabella, M., Magnasco, L., Mora, S., Delfino, E., Toscanini, F., ... Bassetti,

- M. (2020). Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLOS ONE*, 15(8), e0237831. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0237831>
- Mitjà, O., Corbacho-Monné, M., Ubals, M., Alemany, A., Suñer, C., Tebé, C., Tobias, A., Peñafiel, J., Ballana, E., Pérez, C. A., Admella, P., Riera-Martí, N., Laporte, P., Mitjà, J., Clua, M., Bertran, L., Sarquella, M., Gavilán, S., Ara, J., ... Clotet, B. (2020). A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *NEJM*, 384(5), 417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021801>
- Mojica, R., y Morales, M. M. (2020). Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review. *Semergen*, 46(S1), 65–77. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.010>
- Molina, M. (2018). Aspectos metodológicos del metaanálisis (2). *Rev Pediatr Aten Primaria*. https://archivos.pap.es/Empty/PAP/front/Articulos/Imprimir/_OrCjUxDG4croFblaIuWJH2fF0HqiaKTEU8xQBE28BbI
- Moreno, E., Rico, V., Albiach, L., Agüero, D., Ambrosioni, J., Bodro, M., Cardozo, C., Chumbita, M., Mora, L. D. la, García-Pouton, N., Garcia-Vidal, C., González-Cordón, A., Hernández-Meneses, M., Inciarte, A., Laguno, M., Leal, L., Linares, L., Macaya, I., Meira, F., ... Soriano, A. (2021). Tocilizumab reduces the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(3), 238. <https://doi.org/10.37201/REQ/037.2021>
- Nadal, M., y Cols, M. (2021). Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC Formacion Medica Continuada En Atencion Primaria*, 28(1), 40–56. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.10.005>

Nations United [ONU]. (2020). “This is, above all, a human crisis that calls for solidarity” | United Nations. <https://www.un.org/en/un-coronavirus-communications-team/above-all-human-crisis-calls-solidarity>

Noda, A., Shirai, T., Nakajima, H., Oda, M., Saraya, T., Ishii, H., Takizawa, H., Shimasaki, T., Sano, A., Kurai, D., Tashima, Y., Hada, Y., Goto, T., Masuko, S., Katsumata, A., Nakajima, M., y Ichimura, S. (2020). Case Report Two Cases of COVID-19 Pneumonia Including Use of Favipiravir. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200408_2.pdf

Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2020, November 12). Información básica sobre la COVID-19. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>

Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2021, November). Clasificación de la variante ómicron (B.1.1.529) del SARS-CoV-2 como variante preocupante. [https://www.who.int/es/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/es/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)

Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2019). Orientaciones para el público. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

Organización Panamericana de la Salud [OPS]. (2018). *Zoonosis - Documentos relevantes* . <https://www.paho.org/es/temas/zoonosis/zoonosis-documentos-relevantes>

Organización Panamericana de la Salud [OPS]. (2021, June). *Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*. <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>

- Ortega, M., y González, R. (2021). Familiar Dermatologic Drugs as Therapies for COVID-19. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 112(2), 118–126. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.09.004>
- Osborne, V., Davies, M., Lane, S., Evans, A., Denyer, J., Dhanda, S., Roy, D., y Shakir, S. (2020). Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment. *Drug Safety*, 43(8), 809–821. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00966-9>
- Owa, A., y Owa, O. (2020). Lopinavir/ritonavir use in Covid-19 infection: is it completely non-beneficial? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(5), 674–675. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.014>
- Padhy, B. M., Mohanty, R. R., Das, S., y Meher, B. R. (2020). Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmacy y Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques*, 23, 462–469. <https://doi.org/10.18433/jpps31457>
- Palacios, M., Santos, E., Velázquez, M. A., y León, M. (2021). COVID-19, a worldwide public health emergency. *Revista Clinica Espanola*, 221(1), 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
- Pallarés, V., Górriz, C., Llisterri, J. L., y Górriz, J. L. (2020). The COVID-19 pandemic: An opportunity to change the way we care for our patients. *Semergen*, 46, 3–5. <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2020.05.002>
- Pan American Health Organization [PAHO]. (2021, June). *PAHO - Americas Region COVID-19 Dashboard*. <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/efb745c3d88647779beccb91c0e715f9>

- Pardo, J., Shukla, A. M., Chamarthi, G., y Gupte, A. (2020). The journey of remdesivir: From Ebola to COVID-19. *Drugs in Context*, 9. <https://doi.org/10.7573/DIC.2020-4-14>
- Pareja, A., y Luque, J. (2020). Seguridad y eficacia de ivermectina en tiempos de COVID-19. *Horizonte Médico (Lima)*, 21(1), e1331. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n1.10>
- Paucar, E. (2020, septiembre 15). 1 200 médicos posgradistas paralizan servicios; la ministra Romo los convocó a una reunión. *El Comercio*. <http://www.elcomercio.com/actualidad/paralizacion-servicios-medicos-posgradistas-pagos.html>
- Pearson, R. (2019, August). *Abordaje de las infecciones parasitarias - Enfermedades infecciosas - Manual MSD versión para profesionales*. <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/abordaje-de-las-infecciones-parasitarias/abordaje-de-las-infecciones-parasitarias?query=parásitos>
- Peña, I., Vidal, F., Del Toro, A., Hernández, A., y Zapata, M. (2017). Zoonosis parasitarias causadas por perros y gatos, aspecto a considerar en Salud Pública. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 18, 1–11. <https://www.redalyc.org/pdf/636/63653470002.pdf>
- Pérez, R. F., López, P. D., Saavedra, M. S. Z., García, M. D. H., y Pozo, B. M. (2021). Tocilizumab como posible causa de colitis isquémica. *Gastroenterología Y Hepatología*, 44(5), 373. <https://doi.org/10.1016/J.GASTROHEP.2020.07.016>
- Pértega, S., y Pita, S. (2006). Revisiones sistemáticas y Metaanálisis (II). *Fisterra*. <https://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanalisis/rsymetaanalisis2.asp>
- Pimentel, J., y Andersson, N. (2020). Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. *Biomédica*, 40(Suppl 2), 80.

<https://doi.org/10.7705/BIOMEDICA.5478>

- Platero, T., Llocclla, S., y Guevara, N. (2020). Terapia de plasma convaleciente para pacientes con COVID-19: revisión de la literatura. *Revista de La Facultad de Medicina Humana*, 20(4), 700–705. <https://doi.org/10.25176/RFMH.V20I4.324>
- Popp, M., Stegemann, M., Metzendorf, M. I., Kranke, P., Meybohm, P., Skoetz, N., & Weibel, S. (2021). Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(4), CD015017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017>
- Ramadan, N., y Shaib, H. (2019). Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV): A review. In *GERMS* (Vol. 9, Issue 1, pp. 35–42). European Academy of HIV/AIDS and Infectious Diseases. <https://doi.org/10.18683/germs.2019.1155>
- Ranganathan, S., y Iyer, R. N. (2020). Convalescent plasma-Is it useful for treating SARS Co-V2 infection? In *Indian Journal of Medical Microbiology* (Vol. 38, Issues 3–4, pp. 252–260). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_358
- Ravikirti, Roy, R., Pattadar, C., Raj, R., Agarwal, N., Biswas, B., Majhi, P. K., Rai, D. K., Shyama, Kumar, A., y Sarfaraz, A. (2021). Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial. *MedRxiv*, 2021.01.05.21249310. <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310>
- Reina, J., López-Causapé, C., Rojo-Molinero, E., y Rubio, R. (2014). Características de las infecciones respiratorias agudas causadas por los coronavirus OC43, NL63 y 229E. *Revista Clinica Espanola*, 214(9), 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2014.05.020>
- Rodríguez, A., Pérez, C., Gálvez, C., Miñarro, A., Macho, O., López, G. F., Robles, M. T., Dapena, M. D., Martínez, S., Rodríguez, E., Collado, I., Alberti Casas, A., Avalos Garcia, J. L., Borrego Ruiz, M., Añaños Carrasco, G., Campo Pisa, P. L., Capielo Fornerino, A. M.,

- Chamero Pastilla, A., Fenollosa Artés, A., ... Vidal Meler, N. (2021). Matched cohort study on the efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19. *One Health*, 12, 100214. <https://doi.org/10.1016/J.ONEHLT.2021.100214>
- Rodríguez, V. (2009). El papel de la fauna silvestre en las enfermedades emergentes. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*. 3(2): 244-252, 2009. 10. <https://elibro.net/es/lc/utnorte/titulos/26847>
- Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S., Skiest, D., Aziz, M. S., Cooper, N., Douglas, I. S., Savic, S., Youngstein, T., Sorbo, L. Del, Gracian, A. C., Zerda, D. J. D. La, Ustianowski, A., Bao, M., Dimonaco, S., Graham, E., ... Malhotra, A. (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>, 384(16), 1503–1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
- Ruiz, A., y Jiménez, M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 61(2), 63–79. <https://doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>
- Russell, C. D., Millar, J. E., y Baillie, J. K. (2020). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. In *The Lancet* (Vol. 395, Issue 10223, pp. 473–475). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Ryan, E., Hill, D., Solomon, T., Endy, T., y Aronson, N. (2019). *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Saez, J., Such, A., Sánchez, C., Esteban, C., & Escobar, I. (2010). Meta-análisis sobre la eficacia de la estrategia de monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados en pacientes VIH+. *Farm Hosp*, 34(5), 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.01.014>

- Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W. G., Kramer, B., Neidhart, J. D., Criner, G. J., Kaplan-Lewis, E., Baden, R., Pandit, L., Cameron, M. L., Garcia-Diaz, J., Chávez, V., Mekebe-Reuters, M., Menezes, F. L. de, Shah, R., González-Lara, M. F., Assman, B., Freedman, J., & Mohan, S. V. (2020). Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>, 384(1), 20–30.
- <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
- Saldívar, F., Prieto, F. D., y Medina, J. L. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: Un enfoque computacional. *Educación Química*, 28(1), 51-58.
- <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>
- Salvarani, C., Dolci, G., Massari, M., Merlo, D. F., Cavuto, S., Savoldi, L., Bruzzi, P., Boni, F., Braglia, L., Turrà, C., Ballerini, P. F., Sciascia, R., Zammarchi, L., Para, O., Scotton, P. G., Inojosa, W. O., Ravagnani, V., Salerno, N. D., Sainaghi, P. P., ... Group, R.-T.-C.-19 S. (2021). Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 24–31. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.6615>
- Samaee, H., Mohsenzadegan, M., Ala, S., Maroufi, S. S., y Moradimajd, P. (2020). Tocilizumab for treatment patients with COVID-19: Recommended medication for novel disease. *International Immunopharmacology*, 89, 107018.
- <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2020.107018>
- Sánchez, J. (2010). Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula abierta*, 38(2), 53-64. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3316651>

- Sánchez, J., y López, J. (2008). El enfoque meta-analítico de generalización de la fiabilidad. *Acción psicológica*, 5(2), 37-64.
- Sancho, M., Muñiz, J., & Cardinal-Fernández, P. (2021). Tocilizumab en el paciente con COVID-19. *Medicina Clinica*, 156(8), 402. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2020.12.003>
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., y Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 18, pp. 1824–1836). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
- Secretaría de Gestión de Riesgos. (2020). *Informe de Situación COVID-19 Ecuador*. <https://www.gestionderiesgos.gob.ec/wp-content/uploads/2020/04/Informe-de-Situación-No042-Casos-Coronavirus-Ecuador-29042020.pdf>
- Secretaría General de Comunicación de la Presidencia de la República del Ecuador. (2020, February). *Se registra el primer caso de coronavirus en Ecuador – Secretaría General de Comunicación de la Presidencia*. <https://www.comunicacion.gob.ec/se-registra-el-primer-caso-de-coronavirus-en-ecuador/>
- Shang, L., Zhao, J., Hu, Y., Du, R., y Cao, B. (2020). On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. In *The Lancet* (Vol. 395, Issue 10225, pp. 683–684). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
- Sheikhzadeh, E., Eissa, S., Ismail, A., y Zourob, M. (2020). Diagnostic techniques for COVID-19 and new developments. *Talanta*, 220, 121392. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121392>
- Sheppard, M., Laskou, F., Stapleton, P. P., Hadavi, S., y Dasgupta, B. (2017). Tocilizumab (Actemra). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(9), 1972.

<https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1316909>

Shukla, A. M., Y Shukla, A. W. (2019). Expanding horizons for clinical applications of chloroquine, hydroxychloroquine, and related structural analogues. *Drugs in Context*, 8.

<https://doi.org/10.7573/DIC.2019-9-1>

Siemieniuk, R. A. C., Bartoszko, J. J., Ge, L., Zeraatkar, D., Izcovich, A., Pardo-Hernandez, H., Rochweg, B., Lamontagne, F., Han, M. A., Kum, E., Liu, Q., Agarwal, A., Agoritsas, T., Alexander, P., Chu, D. K., Couban, R., Darzi, A., Devji, T., Fang, B., ... Brignardello-Petersen, R. (2020). Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-Analysis. *The BMJ*, 370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>

Simonovich, V. A., Pratz, L. D. B., Scibona, P., Beruto, M. V., Vallone, M. G., Vázquez, C., Savoy, N., Giunta, D. H., Pérez, L. G., Sánchez, M. del L., Gamarnik, A. V., Ojeda, D. S., Santoro, D. M., Camino, P. J., Antelo, S., Rainero, K., Vidiella, G. P., Miyazaki, E. A., Cornistein, W., ... Belloso, W. H. (2020). A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>, 384(7), 619–629. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>

Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., López, J. R. A., Cattelan, A. M., Viladomiu, A. S., Ogbuagu, O., Malhotra, P., Mullane, K. M., Castagna, A., Chai, L. Y. A., Roestenberg, M., Tsang, O. T. Y., Bernasconi, E., Turnier, P. Le, Chang, S.-C., SenGupta, D., Hyland, R. H., Osinusi, A. O., ... Investigators, for the G.-U.-540-5774. (2020). Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(11), 1048–1057. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.16349>

Statista. (2021). Coronavirus: países con más ensayos clínicos realizados a marzo de 2021 |

- Statista. Statistics. <https://es.statista.com/estadisticas/1131633/covid-19-numero-de-ensayos-clinicos-en-el-mundo-por-pais/>
- Stone, J. H., Frigault, M. J., Serling-Boyd, N. J., Fernandes, A. D., Harvey, L., Foulkes, A. S., Horick, N. K., Healy, B. C., Shah, R., Bensaci, A. M., Woolley, A. E., Nikiforow, S., Lin, N., Sagar, M., Schragger, H., Huckins, D. S., Axelrod, M., Pincus, M. D., Fleisher, J., ... Mansour, M. K. (2020). Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>, 383(24), 2333–2344.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
- Taboada, M., Rama, P., Pita-Romero, R., Moreno, E., Leal, S., Varela, M., Cid, M., Caruezo, V., Torre, S. A. de la, Corujeira, M., Sarmiento, A., Domínguez, B., Diaz, P., Cánovas, L., Sánchez, M. L., Vilas, E., Rodríguez, A., Freire, L., Domínguez, S., ... Atanassoff, P. G. (2021). Pacientes críticos COVID-19 atendidos por anestesiólogos en el Noroeste de España: estudio multicéntrico, prospectivo, observacional. *Revista Espanola De Anestesiologia Y Reanimacion*, 68(1), 10. <https://doi.org/10.1016/J.RENDAR.2020.08.004>
- Tchesnokov, E. P., Feng, J. Y., Porter, D. P., y Götte, M. (2019). Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. *Viruses*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/V11040326>
- Tenny, S., y Hoffman, M. R. (2021). Odds Ratio. *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Informatics*, 1388–1388. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431098/>
- The Human Protein Atlas. (2021). *Expresión tisular de ACE2 - Resumen - Atlas de proteínas humanas*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>
- Toro, G., Sierra, U., y Gómez, L. (2015). Teoría Prión-Enfermedades Priónicas Prion Theory- Prion Diseases. In *Acta Neurol Colomb* (Vol. 31, Issue 1).

- Trilla, A. (2020). One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. *Medicina Clinica*, 154(5), 175–177. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.002>
- Troncoso, I. (2017). *Enfermedades zoonóticas en la clínica de animales de compañía - Ignacio Troncoso Toro - Google Libros* (1st ed.).
https://books.google.es/books?hl=esylr=yid=ZsIkEAAQBAJyoi=fndypg=PA17ydyq=Micosis+y+zoonosis+yots=QLKGSJrtWfysig=-ye_wTZud5_ITaBGyoRuj0uQvgY#v=onepageyqyf=false
- Viveiros, S., y Santos, W. (2020). Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Pan American Journal of Public Health*. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>
- Walker, J. W., Han, B. A., Ott, I. M., y Drake, J. M. (2018). Transmissibility of emerging viral zoonoses. *PLoS ONE*, 13(11), e0206926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206926>
- Wall, E. C., Wu, M., Harvey, R., Kelly, G., Warchal, S., Sawyer, C., Daniels, R., Hobson, P., Hatipoglu, E., Ngai, Y., Hussain, S., Nicod, J., Goldstone, R., Ambrose, K., Hindmarsh, S., Beale, R., Riddell, A., Gamblin, S., Howell, M., ... Bauer, D. L. (2021). Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *The Lancet*, 397(10292), 2331–2333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01290-3)
- Wang, L., y Cramer, G. (2014). Emerging zoonotic viral diseases. 2, 569-581. <https://doi.org/10.20506/rst.33.2.2311>
- Wang, L., y Eaton, B. (2007). Bats, Civets and the Emergence of SARS. En James. Childs, John. Mackenzie, y Jürgen. Richt (Eds.), *Wildlife and Emerging Zoonotic Diseases: The Biology, Circumstances and Consequences of Cross-Species Transmission* (pp. 325-344). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-70962-6_13
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., y Xiao, G.

- (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. In *Cell Research* (Vol. 30, Issue 3, pp. 269–271). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., ... Wang, C. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 395(10236), 1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- Warnes, S. L., Little, Z. R., y Keevil, C. W. (2015). Human coronavirus 229E remains infectious on common touch surface materials. *MBio*, 6(6). <https://doi.org/10.1128/mBio.01697-15>
- Widysanto, A., Kurniawan, A., Lugito, N. P. H., Yuniarti, M., Gunawan, C., Angela, Wiryanto, J., Levinna, & Pradhana, T. M. (2021). Experience of using tocilizumab for treatment in Indonesian patients with severe COVID-19. *Cytokine*, 138, 155393. <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2020.155393>
- World Health Organization. (2020a, March). *Coronavirus (COVID-19) events as they happen*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
- World Health Organization. (2020b, July 29). *Zoonosis*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>
- World Health Organization [WHO]. (2019). *Zoonosis y medio ambiente*. WHO. <https://www.who.int/home/cms-decommissioning>
- World Health Organization [WHO]. (2020a, March 1). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on->

covid-19---11-march-2020

World Health Organization [WHO]. (2020b, July 31). Coronavirus (COVID-19) events as they happen. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>

World Health Organization [WHO]. (2021, March 31). La OMS desaconseja usar ivermectina para tratar la COVID-19 si no es en ensayos clínicos. <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>

World Health Organization [WHO]. (2021, June). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>

World Health Organization. (2020, July 29). Zoonosis. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>

Wu, C.-L., Chang, C.-C., Kor, C.-T., Yang, T.-H., Chiu, P.-F., Tarng, D.-C., y Hsu, C.-C. (2018). Hydroxychloroquine Use and Risk of CKD in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 13(5), 702. <https://doi.org/10.2215/CJN.11781017>

Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., Zhou, Y., Zheng, X., Yang, Y., Li, X., Zhang, X., Pan, A., y Wei, H. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(20), 10970–10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>

Yuan, M., Wu, N. C., Zhu, X., Lee, C. C. D., So, R. T. Y., Lv, H., Mok, C. K. P., y Wilson, I. A. (2020). A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science*, 368(6491), 630–633. <https://doi.org/10.1126/science.abb7269>

Yüce, M., Filiztekin, E., y Özkaya, K. G. (2021). COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, 172, 112752.

<https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>

Zhao, J., Hu, Y., Du, R. H., Chen, Z. S., Jin, Y., Zhou, M., Zhang, J., Qu, J. M., y Cao, B. (2020). [Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia]. 43(3), 183–184. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008>

Zhao, S., Musa, S. S., Lin, Q., Ran, J., Yang, G., Wang, W., Lou, Y., Yang, L., Gao, D., He, D., y Wang, M. H. (2020). Estimating the Unreported Number of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Cases in China in the First Half of January 2020: A Data-Driven Modelling Analysis of the Early Outbreak. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 388. <https://doi.org/10.3390/jcm9020388>

ANEXOS

Anexo 1

Tratamientos seleccionados

	ARTÍCULO	AUTORES	TRATAMIENTOS
1	Successful treatment of two Japanese ESRD cases with severe COVID-19 pneumonia	(Abe et al., 2020)	Tocilizumab
2	Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19	(Grein et al., 2020)	Remdesivir
3	Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab	(Xu et al., 2020)	Tocilizumab
4	Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial	(Wang et al., 2020)	Remdesivir
5	Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19A Randomized Clinical Trial	(Li et al., 2020)	Plasma Convaleciente
6	Treatment With Tocilizumab for Patients With COVID-19 Infections: A Case-Series Study	(Mo et al., 2021)	Tocilizumab
7	Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report	(Beigel et al., 2020)	Remdesivir
8	Remdesivir Use Compared With Supportive Care in Hospitalized Patients With Severe COVID-19: A Single-Center Experience	(Kalligeros et al., 2020)	Remdesivir
9	Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study	(Abolghasemi et al., 2020)	Plasma Convaleciente
10	Hydroxychloroquine in the treatment of outpatients with mildly symptomatic COVID-19: a multi-center observational study	(Ip et al., 2021)	Hidroxicloroquina
11	Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19	(Gupta et al., 2021)	Tocilizumab
12	Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19	(Geleris et al., 2020)	Hidroxicloroquina
13	Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19	(Goldman et al., 2020)	Remdesivir
14	Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data	(Mahévas et al., 2020)	Hidroxicloroquina
15	Matched cohort study on the efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19	(Rodríguez et al., 2021)	Tocilizumab
16	Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia	(Mikulska et al., 2020)	Tocilizumab
17	Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial	(Spinner et al., 2020)	Remdesivir
18	Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial	(Gautret et al., 2020)	Hidroxicloroquina
19	A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19	(Mitjà et al., 2020)	Hidroxicloroquina

20	Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy	(Toniati et al., 2020)	Tocilizumab
21	Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results	(Balbuena et al., 2020)	Hidroxicloroquina
22	Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19	(Horby et al., 2020)	Hidroxicloroquina
23	Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19	(Cavalcanti et al., 2020)	Hidroxicloroquina
24	Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia A Randomized Clinical Trial	(Hermine et al., 2021)	Tocilizumab
25	Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia	(Salvarani et al., 2021)	Tocilizumab
26	Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia	(Rosas et al., 2021)	Tocilizumab
27	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A randomized clinical Trial	(Abella et al., 2021)	Hidroxicloroquina
28	Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial)	(Gorial et al., 2020)	Ivermectina
29	Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19	(Stone et al., 2020)	Tocilizumab
30	Factors Associated with Good Patient Outcomes Following Convalescent Plasma in COVID-19: A Prospective Phase II Clinical Trial	(Ibrahim et al., 2020)	Plasma Convaleciente
31	Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial)	(Agarwal et al., 2020)	Plasma Convaleciente
32	A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia	(Simonovich et al., 2020)	Plasma Convaleciente
33	Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults	(Libster et al., 2021)	Plasma Convaleciente
34	Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19 A Randomized Clinical Trial	(López et al., 2021)	Ivermectina
35	The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial	(Chaccour et al., 2021)	Ivermectina
36	Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial	(Ravikirti et al., 2021)	Ivermectina
37	Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia	(Salama et al., 2020)	Tocilizumab
38	A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness	(Ahmed et al., 2021)	Ivermectina
39	Experience of using tocilizumab for treatment in Indonesian patients with severe COVID-19	(Widysanto et al., 2021)	Tocilizumab
40	Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial	(Johnston et al., 2021)	Hidroxicloroquina

Anexo 2
ANOVA variables significativas

VARIABLE	Valor	p	gl	Significancia
Alta hospitalaria	223,48	0,0001	4	significativo
Hospitalización	213,71	0,0001	1	significativo
Ingreso uci	1,12	0,2896	1	no significativo
Mejora clínica	1,22	0,2689	1	no significativo
Mortalidad	299,52	0,0001	5	significativo
Resolución síntomas	0,12	0,7308	1	no significativo
Soporte de oxígeno	1,85	0,1737	1	no significativo
Ventilación no invasiva	52,95	0,0001	2	significativo
Ventilación invasiva	193	0,0001	4	significativo

Anexo 3
Análisis del efecto o razón de probabilidades (OR)

Variable	Tratamiento	OR
Mortalidad	TCZ 4	0,59
	TCZ 5	0,20
	TCZ 6	1,63
	TCZ 8	0,80
	TCZ 9	2,10
	TCZ 10	1,02
	TCZ 11	1,54
	TCZ 12	1,24
	TCZ 13	0,67
	HCQ 1	0,40
	HCQ 2	1,57
	HCQ 3	1,22
	HCQ 5	0,68
	HCQ 6	1,21
	HCQ 7	1,11
	HCQ 8	1,28
	RDV 2	1,15
	RDV 3	0,71
	RDV 4	0,48
	RDV 6	0,65
PC 1	0,59	
PC 2	0,54	
PC 4	1,10	

	PC 5	0,95
	PC 6	0,49
	IVM 1	0,84
	IVM 2	0,33
	IVM 4	0,11
Alta hospitalaria	TCZ 4	1,21
	TCZ 8	1,74
	TCZ 9	0,78
	TCZ 11	1,31
	HCQ 2	0,41
	HCQ 3	1,00
	HCQ 6	1,05
	HCQ 7	0,87
	RDV 2	1,00
	RDV 6	1,38
	PC 1	1,85
	PC 2	4,23
	PC 5	0,74
Ventilación mecánica Invasiva	TCZ 8	0,37
	TCZ 9	1,29
	TCZ 10	2,04
	TCZ 11	0,67
	TCZ 12	0,59
	HCQ 2	4,05
	HCQ 6	1,09
	HCQ 7	1,16
	HCQ 8	1,10
	RDV 2	0,33
	RDV 3	0,51
	RDV 6	0,13
	PC 1	1,34
	PC 2	0,29
	PC 4	0,99
	PC 5	1,23
	PC 6	0,49
Ventilación mecánica no invasiva	RDV 2	0,51
	RDV 3	0,64
	RDV 6	0,36
	PC 1	0,82
	PC 4	0,80
	PC 6	0,16
Ingreso a UCI	TCZ 8	0,43

TCZ 9	1,29
TCZ 10	0,75

Anexo 4

ADEVA variable mortalidad

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Total	1,58	58			
Tratamiento	0,42	5	0,08	3,90	0,0044
Error	1,15	53	0,02		

Anexo 5

Estudio de heterogeneidad

Variable	Tratamiento	p	I²
Mortalidad	TCZ	0,43	35%
	HCQ	0,42	19%
	RDV	0,39	0%
	PC	0,41	0%
	IVM	0,37	0%
Alta hospitalaria	TCZ	0,39	0%
	HCQ	0,39	88%
	RDV	0,32	0%
	PC	0,37	82%
Ventilación mecánica invasiva	TCZ	0,41	73%
	HCQ	0,39	93%
	RDV	0,37	0%
	PC	0,41	52%
Ventilación mecánica no invasiva	RDV	0,37	0%
	PC	0,37	9%
Ingreso UCI	TCZ	0,37	10%

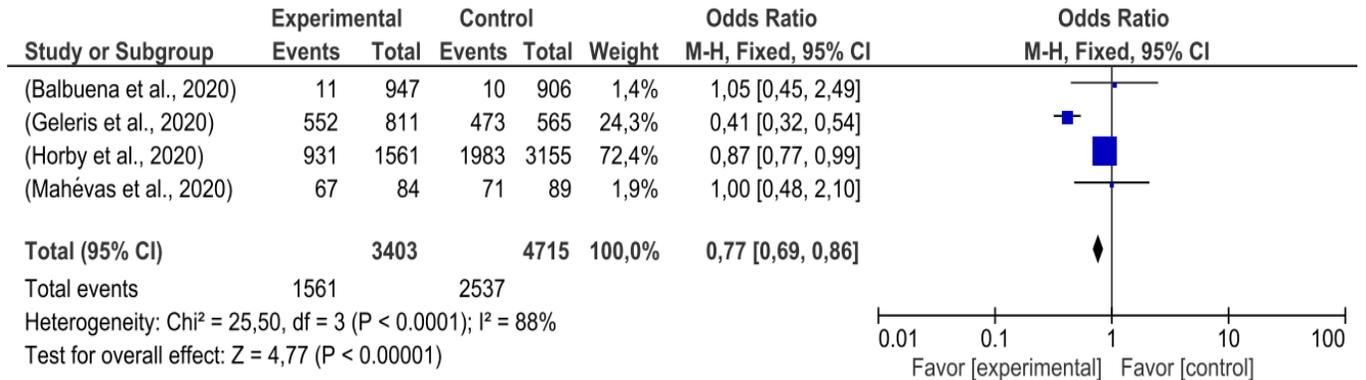
Anexo 6

Distribución Chi cuadrado de variables por tratamiento

Tratamiento	Variable	p-Valor
TCZ	Mortalidad	0,433
	Alta hospitalaria	0,392
	Ventilación mecánica invasiva	0,406
HCQ	Mortalidad	0,423
	Alta hospitalaria	0,392
	Ventilación mecánica invasiva	0,392
RDV	Mortalidad	0,392
	Alta hospitalaria	0,317
	Ventilación mecánica invasiva	0,368
	Ventilación mecánica no invasiva	0,368
PC	Mortalidad	0,406
	Alta hospitalaria	0,368
	Ventilación mecánica invasiva	0,406
	Ventilación mecánica no invasiva	0,368

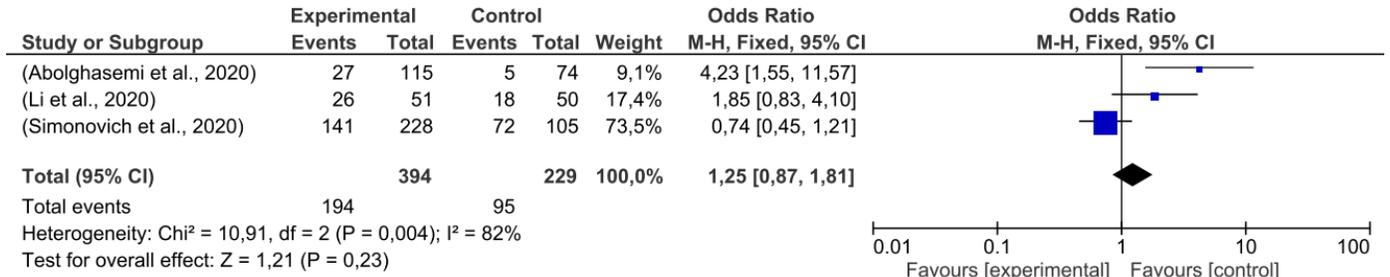
Anexo 7

Alta Hospitalaria HCQ mediante método de efectos fijos



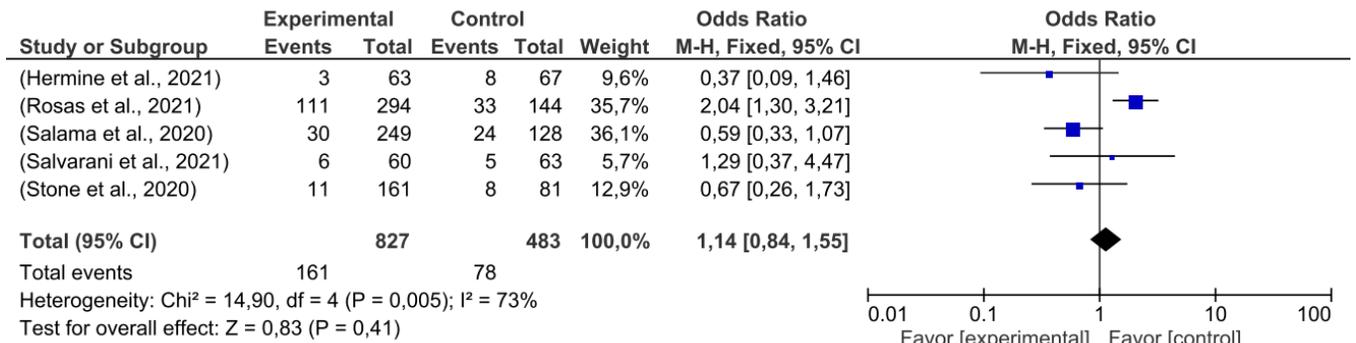
Anexo 8

Alta Hospitalaria PC mediante método de efectos fijos



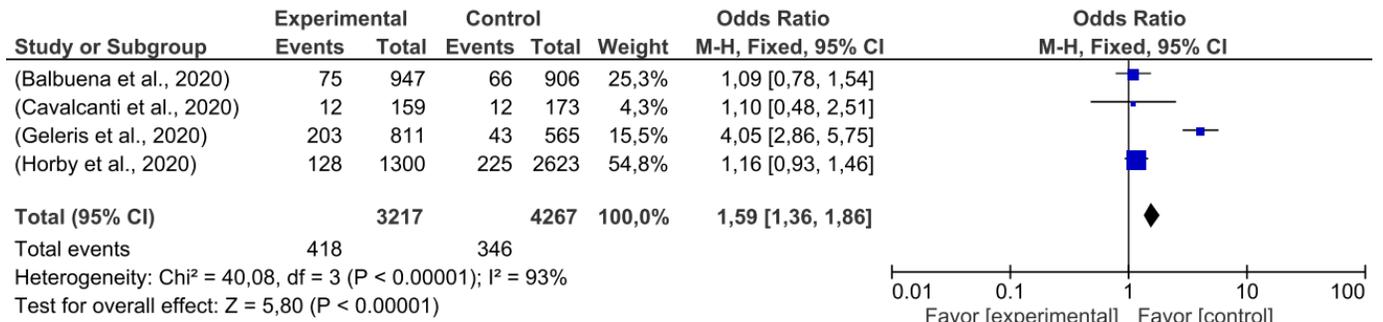
Anexo 9

Ventilación mecánica invasiva TCZ mediante método de efectos fijos



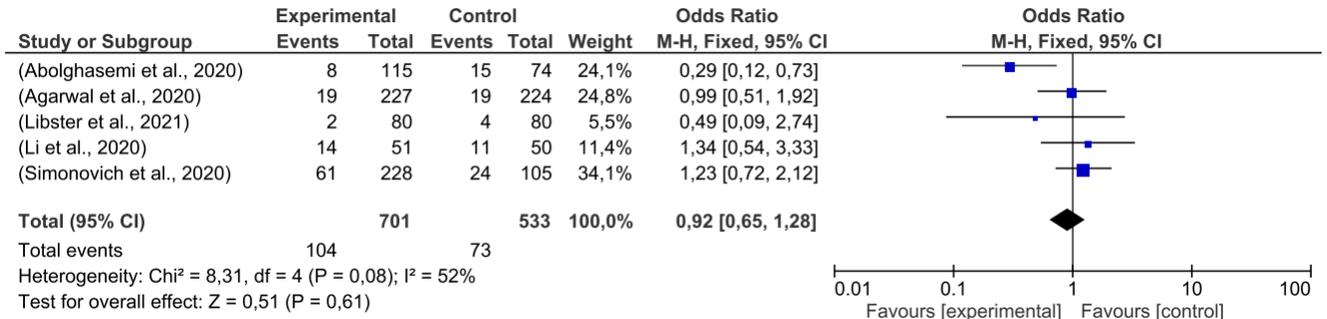
Anexo 10

Ventilación mecánica invasiva HCQ mediante método de efectos fijos



Anexo 11

Ventilación mecánica invasiva PC mediante método de efectos fijos



Anexo 12

Enlace base de datos

<https://utneduec->

my.sharepoint.com/:x:/g/personal/mejacomec_utn_edu_ec/EXgetRqKsWxHvJs1U_UWFCYBiO

[QGoKh7Z4lkumW_qJqMaA](https://my.sharepoint.com/:x:/g/personal/mejacomec_utn_edu_ec/EXgetRqKsWxHvJs1U_UWFCYBiO/QGoKh7Z4lkumW_qJqMaA)

Nota: El enlace corresponde a un documento Excel, en el que se encuentran varias hojas, una de ellas corresponde a la base de datos principal o general con el nombre “**Estudios con resultados**”, la cual contiene a todos los artículos encontrados en la investigación. También existe una hoja con el nombre “**Artículos seleccionados**” la cual contiene la base de datos con los ensayos que cumplieron los criterios de inclusión y de los cuales se realizó las gráficas del metaanálisis y su interpretación.