

<https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493>

COVID-19: prevención, diagnóstico y tratamiento. Recomendaciones de un grupo multidisciplinario

COVID-19: prevention, diagnosis and treatment. Recommendations of a multidisciplinary group.

Federico Javier Ortiz-Ibarra,¹ Jesús Abraham Simón-Campos,² Alejandro Macías-Hernández,³ Juan Carlos Anda-Garay,⁴ Jesús Vázquez-Cortés,⁵ Jorge García-Méndez,⁶ Patricia Volkow-Fernández,⁷ Patricia Cornejo-Juárez,⁸ Mario González-Rivera,⁹ Jorge Antonio Aldrete-Velasco,¹⁰ Mercedes Scarlett Enríquez-Ramos,¹¹ Alfredo Arias-Luna¹¹

Resumen

ANTECEDENTES: La infección por SARS-CoV-2, causante de la COVID-19 ha impactado al mundo entero debido a su extensa y rápida propagación. En los dos últimos años se han confirmado más de 412 millones de casos, con más de 5.8 millones de muertes, hasta el 14 de febrero del 2022.

OBJETIVO: Integrar una serie de recomendaciones basadas en el mejor nivel de evidencia en prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, incluidas sus nuevas variantes.

METODOLOGÍA: Revisión de diferentes guías internacionales y de artículos recientes publicados en revistas con revisión por pares. Emitir recomendaciones con base en el nivel de evidencia y grado de recomendación establecidos por las guías de la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Los autores analizaron los artículos seleccionados y, con base en su experiencia, resumieron lo más relevante para cumplir con los objetivos de estas recomendaciones.

RESULTADOS: Se encontraron 200 artículos de los que solo se seleccionaron 124 que cumplieron los requisitos para identificar el nivel de evidencia y grado de recomendación.

CONCLUSIONES: La prevención mediante vacunación sigue siendo la mejor herramienta para poder establecer mecanismos de protección contra el virus y disminuir sustancialmente las hospitalizaciones y la mortalidad asociadas. Si bien la vacunación homóloga es aún el patrón de referencia aceptado, hay que considerar la eficacia de los esquemas heterólogos para evitar la hospitalización y la mortalidad. Los anticuerpos monoclonales, como sotrovimab, tienen actividad en contra de la variante Ómicron y la molécula AZD7442 que ha demostrado una alta eficacia para prevenir la COVID-19 sintomática en condiciones de pre y posexposición.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; COVID-19; vacunación; México.

Abstract

BACKGROUND: SARS-CoV-2 infection, which causes COVID-19, has impacted the entire world due to its extensive and rapid spread. In the last two years, more than 412 million cases have been confirmed, with more than 5.8 million deaths, as of February 14, 2022.

OBJECTIVE: Integrate a series of recommendations based on the best level of evidence in prevention, diagnosis and treatment of SARS-CoV-2 infection, including its new variants.

METHODOLOGY: Review of different international guidelines and recent articles published in peer-reviewed journals. Issue recommendations based on the level of

¹ Infectólogo pediatra, subdirector médico, Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, Instituto de Salud del Estado de México, México.

² Médico internista, inmunólogo y reumatólogo, investigador en el Hospital Agustín O'Horán. C.E.O. Köhler and Milstein Research.

³ Médico internista e infectólogo, catedrático en la Universidad de Guanajuato, México.

⁴ Médico internista, jefe del servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

⁵ Neumólogo, presidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax.

⁶ Médico infectólogo.

⁷ Infectóloga, adscrita al Instituto Nacional de Cancerología, profesora titular de la especialidad en Infectología, Ciudad de México.

⁸ Infectóloga, jefa del Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

⁹ Médico cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, especialista en laboratorio de la University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas.

¹⁰ Médico internista, académico de número de la Academia Mexicana de Cirugía, compilador de la Guía.

¹¹ Médico cirujano, editor médico.

Recibido: febrero 2022

Aceptado: marzo 2022

Correspondencia

Jorge Aldrete Velasco
draldretej@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ortiz-Ibarra FJ, Simón-Campos JA, Macías-Hernández A, Anda-Garay JC, Vázquez-Cortés J, García-Méndez J, Volkow-Fernández P, Cornejo-Juárez P, González-Rivera M, Aldrete-Velasco JA, Enríquez-Ramos MS, Arias-Luna A. COVID-19: prevención, diagnóstico y tratamiento. Recomendaciones de un grupo multidisciplinario. Med Int Méx 2022; 38 (2): 288-321.

evidence and degree of confirmation established by the guidelines of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The authors analyzed the selected articles and, based on their experience, summarized the most relevant to meet the objectives of these recommendations.

RESULTS: 200 articles were found, of which only 124 were selected that met the requirements to identify the level of evidence and degree of recommendation.

CONCLUSIONS: Prevention through vaccination continues to be the best tool to establish protection mechanisms against the virus and substantially reduce hospitalizations and associated mortality. Although homologous vaccination is still the accepted reference pattern, the efficacy of heterologous schemes to avoid hospitalization and mortality must be considered. Monoclonal experiments, such as sotrovimab, have activity against the Ómicron variant and the AZD7442 molecule that have shown high efficacy in preventing symptomatic COVID-19 in pre- and post-exposure conditions.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; COVID-19; Vaccination; Mexico.

COVID-19. De la cepa Alfa a la Ómicron. Lecciones aprendidas y qué se vislumbra para el futuro cercano

En el trascurso de los últimos 20 años se han observado tres brotes importantes del virus coronavirus: síndrome respiratorio agudo severo (SARS), síndrome respiratorio de oriente medio (MERS) y el SARS-CoV-2 identificado en diciembre del 2019 en Wuhan, China. Casi tres meses después la Organización Mundial de la Salud declaró la propagación pandémica de este SARS-CoV-2 y la enfermedad se denominó COVID-19.¹

Virología del coronavirus

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae: se trata de ARN-virus encapsulados, de sentido positivo y de una sola hebra. Existen cuatro géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. De ellos, los dos primeros son capaces de afectar a seres humanos y murciélagos, y los segundos predominantemente a las aves.¹

La estructura genética está compuesta por una cadena de ARN que contiene 14 sitios de lectura y se divide en: 16 genes de proteínas no estructurales, 4 genes estructurales que codifican las proteínas *spike* (S), de envoltura (E), de membrana (M) y de nucleocápside (N) y, finalmente, otros genes accesorios.²

Las mutaciones suceden de manera espontánea durante los procesos de la replicación viral.³ Para su replicación, los virus ARN utilizan una ARN-polimerasa que es intrínsecamente propensa a cometer errores⁴ que suceden, incluso en 10^{-6} - 10^{-4} sustituciones por nucleótido por cada célula infectada.⁵ En la mayor parte de los casos el destino de estas mutaciones está determinado por la selección natural: las que confieren una ventaja competitiva respecto de la replicación viral, la transmisión o la virulencia tenderán a incrementar su incidencia y prevalencia. Las variaciones que, por el contrario, provoquen que el virus sea menos resistente a diferentes estímulos o que sea menos transmisible, es más probable que tiendan a desaparecer.⁴ Por ejemplo, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 solo comparten alrededor de 75 a

80% de su genoma.⁶ De entre las diferencias o mutaciones destacan las que han producido cambios estructurales relacionados con la unión y fusión del virus a las células hospederas y que confieren al SARS-CoV-2 una mayor estabilidad y transmisibilidad,⁷ lo que explica, en parte, las grandes diferencias en el comportamiento epidemiológico de estas dos enfermedades.

Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2

Puesto que existe una percepción errónea de que todas las mutaciones producen variantes más graves o contagiosas es preciso definir a qué se refiere cada uno de los siguientes términos:^{3,8}

- **Mutación:** es la sustitución puntual de un aminoácido; por ejemplo, la sustitución de ácido aspártico por glicina en la posición 614 de la glucoproteína *spike*.
- **Linaje:** es un grupo de virus relacionados con un ancestro en común. Existen tres sistemas de nomenclatura: GISAID, Nextstrain y Pango, cada una con diferente metodología.
- **Variante:** es un cambio en el genoma del virus que puede contener una o más mutaciones y que modifica su fenotipo. Una variante puede tener diversos linajes. De acuerdo con la OMS, se denominan consecutivamente según su descubrimiento con las letras del alfabeto griego.

Variantes de SARS-CoV-2

Para fines epidemiológicos, las variantes de SARS-CoV-2 se clasifican en variantes de interés, de preocupación, bajo vigilancia y previamente vigiladas (VOI, VOC, VUM y FMV, respectivamente, por sus siglas en inglés).⁸ Estas clasificaciones no son estáticas, sino que están sujetas a cambios conforme se modifica la epi-

demiología y se avanza en el conocimiento de esta enfermedad.

Variante Alfa: se detectó por primera vez en septiembre del 2020 en el Reino Unido y se convirtió en la variante dominante en menos de dos meses;⁹ se demostró una tasa de reproducción incluso hasta 90% más alta y una mortalidad incluso hasta de 60% mayor que la variante original.¹⁰ En la actualidad, algunas agencias, como el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, la han reclasificado como una FMV, porque su coexistencia se vio claramente disminuida luego de la emergencia de la variante Delta.¹¹

Variante Beta (linaje B.1.351): primero se identificó en Sudáfrica, en septiembre del 2020. Se clasificó como VOC al demostrar su asociación con un OR de 3.6 para hospitalización por COVID-19 grave,¹² y que la eficacia de la vacunación se veía mermada ante esta variable.¹³

Variante Gamma (linaje P.1): VOC (variantes preocupantes) a partir de la identificación de los primeros casos en Brasil, en diciembre del 2020, ha tenido mutaciones en la proteína S que permiten una mayor unión con el receptor ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina 2), lo que le confiere una mayor transmisibilidad.¹⁴ El OR para hospitalización y admisión a una unidad de cuidados intensivos es de 2.6 y 2.2, respectivamente.¹² Además, tiene una menor neutralización por anticuerpos naturales e inducidos por la vacunación.¹⁵

Variante Delta (linaje B.1.617.2): se trata de una variante identificada por primera vez en diciembre del 2020 en India.¹¹ Es una variante con transmisibilidad de hasta 115% más, comparada con la variante inicial.¹⁶ Asimismo, el riesgo de admisión hospitalaria se incrementó en 85% con esta variante.¹⁷ El efecto de la vacunación parece tener también disminución en su efectividad

respecto de otras variantes, aunque se mantiene cerca del 85%.¹⁸

Ómicron y sus variantes: después de su identificación en Sudáfrica, en noviembre del 2021, la variante de SARS-CoV-2 Ómicron (B.1.1.529) se ha posicionado como la de mayor relevancia clínica en las últimas semanas: desplazó a la variante Delta (B.1.617.2) para ubicarse en la de circulación predominante.^{19,20,21} Debido a la alta cantidad de mutaciones en la secuencia de la glicoproteína S (más de 30), la variante Ómicron fue objeto de preocupación epidemiológica, en virtud de la posibilidad de que las mutaciones confirieran un efecto funcional en la capacidad de transmisión y la severidad en la población. A lo anterior se sumaron cambios estructurales importantes en la glicoproteína S que podrían tener una repercusión negativa en la eficacia de las vacunas, al disminuir la afinidad de los anticuerpos generados en la respuesta inmunitaria.²² No obstante, aún con una cantidad de datos insuficiente respecto a la capacidad de transmisión y severidad de Ómicron, ciertos estudios han encontrado un mayor grado de transmisión, aunque con menos severidad, riesgo hospitalario y mortalidad, en comparación con la variante Delta.^{23,24}

La circulación mundial de la variante Ómicron favoreció el desarrollo de un linaje constituido por diferentes subvariantes del virus que difieren considerablemente en las mutaciones encontradas en su secuencia y que podrían tener diferentes repercusiones en la población. Es así como se han secuenciado y clasificado tres principales subvariantes: BA.1, BA.2 y BA.3.

1. *Subvariante BA.1* (B.1.1.529.1): se considera la variante original de Ómicron dentro del linaje; en la actualidad se encuentra en más de 130 países.²⁵ En contraste con otras variantes del virus, ésta parece tener mayor nivel de preferencia por la

vía respiratoria superior, lo que pudiera conferirle una ventaja en la capacidad de transmisión.²⁶ Sin embargo, la infección por Ómicron pudiera estar asociada con menor severidad. En la investigación de Wolter y colaboradores, quienes recolectaron la información de más de 11,000 casos de la variante Ómicron en Sudáfrica, se encontró que las infecciones asociadas con la variante Ómicron tenían probabilidades significativamente más bajas de requerir hospitalización.²⁷ De acuerdo con estudios preliminares, la efectividad de las vacunas en la prevención de necesidad de requerir hospitalización parece mantenerse de forma considerable (aunque significativamente reducida) en comparación con la variante Ómicron. Collie y su grupo hicieron una estimación de la efectividad de la vacuna BNT162b2 en Sudáfrica contra la variante Ómicron y obtuvieron 70% durante el periodo de auge.²⁸

2. *Subvariante BA.2* (B.1.1.529.2): en comparación con la subvariante original tiene menor cantidad de información respecto de la subvariante BA.2, aunque esta última ha atraído una cantidad de atención considerable. En la actualidad, esta variante se ha encontrado al menos en 70 países, con más de 55 mil casos.²⁵ En contraste con la subvariante BA.1, la BA.2 no contiene la delección His69_Val70del en su secuencia, por lo que el método de falla de objetivo del gen S (o SGTF por sus siglas en inglés) no puede usarse para su identificación.^{24,29} La subvariante BA.2 ha mostrado, recientemente, ser un virus potencialmente más contagioso que la subvariante original; se le reconoce, también, como Ómicron sigiloso (o *stealth Omicron*). De acuerdo con el *Statens Serum Institut* de Dinamarca y el equipo de Lynge y colaboradores, la variante BA.2 tiene mayor capacidad

de transmisión que la variante BA.1 en personas no vacunadas. Sin embargo, los análisis iniciales no han mostrado diferencia en cuanto a hospitalizaciones y aún no existe investigación en torno a una disminución en la efectividad de las vacunas, lo que podría reflejar una buena noticia por una respuesta similar de las vacunas a la cepa Ómicron original.^{30,31,32}

3. *Subvariante BA.3* (B.1.1.529.3). A principios del mes de febrero se secuenció por primera vez una nueva subvariante (BA.3), con 33 mutaciones dentro de la glicoproteína espícula. Hasta la fecha, esta variante se ha encontrado en al menos 16 países, con poco más de 280 casos.²⁵ Debido a la poca cantidad de casos no se dispone de información preliminar en torno a la severidad de la subvariante, o si ésta afecta la eficacia de las vacunas contra COVID. Desingu y su grupo encontraron que la pérdida de seis mutaciones en la variante BA.1, o la falta de mutaciones obtenidas por BA.2, pudieron haber tenido participación en la poca capacidad de transmisión del virus.³³

COVID-19: evidencias del mundo real (RWE). La vacunación heteróloga con las vacunas aprobadas por la OMS y las evidencias de la vida real

Permanecer actualizado en relación con la COVID-19 no es tarea fácil. Nunca en la historia de la humanidad una epidemia se había propagado tanto y tan rápido; tampoco algún fenómeno de la salud pública había sido sujeto de tanto estudio. Las publicaciones científicas, de los medios, de las redes sociales y de las experiencias de la vida real, tampoco tienen comparación, de manera que la cantidad de información es imposible de asimilar, lo que se vuelve exasperante. Así, un problema que tendrá quien pretenda actualizarse en la COVID-19 será que cuando termine de leer, la información habrá perdido vigencia.

Los aspectos referentes a la vacunación no son la excepción y se podría decir que cualquier combinación de vacunas que se haya utilizado con fundamento formal o sin él y, en ocasiones, sin más sustento que la disponibilidad del biológico fue mejor que su falta. Debe tomarse en cuenta que las evidencias de los estudios clínicos aplican para las circunstancias que prevalecía en el momento del estudio, pero seguramente han cambiado para el instante en que se haga su revisión. Así, la eficacia contra la infección de las variantes locales y la variante Alfa que prevalecían cuando se estudiaban las vacunas de ARN mensajero (ARNm) de Pfizer y Moderna, eran diferentes de las que enfrentó la vacuna de AstraZeneca contra las variantes Beta y Gamma que tenían “escape” a la inmunidad en Sudáfrica y Brasil, respectivamente. Es posible que ninguna combinación ha llamado la atención por falta de seguridad que pudiera incluir un incremento en los casos de trombosis graves, miocarditis, encéfalo-mielitis o daño autoinmunitario inducido por los refuerzos.

Conviene, entonces, ir haciendo algunos altos en el camino y analizar situaciones y documentos que generen expertos de grupos nacionales o internacionales acerca de las recomendaciones para las vacunas que han recibido una aprobación de emergencia por la OMS hasta fechas definidas, tal como la de los documentos de la Comisión de Asesoría Estratégica por Expertos en Inmunización (SAGE), de diciembre de 2021 referentes a los siguientes biológicos (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**):³⁴

- AstraZeneca: ChAdOx-1 recombinante: AZD1222/Vaxzevria
- Cansino: Adenovirus 5
- Janssen (Johnson & Johnson): Ad26. COV2.5
- Moderna: mRNA-1273

- Pfizer/BioNTech: BNT162B2/COMIRNATY tozinamera (INN)
- Sinopharm: SARS-CoV-2 vacuna (Vero Cell) inactiva (InCoV)
- Sinovac: SARS-CoV-2 vacuna (Vero Cell) inactiva (InCoV)
- The Serum Institute of India: Covishield (ChAdOx1_nCoV19)

Debido a la multiplicidad de posibles combinaciones de vacunas heterólogas, la evidencia suele limitarse a combinaciones heterólogas contra el resultado primario de interés, tal como un nivel clínico de protección o un correlato, como las concentraciones de anticuerpos neutralizantes. Puesto que éstos no necesariamente se correlacionan con el grado de inmunidad y las mediciones clínicas no tienen aún un tiempo límite, ninguna clasificación de evidencia tiene el nivel de Grado 1, sino acaso el nivel de “buena práctica”.³⁵

Justificación de la vacunación heteróloga

Si bien la vacunación homóloga es aún el patrón de referencia y a la población debieran aplicársele esquemas autorizados, en la vida real se recibe todo tipo de combinaciones. Los gobiernos han recurrido a la vacunación heteróloga por la falta de disponibilidad del mismo producto en entornos con suministro limitado o impredecible. Así, la vacunación heteróloga ha facilitado la logística en lugares como México, en donde se han aplicado vacunas de ocho fabricantes diferentes y hoy en día se recomienda el refuerzo con la vacuna de AstraZeneca. Otras razones pudieran incluir el aumento de la inmunogenicidad y la mejora de la eficacia de las vacunas. En Europa, la absurda cancelación que algunos países hicieron de la vacunación con AstraZeneca por casos aislados de trombosis profunda por el síndrome de plaquetopenia autoinmunitaria, llevó a la combinación con

otras vacunas.³⁶ **Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.**

Efectividad de las vacunas combinadas

La mayor parte de los esquemas heterólogos estudiados ha utilizado la plataforma ChAdOx1-S de AstraZeneca seguida de alguna vacuna de ARNm. Su eficacia a corto plazo contra la infección clínica es de entre 60 y 90%, lo que es muy semejante, o incluso mejor que los esquemas homólogos con dos dosis de vacunas de plataforma ARNm, como Pfizer o Moderna (69 a 90%). Si la eficacia de la vacunación se considera para evitar la hospitalización y la muerte, se alcanzan cifras con la vacunación heteróloga con plataforma de vector viral y ARNm superiores al 90%, según lo reportado en estudios efectuados en Canadá, Chile y España.

La eficacia de la vacuna después de una inmunización heteróloga se ha informado en dos estudios, hasta la fecha. En el Reino Unido, el refuerzo de la vacuna ARNm Pfizer, después de una vacuna de AstraZeneca, logró una eficacia contra la enfermedad sintomática de 93% en comparación con individuos no vacunados y de 87% en comparación con los vacunados al menos 140 días antes con el biológico de AstraZeneca en una sola dosis.^{36,37,38} **Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.**

Vacunas de virus inactivos

En relación con las vacunas de virus completos inactivos, las estimaciones son similares o mejores a la eficacia relativa después de dosis de refuerzo homólogas. Al respecto de las vacunas de virus completos, en comparación con los esquemas heterólogos, se ha observado, consistentemente, que la inmunogenicidad mejora cuando se administran antes o después de las vacunas vectorizadas, como AstraZeneca o de ARNm. La mayor parte de los estudios disponi-

bles incluyeron la administración de la vacuna inactivada previa. Un estudio de cohortes reportó concentraciones más altas de anticuerpos después del esquema Sinovac-CoronaVac seguido de AstraZeneca (intervalo de cuatro semanas) que con el esquema AstraZeneca con Sinovac-CoronaVac (intervalo de 10 semanas). Ambos grupos heterólogos exhibieron concentraciones de anticuerpos más altas que los grupos con vacunación homóloga de Sinovac-CoronaVac (intervalos de cuatro semanas).³⁹ **Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.**

Vacunas vectorizadas

Los esquemas heterólogos han mostrado, consistentemente, mayor inmunogenicidad si se administran antes o después de las vacunas de ARNm (proporciones de Ig de 4 a 14 en 15 estudios), pero no así de vacunas de virus inactivos (proporciones de Ig de 0.4 a 3 en seis estudios).³⁴ La mayor parte de los estudios de vacunas de ARNm evaluaron la administración de una vacuna vectorizada seguida de una vacuna de ARNm. La combinación de Pfizer-AstraZeneca exhibió concentraciones de anticuerpos más altas que las vacunaciones homólogas con Pfizer-AstraZeneca (todas con intervalos de cuatro semanas).^{40,41} **Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.**

Vacunas de ARNm

En comparación con esquemas homólogos de solo ARNm, los esquemas heterólogos no han mejorado la eficacia cuando se administran antes o después de las vacunas vectorizadas (en 16 estudios) o vacunas inactivadas (en un estudio) para enfermedad sintomática.^{42,43} **Nivel de evidencia I, grado de recomendación A.**

Tercera dosis homóloga

Los refuerzos homólogos han mostrado efectos benéficos indudables contra la infección, hosi-

talización y muerte en países que han aplicado un solo tipo de vacuna, como Israel, donde se han aplicado hasta cuatro dosis de la vacuna en población de alto riesgo.⁴⁴ **Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.**

Vacunación heteróloga, conclusiones y recomendaciones para la buena práctica

Los esquemas homólogos se consideran aún la práctica estándar con base en los datos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia disponibles para las vacunas aprobadas por la OMS. Sin embargo, para facilitar la logística y el logro de las metas de la vacunación global, la OMS apoya un enfoque flexible para los esquemas heterólogos y acepta cualquier combinación de dos o más dosis de las vacunas aprobadas, que se considerarán al igual que una serie completa.

Las recomendaciones en cuanto a los riesgos y beneficios relativos de las dosis primarias y de refuerzo homólogas frente a las heterólogas, se revisarán conforme haya datos adicionales disponibles.

La importancia de la vacunación contra la COVID-19 en la mujer embarazada. ¿Qué vacunas han demostrado seguridad, eficacia y eficiencia?

Según las experiencias con SARS, MERS e influenza, las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de padecer neumonía severa y mayor mortalidad secundarias a la infección con patógenos respiratorios, sobre todo si tienen afecciones comórbidas crónicas o relacionadas con el embarazo.

La experiencia generada durante el brote de SARS que ocurrió entre los años 2002 y 2003 informó que 12 embarazadas se infectaron.⁴⁵ Los desenlaces adversos en esa cohorte incluyeron abortos espontáneos, restricción del crecimiento

intrauterino, parto prematuro y 3 de 12 muertes maternas. En el caso del MERS (síndrome respiratorio del oriente medio), una revisión de 11 embarazadas reveló que 10 de ellas (91%) tuvieron desenlaces obstétricos malos, que incluyeron hospitalización en cuidados intensivos por enfermedad respiratoria materna grave, parto prematuro y mortalidad neonatal.⁴⁵

En relación con el SARS-CoV-2, el estudio de Quedan y su grupo, efectuado en una cohorte de Utah, mostró que de un grupo de 22,493 mujeres con COVID-19, 7.2% (n = 1609) estaban embarazadas. Las observaciones de esa cohorte indicaban que las mujeres embarazadas, en comparación con las no embarazadas, tenían tasas más altas de hospitalización (60.5 en comparación con 17.0%, $p < 0.001$).⁴⁶ De igual forma, el reporte de Lockken y colaboradores, en donde 240 pacientes embarazadas con diagnóstico de SARS-CoV-2 identificadas en un estudio multicéntrico en el estado de Washington, reportaron que los principales hallazgos del estudio fueron: 1 de cada 11 tuvo una enfermedad grave o crítica, 1 de cada 10 se hospitalizó por COVID-19 y una de cada 80 murió. La tasa de hospitalización asociada fue 3.5 veces mayor que en adultos de edad similar [10.0 en comparación con 2.8%; RR 3.5; IC95%: 2.3-5.3]. De este grupo, las pacientes embarazadas hospitalizadas por un problema respiratorio tenían más probabilidades de una comorbilidad subyacente que incluyó: asma, hipertensión, diabetes tipo 2, enfermedad autoinmunitaria y obesidad grado III.⁴⁷

El estudio COVID-19 Mex liderado por Martínez Portilla siguió una cohorte de 5183 mujeres embarazadas y 175,905 no embarazadas con COVID-19. Este estudio observó una mayor probabilidad de muerte (OR, 1.84; IC95%: 1.26-2.69), neumonía (OR, 1.86; IC95%: 1.60-2.16) e ingreso a cuidados intensivos (OR, 1.86; IC95%: 1.41-2.45) que en mujeres no embarazadas.⁴⁸ La

razón de riesgo fue más alta entre las mujeres embarazadas más jóvenes, del grupo de 20 a 30 años.⁴⁹ Este hallazgo es preocupante porque las poblaciones más jóvenes no embarazadas tienen un riesgo menor de complicaciones relacionadas con COVID-19, por lo que las embarazadas jóvenes y adolescentes pueden creer, falsamente, que su corta edad las protege contra la enfermedad grave, lo que puede favorecer la búsqueda tardía de la atención especializada.⁴⁹

Ante estas claras evidencias de riesgo de muerte materna y mayores tasas de hospitalización, creció la necesidad de establecer programas de vacunación en este grupo de alta vulnerabilidad. Para el 14 de noviembre del 2020, Pfizer informó que había 23 mujeres embarazadas inscritas inadvertidamente en su ensayo clínico, que incluyó 12 mujeres en el grupo de la vacuna. La vacuna de Moderna informó de 13 embarazadas en su ensayo clínico, seis en el grupo de vacuna y siete en el grupo de placebo. Los desenlaces de los embarazos expuestos a la vacuna siguen en curso.⁵⁰

El Comité asesor de prácticas de vacunación (ACIP) del CDC recomendó, en el 2021, que quienes formaran parte de un grupo de personal de salud y estuvieran embarazadas podrían optar por vacunarse y que una conversación con su obstetra podría ayudarlas a tomar una mejor decisión. Al 20 de enero del 2022, las cifras del CDC en V safe de mujeres embarazadas vacunadas se encuentran en 187,931, mismas que han seguido verificando su estado de salud y continúan en seguimiento muchas de ellas.⁵¹

En el *Brigham and Women's Hospital* de Boston, EUA, se llevó a cabo un estudio para evaluar la inmunogenicidad y reactogenicidad de la vacuna de ARNm de COVID-19 en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia en comparación con controles no embarazadas. Se incluyeron 131 mujeres vacunadas en edad reproductiva (84

embarazadas, 31 lactantes y 16 no embarazadas) que se inscribieron en un estudio de cohorte prospectiva en dos centros médicos. Los títulos de SARS-CoV-2 Spike y de IgG, IgA e IgM se cuantificaron en los sueros de las participantes ($n = 131$) y en la leche humana ($n = 31$) al inicio, en la segunda dosis de la vacuna, y 2 a 6 semanas después de la segunda vacuna. Los títulos de anticuerpos inducidos por la vacuna fueron equivalentes en embarazadas y en mujeres lactantes en comparación con mujeres no embarazadas (mediana 5.59 [IC95: 4.68-5.89] embarazadas, 5.74 [5.06-6.22] lactantes, 5.62 [4.77-5.98] no embarazadas, $p = 0.24$).⁵²

Debido a los pocos estudios publicados, aún hoy en día existe preocupación por vacunarse durante el embarazo y la lactancia, en particular por la poca evidencia de datos acerca de la seguridad y eficacia en estas poblaciones. Sin embargo, la única estrategia profiláctica real contra la COVID-19 sigue siendo la vacunación masiva, lo que significa vacunar a todas las embarazadas. La vacunación en la embarazada, por lo general, ofrece un beneficio indirecto al producto de la gestación, por el paso de inmunidad pasiva de anticuerpos a través de la placenta y por la leche humana, como lo han demostrado programas con la inmunización contra tétanos, tosferina y la misma influenza. Para demostrar esta ventaja, un estudio de cohorte, prospectivo, llevado a cabo en Lisboa, tomó de una muestra de conveniencia de mujeres que amamantaron (en forma exclusiva o parcial) y fueron vacunadas por pertenecer a grupos de riesgo, a todas las participantes que recibieron dos dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech con 21 días de diferencia. Se recolectaron muestras de leche humana antes de la administración de la vacuna y luego una vez a la semana durante seis semanas, comenzando en la segunda semana después de la primera dosis. Se cuantificaron las concentraciones de IgG e IgA en las muestras y sus cambios en la proporción de participantes con reportes positivos en las

pruebas y en las concentraciones de anticuerpos durante el estudio. Se evaluaron mediante pruebas *t* de muestras pareadas, compararon las concentraciones de anticuerpos en cada punto y demostraron la existencia de anticuerpos en la leche humana, con un potencial beneficio adicional de protección para el recién nacido.⁵³

Otra de las revisiones más actuales para evaluar la eficacia y seguridad de las vacunas en mujeres embarazadas es la de Falsaperla y su grupo, quienes hicieron una revisión sistemática para determinar los efectos de la vacunación en mujeres embarazadas y sus lactantes. En su búsqueda bibliográfica, de más de 1900 artículos obtenidos, solo 10 se consideraron relevantes para la revisión sistemática. En ese trabajo se encontró que 85% de las muestras de sangre, 92.5% de las muestras de suero materno y 100% de las muestras de leche humana, fueron positivas a anticuerpos anti-SARS-CoV-2. No fue posible identificar algún riesgo complementario relacionado, directamente, con la vacunación en madres ni a sus neonatos. Más aún, no se pudo correlacionar un aumento en la cantidad de nacimientos prematuros, admisiones a la unidad de cuidados intensivos neonatales o en la tasa de abortos espontáneos, que pudieran correlacionarse con la vacuna.⁵⁴

No obstante que los ensayos clínicos efectuados en mujeres embarazadas son limitados a las vacunas de Pfizer, Moderna y Johnson y Johnson, han demostrado ser seguras en el embarazo, aunque países como Chile metieron a su estrategia de vacunación a la vacuna Sinovac, sin reportar mayor cantidad de eventos adversos. En México, hasta la semana 52 del 2021, la muerte materna asociada a la COVID-19 ocupaba el primer lugar con 42.7% de los casos, observándose un incremento de 18.7% con respecto a la misma semana epidemiológica del año previo.⁵⁵ Con base en esos riesgos, la estrategia nacional de vacunación contra la COVID-19 establece, en

su rubro de embarazo, que se podrán aplicar todas las vacunas disponibles en México, donde se han incluido, Pfizer, AstraZeneca, Sputnik V, Cansino y Sinovac, por lo que ante la ausencia de un estricto protocolo que permita evaluar la eficacia y seguridad de cada una de ellas, será la experiencia en el mundo real la que marque los hallazgos de eficacia y seguridad en las más de 92,000 mujeres embarazadas que habían sido vacunadas hasta junio del 2021.⁵⁶

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las vacunas contra el SARS, aprobadas en estudios de investigación, han mostrado una robusta inmunidad humoral en embarazadas y lactantes, con inmunogenicidad y reactogenicidad similares a las observadas en mujeres no embarazadas. **Nivel de evidencia I, grado de recomendación A.**

Los estudios, que hoy en día suman casi 4000 embarazadas vacunadas, no han mostrado, hasta ahora, efectos adversos significativos en ellas o en sus recién nacidos. **Nivel de evidencia II-2, grado de recomendación A.**

La reactogenicidad en las mujeres lactantes y embarazadas no parece diferir de la población general. **Nivel de evidencia I, grado de recomendación A.**

La tasa de aborto no difiere de las embarazadas no vacunadas estudiadas antes de la pandemia de COVID-19. **Nivel de evidencia II-2, grado de recomendación A, Nivel de evidencia II-3, grado de recomendación B.**

Al parecer, una cantidad importante de inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 se transfiere a través de la placenta y de la leche humana al recién nacido, proporcionando una inmunidad potencial humoral pasiva. **Nivel de evidencia II-1, grado de recomendación B.**

Hoy, cientos de miles de embarazadas se han vacunado conforme lo refiere la experiencia del mundo real con vacunas de: Pfizer, AstraZeneca, Sputnik y Cansino, que parecen ser seguras, aunque las diferencias de eficacia aún no se conocen. **Nivel de evidencia RWE, grado de recomendación B.**

Avances en el diagnóstico por laboratorio de SARS-CoV-2

Pruebas para COVID-19

La amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) con el ensayo de transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para la detección del ARN del SARS-CoV-2 en muestras de la vía respiratoria es actualmente el patrón de referencia para el diagnóstico de la COVID-19.⁵⁷

En lugares donde hay limitantes para practicar la prueba de RT-PCR, debido a la falta de recursos o de instalaciones básicas de laboratorio, las pruebas antigénicas son la mejor opción por lo accesible y fácil de aplicar, así como por obtener resultados entre 15 a 30 minutos en comparación con las RT-PCR (cuatro horas como mínimo);⁵⁷ sin embargo, las pruebas de antígeno pueden variar en cuanto a sensibilidad.⁵⁸

El tipo de muestra preferida para la vía respiratoria superior es el de exudado orofaríngeo, nasofaríngeo o nasal de ambas narinas anteriores, aspirado nasofaríngeo o nasal o de saliva (1 a 5 mL). Si bien el SARS-CoV-2 ARN puede detectarse en muestras no respiratorias (sangre-ocular-fecal), tiene un papel muy limitado en el laboratorio de rutina.⁵⁹

De acuerdo con las recomendaciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), las pruebas de diagnóstico están destinadas a identificar la infección actual en sujetos y se practican cuando una persona tiene

signos o síntomas compatibles con COVID-19, o cuando una persona no vacunada no tiene síntomas de COVID-19 pero estuvo expuesta al SARS-CoV-2. Los individuos con síntomas compatibles con COVID-19 deben practicarse una prueba de RT-PCR o prueba de antígenos, independientemente del estado de vacunación. En caso de tener una prueba de antígeno negativa en sujetos con signos y síntomas de COVID-19 deberá confirmarse por medio de una RT-PCR debido a su mayor sensibilidad.⁶⁰

Pruebas antigénicas

Las pruebas rápidas en individuos sospechosos de COVID-19 han sido un punto crítico para aislar a los infectados por SARS-CoV-2, reducir el riesgo de propagación e, incluso, la identificación en pacientes de riesgo.⁵⁷ En personas con signos y síntomas de COVID-19, la sensibilidad es más alta en la primera semana de la enfermedad cuando la carga viral es alta.⁵⁸ **Nivel de evidencia I, grado de recomendación A.**

En individuos que no tuvieron COVID-19, las pruebas de antígeno descartaron correctamente la infección en 99.5% de los sintomáticos y 98.9% en asintomáticos.⁵⁸ **(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A).** Las pruebas de antígeno tuvieron una alta especificidad porque en población sintomática el riesgo de falsos positivos es bajo con una sensibilidad de 80% comparada con la RT-PCR. La probabilidad de que individuos infectados no sean detectados es 20% más alta que con la RT-PCR. La posibilidad de falsos negativos tiene que considerarse en individuos con sospecha clínica alta, sobre todo si la prueba se tomó varios días después de la aparición de los síntomas.⁵⁸ **Nivel de evidencia I, grado de recomendación A.**

Para el análisis de las pruebas rápidas de antígenos, el blanco es la proteína N porque es la que más se expresa en las fases tempranas de la

infección por SARS-CoV-2 y tiene mínimas variaciones en su secuencia genética.⁵⁷ Sin embargo, esta prueba tiene bastantes variables que pueden llegar a influir en la cantidad de antígenos en las muestras: severidad de la enfermedad, tiempo en el que se obtuvo la muestra, tipo de muestra y manipulación adecuada de la misma.⁵⁷

Pruebas serológicas

Los anticuerpos IgM específicos SARS-CoV-2 pueden detectarse a partir del tercer día de la exposición inicial en pacientes asintomáticos. La IgM llega a un pico máximo entre la segunda y tercera semanas, por lo que puede detectarse durante un mes después de la exposición al virus. Las IgA e IgG específicas al SARS-CoV-2 se detectan a partir del cuarto día de la enfermedad, con incremento gradual hasta llegar a un pico después de dos semanas.⁶¹ **Nivel de estudio I, grado de recomendación A.**

La sensibilidad de las pruebas de anticuerpos es muy baja durante la primera semana de exposición y no son una herramienta adecuada para la identificación de pacientes asintomáticos.^{61,62} Puede recurrirse a ellas como ayuda diagnóstica, pero el diagnóstico debe confirmarse con una RT-PCR.⁶² Lo encontrado por Mercado y colaboradores muestra que la mejor sensibilidad es para IgG en el grupo de pacientes sintomáticos con más de 11 días después de la aparición de los síntomas, mientras que la peor fue en el grupo asintomático (IgM e IgG), con sensibilidad menor al 40%.⁶² **Nivel de estudio I, grado de recomendación A.**

Manifestaciones radiológicas de la neumonía por virus SARS-CoV-2

El sistema de datos y reporte CO-RADS para COVID-19 es un esquema para categorizar la tomografía axial computada (TAC) de tórax en pacientes sospechosos de neumonía por

COVID-19 y representa el nivel de sospecha de la extensión pulmonar. El sistema CO-RADS para COVID-19 simplifica, con una escala de 5 puntos, la sospecha de extensión pulmonar en la TAC de tórax, donde asociado a PCR positiva tiene un alto poder para diagnosticar neumonía por COVID-19.⁶³ **Evidencia I, grado de recomendación A.**

La neumonía por COVID-19 puede tener hallazgos radiológicos que ocurren en otras enfermedades, en especial otras neumonías por virus,^{64,65} pero también muestra ciertas características que se observan con mucho mayor frecuencia.^{65,66}

El sistema CO-RADS provee un nivel de sospecha para la extensión pulmonar de la neumonía por COVID-19 en la TAC de tórax, que se reporta desde muy bajo (CO-RADS 1) a muy alto (CO-RADS 5).⁶³ **(Evidencia I, grado de recomendación A).** El papel de la tomografía ha recaído, fundamentalmente, en la atención médica de los pacientes porque la severidad de la afectación pulmonar (volumen del parénquima pulmonar afectado) junto con los hallazgos clínicos, dirigen la decisión de hospitalización en sala general o, incluso, en cuidados intensivos.⁶⁵

Además, dependiendo de la evolución, podrá evaluarse la posible “antigüedad” de las lesiones en fases (inicial – vidrio deslustrado, intermedia – empedrado o *crazy paving* y tardío – consolidación), recordando que el comportamiento de la infección en los pacientes puede mostrar lesiones en las tres etapas.⁶⁶

El índice de severidad se obtiene al calcular la participación por segmentos pulmonares; es decir, los 18 segmentos de ambos pulmones se dividen en 20 regiones, lo que genera que se puedan “medir” por localización de las lesiones del 0 al 40; esto, además, permite calcular en enfermedad leve hasta 20% (hasta 10 puntos),

moderada hasta 50% (hasta 20 puntos) y severa más de 50% (más de 20 puntos).⁶⁴

CO-RADS 0: tomografía incompleta o de calidad insuficiente para generar una descripción.⁶³

CO-RADS 1: nivel muy bajo de sospecha, tomografía normal o hallazgos inequívocos de enfermedad no infecciosa. En esta categoría se incluye al enfisema, los tumores pulmonares, la fibrosis pulmonar y significa “negativo para neumonía”.⁶³

CO-RADS 2: nivel bajo de sospecha de neumonía por COVID-19, basado en hallazgos tomográficos pulmonares típicos de infección pero que no se consideran compatibles con COVID-19. Corresponde a la bronquitis, bronquiolitis infecciosa, neumonía lobar o absceso pulmonar. También se denomina “apariencia atípica”.⁶³

CO-RADS 3: hallazgos no concluyentes para infección por COVID-19, basados en imágenes que pueden encontrarse en otras neumonías virales o en enfermedades no infecciosas. Se considera una “apariencia indeterminada”.⁶³

CO-RADS 4: alto nivel de sospecha para infección pulmonar por COVID-19 basado en hallazgos atípicos para neumonía por COVID-19, pero que muestran características que pueden coexistir en otras infecciones virales.⁶³

CO-RADS 5: alto nivel de sospecha para infección pulmonar por COVID-19 basado en hallazgos típicos de neumonía por COVID-19: opacidades en vidrio deslustrado, con o sin consolidaciones, en regiones pulmonares cercanas a la superficie pleural visceral y distribución bilateral multifocal. En CO-RADS 5 se requiere la coexistencia de, al menos, un hallazgo “obligado”. En la fase temprana suelen predominar las áreas múltiples de vidrio deslustrado. El patrón

de “empedrado o *crazy paving*”, que aparece más adelante en la evolución de la enfermedad, muestra líneas intralobares visibles. Por último, puede haber opacidades que semejan neumonía organizada, con signos de halo reverso o vidrio deslustrado con consolidaciones subpleurales extensas y broncograma aéreo. También se consideran típicas las bandas subpleurales o de vidrio deslustrado con o sin consolidación. CO-RADS 5 es la “típica apariencia” de la neumonía por COVID-19.⁶³ **Evidencia 1, grado de recomendación A.**

CO-RADS 6: éste se introdujo para casos de neumonía por COVID-19 con PCR positiva para el virus SARS-CoV-2.⁶³

Ejemplos

Caso 1: paciente masculino, de 56 años, asmático, vacunado, con 6 días de síntomas, fiebre persistente, saturación de oxígeno normal (**Figura 1**, CO-RADS 4 leve-inicial).

Caso 2: paciente masculino, de 69 años, no vacunado, 12 días con síntomas, 6 días con fiebre,

estertores bilaterales generalizados, saturación de oxígeno de 77%. **Figura 2**

Tratamiento temprano de la COVID-19

Los primeros siete días de evolución de la COVID-19 son decisivos para cambiar el curso natural de la enfermedad y prevenir su avance hacia formas graves, hospitalización o muerte. Durante los primeros siete días ocurre la etapa viral y es donde el virus tiene una fase de replicación acelerada, de tal manera que representa la mejor oportunidad para eliminar al virus, ya sea neutralizándolo con anticuerpos monoclonales (ver sección específica) o con un tratamiento antiviral. Por fortuna, durante los últimos meses se han desarrollado, al menos, cinco diferentes opciones de tratamiento para la COVID-19 temprana, todas ellas con un nivel de eficacia y perfil de seguridad aceptables. La mayor parte de estas opciones ya han sido aprobadas por las autoridades regulatorias, pero aún no han sido revisadas por pares, ni publicadas en revistas de investigación. Sin embargo, puesto que han recibido autorización para su indicación de emergencia por autoridades sanitarias nacio-

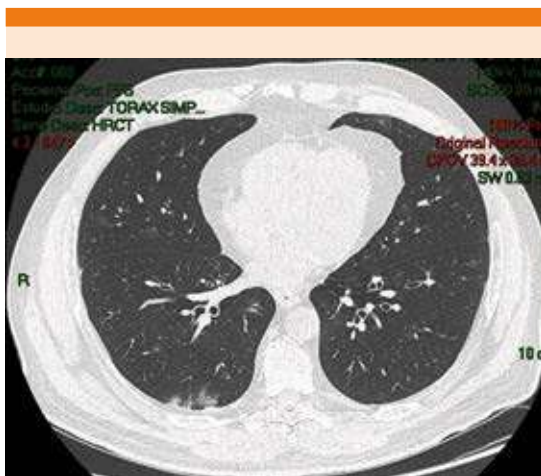


Figura 1. Paciente vacunado con CO-RADS 4: leve-inicial.

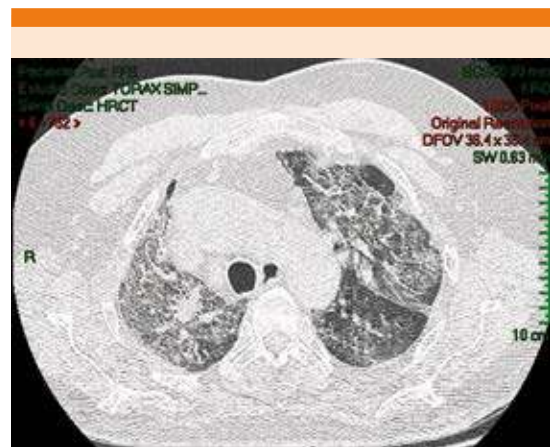


Figura 2. Paciente no vacunado con CO-RADS 4: severo-intermedio y avanzado.

nales e internacionales, resulta pertinente su incorporación en este texto.

Molnupiravir

Molnupiravir es el profármaco oral de beta-D-N4-hidroxicitidina (NHC), un ribonucleósido con amplia actividad antiviral contra virus ARN. La captación de NHC por ARN-polimerasas da como resultado mutaciones virales y mutagénesis letal. Cuenta con aprobación por parte de la FDA, EMA y COFEPRIS.⁶⁷ **Nivel de recomendación: recomendado.**

Evidencia: molnupiravir fue el primer antiviral aprobado para el tratamiento de fases tempranas de la COVID-19 y su recomendación se basó en un ensayo clínico con nivel de evidencia I, grado A, conocido como MOVE-OUT. En ese estudio se incluyeron alrededor de 1400 sujetos con al menos un factor de riesgo, distribuidos 1:1 para recibir 1600 mg de molnupiravir al día, o placebo durante cinco días. Los resultados mostraron que molnupiravir es capaz de reducir el riesgo de avance a formas graves (hospitalización o muerte) en 31%. Su mayor eficacia se encontró cuando el fármaco se indicó en los primeros tres días de enfermedad y en pacientes con obesidad. Solo uno de los pacientes del grupo de molnupiravir falleció, mientras que en el grupo placebo fallecieron nueve.⁶⁸

Limitaciones de la evidencia. El estudio MOVE-OUT se llevó a cabo en población no vacunada, por lo que se desconoce su beneficio adicional en sujetos vacunados. Debido a que su capacidad de reducir el riesgo de avance es baja, es importante evaluar si éste puede mantenerse en población vacunada. A pesar de que las expectativas fueron elevadas, lo cierto es que es el antiviral de menor eficacia entre los ya aprobados. Su indicación solo se recomienda en ausencia de las otras opciones de tratamiento que enseguida se describen.⁶⁹

Población blanco. Pacientes mayores de 18 años, con COVID-19 de leve a moderado con al menos un factor de riesgo de evolución: obesidad, diabetes, hipertensión arterial, etc. No se recomienda indicarlo en población pediátrica o en embarazadas, debido a que su mecanismo de acción consiste en incrementar la mutagénesis y se ha informado toxicidad reproductiva en animales.⁶⁹

Observaciones. Algunas de las mutaciones encontradas en la variante Ómicron ocurren en la ARN polimerasa y en las proteasas, por lo que se consideró la posibilidad de que esto pudiera afectar la eficacia de molnupiravir ante esta nueva variante. Sin embargo, en un estudio reciente emprendido por el grupo de Noriko Kinoshita, se encontró que la concentración inhibitoria del 50% no se vio afectada por la variante Ómicron. No se espera, por lo tanto, reducción en la eficacia de este fármaco.⁷⁰

Recomendaciones para su indicación. Los pacientes deben completar cinco días de tratamiento con molnupiravir a una dosis de 800 mg cada 12 horas. La FDA no recomienda su indicación a mujeres embarazadas, sobre todo durante el periodo de organogénesis, tampoco se recomienda durante la lactancia porque no existe evidencia de seguridad en los lactantes. No se recomienda su prescripción a menores de 18 años debido a los potenciales riesgos en su desarrollo físico. Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea, náusea y mareo.⁶⁹

Paxlovid®

Características del producto. Es una combinación de dos fármacos: nirmatrelvir (PF-07321332), que es un inhibidor de la proteasa, especialmente contra las proteasas esenciales para la replicación viral (Mpro) y ritonavir, un antiviral con inhibición del citocromo P450, lo que potencia el efecto del nirmatrelvir. Tiene aprobación de la

FDA, la EMA y COFEPRIS para tratamiento de la COVID-19 en pacientes ambulatorios con alto riesgo de progresión.⁷¹ **Nivel de recomendación: recomendado.**

Evidencia. Paxlovid es el antiviral oral más eficaz para combatir la COVID-19. Su recomendación se basa en el estudio EPIC-HR (**Nivel de evidencia I, grado de recomendación A**) que incluyó alrededor de 2200 pacientes con COVID-19 y, al menos, un factor de riesgo para progresión. Estos pacientes se asignaron al azar para recibir nirmatrelvir 600 mg/ritonavir 200 mg/día durante cinco días, o bien placebo. Después de 28 días de seguimiento se encontró que paxlovid es capaz de reducir el riesgo de evolución a formas graves (hospitalización o muerte) en alrededor de 90%, incluso cuando se administra en los primeros cinco días del inicio de los síntomas. Su actividad antiviral contra la variante Ómicron no se ha visto afectada.^{70,72,73}

Limitaciones de la evidencia. El ensayo clínico EPIC-HR no ha sido revisado por pares, aunque se espera que sea publicado a corto plazo.

Población blanco. Individuos mayores de 18 años o población pediátrica mayor de 12 años con un peso ≥ 40 kg. Los ensayos clínicos en personas menores de 12 años aún están en curso, por lo que no hay evidencia de seguridad en ellos. Si bien el estudio EPIC-HR excluyó a las mujeres embarazadas y a los lactantes, la experiencia obtenida en pacientes embarazadas con VIH permite señalar que ritonavir tiene un perfil de seguridad aceptable durante el embarazo. Con base en los mecanismos de acción para nirmatrelvir y ritonavir y los datos disponibles en animales, podría indicarse a mujeres embarazadas siempre y cuando las ventajas superen los riesgos. No se recomienda indicar paxlovid a pacientes con insuficiencia renal crónica o hepática grave (Child-Pugh C).^{69,73}

Observaciones. Paxlovid tiene numerosas interacciones farmacológicas y el potencial de causar efectos adversos graves o mortales, por lo que antes de prescribirlo, el médico tiene la obligación de revisar la lista de interacciones farmacológicas.

Recomendaciones para su indicación. Nirmatrelvir debe administrarse junto con ritonavir para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas suficientes. Las dosis recomendadas son de 300 y 100 mg, respectivamente, cada 12 horas durante cinco días. Se desconoce si un curso más corto es menos efectivo o está asociado con la aparición de mutaciones resistentes al nirmatrelvir. Los efectos adversos más comunes de paxlovid son: disgeusia, diarrea, hipertensión y mialgia.⁶⁹

Remdesivir

Características del producto. Remdesivir es un inhibidor de nucleótidos de acción directa en la ARN polimerasa del SARS-CoV-2. Inicialmente se aprobó para indicarlo a pacientes hospitalizados con COVID-19, aunque los resultados del estudio fueron pobres debido a que se administró en fases tardías de la enfermedad. Hace poco se encontró que su mayor beneficio puede ubicarse en etapas tempranas de la infección.^{74,75} **Nivel de recomendación: recomendado.**

Evidencia. La recomendación para indicar remdesivir está sustentada en el ensayo clínico PINETREE (**Nivel de evidencia I, grado de recomendación A**), en el que participaron 562 pacientes asignados al azar a recibir 400 mg de remdesivir por vía intravenosa distribuidos en tres días consecutivos o, bien, placebo. Los pacientes incluidos en este ensayo tenían, al menos, un factor de riesgo para progresión y menos de siete días de duración de los síntomas. Después de 28 días de seguimiento se encontró que remdesivir reduce el riesgo de hospitaliza-

ción o muerte en 87%. Si bien el ensayo clínico se efectuó antes de la curva Ómicron, los estudios *in vitro* efectuados *a posteriori* mostraron que su eficacia contra la variante Ómicron no se ve afectada.^{70,76} **Limitaciones de la evidencia: ninguna.**

Población blanco. Individuos mayores de 18 años o adolescentes con ≥ 12 años y peso mayor de 40 kg, con al menos un factor de riesgo para evolucionar a COVID-19, y en situaciones en que no se cuente con otra opción de tratamiento como paxlovid, sotrovimab o evusheld.⁶⁹

Observaciones. La mayor limitación para indicar remdesivir es su vía de administración intravenosa, que lo hace poco práctico porque requiere, cuando menos, un esquema de tres días consecutivos de tratamiento, en un centro de infusión especializado.

Recomendaciones para su indicación. Remdesivir 200 mg IV (día 1) seguido de remdesivir 100 mg IV/día en los días 2 y 3. El tratamiento debe iniciarse antes de los primeros siete días del inicio de los síntomas. Remdesivir debe administrarse en un entorno en el que se puedan controlar las reacciones graves de hipersensibilidad, como la anafilaxia. Los pacientes deben permanecer en vigilancia durante la infusión y observarlos durante al menos una hora después de ésta.⁶⁹

Sotrovimab

Características del producto (mencionadas en la sección de anticuerpos monoclonales). **Nivel de recomendación: recomendado.**

Evidencia. Mencionada en el apartado de prevención. **Limitaciones de la evidencia: ninguna.**

Población blanco. Individuos mayores de 18 años o adolescentes con ≥ 12 años y peso mayor

de 40 kg con al menos un factor de riesgo para evolucionar a la COVID-19, y en situaciones en que no se cuente con otra opción de tratamiento, como paxlovid.⁶⁹

Observaciones. Una de las limitaciones para prescribir sotrovimab es que su vía de administración es intravenosa y se requiere de un centro de infusión especializado en donde puedan vigilarse las posibles reacciones de hipersensibilidad durante al menos una hora después de su administración.

Recomendaciones para su indicación. Sotrovimab en infusión de 500 mg, dosis única.

Evusheld (AZD7442)

Características del producto (mencionadas en la sección de anticuerpos monoclonales). **Nivel de recomendación: recomendado.**

Evidencia. La recomendación para prescribir evusheld está basada en el estudio TACKLE, en donde Latinoamérica fue protagonista. En ese ensayo clínico (**Nivel de evidencia II, grado de recomendación A**) se incluyeron 910 pacientes (90% de ellos con alto riesgo) con menos de siete días del inicio de los síntomas y se asignaron al azar para recibir 600 mg de AZD7442 (tixagevimab y cilgavimab) o placebo. Después de 28 días de seguimiento se encontró que si este biológico se administra en los primeros tres días del inicio de los síntomas puede reducir el riesgo de hospitalización o muerte en 88%.⁷⁷

Limitaciones de la evidencia. El ensayo clínico no ha sido revisado por pares, aunque está en proceso de publicación.

Población blanco. Personas mayores de 18 años o adolescentes con ≥ 12 años y peso mayor de 40 kg con al menos un factor de riesgo para

evolucionar a COVID-19, y en situaciones en que no se cuente con otra opción de tratamiento.

Observaciones. A pesar de que los ensayos clínicos se llevaron a cabo antes de la curva Ómicron, los estudios *in vitro* demostraron que AZD7442 mantiene su capacidad de neutralización contra la variante Ómicron.

Recomendaciones para su prescripción. Evusheld 600 mg dosis única por vía intramuscular.^{69,78}

Tratamiento de COVID-19 severo

En la actualidad hay más de 5000 ensayos relacionados con la COVID-19 declarados en el registro internacional de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (ICTRP <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>) y aunque no todos son ensayos terapéuticos de intervención, ello es muestra del interés y la gran necesidad (aún por alcanzar) del desarrollo de algoritmos de tratamiento sistematizado, basados en evidencia para el tratamiento de esta enfermedad (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>). Los repetidos incrementos (“olas”) de casos y aún más, de hospitalizaciones y mortalidad, hacen imperativo analizar las estrategias generales de los enfoques farmacológicos-terapéuticos actuales: a) terapia antiviral, b) antiinflamatorios y c) inmunomoduladores.⁷⁹

La COVID-19 es la manifestación clínica de la interacción del virus en la célula y la respuesta inmunitaria del huésped. Se conocen las estrategias antivirales efectivas contra diversas entidades virales, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH desde 1987), infección por virus de hepatitis B (primera década del presente siglo) y hepatitis C (agentes antivirales directos a partir de 2008) y los herpes virus, como el virus del herpes simple y citomegalovirus.⁸⁰ Es fundamental definir con claridad a lo que en

la actualidad se denomina COVID-19 crítico o severo. Para ello, en este documento se ocupará la Clasificación de la OMS referente a gravedad de la enfermedad por COVID-19:^{81,82}

- **COVID-19 crítico:** definido por los criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis, choque séptico u otras afecciones que normalmente requerirían la provisión de terapias de soporte vital, como ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o tratamiento vasopresor.
- **COVID-19 grave:** definido por cualquiera de los siguientes: a) saturación de oxígeno menor de 90% en aire ambiente; b) signos de neumonía; c) signos de dificultad respiratoria grave. En adultos, uso de músculos accesorios, incapacidad para completar frases completas, frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto. En niños, tiraje muy severo de la pared torácica, sibilancias, cianosis central o existencia de cualquier otro signo general de peligro, incluida la incapacidad para lactar o beber, letargo, convulsiones o disminución del estado de conciencia.

Antivirales

Inhibidores de la polimerasa de ARN dependientes de ARN

El medicamento prototipo que en la actualidad se indica a pacientes en riesgo de evolucionar a enfermedad severa es remdesivir, un fármaco intravenoso aprobado para prescripción de emergencia, particularmente en países desarrollados.⁸³ Remdesivir es un “profármaco” destinado a permitir la administración intracelular de monofosfato GS-441524 y la subsiguiente biotransformación en trifosfato GS-441524, un inhibidor análogo de ribonucleótido de la ARN polimerasa viral.^{84,85,86} El efecto adverso más

común es la náusea. Otros efectos pueden ser: alteración de pruebas de funcionamiento hepático, reacciones de hipersensibilidad a la infusión del fármaco, hipotensión y sudoración.^{85,86}

La FDA lo considera un medicamento primero en su clase.⁸⁷ Remdesivir es un inhibidor de la polimerasa de ARN viral dependiente de ARN con amplia actividad *in vitro* contra múltiples familias de virus, incluidos *Filovirus*, *Pneumovirus* y *Orthocoronavirus* (donde está CoV).^{87,88}

Remdesivir demostró su eficacia en un modelo murino de infección por SARS-CoV-1. En ensayos recientes en COVID-19 ha tenido desenlaces divergentes: un estudio que indica un alivio más rápido en pacientes hospitalizados que necesitan oxígeno, pero no entre quienes padecen la forma más grave de insuficiencia respiratoria.^{85,86} Sin embargo, en el ensayo SOLIDARITY no demostró ningún beneficio. A pesar de los desenlaces negativos del ensayo SOLIDARITY, remdesivir conserva la autorización de prescripción de emergencia en varios países.⁸²

Favipiravir: es un medicamento que también se dirige a la ARN polimerasa dependiente de ARN viral que se está probando en varios ensayos en curso, aunque los estudios concluidos hasta la fecha son pequeños y la eficacia aún no se ha probado. Favipiravir es un profármaco que se metaboliza a su forma activa, favipiravir-ribofuranosil-5'-trifosfato (favipiravir-RTP), disponible para administración por vía oral e intravenosa.⁸⁹ Favipiravir ribofuranosil trifosfato es la forma activa dentro del cuerpo y es un análogo de nucleósido. Imita tanto a la guanosina como a la adenosina para el RdRP viral.⁸⁹ Posteriormente, fue aprobado para influenza. Sin embargo, no se ha demostrado que favipiravir sea eficaz en las células primarias de las vías respiratorias humanas, lo que genera dudas acerca de su eficacia en el tratamiento de cuadros respiratorios.⁹⁰

Antiinflamatorios esteroideos

Los antiinflamatorios esteroideos se han indicado para modular las respuestas inflamatorias contraproducentes en el contexto de enfermedades infecciosas, particularmente en septicemia por *N. meningitidis* y para reducir la mortalidad por choque séptico. Los datos de observación sugieren que su indicación puede ser dañina en MERS y SARS, así como en la influenza H1N1.^{91,92} Sin embargo, su utilidad en enfermedad grave por COVID-19 se ha demostrado de manera positiva en diversos estudios. RECOVERY y SOLIDARITY han demostrado beneficio en pacientes con ventilación mecánica o que reciben oxígeno, particularmente con deterioro gasométrico que anticipa la indicación de oxígeno suplementario, pero no entre los enfermos menos graves. Los esteroideos están en el listado de los medicamentos esenciales de la OMS, fácilmente disponibles a bajo costo. Los metanálisis utilizados -dos de ellos- combinaron ocho ensayos clínicos aleatorizados (7184 participantes) con tratamiento con esteroideos en COVID-19. **Nivel de evidencia moderada según la guía de tratamiento de la OMS dic/2021.**^{79,93}

Bloqueo de citocinas y complemento

Como en ningún otro episodio de un brote de la magnitud de la COVID-19, la vigilancia de pacientes infectados y la asociación con concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias, al igual que otras infecciones respiratorias graves, colocaron a ciertas moléculas en el interés de las estrategias farmacológicas para bloquear las citocinas proinflamatorias y las vías que se valen de ella. Una de las más analizadas, sobre todo por moléculas antagónicas desarrolladas previamente, es la interleucina 6 (IL-6).

La IL-6 es una citocina pleiotrópica que activa y regula la respuesta inmunitaria a las infecciones. Las concentraciones elevadas de IL-6 se asocian

con desenlaces graves en COVID-19, incluida la insuficiencia respiratoria y la muerte, aunque el papel de la IL-6 en la patogénesis de la enfermedad no está aún totalmente claro.

Tocilizumab y sarilumab son anticuerpos monoclonales aprobados para indicación a pacientes con artritis reumatoide. Antagonizan las formas unidas a la membrana y solubles del receptor de IL-6 (IL-6R/sIL-6R). Tocilizumab tiene aprobación para indicación intravenosa a pacientes con artritis reumatoide y sarilumab para aplicación subcutánea, aunque en COVID-19 ambos se han estudiado por vía intravenosa. A las dosis estudiadas en COVID-19 se espera que los medicamentos alcancen concentraciones muy altas de ocupación del receptor traspolando los estudios de artritis reumatoide.⁹¹ Los inhibidores de IL-6 se están reutilizando en términos de indicación, pero no en términos del mecanismo farmacológico primario de acción. La efectividad en COVID-19 depende de la importancia de la señalización de IL-6 en la fisiopatología de la enfermedad, más que de si las dosis indicadas alcanzan las concentraciones objetivo. Diversos estudios, desde la descripción de 2020, hasta ensayos controlados y publicados recientemente, reportan la eficacia en la enfermedad de moderada a grave (particularmente grave-crítica).

El grupo multidisciplinario insistió en señalar que la mayor parte de los ensayos se llevaron a cabo en países de alto poder adquisitivo con una epidemiología distinta al resto del mundo. Debido a la naturaleza cambiante de la COVID, algunos datos no fueron descritos apropiadamente. Sin embargo, en el ensayo de la indicación inicial de esteroides encontraron mayor beneficio con los bloqueadores de los receptores de IL-6 en pacientes que recibieron esteroides en comparación con los que no los recibieron ($p = 0.026$), lo que demuestra que el tratamiento con esteroides no elimina y podría aumentar el efecto benéfico del bloqueador del receptor IL-6.

(Nivel de evidencia alto, de acuerdo a Guía de Tratamiento de la OMS, dic/2021)

De la misma manera que los bloqueadores del receptor de IL-6, también se está investigando como un enfoque alternativo dirigido a las vías de señalización intracelular, que en algún momento se ha llegado a considerar coadyuvante de la IL-6. Aun cuando agentes como ruxolitinib y tofacitinib se indicaron a partir de los primeros meses de 2020, en la actualidad se indican los inhibidores de JAK-STAT, representados, particularmente, por el baricitinib, el más reportado de los tres.⁸² El ensayo de tratamiento adaptativo de COVID-19 (ACTT-2)³⁷ reportó que la administración de baricitinib en combinación con remdesivir acortó el tiempo de recuperación en pacientes hospitalizados por COVID-19 en comparación con remdesivir en monoterapia. El ensayo COV-BARRIER no demostró un beneficio significativo de baricitinib más atención estándar, en comparación con placebo más atención estándar en el criterio principal de valoración de la evolución de la enfermedad en el día 28. En el ensayo primario COV-BARRIER se excluyeron estos pacientes gravemente afectados.⁹⁴

En un estudio más reciente se describen los hallazgos de un ensayo exploratorio con el diseño COV-BARRIER que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del baricitinib además del tratamiento convencional de atención, en adultos hospitalizados en estado crítico con COVID-19 que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea. La mortalidad por todas las causas al día 28 fue significativamente menor en los pacientes que recibieron baricitinib que en los que recibieron placebo.⁹⁵

Sin embargo, detalles estadísticos hacen recomendable, de acuerdo con la OMS, que el beneficio en mortalidad sea interpretado cautelosamente pues no se proporcionaron datos de

gravedad de la enfermedad y la comparación de la cohorte del estudio con otras cohortes, incluida la duración de la ventilación mecánica invasiva y la oxigenación por membrana extracorpórea y variables de tratamiento de pacientes en cuidados intensivos (p. ej. SOFA, SAPS o RESP). Posteriormente se encontró que la mortalidad por todas las causas al día +60 en el grupo de placebo fue alta (62%), a pesar del tratamiento inicial con corticosteroides en 44 (88%) de 50 pacientes en este grupo⁹⁵ (**Nivel de evidencia bajo**).

Nuevos medicamentos antivirales

Nirmatrelvir-ritonavir (NIT-RIT): la información respecto a enfermedad severa por COVID-19 es escasa. El mecanismo de acción de nirmatrelvir es el de inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2 -Mpro-, que es una característica fundamental de SARS-CoV-2. Mpro escinde varias proteínas no estructurales que forman parte de la maquinaria de replicación viral dentro de la célula infectada. Nirmatrelvir se ha combinado con ritonavir como refuerzo farmacológico (*booster*). Sin embargo, al momento solo está autorizado para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado en adultos y pacientes pediátricos (mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg) con resultados positivos en las pruebas virales directas de SARS-CoV-2 y que estén en niveles de alto riesgo de evolucionar a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte (la indicación a pacientes sin enfermedad grave hace que el nivel de evidencia sea incierto).⁶⁸

Molnupiravir: es un profármaco ribonucleósido, de molécula pequeña, de N-hidroxicitidina (NHC), con actividad anti-SARS-CoV-2 (y otros virus ARN). En la actualidad se considera que tiene alta barrera a la resistencia.⁶⁸ Después de la administración oral de molnupiravir, NHC circula sistémicamente y se fosforila intracelularmente a NHC trifosfato. El trifosfato de NHC se

incorpora al ARN viral mediante la ARN polimerasa viral, posteriormente desvía la polimerasa viral para incorporar guanosina o adenosina durante la replicación viral. Esto conduce a una acumulación de errores en el genoma viral que, en última instancia, hacen que el virus no sea infeccioso y sea incapaz de replicarse. Sin embargo, al igual que nirmatrelvir-ritonavir, no hay ensayos en COVID-19 grave (la prescripción a pacientes sin enfermedad grave hace que el nivel de evidencia sea incierto).⁶⁸

Anticuerpos monoclonales para prevención de COVID en pacientes con factores de alto riesgo

Banlavitimab (LYCoV-555) solo o en combinación con etesivimab (LYCoV016)

Características del producto: son dos anticuerpos monoclonales IgG1 totalmente humanos desarrollados por AbCelera Biologics y Eli Lilly para la COVID-19. Estos anticuerpos monoclonales neutralizantes están dirigidos contra la proteína S del virus SARS-CoV-2. Su objetivo es bloquear la interacción con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2) de la célula huésped y con esto evitar la infección.⁹⁶ Ha sido aprobado por la FDA, EMA y COFEPRIS para el tratamiento de la COVID-19.

Evidencia: no se recomienda la indicación de banlavitimab solo o en combinación con etesivimab debido a que no han demostrado eficacia contra las variantes de preocupación Delta (B.1.617.2) y Ómicron. (B.1.1.529).⁹⁷ Las recomendaciones para su prescripción se basaron en estudios nivel I, grado A, como el estudio BLAZE 1 en donde se encontró una reducción del riesgo de evolución a formas graves de COVID-19 en 70%;⁹⁶ sin embargo, los pacientes se incluyeron entre el 4 de septiembre y el 8 de diciembre del 2020, para entonces las cepas dominantes no eran Delta ni Ómicron.⁹⁶ Otra de las preocupaciones es que durante el

estudio del *National Institute of Health* (NIH), conocido como ACTIV/2-A5401, se encontró que de 111 pacientes que recibieron 700 mg de banlanimab, 11% resultaron con mutaciones de resistencia al anticuerpo monoclonal; además, acumularon polimorfismos que se han encontrado en diferentes variantes.⁹⁸

Limitaciones de la evidencia: no hay estudios que evalúen su utilidad en la prevención de la COVID-19. *Población blanco:* sin correspondencia. Recomendaciones para su indicación: no corresponden. **Nivel de recomendación: no recomendado.**

Observaciones: la evidencia obtenida es de I, grado de recomendación A, acerca de los anticuerpos monoclonales banlanimab y etesivimab, *in vitro*, virológica y clínica,⁹⁶ sugiere que no deben indicarse para prevenir o tratar la COVID-19. Su eficacia para neutralizar las variantes Delta y Ómicron es nula y pueden estar asociados con la aparición de mutaciones y variantes de escape.^{97,98} Los estudios efectuados fueron para tratamiento y no cuenta con ensayos que evalúen su eficacia en la prevención. Las autoridades regulatorias deberían considerar retirar su aprobación para indicación de emergencia.

Sotrovimab (Xevudy®)

Características del producto: conocido también como VIR-7831 o GSK4182136, es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano dirigido contra la proteína S del virus SARS-CoV-2, producido por GSK y Vir Biotechnology.⁹⁹ Tiene autorización para prescripción de emergencia por parte de la FDA y la EMA para el tratamiento de la COVID-19.

Evidencia: sotrovimab, conocido también como VIR-7831, es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con COVID-19 temprano

y alto riesgo de evolución a formas graves.¹⁰⁰ Su eficacia se evaluó en el estudio COMET-ICE, en donde se encontró que reduce en 85% el riesgo de hospitalización o muerte cuando se administra en los primeros cinco días del inicio de los síntomas, en pacientes mayores de 18 años. Si bien el ensayo clínico se efectuó entre el 19 de enero y el 17 de febrero del 2021, aún no existía la variante Ómicron y la variante Delta no tenía una distribución global.¹⁰⁰ Diversos estudios *in vitro* han demostrado que la capacidad de VIR-7831 para neutralizar estas variantes prácticamente no se ve alterada.^{97,99} De hecho, es el anticuerpo monoclonal que mayor actividad neutralizante tiene en la variante Ómicron.

VIR-7831 ha demostrado una alta eficacia para neutralizar *in vitro* a todas las variantes, [Alfa (B.1.1.7; 2.30 veces en el valor de EC50); Beta (B.1.351; 0.60 veces en el valor de EC50); Gamma (P.1; 0.35 veces en el valor EC50); Delta (B.1.617.2; una vez en el valor EC50), Mu (B.1.621; cambio de 1.3 veces en el valor de EC50) y Ómicron (B.1.1.529; 2.7 veces en el valor EC50)].^{97,99} Su eficacia en el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada es la más alta encontrada con anticuerpo monoclonal que se han evaluado hasta la fase III. Los riesgos encontrados con este anticuerpo monoclonal son similares a los de otros anticuerpos monoclonales humanos, como: reacciones de hipersensibilidad local (2%) y anafilaxia en solo el 0.5%.¹⁰⁰

A diferencia de banlanimab y etesivimab, con el tratamiento con sotrovimab no se observó ningún desarrollo viral (34 días) ante una concentración fija de anticuerpo a la concentración más baja probada (~10x EC50).¹⁰¹ Sin embargo, cuando se indicaron dosis de reto se encontraron diversas mutaciones que, incluso, generaban resistencia al VIR-7831. No se han encontrado interacciones farmacológicas, ni alteración en las pruebas hematológicas, hepáticas o renales. Sin duda, se trata de una opción de tratamiento alta-

mente eficaz y con un buen perfil de seguridad, de ahí que es posible que pueda indicarse para prevención de la COVID-19 en pacientes del alto riesgo.¹⁰⁰ Sin embargo, puesto que su administración requiere una infusión intravenosa de una hora en un centro de infusión especializado y debido a que su vida media es de alrededor de un mes, tendría que aplicarse una infusión cada 30 a 45 días mientras se requiera de la protección, lo que podría resultar poco práctico.

Limitaciones de la evidencia: no hay evidencia de ningún nivel en donde se evalúe la eficacia de este anticuerpo monoclonal en la prevención de la COVID-19, pre o posexposición. Población blanco: no corresponde. Recomendaciones para su prescripción: no corresponden. **Nivel de recomendación: no recomendado.**

Observaciones: puesto que en este momento es el único anticuerpo monoclonal de alta eficacia contra la variante Ómicron, a pesar de que no hay evidencia de su utilidad en la prevención de la COVID-19 y que existe un grupo altamente vulnerable y con baja respuesta a la vacunación, podría considerarse con amplias posibilidades para iniciar ensayos clínicos para evaluar su utilidad en la prevención de la COVID-19.

Casirivimab (REGN-10933) e indevimab (REG-10987) (Ronapre®)

Características del producto: es una combinación de dos anticuerpos monoclonales humanos dirigida contra dos epítopes de la proteína S del SARS-CoV-2. Se ha indicado en combinación para reducir el riesgo de aparición de variantes de escape. Lo desarrolló Regeneron Pharmaceuticals y tiene aprobación de la FDA, la EMA y de autoridades regulatorias de múltiples países.^{99,102}

Las recomendaciones para su indicación se basaron en el estudio REGEN-COV/Prevention Trial. Si bien en este ensayo clínico fase III,

aleatorizado, se encontró una disminución del riesgo relativo de 92% de contraer COVID-19 sintomática posterior a una exposición, el estudio tuvo su fase de enrolamiento entre el 28 de enero y el 11 de marzo 2021,^{102,103} en donde la variante Ómicron aún no aparecía. Los estudios recientes *in vitro* han mostrado que la capacidad de neutralización de estos anticuerpos monoclonales en la variante Ómicron es nula.⁹⁷ En este momento, en el ámbito mundial y especialmente en México, la variante dominante (80 a 95% de los casos) es la Ómicron; por lo tanto, sería de poca utilidad su administración.

Limitaciones de la evidencia: ninguna. Población blanco: no corresponde. Recomendaciones para su indicación: no corresponden. *Evidencia:* no se recomienda la combinación de casirivimab e indevimab para el tratamiento o prevención de la COVID-19, debido a que los estudios recientes *in vitro* muestran que su capacidad para inhibir la variante Ómicron es nula, independientemente de la concentración utilizada.⁹⁷ **Nivel de recomendación: no recomendado.**

Observaciones: la evidencia obtenida es de **I, grado de recomendación A**, acerca de la combinación de los anticuerpos monoclonales casirivimab e indevimab para la prevención de la COVID-19 posexposición. Se sugiere no indicarla porque su eficacia contra la variante dominante (B.1.1.529) es nula.

AZD7442. Cilgavimab (AZD 1061/CoV2130) y tixagevimab (AZD8895/CoV2196) (Evusheld®)

Evusheld®

Características del producto: AZD7442 es una combinación de dos anticuerpos monoclonales humanos, modificados para tener una vida media prolongada, que puede ser incluso hasta de 12 meses. Están dirigidos contra la proteína S del virus SARS-CoV, en dos epítopes mutua-

mente excluyentes, que permiten un mejor efecto en la neutralización. Se administra por vía intramuscular, dos ampollas, cada una contiene uno de los anticuerpos monoclonales; ha demostrado sinergia y potencialización. Lo desarrolló AstraZeneca y tiene aprobación de la FDA para la prevención de la COVID-19, y aprobación de la EMA y del Reino Unido para prevención y tratamiento de la COVID-19.⁹⁹

Nivel de recomendación: recomendado.

Evidencia: es una combinación de dos anticuerpos monoclonales: cilgavimab y tixagevimab, dirigidos contra dos epítopes mutuamente excluyentes de la proteína S del virus SARS-CoV-2. Sus características particulares lo hacen idóneo para la prevención de la COVID-19 porque tiene una vida media prolongada de alrededor de 12 meses. Además, su vía de administración es intramuscular, lo que hace más práctica su administración.⁹⁹ AZD7442 se evaluó extensamente en una plataforma que incluye: prevención preexposición, prevención posexposición, tratamiento de pacientes ambulatorios (no hospitalizados) y hospitalizados. Su recomendación se basa en dos ensayos clínicos nivel I, grado A. El primero es el estudio PROVENT, en el que se evaluó la utilidad de AZD7442 para prevenir la COVID-19 en pacientes en quienes se asumía una inapropiada respuesta a la vacunación, debido principalmente a inmunosenescencia, inmunosupresión, trasplante de órganos o enfermedades crónicas que pueden reducir la eficacia del sistema inmunológico: insuficiencia renal crónica y hepática, etc. En ese ensayo clínico fase III se incluyeron alrededor de 5000 pacientes sin evidencia de COVID-19 al momento de su intervención y después de 180 días de seguimiento se encontró que AZD 7442 fue capaz de reducir el riesgo de padecer COVID-19 sintomático en 83%. El segundo estudio fue el STORM CHASER que evaluó esta misma combinación de monoclonales para determinar su eficacia en la profilaxis posexposición. En este

ensayo clínico se incluyeron alrededor de 1100 adultos que hubieran tenido contacto cercano con pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 confirmados por PCR. El seguimiento fue durante 180 días para evaluar el riesgo de COVID-19 sintomática. En este estudio, si bien no pudo alcanzarse el objetivo primario, lo cierto es que muchos de los intervenidos ya tenían una infección confirmada por PCR al momento de su intervención. Por lo anterior, se hizo un análisis post-HOC y se encontró que en quienes no estaban infectados al momento de la intervención con AZD7442, el riesgo de padecer COVID-19 sintomática se redujo en 92%. De esta manera, AZD7442 ha demostrado una alta eficacia para prevenir COVID-19 sintomática en condiciones de preexposición y posexposición. Es el único anticuerpo monoclonal que sigue siendo eficaz para la variante Ómicron, que cuenta con una vida media prolongada y que ha desarrollado ensayos clínicos de prevención. Podría considerarse el único anticuerpo monoclonal útil para la prevención de la COVID-19.¹⁰⁴

Limitaciones de la evidencia: la utilidad de AZD7442 en la prevención de COVID-19 sintomática se basa en dos ensayos clínicos con evidencia nivel 1, grado A. Sin embargo, los desenlaces reportados aún no cuentan con la revisión por pares y ninguno de estos estudios se ha publicado, hasta el momento. La evidencia más reciente muestra que en estudios *in vitro*, AZD7442 mantiene su capacidad neutralizante contra la variante Ómicron, pero ésta es dosis-dependiente. No hay evidencia del desarrollo de variantes de escape en pacientes tratados con AZD7442.

Población blanco: con base en la población incluida en los ensayos clínicos y las condiciones de autorización de las entidades regulatorias, se recomienda la indicación de tixagevimab más cilgavimab como tratamiento preexposición para adultos y adolescentes (de ≥ 12 años

y con un peso de ≥ 40 kg) con infección por SARS-CoV-2 y que no han estado expuestos, recientemente, a un individuo con infección por SARS-CoV-2. De igual manera, las recomendaciones para su prescripción incluyen, pero no se limitan a:

1. Sujetos con inmunosupresión de moderada a severa y que pueden tener una respuesta inmunitaria inadecuada a la vacunación contra la COVID-19; o
2. No pueden vacunarse con ninguna vacuna COVID-19 disponible, debido al antecedente de reacciones adversas graves a una vacuna COVID-19 o cualquiera de sus componentes.

Las personas con alguna inmunosupresión son las que:

1. Están recibiendo tratamiento para tumores sólidos y neoplasias hematológicas malignas.
2. Recibieron un trasplante de órgano sólido y están en tratamiento inmunosupresor.
3. Recibieron terapia de células T con receptor de antígeno quimérico o un trasplante de células madre hematopoyéticas (en los dos años posteriores al trasplante o a la toma del tratamiento inmunosupresor).
4. Tienen una inmunodeficiencia primaria moderada o severa (por ejemplo, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich).
5. Tienen una infección por VIH avanzada o no tratada (definida como personas con recuentos de células linfocitarias T CD4 menores de $200/\text{mm}^3$, antecedentes de una enfermedad que define el SIDA sin reconstitución inmunitaria o manifestaciones clínicas de VIH sintomático).

6. Están recibiendo tratamiento activo con corticosteroides a dosis altas (es decir, ≥ 20 mg al día de prednisona o su equivalente, administrados durante más de 2 semanas), agentes alquilantes, antimetabolitos, medicamentos inmunosupresores relacionados con trasplantes, agentes quimioterapéuticos contra el cáncer que se clasifican como inmunosupresores graves, bloqueadores del factor de necrosis tumoral y otros agentes biológicos que son inmunosupresores o inmunomoduladores (por ejemplo, agentes que pierden células B).

Recomendaciones para su indicación: cada envase de Evusheld® incluye un vial de tixagevimab y otro de cilgavimab, cada uno contiene una dosis única de 150 mg/1.5 mL (concentración de 100 mg/mL por vial). Estas dosis se administran en dos inyecciones intramusculares consecutivas, una en cada región glútea. Se recomienda una vigilancia posterior a la administración de 30 minutos.

7. Las personas que continúan cumpliendo con los criterios para tratamiento con tixagevimab más cilgavimab para la profilaxis preexposición y que permanecen en un entorno con circulación continua de SARS-CoV-2, pueden recibir una dosis cada seis meses.
8. Si un individuo ha recibido una vacuna contra la COVID-19, tixagevimab más cilgavimab debe administrarse ≥ 2 semanas después de la vacunación.

Observaciones: la vacunación sigue siendo la forma más efectiva de prevenir la infección por SARS-CoV-2, y debe considerarse la primera línea de prevención. Sin embargo, algunas personas no pueden ser vacunadas o tienen una respuesta inmunitaria inadecuada a las vacunas

anti-COVID-19. Otros pueden no haber sido completamente vacunados debido a reacciones adversas documentadas a las vacunas disponibles o sus componentes y su mejor opción es la inmunización pasiva.

Anticuerpos monoclonales contra COVID-19 y su utilidad como prevención y tratamiento en el paciente con cáncer

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19 hubo una enorme preocupación acerca de si los enfermos con cáncer tendrían una evolución más grave y, por ende, mayor mortalidad, comparados con la población general.

Los primeros estudios publicados no mostraron diferencias importantes en los desenlaces en los pacientes con cáncer y COVID y la población general; sin embargo, estos primeros trabajos tenían una población reducida de enfermos con cáncer y, predominantemente, se trataba de enfermos con tumores sólidos.^{105,106} En la actualidad, el CDC de Estados Unidos, en su listado de pacientes con factores de riesgo con evidencia científica, coloca al cáncer en el primer escaño.¹⁰⁷ Se describe que el paciente con cáncer tiene entre dos a tres veces más riesgo de padecer la COVID-19 que la población general.¹⁰⁸

Inmunoterapia y COVID

La inmunoterapia es la rama de la Medicina que se basa en la prescripción de fármacos o principios terapéuticos para suprimir, estimular o inhibir bloqueos del sistema inmunitario. Esto ha permitido un gran desarrollo en el tratamiento de diversas enfermedades neoplásicas e infecciosas. Entre éstos se encuentran: a) terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), b) anticuerpos dirigidos a blancos celulares (anti-CD20, anti-CD38), y c) puntos de control inmunológico (IPD), (PD-1, CTL4).

El desarrollo de la terapia inmunológica para tratar el cáncer en la última década ha sido vertiginoso, toda la información generada en la última década ha contribuido a entender las rutas de señalización de la inflamación grave por SARS-CoV-2, denominado síndrome de liberación de citocinas o “tormenta de citocinas.”¹⁰⁹ El cáncer y la COVID comparten vías comunes de señalización en los procesos de patogénesis de estas dos enfermedades: a) producción de citocinas, donde destaca la interleucina 6 (IL-6); b) producción de interferón tipo 1; c) IPD; y d) receptores de andrógenos.^{109,110}

En los primeros meses se planteó la necesidad de evaluar moléculas con posibles beneficios terapéuticos de fármacos existentes en el arsenal medicamentoso como parte del tratamiento de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) producido por SARS-CoV-2, como esteroides, tocilizumab, ruxolitinib, baricitinib, etc., basado, además, en la experiencia del tratamiento de los eventos adversos asociados con la inmunoterapia, particularmente neumonitis, similar al SIRA de la COVID grave.^{109,111}

Características del paciente con cáncer y COVID

Hoy se reconoce que el paciente con cáncer tiene mayor riesgo de complicaciones cuando se compara con la población general.¹¹² Esto se suma a factores de riesgo previamente descritos: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, enfermedades crónicas cardiovasculares, renales, hepáticas o pulmonares, entre otras.

Es importante considerar que la palabra cáncer engloba, en realidad, muchas enfermedades diferentes y, por ello, los pacientes con cáncer son una población heterogénea y tienen factores y variables que influyen en el riesgo de complicaciones cuando el paciente tiene COVID. Éstas son:

1. *Tipo de cáncer:* es mayor el riesgo en pacientes con neoplasias hematológicas, particularmente en leucemia mieloide aguda, con trastornos mielodisplásicos y mieloproliferativos. El riesgo de complicación con COVID-19 es tres a cuatro veces mayor en pacientes con neoplasias hematológicas comparado con la población general (62 vs 15%, respectivamente), y el riesgo de muerte se incrementa tres veces (33 vs 10%).⁹ Los pacientes con tumores sólidos tienen menor riesgo que los anteriores, pero en este grupo, el cáncer de mama y el cáncer de pulmón se consideran de mayor riesgo de complicaciones y muerte que los pacientes con otros tumores sólidos.
2. *Estadio clínico:* las complicaciones se ven incrementadas en pacientes con cáncer metastásico, con estadios avanzados de la enfermedad (etapas clínicas IV), y en aquellos con recaída o progresión de la enfermedad oncológica, y disminuye considerablemente en pacientes con remisión de la neoplasia.
3. *Tratamiento para el cáncer.* La mayor parte de los estudios coincide en que el riesgo aumenta en pacientes que están recibiendo o recibieron quimioterapia en los tres meses previos al episodio infeccioso por COVID-19. El riesgo es alto en pacientes tratados con inmunoterapia, particularmente anti-CD20 (en los 12 meses anteriores), anti-CD38 (en los seis meses previos), CAR-T (en los 24 meses anteriores), o algún fármaco inhibidor de PDI (PD-1, CTL-4), sin especificar el tiempo de tratamiento de estos últimos.
4. Otros grupos de alto riesgo son los pacientes postrasplantados de células progenitoras hematopoyéticas (en los 12 meses anteriores a la infección), y quie-

nes tienen enfermedad de injerto contra huésped.^{113,114}

Las complicaciones en pacientes con COVID-19 y cáncer se relacionan con necesidad de hospitalización, ingreso a una unidad de cuidados intensivos, requerir ventilación mecánica y mortalidad.¹¹⁵ Un estudio comparativo entre pacientes con y sin cáncer reportó mayor frecuencia de hospitalización en los primeros (55.2 vs 28.9%), incremento en el ingreso a cuidados intensivos (25.4 vs 11.7%) y en la mortalidad en los primeros 30 días (13.4 vs 1.6%).⁸

Estudios llevados a cabo en población oncológica mexicana han reportado como factores de mal pronóstico: una baja ECOG (escala que evalúa la calidad de vida en el paciente con cáncer), enfermedad oncológica activa, estar recibiendo quimioterapia y la disnea.¹¹⁶ En el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México, en una cohorte de 433 pacientes, el mayor porcentaje de hospitalizaciones se registró en pacientes con cáncer avanzado, neoplasias hematológicas y en los de mayor edad. En el análisis de mortalidad, solo la edad fue el factor de riesgo asociado.¹¹⁷

Tratamiento

Las estrategias terapéuticas en el paciente con cáncer y COVID-19 tienen como objetivos evitar las complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2 y disminuir la mortalidad. Estas diferentes estrategias deben repercutir positivamente en la evolución del paciente con cáncer y evitar retrasar al mínimo el tratamiento oncológico, lo que debe reflejarse en mayor supervivencia.

En el momento actual (enero 2022) existen diversos tratamientos que se indican en cuatro escenarios en el enfermo con cáncer: 1) el paciente no expuesto directamente a COVID-19; 2) el paciente expuesto a COVID-19 que no está

infectado, 3) pacientes con infección de leve a moderada, y 4) pacientes con enfermedad grave o críticamente enfermos.¹¹⁸

En el primero se incluye la prevención con las diferentes vacunas disponibles en el mundo, incluyendo las dos dosis iniciales y el refuerzo. Para el segundo escenario pueden indicarse anticuerpos monoclonales. Para el escenario 3 pueden prescribirse anticuerpos monoclonales y algunos de los nuevos antivirales disponibles contra SARS-CoV-2. Para el grupo 4 están indicados algunos inmunomoduladores y antivirales y se están estudiando los anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales limitan la fusión viral con el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2).¹¹⁹ Su indicación a pacientes con infección leve a moderada y que tienen factores de riesgo de complicación. Se recomienda su administración en los primeros cinco días de inicio de los síntomas, con lo que puede disminuirse entre 70 y 80% el riesgo de hospitalización o muerte.

Otra aplicación de los anticuerpos monoclonales, que se está evaluando, es en prevención para pacientes con preexposición (incluyendo pacientes con cáncer), con contraindicación para recibir la vacuna contra COVID-19 o por la exposición a fármacos que producen linfopenia, en quienes la respuesta a la vacuna es muy pobre o nula.

Los anticuerpos monoclonales aprobados hasta el momento son:

1. Bamlanivimab + Etesevimab, dosis de 1400 mg. No tienen actividad contra la variante Delta ni Ómicron por eso se suspendió su indicación en junio de 2021.⁹⁶
2. Casirivimab más imdevimab (REGEN-COV), aprobado en noviembre de 2020, dosis de 1200 mg. Poco efectivo contra

la variante Ómicron. Pueden indicarse a pacientes sin exposición (600 mg cada cuatro semanas), en quienes esté contraindicada la vacunación, disminuyendo el riesgo en 81.4% (1.5 en pacientes vs 7.8% en placebo).¹⁰³

3. Sotrovimab. Sí tiene actividad contra la variante Ómicron, por eso es el único que se está indicando en el brote actual.¹⁰⁰
4. Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld). Mantiene su actividad contra Ómicron y se indica para profilaxis preexposición en pacientes con inmunocompromiso grave, sin respuesta a la vacunación (BIIa) o no aptos para ser vacunados (AIIa).⁹⁷

No hay muchos estudios con los anticuerpos monoclonales en pacientes con cáncer. Un estudio retrospectivo en un centro médico de California, EUA, evaluó 42 pacientes (35 con balanivimab y 7 con casirivimab-imdevimab), 76% con neoplasias hematológicas, 40% con trasplante alogénico, 12% con trasplante autólogo y 7% en tratamiento con CAR-T. Cinco pacientes requirieron hospitalización, encontrando como único factor de riesgo el uso de CAR-T. Este estudio tiene una muestra muy pequeña para poder tener conclusiones suficientemente sólidas.¹²¹

Vacunación

Los diferentes grupos oncológicos en el mundo promovieron priorizar la vacunación contra COVID-19. Sin embargo, las tasas de seroconversión en pacientes con cáncer son mucho menores cuando se han comparado con pacientes controlados. Esta baja seroconversión es más acentuada en pacientes con neoplasias hematológicas, particularmente en pacientes que reciben fármacos que condicionan linfopenia prolongada, y en pacientes vacunados durante la quimioterapia o durante los primeros tres meses de haberla finalizado.^{106,122,123} En estos pacientes se ha pro-

puesto un refuerzo con tercera dosis con una vacuna diferente.⁷⁶

Los fármacos antivirales se vislumbran hoy como una opción muy alentadora en la lucha contra la pandemia para los pacientes con riesgo alto de complicaciones y hospitalización. Remdesivir, molnupiravir o paxlovid (nirmatrelvir-ritonavir), están actualmente recomendados en pacientes ambulatorios de alto riesgo en los primeros días del inicio de los síntomas.^{68,76,124}

La pandemia por COVID-19 nos enfrenta a constantes retos y amenazas. Las mutaciones virales han condicionado cambios en la eficacia de las diferentes vacunas y de los anticuerpos monoclonales disponibles. Estos constantes cambios requieren que los médicos se actualicen constantemente en las recomendaciones emitidas por autoridades internacionales y nacionales.

Los enfermos con cáncer son una población vulnerable con múltiples factores de riesgo derivados del tipo de neoplasia, del estadio clínico y del tratamiento oncológico que hayan recibido o que estén recibiendo. Es indispensable conocer el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de COVID-19 para mejorar el pronóstico de pacientes con factores de riesgo de complicación. Aunado a lo anterior continuar promoviendo las medidas preventivas de distanciamiento y uso de mascarilla y lavado de manos.

CONCLUSIONES

Esta revisión y trabajo multidisciplinario permite concluir que:

1. La importancia del seguimiento genómico evolutivo del SARS-CoV-2 es vital para poder establecer el comportamiento epidemiológico de la pandemia, sus cambios en materia de diagnóstico y en especial su comportamiento clínico, así como su res-

puesta al manejo preventivo y terapéutico de este reto biológico.

2. La prevención mediante vacuna sigue siendo la mejor herramienta para poder establecer mecanismos de protección contra el virus, ya que ha favorecido una disminución sustancial de las hospitalizaciones y mortalidad asociadas. Es importante reflexionar que, aunque la vacunación homóloga es aún el estándar aceptado, hay que considerar la eficacia de las vacunas para disminuir la hospitalización y la muerte de los esquemas heterólogos (Pfizer/ Astra Zeneca, Sinovac /Astra Zeneca), que han documentado cifras de protección superiores al 90%.
3. La evidencia mundial muestra al grupo de mujeres embarazadas como uno de los de mayor vulnerabilidad, aun a pesar de la juventud asociada y menores comorbilidades, por lo que hoy día el beneficio de la vacunación materna para disminuir la mortalidad en este grupo no tiene discusión. Además, al efecto de la vacuna se suma el beneficio potencial inferido ya por algunos estudios, de protección indirecta al producto de la gestación, tanto a través del paso de anticuerpos transplacentarios como de los trasferidos a través de la leche humana.
4. Si bien las nuevas evidencias de que las subcepas más recientes del SARS-CoV-2 pueden tener un comportamiento más evasivo a la identificación antigénica diagnóstica, afortunadamente la versatilidad de las pruebas moleculares (PCR) ha permitido una adaptación rápida para mantenerse como el patrón de referencia para este fin.
5. No existe discusión en relación con el gran beneficio otorgado por una buena interpretación de la imagen diagnóstica;

no obstante, su abuso en la cantidad de estudios, no aporta valor para la adecuada evolución de un paciente con COVID-19 grave.

6. El camino recorrido en la búsqueda de un tratamiento farmacológico efectivo contra esta infección ha sido difícil y contradictorio, no obstante, los resultados asociados a los nuevos antivirales muestran hoy día una ruta de mayor eficacia y seguridad clínica.
7. La indicación de anticuerpos monoclonales, en especial en poblaciones vulnerables y altamente susceptibles, se mostró como una alternativa de protección para personas que no pueden ser vacunadas o tienen una respuesta inmunitaria inadecuada a las vacunas anti-COVID-19. A pesar de ello en la actualidad muchos de los aprobados durante la pandemia han perdido su promesa de eficacia ante las cepas Ómicron. Por eso se considera a la luz de las nuevas evidencias (varias de ellas aún en investigación) a sotrovimab y la combinación de tixagevimab con colgavimab (que tienen actividad contra la variante Ómicron), por eso es el único que está indicándose en el brote actual y a la molécula AZD7442 que ha mostrado una alta eficacia para prevenir la COVID-19 sintomática tanto en condiciones de preexposición como posexposición, y es eficaz para la variante Ómicron, dado que cuenta con una vida media prolongada y que ha desarrollado ensayos clínicos de prevención como la alternativa más prometedora. No obstante, se recomienda esperar a contar con los resultados finales de los estudios en curso.

Declaración

El documento tiene el aval del Colegio de Medicina Interna de México.

El nivel de evidencia y el grado de recomendaciones emitido fueron desarrollados por el grupo de especialistas, autores de este texto, con apoyo irrestricto de Laboratorios AstraZeneca, quienes mantuvieron su autonomía para la revisión sistemática y el análisis de la evidencia y la revisión del documento final.

REFERENCIAS

1. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, et al. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem* 2020; 295 (37): 12910-34. doi: 10.1074/jbc
2. Torbati E, Krause KL, Ussher JE. The Immune Response to SARS-CoV-2 and Variants of Concern. *Viruses* 2021; 13 (10): 1911. doi: 10.3390/v13101911
3. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2 – What Do They Mean? *JAMA* 2021; 325 (6): 529-31. doi: 10.1001/jama.2020.27124
4. Grubaugh ND, Petrone ME, Holmes EC. We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks. *Nat Microbiol* 2020; 5 (4): 529-30. doi: 10.1038/s41564-020-0690-4
5. Sanjuán R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73 (23): 4433-48. doi: 10.1007/s00018-016-2299-6
6. Zhou P, Yang XL, Wang XD, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579 (7798): 270-73. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
7. Jaimes JA, André NM, Chappie JS, Millet J, et al. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. *J Mol Biol* 2020; 432 (10): 3309-25. doi: 10.1016/j.jmb.2020.04.009
8. who.int (internet). WHO; (actualizado 8 enero 2021, citado 13 enero 2022) Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
9. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021 Apr 9;372(6538):eabg3055. doi: 10.1126/science.abg3055. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33658326; PMCID: PMC8128288.
10. Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Díaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*. 2021 May;593(7858):270-274. doi: 10.1038/s41586-021-03426-1. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33723411
11. Ecdc.europa.eu (internet). Unión Europea: ECDC; (actualizado 10 febrero 2022, citado 11 febrero 2022) Disponible

- en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> (accesado Ene 14, 2022)
12. Funk T, Pharris A, Spiteri G, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Eurosurveillance*. 2021 Apr;26(16):2100348. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348. PMID: 33890566; PMCID: PMC8063589.
 13. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021 May 20;384(20):1885-1898. doi: 10.1056/NEJMoa2102214. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33725432; PMCID: PMC7993410
 14. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021 May 21;372(6544):815-821. doi: 10.1126/science.abh2644. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33853970; PMCID: PMC8139423.
 15. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*. 2021 May 27;184(11):2939-2954.e9. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.055. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33852911; PMCID: PMC8008340.
 16. Daghun J. Interim estimates of increased transmissibility, growth rate, and reproduction number of the Covid-19 B.1.617.2 variant of concern in the United Kingdom. *medRxiv*. 2021;doi:doi.org/10.11/2021.06.03.21258293
 17. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, et al. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*. 2021 Jun 26;397(10293):2461-2462. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34139198; PMCID: PMC8201647.
 18. Bruxvoort KJ, Sy LS, Qian L, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against Delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test negative case-control study. *BMJ*. 2021 Dec 15;375:e068848. doi: 10.1136/bmj-2021-068848. PMID: 34911691; PMCID: PMC8671836
 19. Ferré VM, Peiffer-Smadja N, Visseaux B, et al. Omicron SARS-CoV-2 variant: What we know and what we don't. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022 Feb;41(1):100998. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100998. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34902630; PMCID: PMC8660660
 20. UKHSA: The spread of Omicron and replacement of Delta in the UK, 5 January 2022 - GOV.UK <https://www.gov.uk/government/publications/ukhsa-the-spread-of-omicron-and-replacement-of-delta-in-the-uk-5-january-2022>
 21. Singhal T. The Emergence of Omicron: Challenging Times Are Here Again! *Indian J Pediatr*. 2022 Jan 13:1-7. doi: 10.1007/s12098-022-04077-4. Epub ahead of print. PMID: 35025038; PMCID: PMC8756165.
 22. Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Dec 11;398(10317):2126-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6. Epub 2021 Dec 3. Erratum in: *Lancet*. 2022 Jan 8;399(10320):142. PMID: 34871545; PMCID: PMC8640673
 23. Araf Y, Akter F, Tang Y, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022 Jan 12. doi: 10.1002/jmv.27588. Epub ahead of print. PMID: 35023191
 24. Mahase E. Covid-19: What do we know about omicron sublineages? *BMJ* 2022 Feb 11;376:o358. doi: 10.1136/bmj.o358. PMID: 35149516.
 25. Outbreak.info (internet). Outbreak.info; (actualizado 15 febrero 2022, citado 11 febrero 2022) Disponible en : <https://outbreak.info/situation-reports?pango=BA.1&loc=ZAF&loc=GBR&loc=USA&selected=ZAF>
 26. who.int (internet). WHO; (actualizado 10 febrero 2022, citado 13 febrero 2022) Disponible en: <https://www.who.int/teams/risk-communication/epi-win-updates>
 27. Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet* 2022 Jan 29;399(10323):437-446. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00017-4. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35065011; PMCID: PMC8769664.
 28. Collie S, Champion J, Moultrie H, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med* 2022 Feb 3;386(5):494-496. doi: 10.1056/NEJMc2119270. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34965358; PMCID: PMC8757569.
 29. Ecdc.europa.eu (internet). Unión Europea: ECDC; (actualizado 20 diciembre 2021, citado 11 febrero 2022) Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/methods-detection-and-characterisation-sars-cov-2-variants-first-update>
 30. En.ssi.dk (internet). Holanda: SSI; (actualizado 20 enero 2022)[citado 2022 Feb 13]. Disponible en: <https://en.ssi.dk/news/news/2022/omicron-variant-ba2-accounts-for-almost-half-of-all-danish-omicron-cases>
 31. En.ssi.dk (internet). Dinamarca: SSI; (actualizado 31 enero 2022)[citado 2022 Feb 13]. Disponible en: <https://en.ssi.dk/news/news/2022/ba2-more-transmissible-than-ba1-vaccinated-less-likely-to-infected-pass-on-infection>
 32. Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households. *medRxiv* . 2022 Jan 30 [cited 2022 Feb 13];2022.01.28.22270044. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.28.22270044v1> doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.28.22270044>
 33. Desingu PA, Nagarajan K, Dhama K. Emergence of Omicron third lineage BA.3 and its importance. *J Med Virol* 2022 Jan 18. doi: 10.1002/jmv.27601. Epub ahead of print. PMID: 35043399.
 34. who.int (internet). WHO; (actualizado 7 diciembre 2021, citado 15 enero 2021) Disponible en: ([http://www.who.int/newsroom/events/detail/2021/12/07/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-\(sage\)-7-december-2021](http://www.who.int/newsroom/events/detail/2021/12/07/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-(sage)-7-december-2021)).

35. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol*. 2016 Dec;80:3-7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.006. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27452192..
36. Barros J, Hammerschmidt S, Cossman A, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1nCoV-19/BNT162B2 vaccination. *Nature*. 2021 Sep;27(9):1525-1529. doi: 10.1038/s41591-021-01449-9. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34262158; PMCID: PMC8440184.
37. Skowronski DM, Setayeshgar S, Febriani Y, et al. Two-dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test-negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada. *medRxiv*. doi: 10.1101/2021.10.26.21265397.
38. Martínez-Baz I, Trobajo-Sanmartín C, Miqueleiz A, et al. Product-specific COVID-19 vaccine effectiveness against secondary infection in close contacts, Navarre, Spain, April to August 2021. *Euro Surveill*. 2021 Sep;26(39):2100894. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100894. PMID: 34596016; PMCID: PMC8485582..
39. Wanlapakorn N, Suntronwong N, Phowattanasathian H, et al. Safety and immunogenicity of heterologous and homologous inactivated and adenoviral-vectored COVID-19 vaccines in healthy adults. *medRxiv*. doi:10.1101/2021.1.04.21265908.
40. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021 Sep 4;398(10303):856-869. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01694-9. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34370971; PMCID: PMC8346248..
41. Benning L, Töllner M, Hidmark A, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 Prime-Boost Vaccination Induces Strong Humoral Responses among Health Care Workers. *Vaccines (Basel)*. 2021 Aug 4;9(8):857. doi: 10.3390/vaccines9080857. PMID: 34451982; PMCID: PMC8402499.
42. Munro APS, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021 Dec 18;398(10318):2258-2276. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3. Epub 2021 Dec 2. Erratum in: *Lancet*. 2021 Dec 18;398(10318):2246. PMID: 34863358; PMCID: PMC8639161.
43. News.yahoo.com (internet). Chile: Yahoo!; (actualizado 5 Agosto 2021; citado 11 febrero 2022) Disponible en: <https://news.yahoo.com/chile-covid-19-vaccine-boosters-183448343.html>
44. nytimes.com (internet). Estados Unidos; New York Times; (actualizado febrero 11, 2022, citado febrero 11 2022) Disponible en: <https://www.nytimes.com/2021/12/23/world/middleeast/israel-vaccine-4th-dose.html>.
45. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May;222(5):415-426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105680; PMCID: PMC7093856.
46. Fares Qeadan, Nana A, Mensah, Benjamin Tingey, et al. Stanford. The risk of clinical complications and death among pregnant women with COVID-19 in the Cerner COVID-19 cohort: a retrospective analysis *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Apr 16;21(1):305. doi: 10.1186/s12884-021-03772-y. PMID: 33863292; PMCID: PMC8051832.
47. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, et al. COVID-19 in Pregnancy Collaborative. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jul;225(1):77.e1-77.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1221. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33515516; PMCID: PMC7838012.
48. Martínez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C. Pregnant women with SARS-COV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Feb;57(2):224-231. doi: 10.1002/uog.23575. PMID: 33320401
49. Martínez-Portilla RJ, Smith ER, He S, et al. Young pregnant women are also at an increased risk of mortality and severe illness due to coronavirus disease 2019: analysis of the Mexican National Surveillance Program. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Apr;224(4):404-407. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1197. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33345802; PMCID: PMC7837025.
50. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know *Obstet Gynecol*. 2021 Mar 1;137(3):408-414. doi: 10.1097/AOG.0000000000004290. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2021 May 1;137(5):962. PMID: 33370015; PMCID: PMC7884084
51. cdc.gov(internet). Estados Unidos: cdc; (actualizado 8 febrero 2022, citado 11 febrero 2022) Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>
52. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Sep;225(3):303.e1-303.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33775692; PMCID: PMC7997025.
53. Charepe N, Gonçalves J, Juliano AM, et al. COVID-19 mRNA vaccine and antibody response in lactating women: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021 Sep 17;21(1):632. doi: 10.1186/s12884-021-04051-6. PMID: 34535094; PMCID: PMC8447894.
54. Falsaperla R, Leone G, Familiari M, et al. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating women: a systematic review. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Dec;20(12):1619-1628. doi: 10.1080/14760584.2021.1986390. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34592123; PMCID: PMC8515785.

55. Gob.mx (internet). México: gob.mx; 2022 (actualizado 04 de enero de 2022; citado 11, febrero 2022) Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/690500/MM_2021_SE52.pdf
56. infobae.com (internet). México: infobae; 2022 (citado 11, febrero 2022) Disponible en: <https://www.infobae.com/america/mexico/2021/06/09/embarazadas-vacunadas-en-mexico-van-casi-92000-inmunizadas-contra-covid-19/>
57. Khalid M, Selvam K, Jeffry AJ, et al. Performance of Rapid Antigen Tests for COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* 2022 Jan 4;12(1):110. doi: 10.3390/diagnostics12010110. PMID: 35054277; PMCID: PMC8774565
58. Dinnes J, Deeks J, Berhane S, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 24;3(3):CD013705. doi: 10.1002/14651858.CD013705.pub2. PMID: 33760236; PMCID: PMC807859.
59. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A, et al. Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2021 Apr 20;59(5):e02881-20. doi: 10.1128/JCM.02881-20. PMID: 33504593; PMCID: PMC8091856.
60. cdc.gov (internet) Estados Unidos; CDC; (actualizado 5 de octubre del 2021) (citado el 14 de febrero del 2022) Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/organizations/testing-non-healthcare-workplaces.html>
61. Guevara-Hoyer K, Fuentes-Antrás J, De la Fuente-Muñoz E et al. Serological Tests in the Detection of SARS-CoV-2 Antibodies. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Apr 9;11(4):678. doi: 10.3390/diagnostics11040678. PMID: 33918840; PMCID: PMC8069538.
62. Mercado M, Malagón-Rojas J, Delgado G, et al. Evaluation of nine serological rapid tests for the detection of SARS-CoV-2. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e149. doi: 10.26633/RPSP.2020.149.
63. Prokop M, Van Everdingen W, Van Rees T, et al. CO-RADS A categorial CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation, *Radiology* 2020 Aug;296(2):E97-E104. doi: 10.1148/radiol.2020201473. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339082; PMCID: PMC7233402
64. Yang R, Li X, Liu H, et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19, *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020 Mar 30;2(2):e200047. doi: 10.1148/ryct.2020200047. PMID: 33778560; PMCID: PMC7233443
65. Meglio L, Carriero S, Biondetti P, et al. Chest imaging in patients with acute respiratory failure because of coronavirus disease 2019, *Curr Opin Crit Care* 2022 Feb 1;28(1):17-24. doi: 10.1097/MCC.0000000000000906. PMID: 34864792; PMCID: PMC8711303
66. Juárez F, García M, Huerta A, et al. Hallazgos tomográficos en afectación pulmonar por COVID-19, experiencia inicial en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, *Neumología y Cirugía de Tórax* 2020; 79 (2): 71-77 doi:10.35366/94630
67. Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol*. 2021 Sep;28(9):740-746. doi: 10.1038/s41594-021-00651-0. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34381216; PMCID: PMC8437801
68. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34914868; PMCID: PMC8693688
69. Nih.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 (actualizado abril 21–2021) (citado febrero 11, 2022). Disponible en: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatment-guidelines.pdf>
70. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. *N Engl J Med*. 2022 Jan 26;NEJMc2119407. doi: 10.1056/NEJMc2119407. Epub ahead of print. PMID: 35081300; PMCID: PMC8809508.
71. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, et al. An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: peptidomimetics and small molecule chemotherapy. *J Med Chem*. 2016 Jul 28;59(14):6595-628. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01461. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26878082; PMCID: PMC7075650.
72. Fda.gov (internet). Estados Unidos. FDA; (actualizado 22 diciembre 2021) (citado 11 febrero 2022) Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155050/download>.
73. Wen W, Chen C, Tang J, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, flvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):516-523. doi: 10.1080/07853890.2022.2034936. PMID: 35118917; PMCID: PMC8820829.
74. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017 Jun 28;9(396):eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653. PMID: 28659436; PMCID: PMC5567817.
75. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788
76. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34937145; PMCID: PMC8757570.

77. Loo YM, McTamney PM, Arends RH, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in non-human primates and has an extended half-life in humans. *Sci Transl Med.* 2022 Jan 25:eabl8124. doi: 10.1126/scitranslmed.abl8124. Epub ahead of print. PMID: 35076282.
78. Su W, Sia SF, Schmitz AJ, et al. Neutralizing Monoclonal Antibodies That Target the Spike Receptor Binding Domain Confer Fc Receptor-Independent Protection against SARS-CoV-2 Infection in Syrian Hamsters. *mBio.* 2021 Oct 26;12(5):e0239521. doi: 10.1128/mBio.02395-21. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34517754; PMCID: PMC8546861.
79. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
80. De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jul;29(3):695-747. doi: 10.1128/CMR.00102-15. PMID: 27281742; PMCID: PMC4978613
81. who.int (internet). WHO; (actualizado 2 marzo 2021, citado 14 enero 2022) Disponible en: (WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1; <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1>)
82. who.int (internet). WHO; (actualizado 14 enero 2022, citado 14 enero 2022) Disponible en: WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1 Living Guideline
83. Scavone C, Brusco S, Bertini M, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next?. *British Journal of Pharmacology.* 2020 Nov;177(21):4813-4824. doi: 10.1111/bph.15072. Epub 2020 May 15. PMID: 32329520; PMCID: PMC7264618.
84. Fda.gov (internet). Estados Unidos. FDA; (actualizado 31 diciembre 2020) (citado 11 febrero 2022) Disponible en:(<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/new-drug-therapy-approvals-2020>)
85. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New Eng J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301. Epub 2020 May 27. PMID: 32459919; PMCID: PMC7377062
86. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32275812; PMCID: PMC7169476..
87. Fda.gov (internet). Estados Unidos. FDA; (actualizado 4 enero 2022) (citado 11 febrero2022). <https://web.archive.org/web/20220124032947/https://www.fda.gov/media/137566/download>
88. Unamglobal.unam.mx (internet) México; UNAM; (actualizado 23 de Marzo de 2020) (citado 14 enero del 2022) Disponible en: <https://unamglobal.unam.mx/who-launches-global-megatrial-of-the-four-most-promising-coronavirus-treatments/>
89. Smee DF, Hurst BL, Egawa H, et al. Intracellular metabolism of favipiravir (T-705) in uninfected and influenza A (H5N1) virus-infected cells. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Oct;64(4):741-6. doi: 10.1093/jac/dkp274. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19643775; PMCID: PMC2740635.
90. Yoon JJ, Toots M, Lee S, et al. Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2018 Jul 27;62(8):e00766-18. doi: 10.1128/AAC.00766-18. PMID: 29891600; PMCID: PMC6105843.
91. Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, et al. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 May;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26868298; PMCID: PMC7097181.
92. Zhang Y, Sun W, Svendsen ER, et al. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. *Crit Care.* 2015 Feb 20;19(1):46. doi: 10.1186/s13054-015-0764-5. PMID: 25888424; PMCID: PMC4348153..
93. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023. PMID: 32876694; PMCID: PMC7489434
94. who.int (internet). WHO; (actualizado 23 noviembre 2021, citado 14 enero 2022) Disponible en:<https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>.
95. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ* 2021 Mar 1;372:n526. doi: 10.1136/bmj.n526. PMID: 33649077..
96. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Oct 7;385(15):1382-1392. doi: 10.1056/NEJMoa2102685. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34260849; PMCID: PMC8314785
97. Cao Y, Wang J, Jian F, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature.* 2021 Dec 23. doi: 10.1038/s41586-021-04385-3. Epub ahead of print. PMID: 35016194..
98. Choudhary MC, Chew KW, Deo R, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Resistance with Monoclonal Antibody Therapy. *medRxiv. medRxiv [Preprint].* 2021 Sep 15:2021.09.03.21263105. doi: 10.1101/2021.09.03.21263105. PMID: 34545376; PMCID: PMC8452115
99. Hwang YC, Lu RM, Su SC, et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. *Journal of Biomedical Science.* 2022 Jan 4;29(1):1. doi: 10.1186/s12929-021-00784-w. PMID: 34983527; PMCID: PMC8724751..
100. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021 Nov 18;385(21):1941-

1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706189.
101. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec 23;S1473-3099(21)00751-9. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00751-9. Epub ahead of print. PMID: 34953520; PMCID: PMC8700279.
 102. O'Brien M, Forleo-Neto E, Musser B, et al. Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 23;385(13):1184-1195. doi:10.1056/NEJMoa2109682. Epub 2021 Aug 4.
 103. Weinreich D, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):e81. doi: 10.1056/NEJMoa2108163.
 104. Nih.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 (actualizado febrero 1–2022) (citado febrero 11, 2022). Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prevention-of-sars-cov-2/>
 105. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1919-1926. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9.
 106. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, et al. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med*. 2020 Aug 15;17(3):519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289. PMID: 32944387; PMCID: PMC7476081.
 107. Cdc.gov (internet) Estados Unidos; CDC; (actualizado el 9 enero 2022)(citado el 11 febrero 2022)Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>.
 108. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, et al. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. *JCO Glob Oncol* 2020; 6: 557-559. doi: 10.1200/GO.20.00097.
 109. Zong Z, Wei Y, Ren J, et al. The intersection of COVID-19 and cancer: signaling pathways and treatment implications. *Mol Cancer* 2021; 20: 76. doi: 10.1186/s12943-021-01363-1.
 110. Iovino L, Thur LA, Gnjatic S, et al. Shared inflammatory pathways and therapeutic strategies in COVID-19 and cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2021; 9: e002392. doi: 10.1136/jitc-2021-002392.
 111. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 2021; 11: 316-329. doi: 10.7150/thno.49713.
 112. Sun L, Surya S, Le AN, et al. Rates of COVID-19-related Outcomes in Cancer compared to non-Cancer Patients. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Aug 15:2020.08.14.20174961. doi: 10.1101/2020.08.14.20174961.
 113. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 133. doi: 10.1186/s13045-020-00970-7.
 114. Martín-Moro F, Marquet J, Piris M, et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2020; 190: e16-e20. doi: 10.1111/bjh.16801.
 115. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21: 335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
 116. Ruiz-García E, Peña-Nieves A, Alegria-Baños J, et al. Prognostic factors in cancer patients infected with SARS-CoV-2: a Latin American country results. *Ther Adv Chronic Dis* 2021 26; 12: 20406223211047755. doi: 10.1177/20406223211047755.
 117. De la Rosa-Martínez D, Aranda-Audelo M, Martín-Onraet A, et al. Clinical characteristics and outcomes in a cohort of oncologic patients with COVID-19 during the first year of the pandemic in Mexico. *Cancer Med* 2022. doi: 10.1002/cam4.4582.
 118. Heil EL, Kottlilil S. The goldilocks time for Remdesivir - Is any indication just right? *N Engl J Med*. 2021 Dec 22. doi: 10.1056/NEJMe2118579
 119. Mouffak S, Shubbar Q, Saleh E, et al. Recent advances in management of COVID-19: A review. *Biomed Pharmacother* 2021; 143:112107. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112107.
 120. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385: e81. doi: 10.1056/NEJMoa2108163.
 121. Puing AG, Ho S, Frankel P, et al. SARS-CoV-2 Specific Monoclonal Antibody for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 in Cancer Patients: A Single-center Experience. *J Infect Dis* 2021: jia406. doi: 10.1093/infdis/jia406.
 122. Guven DC, Sahin TK, Kilickap S, et al. Antibody Responses to COVID-19 Vaccination in Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol* 2021; 11: 759108. doi: 10.3389/fonc.2021.759108.
 123. Tran S, Truong TH, Narendran A. Evaluation of COVID-19 vaccine response in patients with cancer: An interim analysis. *Eur J Cancer* 2021; 159: 259-274. doi: 10.1016/j.ejca.2021.10.013.
 124. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ* 2021; 375: n2713. doi: 10.1136/bmj.n2713.