



GOBIERNO DE MÉXICO

GUÍA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19 EN MÉXICO

Consenso de personas expertas del sector salud

Grupo de personas expertas del sector salud

Secretaría de Salud: *Dra. Alethse de la Torre, Dr. Ruy López Ridaura, Dr. Ricardo Cortés Alcalá, Dr. Christian Zaragoza Jiménez, Dr. Gabriel García, Dr. Abel Peralta, Dr. Daniel Bernal Serrano*

Instituto Mexicano del Seguro Social: *Dra. Célida Duque Molina, Dra. Margot González León, Dr. Luis Rafael López Ocaña, Dr. Manuel Cervantes Ocampo, Dra. Gabriela Borrayo Sánchez, Dr. Juan Carlos Sánchez Echeverría, Dra. Luz Elena Castro Vargas, Dr. Javier Michael García Acosta, Dr. Juan José De la Fuente Soto.*

Instituto de Salud para el Bienestar: *Dr. Raúl Peña Viveros, Dr. Jorge Adan Alegría Baños.*

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores: *Dr. Ramiro López Elizalde, Director Normativo de Salud; Dra. Dylan Lucía Díaz Chiguer, encargada de la Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria; Dr. Alain Cueto Medina, Coordinador áreas críticas Hospital "Dra Matilde Petra Montoya Lafragua" Dra. Michelle Herrera, supervisora médica*

Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad: *Dra. Gabriela Cesarman Maus, Dra. Dora Corzo León, Dra. Karla Adriana Espinosa Bautista, Dr. Arturo Galindo Fraga, Dra. Carmen Margarita Hernández Cárdenas, Dr. Raúl Izaguirre Ávila, Dr. Simón Kawa Karasik, Dr. Luis Meillón García, Dr. Juan Luis Mosqueda Gómez, Dr. Rogelio Pérez Padilla, Dr. Juan Sierra Madero.*

Petróleos Mexicanos: *Dra. Lourdes de la Cruz Silva*

Secretaría de la Defensa Nacional: *Mayor MC Néstor Irán Santiago Ramírez*

Secretaría de Marina: *Capitán MC San Juan Padrón Lucía*

Introducción

Ante la cuarta ola de la pandemia por la COVID-19 en México, con un incremento rápido de contagios, se espera que, de acuerdo con algunas estimaciones hasta un 95-97% de las personas afectadas tenga una atención ambulatoria. Esto implica una menor proporción de hospitalizaciones y uso de camas con ventilador; por lo que se han incrementado los Módulos de Atención Respiratoria, o Módulos de Atención Respiratoria del Seguro Social (MARSS) o equivalentes con el objetivo de brindar atención oportuna a paciente con síntomas de COVID-19 y realización de pruebas rápidas de antígenos. Sin embargo se llevan a cabo estrategias en la reconversión de camas hospitalarias y camas con ventilador sin dejar de brindar la atención No COVID-19.

Debido a este comportamiento pandémico y el surgimiento de nueva evidencia científica, surge la necesidad de la actualización de la Guía Clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México del grupo interinstitucional, publicada inicialmente el 2 de agosto del 2021. En consecuencia, un grupo de representantes de todas las instituciones del sector salud, a través de un análisis de la nueva evidencia científica, proponen en este documento modificaciones a la práctica clínica, al ser de utilidad para los pacientes con esta enfermedad.

Las propuestas consideran los nuevos lineamientos internacionales, como la Guía de National Institutes of Health y de la la guía de la Infectious Disease Society of America de los Estados Unidos de América, así como las guías de tratamiento de la COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud y del National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido.

Resumen de las nuevas recomendaciones de tratamiento de COVID-19

En esta versión de la guía, se han agregado opciones de tratamiento antiviral, para pacientes con COVID-19 leve a moderado, en los primeros 5 días de evolución y que tengan alto riesgo de complicaciones:

- Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir). Dosis habitual nirmatrelvir 300 mg + ritonavir 100 mg, cada 12 horas, por 5 días, administrado por vía oral.
- Molnupiravir. Dosis habitual 800 mg cada 12 horas, por 5 días, administrado por vía oral.
- Remdesivir. Dosis habitual 200 mg el día 1 y 100 mg cada 24 horas, el día 2 y 3, administrado por vía intravenosa.

Se ha incluido la opción de un anticuerpo monoclonal, para pacientes con COVID-19 leve a moderado, en los primeros 10 días de evolución y que tengan alto riesgo de complicaciones:

- Sotrovimab. Dosis habitual 500 mg, dosis única, administrado en infusión por vía intravenosa.

- Fluvoxamina. Se revisa, pero no se recomienda su uso, por la limitada evidencia científica.
- Se han eliminado las recomendaciones para uso de ivermectina, colchicina y plasma convaleciente, ante la falta de evidencia para su uso.
- Se han modificado las recomendaciones para anticoagulación en pacientes hospitalizados con COVID-19.
- No se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios.

Nuevos Antivirales contra COVID-19 recientemente aprobados

Es importante mencionar que recientemente han emergido dos nuevas moléculas: Nirmatrelvir (PF-07321332) con Ritonavir, y Molnupiravir, un análogo de nucleósido, que altera la replicación viral produciendo que el virus utilice la molécula como uno de los componentes principales de su código genético para propiciar una “mutagénesis letal”. La primera en fase de autorización para su uso fue concedida por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), mientras que la segunda ya cuenta con autorización de la Agencia Reguladora de Medicamentos del Reino Unido, y recientemente ha sido autorizada también por la EMA, y se encuentra en fase de autorización de la FDA. Ambos tratamientos han mostrado una disminución en la hospitalización y muerte de pacientes confirmados con COVID-19 y riesgo de complicaciones.

La ventaja de estos medicamentos es que su administración es por vía oral y por tanto en pacientes ambulatorios con inicio de síntomas de la enfermedad de menos de 5 días, lo que abre la posibilidad de un amplio y extendido manejo en el primer nivel de atención. Esto limita la posibilidad de que los pacientes se compliquen y requieran hospitalización, a diferencia de otros medicamentos antivirales como el Remdesivir, cuya administración solamente es por vía intravenosa. Existen otros tratamientos como los anticuerpos monoclonales, que si bien han demostrado ser también efectivos en fases leves y moderadas de la enfermedad, sobre todo antes de los primeros 5 días del inicio de síntomas, tienen la salvedad de que deben ser administrados por vía intravenosa y por tanto en un hospital.

La autorización de las nuevas moléculas por parte de la FDA, la EMA, y recientemente en COFEPRIS, así como su posible incorporación al Compendio Nacional de Insumos (CNIS) para la Salud del Consejo de Salubridad General, abriría la posibilidad de utilizarlas en algunos pacientes con los criterios que este grupo analiza y propone a continuación:

Nirmatrelvir / ritonavir (paxlovid)

Nirmatrelvir es un inhibidor de proteasa biodisponible por vía oral que tiene actividad contra una proteasa viral que juega un papel esencial en la replicación del virus y que ha demostrado actividad antiviral contra coronavirus. El ritonavir es un inhibidor del citocromo

P450 (CYP) 3^a, así mismo es un agente potenciador farmacocinético, lo que se requiere para aumentar las concentraciones de nirmatrelvir a los rangos terapéuticos objetivo.

- Mecanismo de acción: PF-07321332 (nirmatrelvir) es un inhibidor peptidomimético de la proteasa de tipo coronavirus 3C (3CL), incluida la proteasa SARS-CoV-2 3CL. La inhibición de la proteasa 3CL hace que la proteína sea incapaz de procesar precursores de poliproteína, lo que conduce a la prevención de la replicación viral. En tanto que el ritonavir inhibe el metabolismo de PF-07321332 mediado por CYP3A, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de PF-07321332.

Eficacia. La eficacia de PAXLOVID se basa en un el análisis preliminar del EPIC-HR, un estudio de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado en participantes adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por SARS-CoV-2.

Recomendación

- Para pacientes no hospitalizados con COVID-19 de leve a moderado que tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad.
- Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg con ritonavir 100 mg) por vía oral dos veces al día durante 5 días.
- Iniciado lo antes posible y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas en personas mayores de edad y peso mayor a 40 kg.
- Ya que el Paxlovid, tiene interacciones farmacológicas significativas y complejas, debido principalmente a la presencia de ritonavir, antes de recetarlos, los médicos deben revisar detenidamente los medicamentos concomitantes del paciente, incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos herbales, para evaluar posibles interacciones farmacológicas.
- En pacientes con falla renal, con Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) entre 30-60 ml/min/1.73m² bajar la dosis a 150-100 cada 12 horas y no se recomienda con TFG menores a 30 ml/min/1.73m².
- Paxlovid (nirmatrelvir / ritonavir) no ha mostrado beneficio en pacientes críticamente enfermos.

NOTA: No está autorizado para el inicio del tratamiento en pacientes requiriendo hospitalización debido a COVID-19 grave o crítico, ni para profilaxis pre-exposición o post-exposición para la prevención del COVID-19, tampoco para un uso superior a 5 consecutivos días.

Beneficios demostrados

- En el ensayo EPIC-HR, el nirmatrelvir potenciado con ritonavir (Paxlovid) redujo el riesgo de hospitalización o de muerte en un 88% en comparación con placebo en adultos no hospitalizados con SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio.
- 11 muertes menos por 1,000 personas tratadas (RR 0,04; IC del 95% 0,0 a 0,68; 2,085 personas en 1 estudio).
- 44 hospitalizaciones menos por 1,000 personas tratadas (RR 0,15; IC del 95% 0,07 a 0,31; 2,085 personas tratadas en 1 estudio).

Tabla 1. Beneficios de nirmatrelvir/ritonavir comparado con placebo en pacientes con COVID-19 en la reducción de hospitalización o muerte.

	Nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg	Placebo
Número de pacientes	389	385
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	3 (0.8%)	27 (7.0%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%],%	0.78 (0.25, 2.39)	7.09 (4.92, 10.17)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%] * valor de p**	-6.32 (-9.04, -3.59); p<0.0001	
<p>* Intervalo de confianza del 95% de dos colas sin ajustar para la multiplicidad. El intervalo de confianza bilateral del 95% ajustado por multiplicidad para el análisis intermedio es [-10.61% a -2.02%].</p> <p>** Nivel de significancia bilateral de 0.002. Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; mITT= intención a tratar modificado. Todos los participantes asignados al azar a la intervención del estudio, que tomaron al menos 1 dosis de la intervención del estudio, con al menos 1 visita posterior al inicio del estudio hasta el día 28, que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos COVID-19, y fueron tratados ≤ 3 días después del inicio de los síntomas de COVID-19. a. Hospitalización relacionada con Covid-19 o muerte por cualquier causa.</p> <p>No se informaron muertes en el grupo de nirmatrelvir/ritonavir en comparación con 7 muertes en el grupo de placebo.</p> <p>Los análisis de ITTm1 se consideran más representativos para la población de interés (iniciados dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas y la recomendación de dosificación).</p>		

Tabla 2. Comparación de los beneficios de nirmatrelvir/ritonavir con placebo para hospitalización o muerte en pacientes con COVID-19 con serología negativa o positiva.

	Nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg	Placebo
Número de pacientes	N=607	N=612
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	6 (1.0%)	41 (6.7%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%],%	1.00 (0.45, 2.21)	6.76 (5.03, 9.04)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%]; valor de p	-5.77 (-7.92, -3.61); p<0.0001	
Serología negativa	n=256	n=272
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	5 (2.0%)	36 (13.2%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%],%	1.98 (0.83, 4.69)	13.43 (9.88, 18.13)
Diferencia respecto a placebo [IC del 95%], %; valor de p	-11.45 (-15.89, -7.02); p<0.0001	
Serología positiva	n=344	n=332
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	1 (0.3%)	5 (1.5%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%],%	0.29 (0.04, 2.05)	1.51 (0.63, 3.60)
Diferencia respecto a placebo [IC del 95%], %; valor de p	-1.22 (-2.66, 0.21); p=0.0947	
<p>Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; ITTm1 = Un conjunto de análisis por intención de tratar modificado que incluye a todos los participantes asignados al azar a la intervención del estudio, que tomaron al menos 1 dosis de la intervención del estudio, con al menos 1 visita post-basal hasta el día 28, que al inicio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos COVID-19 y fueron tratados ≤ 5 días después de la aparición de los síntomas COVID-19. a. Hospitalización relacionada con Covid-19 o muerte por cualquier causa.</p> <p>No se informaron muertes en el grupo de nirmatrelvir/ritonavir en comparación con 10 muertes en el grupo de placebo.</p>		

Eventos adversos:

- Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Paxlovid (nirmatrelvir (PF-07321332) / ritonavir 300 mg / 100 mg) cada 12 horas durante 5 días y durante 34 días después de la última dosis fueron
 - Disgeusia (4,8%),

- Diarrea (3,9%)
- Vómitos (1,3%)

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad, insuficiencia hepática o renal grave. Administración con medicamentos que dependen de CYP3A para su eliminación y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones graves y/o mortales. Administración con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A en los que las concentraciones plasmáticas significativamente reducidas pueden estar asociadas con pérdida de la respuesta virológica y resistencia. TFG <30 ml/min/1.73m²sc

NOTA. Los medicamentos de particular preocupación son aquellas que son propensos a toxicidad dependiente de su concentración (como ciertos antiarrítmicos, anticoagulantes orales, inmunosupresores, anticonvulsivos, antineoplásicos y medicamentos neuropsiquiátricos).

Tabla 3. Medicamentos con riesgo de toxicidad en el uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir.

<p>Prescribir tratamiento alternativo para COVID-19 en pacientes que reciban alguno de los siguientes medicamentos enumerados</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si el paciente recibe alguno de estos fármacos, suspenda el medicamento si es clínicamente apropiado. • Si la interrupción no es clínicamente adecuada, use un medicamento concomitante alternativo u otra terapia para el COVID-19.^a
<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarona • Apalutamida • Bosentán • Carbamazepina • Cisaprida • Clopidogrel • Clozapina • Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática • Disopiramida • Dofetilida • Dronedarona • Eplerenona • Derivados del cornezuelo de centeno • Flecainida • Flibanserina • Glecaprevir/pibrentasvir • Ivabradina • lumateperona • Lurasidona • Mexiletina • Fenobarbital • Fenitoína • Pimozida • Propafenona • Quinidina • Ranolazina • Rifampicina • Rifapentina • Rivaroxabán 	<ul style="list-style-type: none"> • Alfuzosina • Alprazolam • Atorvastatina • Avanafilo • Clonazepam • Codeína • Ciclosporina^b • Diazepam • Everolimus^b • Fentanilo • Hidrocodona • Lomitapida • Lovastatina • Meperidina (petidina) • Midazolam (oral) • Oxycodona • Piroxicam • Propoxifeno • Rosuvastatina • Salmeterol • Sildenafil para la disfunción eréctil • Silodosina • Simvastatina • Sirolimus^b • Suvorexant • Tacrolimus^b • Tadalafilo para la disfunción eréctil • Tamsulosina • Tramadol • Triazolam

<ul style="list-style-type: none"> • Sildenafil para la hipertensión pulmonar • Hierba de San Juan • Tadalafilo para la hipertensión pulmonar • Ticagrelor • Vorapaxar 	<ul style="list-style-type: none"> • Vardenafilo
---	---

^a Considerar consultar a un experto. En algunos casos, la reducción de la dosis de la medicación concomitante puede ser una estrategia de manejo adecuada.

^b Antes de recetar nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid), se debe consultar al médico especialista del paciente, dado el importante potencial de interacción farmacológica entre ritonavir y el agente de índice terapéutico estrecho y porque la vigilancia estrecha puede no ser factible.

Remdesivir

Inhibidor de la replicación viral de virus de ácido ribonucleico (ARN).

Recomendación en pacientes ambulatorios

- En pacientes no hospitalizados con COVID-19 de leve a moderado que tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad.
- De ser factible 3 días de remdesivir (200 mg el día 1 y 100 mg los días 2 y 3).
- En los primeros 5 días de inicio de síntomas.
- Centros con capacidad de administrar tratamiento intravenoso ambulatorio

Beneficios demostrados en pacientes ambulatorios

- Un ensayo clínico controlado y aleatorizado encontró que el tratamiento con remdesivir por 3 días en pacientes ambulatorios redujo las hospitalizaciones relacionadas con COVID-19 (CR: 0.28; 95% IC: 0.1, 0.75). Esto representa 45 hospitalizaciones menos por cada 1000 personas tratadas. Aunque la certeza de la evidencia es baja, el efecto del medicamento fue sólido.

Beneficios demostrados en pacientes hospitalizados

De acuerdo con un metaanálisis¹ del National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido, de 4 estudios con calidad de evidencia moderada encontraron que el remdesivir reduce la muerte al día 28 en las personas hospitalizadas que no requieren oxígeno o que requieren un flujo bajo en comparación con la atención estándar, pero la estimación no es estadísticamente significativa (25 muertes menos por 1000 personas tratadas [RR 0,72; IC del 95%: 0,52 a 1,01; 6318 personas en 4 estudios])

En uso hospitalario:

Se propone cambio de 5 días a: **por un máximo de 5 días o al alta si esta se da antes de este tiempo.**

Molnupiravir

Profármaco oral de beta-D-N4-hidroxicitidina (NHC), un ribonucleósido que tiene actividad antiviral contra virus ARN.

Recomendación

- Para pacientes no hospitalizados con COVID-19 de leve a moderado que tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad.
- 800 mg por vía oral dos veces al día durante 5 días, iniciado lo antes posible y dentro de los 5 días de inicio de síntomas, en mayores de 18 años.
- No se recomienda su uso en pacientes embarazadas debido a los datos relacionados con toxicidad fetal observados durante los estudios con animales.
- Molnupiravir no ha mostrado beneficio en pacientes críticamente enfermos.

Beneficios demostrados

- En el análisis interino del estudio MOVE-OUT, la reducción de riesgo absoluto para hospitalización o muerte fue del 3,0% (IC del 95%: a 0,1, 5,9; $p=0,0218$) y la reducción riesgo relativo fue del 30% (RR 0.70; 95% CI: 0.49 a 0.99). En general, hubo 9/699 (1,2%) muertes en el grupo de placebo y 1/709 (0,14%) en el grupo que recibió molnupiravir.
- 11 muertes menos por 1,000 personas tratadas.

NOTA:

• Recomendar a los pacientes en edad fértil que se abstengan de tener relaciones sexuales o que usen métodos anticonceptivos confiables durante la terapia y hasta 4 días después de recibir molnupiravir. Se ha informado toxicidad reproductiva en estudios con animales de molnupiravir, y molnupiravir puede ser mutagénico durante el embarazo.

• Recomendar a los hombres en edad fértil activos sexualmente con mujeres en edad fértil abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar un método anticonceptivo confiable durante la duración del tratamiento y por lo menos 3 meses después de la última dosis de molnupiravir.

• Recomendar no alimentar a un lactante con leche materna durante el tratamiento con molnupiravir y durante 4 días después de la dosis final. Se recomienda extraer y desechar la leche materna para mantener el suministro durante este tiempo.

• El molnupiravir no está autorizado para su uso en menores de 18 años debido a los efectos potenciales sobre el crecimiento de los huesos y cartílagos.

Tabla 4. Efectos de molnupiravir en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

1.	
Nombre del Documento	Molnupiravir: un nuevo candidato para el tratamiento de la COVID-19
Objetivos	Resumir la literatura publicada sobre el mecanismo de acción, la seguridad, la eficacia y los ensayos clínicos de molnupiravir en el tratamiento de pacientes con COVID-19.
Diseño del estudio	Este artículo de revisión puede tener algunas limitaciones. En primer lugar, debido a los limitados datos publicados sobre el uso de molnupiravir en COVID-19, se necesitan más datos para apoyar la aplicación de molnupiravir en el tratamiento de COVID-19. En segundo lugar, como la mayoría de los artículos de revisión, es posible que algunos estudios se pierdan para entrar en nuestra revisión.
Resumen	<p>Molnupiravir en COVID-19; ensayos clínicos en curso</p> <p>Con base en clinicaltrials.gov base de datos hasta el 12 de noviembre de 2021, se están realizando siete ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de molnupiravir en pacientes con COVID-19. Entre ellos, dos estudios tienen su sede en el Reino Unido y cinco estudios son multinacionales. El tamaño de la muestra del estudio varía de 96 a 1450, con un tamaño de muestra acumulativo de 4116. Molnupiravir se administra por vía oral a dosis de 50 mg a 800 mg en cada ensayo clínico. La gravedad de COVID-19 varía de leve a grave. Un ensayo clínico evalúa la eficacia y la seguridad de molnupiravir, nitazoxanida y anticuerpo monoclonal VIR-7832 en la infección por COVID-19. Otros ensayos clínicos comparan la efectividad de molnupiravir versus placebo o atención estándar. Los criterios de valoración primarios de los estudios son la recuperación prolongada hasta la sostenida, la determinación de la seguridad y la tolerabilidad de dosis ascendentes únicas y múltiples de molnupiravir, la aparición de un evento adverso, la aparición de cualquier evento adverso según lo evaluado por el enfoque de Kaplan-Meier, la reducción de las complicaciones graves de COVID-19 como la hospitalización, la reducción de la saturación de oxígeno <92% o la muerte, tasas de aclaramiento virológico después de la administración oral de EIDD-2801, tasa de hospitalización y/o muerte, la aparición de eventos adversos graves evaluados por división del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En un ensayo clínico de fase 1, sujetos sanos con edad entre 18 y 60 años, y un índice de masa corporal entre 18 y 30 kg/m² fueron aleatorizados en una proporción de 3:1 para recibir una dosis única de molnupiravir, dosis múltiples de molnupiravir o placebo durante 5,5 días. Los sujetos fueron seguidos durante 14 días para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de molnupiravir.</p>
Conclusión	El RdRp es una enzima esencial para la replicación de COVID-19 y parece desempeñar un papel clave en la fisiopatología de COVID-19. Molnupiravir se dirige a RdRp y es un fármaco candidato para el tratamiento de COVID-19. Según los estudios en animales, molnupiravir puede ser efectivo en COVID-19, pero se requieren estudios de ensayos clínicos aleatorios bien diseñados en el futuro para confirmar los efectos terapéuticos de molnupiravir en pacientes con COVID-19.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fármaco o componentes, embarazo, lactancia, menores de 18 años, pacientes con insuficiencia renal y hepática. No se recomienda en mujeres fértiles a menos que usen un método anticonceptivo eficaz.

Sotrovimab

Anticuerpo monoclonal neutralizante anti-SARS-CoV-2,

Recomendación

- Recomendado en Covid-19 leve a moderado que tienen riesgo de progresión a enfermedad grave, hospitalización o muerte.
- 500 mg, infusión intravenosa única, administrado lo antes posible y dentro de los 10 días de inicio de síntomas, en mayores de 12 años y peso mayor a 40 kg.
- Sotrovimab debe administrarse en un entorno hospitalario ya que los pacientes deben de ser monitoreados durante la infusión y al menos una hora después, en caso de que se produzcan reacciones graves de hipersensibilidad.
- No se ha observado beneficio en pacientes hospitalizados por COVID-19. Se ha descrito que los anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2 pueden asociarse a empeoramiento clínico cuando se usan en pacientes hospitalizados que requieren alto flujo de oxígeno o ventilación mecánica

Beneficios demostrados

- En ensayos clínicos para este anticuerpo monoclonal anti-SARS-CoV-2 mostraron reducción del riesgo de hospitalización o muerte de un 70% a 85% en comparación con el placebo.

NOTA: No existen estudios que hayan evaluado el uso de los medicamentos anteriores en combinación, por lo que, en caso de poder utilizarse, solo debe ser uno de ellos.

Fluvoxamina

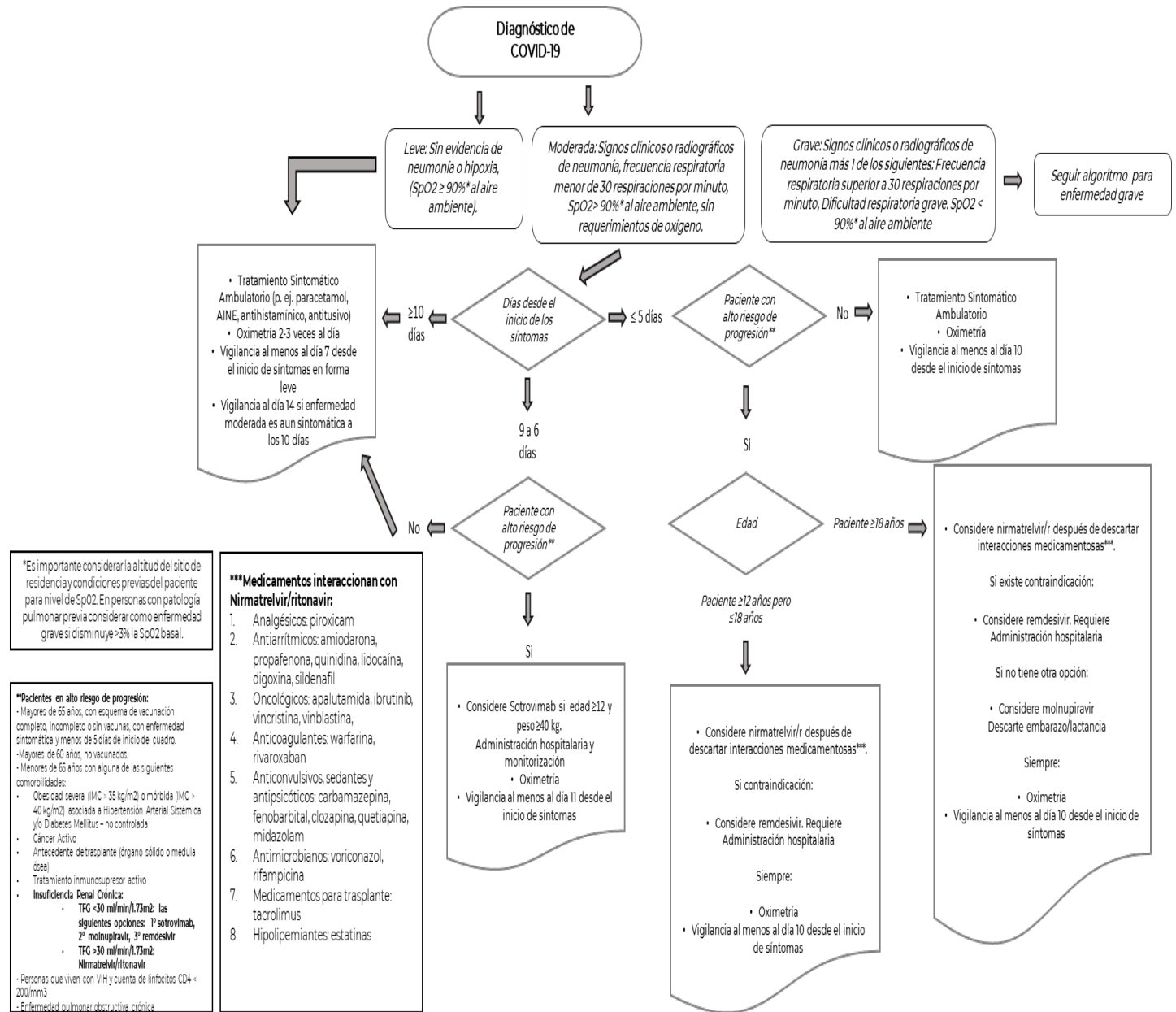
La fluvoxamina es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS) que está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo y se usa para otras afecciones, incluida la depresión.

En un modelo de sepsis murina, se encontró que la fluvoxamina se unía al receptor sigma-1 en las células inmunes lo que resultaba en una reducción en la producción de citosinas. En un estudio in vitro con células endoteliales humanas y macrófagos, la fluvoxamina redujo la expresión de algunos genes inflamatorios. Se están llevando a cabo estudios Clínicos para establecer si los efectos antiinflamatorios de la fluvoxamina observados en estudios in vitro son clínicamente relevantes en el contexto de COVID-19.

Recomendación

- No hay evidencia suficiente para que el Panel de Directrices de Tratamiento COVID-19 recomendar a favor o en contra del uso se recomienda solo en ensayos clínicos.
- Tres ensayos aleatorizados han estudiado el uso de fluvoxamina para el tratamiento de pacientes COVID-19 no hospitalizados.
- STOP COVID, un estudio sin contacto, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado en los Estados Unidos en adultos no hospitalizados con diagnóstico leve de COVID-19 que recibieron dentro de los primeros 7 días de inicio de síntomas fluvoxamina (100 mg hasta 3 veces al día durante 15 días) se vio una reducción del deterioro clínico, en el día 15.3. El deterioro clínico se definió como dificultad para respirar más saturación de oxígeno (SpO2) <92% u hospitalización más SpO2 <92%. Este fue un estudio pequeño (≤ 80 participantes por brazo) con casos limitados de deterioro clínico y un período de seguimiento corto. Además, el 24% de los participantes dejaron de responder a las encuestas antes del día 15.
- Posteriormente, STOP COVID 2, un ensayo controlado aleatorizado de fase 3 que reclutó >700 participantes en los Estados Unidos y Canadá, fue detenido por parte de una junta de monitoreo de seguridad de datos, después de que se registraron tasas de casos y efectos del tratamiento más bajos de lo esperado.
- Plataforma TOGETHER, ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo realizado en Brasil. Adultos no hospitalizados con COVID-19 y un factor de riesgo conocido de progresión a grave enfermedad fueron aleatorizados a fluvoxamina 100 mg dos veces al día ($n = 741$) o placebo ($n = 756$) durante 10 días.
 - El uso de fluvoxamina se asoció con un menor riesgo del resultado primario que fue, retención en el servicio de urgencias durante >6 horas o ingreso en un hospital. No se encontraron diferencias en hospitalizaciones, en tiempo de resolución de síntomas, ni en mortalidad.
 - En un análisis secundario se reportó que los participantes en el brazo de fluvoxamina tenían menos probabilidades de presentarse a un servicio de emergencia por COVID-19, aunque este análisis no se especificó previamente.
 - Se recomienda su uso exclusivamente en estudios clínicos controlados.

Algoritmo 1. Tratamiento para pacientes con COVID-19 leve a moderado sin requerimiento de hospitalización.



Tromboprofilaxis y tratamiento anticoagulante en pacientes hospitalizados con COVID-19

1. Los enfermos hospitalizados por COVID-19 tienen riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas durante el internamiento.
2. Todos los enfermos hospitalizados por COVID-19 deben recibir tromboprofilaxis con alguno de los siguientes anticoagulantes, en orden de preferencia: Heparina de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux. La HBPM se prefiere para disminuir el contacto del personal de salud con el enfermo, ya que no requiere vigilancia por el laboratorio.
3. Antes de prescribir la tromboprofilaxis o un tratamiento anticoagulante, el médico debe estar enterado si el enfermo tiene alguna de las siguientes contraindicaciones para recibir anticoagulantes:
 - Cuenta de plaquetas inferior a 50,000/uL.
 - Hemoglobina menor de 8 g/dL.
 - Indicación de doble terapia antiplaquetaria (aspirina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).
 - Hemorragia evidente en los últimos 30 días (digestiva, urinaria, mucocutánea, transvaginal, respiratoria, sistema nervioso central y otras) que haya requerido consulta en urgencias u hospitalización.
 - Enfermedad hemorrágica hereditaria (cualquier tipo de hemofilia, trastornos hereditarios de las plaquetas, otras)
 - Enfermedad hemorrágica adquirida activa (hemofilia adquirida, trombocitopenia secundaria, enfermedad hemorrágica por hepatopatía o nefropatía, otras)
 - En caso de contraindicación de anticoagulantes, se deberá usar tromboprofilaxis mecánica, preferentemente con dispositivos de compresión neumática intermitente.

4. Dosis de heparina

La dosis de heparina para prevenir tromboembolia venosa en enfermos con COVID-19 se divide en dos grupos: A) tromboprofilaxis con dosis terapéutica (alta) y B) tromboprofilaxis con dosis estándar. Los esquemas se anotan al final.

A. Tromboprofilaxis con dosis terapéutica (alta)

Está indicada en los enfermos ingresados por COVID-19 con las siguientes características:

- Enfermos hospitalizados fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Requerimiento de oxígeno a bajo flujo.

- Incremento de Dímero D por arriba de los valores de referencia en su institución.
- No embarazadas.
- Que no tengan alguno de los factores de riesgo de hemorragia anotados arriba.
- Se administra por un periodo de 14 días o hasta el momento del alta hospitalaria, lo que ocurra primero.
- En los enfermos hospitalizados fuera de la UCI que se encuentran con trombopprofilaxis con dosis terapéutica (alta), se recomienda cambiar al esquema de dosis de trombopprofilaxis con dosis estándar si son ingresados a la UCI, a menos que tengan tromboembolia demostrada o alguna otra indicación previa al COVID-19 (Fibrilación auricular, prótesis valvulares mecánicas y otras).

B. Trombopprofilaxis con dosis estándar

Está indicada en el siguiente grupo de enfermos:

- Pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos sin tromboembolia demostrada o sin alta sospecha de cualquier tipo de tromboembolia.
- Es importante verificar si existe contraindicación de anticoagulantes antes de indicar la trombopprofilaxis, de acuerdo con los criterios anotados arriba. Evaluar siempre la relación riesgo / beneficio. Se puede consultar con un hematólogo.
- En los enfermos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos no se recomiendan las dosis de trombopprofilaxis con dosis terapéutica (alta), a menos que exista una clara indicación: alta sospecha o confirmación de tromboembolia venosa.

5. Duración de la anticoagulación

5.1 Los pacientes que durante la hospitalización por COVID-19 desarrollaron tromboembolia venosa documentada objetivamente, o que recibieron tratamiento anticoagulante total por alta sospecha de tromboembolia, deberán completar un mínimo de 3 meses de anticoagulación, preferentemente con anticoagulantes orales de acuerdo con el tratamiento estándar de la tromboembolia venosa.

5.2 Los pacientes que recibieron trombopprofilaxis durante la hospitalización y no desarrollaron tromboembolia venosa deberán ser evaluados en forma individual para decidir continuar la trombopprofilaxis domiciliaria, de acuerdo con los factores de riesgo de trombosis y hemorragia.

6. Uso concomitante con otros anticoagulantes y antiagregantes

6.1 Los pacientes con COVID-19 que estén utilizando anticoagulación oral crónica con antagonistas de la vitamina K (warfarina o acenocumarina) o anticoagulantes orales directos (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán) por otras razones (fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa previa a hospitalización, prótesis valvular mecánica, otras), deben de continuar anticoagulados con HBPM o HNF durante el periodo de hospitalización.

- i. La intensidad de la anticoagulación dependerá de la indicación por la cual el paciente recibe anticoagulantes y de la situación actual del paciente
- ii. Se sugiere consultar con el especialista correspondiente (cardiólogo, hematólogo, neurólogo, otros) para definir la dosis de anticoagulación.

6.2 Los enfermos que ya tienen una indicación de antiagregantes plaquetarios (cardiopatía isquémica, stent intracoronario, enfermedad vascular cerebral, enfermedad arterial periférica, otras) pueden continuar su tratamiento, a menos que se presenten complicaciones hemorrágicas. Se deberá valorar el tipo de trombopprofilaxis con anticoagulantes parenterales en forma individual (ver arriba), de acuerdo con el riesgo / beneficio de suspender los antiagregantes (cardiopatía isquémica, stent intracoronarios).

6.3 La combinación de anticoagulantes parenterales más antiagregantes plaquetarios incrementan el riesgo de hemorragia.

7. Las heparinas pueden causar trombocitopenia inducida por heparina (HIT, por sus siglas en inglés). Es más frecuente con HNF (1 a 2%) que con HBPM (0.1 a 0.2%) Se recomienda vigilar la cuenta de plaquetas durante el tratamiento.

7.1 En caso de presentarse HIT, se recomienda cambiar a la dosis equivalente de fondaparinux

8. Uso de otros anticoagulantes y antiagregantes como prevención de tromboembolia en COVID-19

8.1 Se recomienda no administrar anticoagulantes orales como prevención de tromboembolia venosa ni para prevenir la progresión de la COVID-19.

8.2 El uso de anticoagulantes o de aspirina (antiagregante) no está indicado en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve o moderado.

8.3 Los antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) no están indicados en la prevención de las complicaciones tromboembólicas de la COVID-19.

9. Poblaciones especiales

9.1 En las mujeres embarazadas hospitalizadas por COVID-19 se recomienda administrar trombopprofilaxis con dosis estándar de HBPM o HNF. No se recomienda fondaparinux. No existe suficiente evidencia para indicar o

contraindicar tromboprofilaxis con dosis terapéuticas (alta) en las mujeres embarazadas.

Anexo:

Tromboprofilaxis con dosis estándar de HBPM:

- Peso del paciente menor a 80 Kg: 40 mg vía subcutánea cada 24 horas durante la hospitalización.
- Peso del paciente mayor a 80 Kg: 60 mg vía subcutánea cada 24 horas durante la hospitalización.
- Peso del paciente mayor a 100 Kg: 40 mg vía subcutánea cada 12 horas durante la hospitalización.
- En los pacientes con depuración de creatinina entre 15 y 30 mL/min, disminuir dosis a la mitad. Por debajo de 15 mL/min considerar heparina no fraccionada a dosis profilácticas fijas de 5000 U cada 8 horas. (no requiere seguimiento con tiempos de coagulación)

Tromboprofilaxis con dosis terapéutica (alta) de HBPM.

- Enoxaparina 1 mg /Kg cada 12 horas (o equivalente de otras heparinas de bajo peso molecular).
- Con depuración menor a 15 ml/min se sugiere cambio a heparina no fraccionada a dosis terapéuticas fijas de 12,500 U cada 12 horas (valorar función hepática). Se puede utilizar infusión continua si se cuenta con la prueba TTPA las 24 horas para realizar el seguimiento.
- Trombocitopenia: Con un cuenta de plaquetas superior a 50,000/uL se pueden utilizar dosis tromboprofiláctica a dosis estándar o a dosis terapéutica (alta) de anticoagulantes. Con plaquetas entre 25,000 y 50,000/uL el paciente puede recibir la mitad de la dosis. Con plaquetas menores a 25,000/uL. no se recomienda la anticoagulación.

Actualización de la Definición (Guía Clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México, agosto, 2021)

Enfermedad Leve:

Sin evidencia de neumonía o hipoxia, SpO₂ ≥ 90% al aire ambiente.
Tratamiento sintomático.

Enfermedad Moderada:

Signos clínicos o radiográficos de neumonía, frecuencia respiratoria menor de 30 respiraciones por minuto, SpO₂ > 90% al aire, sin requerimientos de oxígeno.

Enfermedad Grave:

Signos clínicos o radiográficos de neumonía más 1 de los siguientes: Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto, Dificultad respiratoria grave. SpO₂ < 90% al aire ambiente.

NOTA: Es importante considerar la altitud del sitio de residencia y condiciones previas del paciente para nivel de SpO₂. En personas con patología pulmonar previa considerar como enfermedad grave si disminuye >3% la SpO₂ basal.

Tratamiento:

Heparina no fraccionada/enoxaparina (AIII): Evaluar riesgo de trombosis para indicar el medicamento como tromboprolifaxis. Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes (AI): Administrar exclusivamente en pacientes que requieren oxígeno suplementario para mantener SpO₂ ≥ 94%. Aumenta 20% la mortalidad en aquellos con SpO₂ ≥ 94%, quienes no requieren oxígeno. Remdesivir (BIIa): En pacientes hospitalizados mayores de 12 años y peso mayor a 40 kilos, con requerimiento menor a 15 litros por minuto de oxígeno. No en ventilación mecánica. Menos de 8 días desde el inicio de síntomas.

Tocilizumab (BIIa): En pacientes con uso actual o previo de esteroide, a quienes no se les haya aplicado otro inhibidor de IL-6 durante el internamiento actual, y cuando no haya evidencia de otra infección bacteriana o viral (aparte de SARS-CoV-2), con necesidad de oxígeno suplementario y nivel de proteína C reactiva mayor a 75 mg/litro; o que empezaron hace menos de 48 horas con oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea, ventilación no invasiva, o ventilación mecánica invasiva.

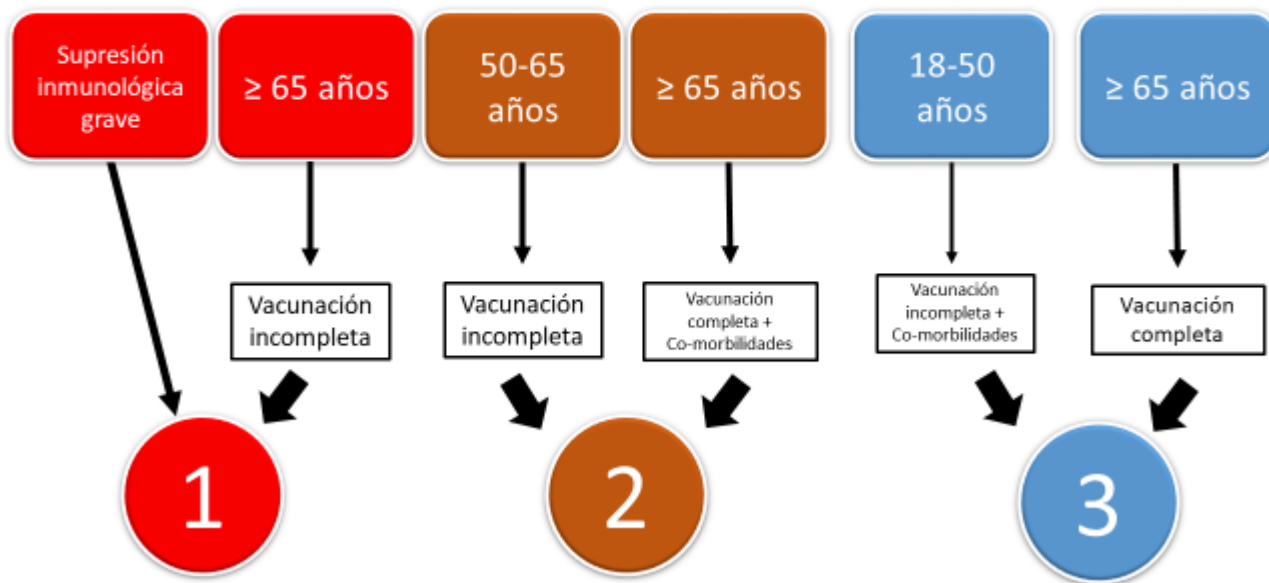
Beneficios: El tocilizumab disminuye el riesgo de muerte en personas hospitalizadas entre 21 y 28 días (28 menos por cada 1000 personas tratadas: RR 0,90 IC 95% 0,83 - 0,98; 6182 pacientes en 9 estudios).

Grupos de priorización de pacientes no hospitalizados con COVID-19 de leve a moderado que tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad.

- Mayores de 65 años, con esquema de vacunación completo, incompleto o sin vacunas, con enfermedad sintomáticas y menos de 5 días de inicio del cuadro.
- Mayores de 60 años, no vacunados.
- Menores de 65 años con alguna de las siguientes comorbilidades:
 - o Obesidad severa (IMC ≥ 35 kg/m²) o mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²) asociada a Hipertensión Arterial Sistémica y/o Diabetes Mellitus – no controladas
 - o Cáncer Activo
 - o Antecedente de trasplante (órgano sólido o médula ósea)
 - o Tratamiento inmunosupresor activo
 - o Insuficiencia Renal Crónica
 - TFG ≤ 30 ml/min/1.73m²: las siguientes opciones: 1° sotrovimab, 2° molnupiravir, 3° remdesivir
 - TFG >30 ml/min/1.73m²: Paxlovid.
 - o Personas que viven con VIH y cuenta de linfocitos CD4 < 200 /mm³
 - o Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

NOTA: En los pacientes hospitalizados por una razón diferente a infección por SARS-CoV-2, que durante su internamiento se diagnostiquen con COVID-19 leve-moderada, se puede considerar utilizar estos tratamientos.

Grupos de priorización de pacientes *no hospitalizados* con COVID-19 de *leve a moderado* con enfermedad sintomática y *menos de 5 días de inicio* del cuadro que tienen un *alto riesgo de progresión* de la enfermedad.



Supresión inmunológica grave

Inmunodeficiencias secundarias:

- Infección por VIH con linfopenia $< 200 \text{ cel/mm}^3$
- Transplante de órgano sólido (tiempo indefinido)
- Transplante células progenitoras hematopoyéticas (< 1 año o más si presenta EICH)
- Neoplasias malignas activas (ej. mieloma, leucemia, adenocarcinoma)
- Tratamientos inmunosupresores:
 - Corticoides a dosis altas (PDN $> 2\text{mg/kg}$ > 14 días)
 - Quimioterapia para cáncer (ej. Metotrexate, ciclofosfamida, vincristina)
 - Medicamentos para evitar rechazo de transplante (ej. Tacrolimus)
 - Agentes bioterapéuticos inmunosupresores (ej. Rituximab)

Supresión inmunológica grave

Errores innatos **graves*** de la inmunidad (inmunodeficiencias primarias):

- Defectos de linfocitos B (ej. agammaglobulinemia lig X)
- Defectos de linfocitos T y/o NK (ej. ID combinada grave)
- Defectos de fagocitosis (ej. Enf. Granulomatosa crónica)
 - : no se incluyen defectos leves como deficiencia selectiva de IgA o de subclases de IgG

Estados de inmunosupresión temporal por embarazo:

- No está indicado el uso de Molnupiravir

Comorbilidades

- Insuficiencia Renal Crónica
 - TFG <30 ml/min/1.73m²: las siguientes opciones:
 - 1º sotrovimab, 2º molnupiravir, 3º remdesivir
 - TFG >30 ml/min/1.73m²: Paxlovid
- Obesidad grave (IMC \geq 35 kg/m²) o mórbida (IMC \geq 40 kg/m²) asociada a hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus – no controladas
- Otras comorbilidades (ej. EPOC, discapacidad neurológica...)

Vacunación incompleta

Opciones:

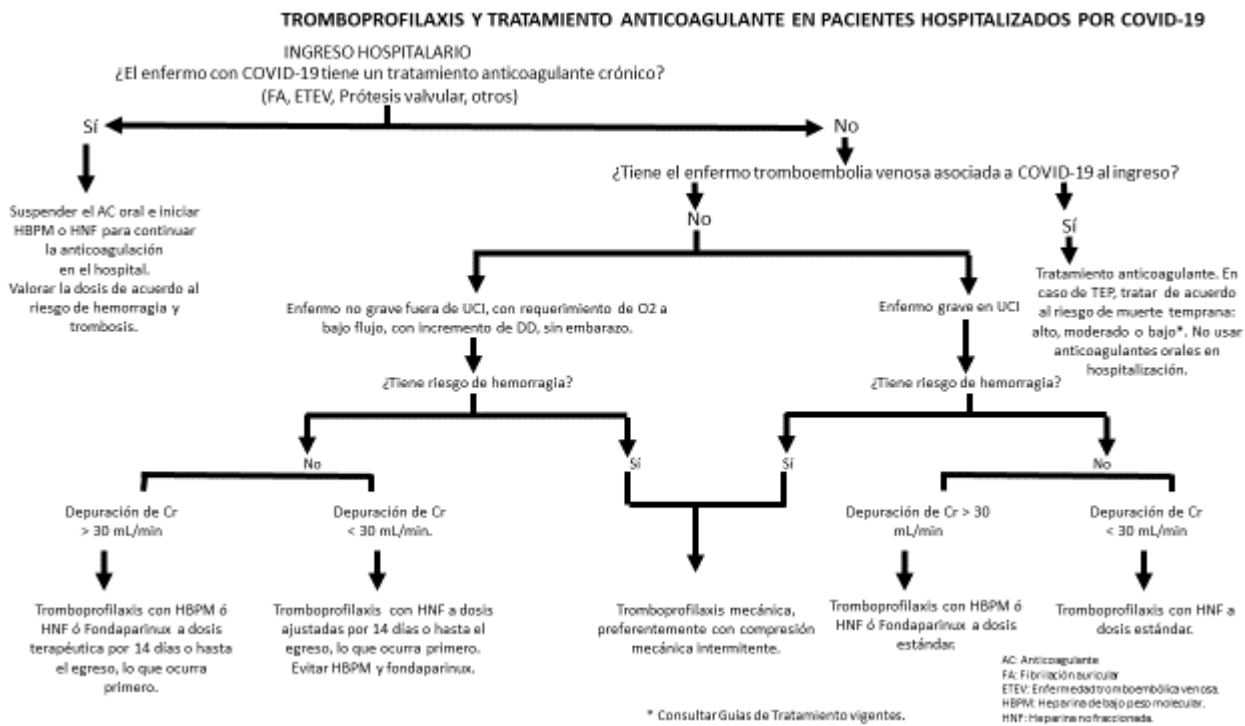
- Nunca se ha aplicado una vacuna contra COVID-19
- Solo se ha aplicado una dosis de vacuna contra COVID-19 en un esquema que requiere dos dosis
- Han pasado más de 6 meses después de la aplicación del esquema completo y no ha recibido una dosis de refuerzo

Priorización de las 4 opciones de tratamiento:

1. Paxlovid. Alta tasa de eficacia en prevenir hospitalización y muerte, uso ambulatorio vía oral.
2. Remdesivir IV 3 días. Alta tasa de eficacia, pero requiere administración IV. Inconveniente si requiere hospitalización para ello.
3. Sotrovimab. Requiere administración IV. Costo elevado
4. Molnupiravir. Menor tasa de eficacia que las otras opciones. Uso ambulatorio via oral.

Ver Algoritmo 1.

Algoritmo 2. Tromboprofilaxis y tratamiento anticoagulante en pacientes hospitalizados por COVID-19



Términos en tromboprofilaxis y tratamiento anticoagulante:

Tromboprofilaxis a dosis terapéuticas equivale a “dosis altas”, “dosis de anticoagulación plena”, “dosis de anticoagulación total”. “dosis de tratamiento”. Con HBPM son 1 mg/kg de peso SC cada 12 horas o la dosis equivalente con otra HBPM. Con HNF es la dosis necesaria

para mantener el TTPA entre 1.5 y 2.5 veces el testigo o una actividad anti-Xa entre 0.4 y 0.8 U/MI.

Trombopprofilaxis a dosis estándar: equivale a “dosis bajas”, “dosis profilácticas de heparina”, “dosis convencional”, “dosis habitual”. Con enoxaparina es 1 mg/kg de peso SC cada 24 horas o la dosis equivalente con otra HBPM. Ver los esquemas de dosificación en el documento.

Tratamiento anticoagulante crónico: es el tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (warfarina o acenocumarina) o con anticoagulantes orales directos (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán) indicado en Fibrilación auricular, tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda, prótesis valvulares mecánicas (solo warfarina o acenocumarina; en las prótesis valvulares mecánicas están contraindicados los anticoagulantes orales directos).

REFERENCIAS

Paxlovid (nirmatrelvir / ritonavir)

Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: people with certain medical conditions. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medicalconditions.html>. Accessed: December 27, 2021.

Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for paxlovid. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155050/download>.

Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. BMJ. 2021 Nov 8;375:n2713. doi: 10.1136/bmj.n2713. PMID: 34750163.

U.S. Food and Drug Administration. (2021). Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization for Paxlovid. Recuperada de <https://www.fda.gov/media/155050/download> el 17/01/2021

Remdesivir

Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. *N Engl J Med.* 2021. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116846>.

NICE. (2021) COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. Publicada el 10.01.2022 v19.1 ubicada en in 7.3 Remdesivir <https://app.magicapp.org/#/guideline/5952/rec/106240>

Molnupiravir

Zhou S, Hill CS, Sarkar S, et al. Beta-d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *J Infect Dis.* 2021;224(3):415-419. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33961695>.

Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 2021;28(9):740-746. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34381216>.

Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for molnupiravir. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155054/download>.

Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Rezaee H. Molnupiravir: Un nuevo candidato para el tratamiento de COVID-19. *Pharmacol Res Perspect.* 2022 Febrero;10(1):e00909. doi: 10.1002/prp2.909. PMID: 34968008

Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, Khan SA, Alaql SI, Alshammari MK, Alshehri MM, Alshrari AS, Mateq Ali A, Al-Shammeri AM, Alhazmi BD, Harshan AA, Alam MT, Abida. Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules.* 2021 Sep 24;26(19):5795. doi: 10.3390/molecules26195795. PMID: 34641339; PMCID: PMC8510125

Sotrovimab

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;385(21):1941-1950. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34706189>.

Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, et al. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv.* 2021;Preprint. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.434607v10>.

Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of sotrovimab. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/149534/download>.

Fluvoxamina

Rosen DA, Seki SM, Fernandez-Castaneda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 2019;11(478). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30728287>.

Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/ stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(9):977-984. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803785>.

Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(22):2292-2300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33180097>.

Lenze E. Fluvoxamine for early treatment of COVID-19: the STOP COVID clinical trials. 2021. Available at: <https://rethinkingclinicaltrials.org/news/august-20-2021-fluvoxamine-for-early-treatment-of-covid-19-the-stop-covid-clinical-trials-eric-lenze-md/>. Accessed December 8, 2021.

Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health*. 2021; Published online ahead of print. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34717820>.

Tocilizumab

NICE (2021). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. 7.4 Tocilizumab. Recuperado de <https://app.magicapp.org/#/guideline/5952/rec/106243> el 17/01/2022.

Tromboprofilaxis

The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385:790-802. DOI: 10.1056/NEJMoa2105911

The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385:777-789. DOI: 10.1056/NEJMoa2103417

Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1612–1620. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203

NIH COVID Treatment Guidelines. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Anticoagulation in Hospitalized Patients With COVID-19. Last Updated: January 5, 2022 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-anticoagulation-in-hospitalized-patients/>

Geoffrey D. Barnes, Allison Burnett, Arthur Allen, Marilyn Blumenstein, Nathan P. Clark, Adam Cuker, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 50, 72–81 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>

Sholzberg M, Tang G, Rahhal H, AlHamzah M, Baumann-Kreuziger L, Ni-Ainle F et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ* 2021;375:n2400. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2400>

Plasma de personas convalecientes

NIH. (2021) COVID-19 Treatment Guidelines Convalescent Plasma. Recuperado de <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/convalescent-plasma/> el 17/01/2022

WHO (2021). Therapeutics and COVID-19: living guideline. 6.3 6.3 Convalescent plasma (published 7 December 2021) Recuperado de <https://app.magicapp.org/#/guideline/5999/rec/107675> el 17/01/2022