

UNIVERSIDAD CATÓLICA REDEMPTORIS MATER
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA



TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA

LINEA DE INVESTIGACIÓN: Infectología

**Revisión sistemática sobre la eficacia de los esquemas
terapéuticos utilizados en pacientes con COVID-19 que
presentaron complicaciones clínicas de tipo respiratoria**

AUTORAS

Castellón-Soza, Kenia María
García-Castillo, Emely
Leiva-Morales, Kelyn Paola

TUTORA CIENTÍFICA Y METODOLÓGICA

Dra. Fernanda Pineda Gea

Docente de Facultad de Ciencias Médicas, UNICA
Audióloga Protésica

ORCID ID : <https://orcid.org/0000-0003-0927-3585>

REVISORES DE LA INVESTIGACIÓN

REVISOR DE CONTENIDO

Dr. René Alfonso Gutiérrez, MD, MSc
Epidemiólogo, Salubrista Público

REVISOR Y CORRECTOR DE ESTILO

Carlos Manuel Téllez, MSc.
Docente de Facultad de Ciencias Médicas, UNICA

Managua, Nicaragua
13 de noviembre de 2020

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada con todo mi amor a mi madre Rossy Leiva que con la ayuda e iluminación de Dios me dio el apoyo siempre, para culminar con éxito y responsabilidad esta maravillosa etapa, quien creyó en mi aun cuando yo misma dejé de hacerlo, quien a pesar de no estar conmigo físicamente fue la persona que más cerca sentí en todo momento.

A mi abuela Yolanda Morales quien llevo a cabo todas las labores que a una madre le corresponde, por siempre estar pendiente de mi bienestar y preocuparte por mí. Puedo decir plenamente que eres mi segunda madre, los valores y los aportes que has realizado para mi vida son invaluable.

A todas aquellas personas que me enseñaron que la mejor libertad del ser humano está en la superación personal e intelectual, que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial aquellos que me abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

Kelyn Paola Leiva Morales

Dedicatoria

Dedico este trabajo primero a Dios quien me ha llevado de la mano toda mi vida sobre todo en este paso tan grande en mi carrera profesional.

Mis padres Rolando García, Reyna García, Susana García quienes con mucho amor se han esforzado para ayudarme a culminar cada etapa de mi vida hasta lograr terminar esta tan importante y con mucho éxito.

También es dedicado a todos esos docentes quienes compartieron de manera paciente un poco de sus conocimientos conmigo y me convirtieron en una gran doctora.

Y por último y no menos importante se lo dedico a todos esos pacientes que he tenido y que han encendido cada vez más mi llamarada vocacional e incluso a esos pacientes que perdí en el camino y que me enseñaron a saber lo importante que es ser sensible siempre.

Emely Vanessa García Castillo

Dedicatoria

La presente tesis está dedicada primeramente a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud, ser el manantial de vida y darme lo necesario para seguir adelante día a día lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mis padres Félix Pedro Castellón y Lesly Soza Figueroa, por el deseo de superación y amor que me brindan cada día en que han sabido guiar mi vida por el sendero de la verdad a fin de poder honrar a mi familia con los conocimientos adquiridos, brindándome el futuro de su esfuerzo y sacrificio, por ofrecerme un mañana mejor.

A mis hermanos por siempre alentarme a seguir adelante y nunca renunciar a mis sueños de niña, a mi abuelito Bartolo Soza, aunque no esté físicamente con nosotros, sé que desde el cielo siempre me cuida y celebra conmigo mis triunfos.

A cada uno de mis maestros que me enseñaron y me guiaron para superarme y llegar a ser una gran profesional.

Kenia María Castellón Soza

Agradecimiento

Es un maravilloso placer poder culminar satisfactoriamente esta primera etapa como profesional como médico, por ello quiero agradecer la fuerza de mi inspiración, a la fe que me hace creer, a Dios; porque sin El nada de esto hubiese sido posible, por haberme permitido vivir hasta este día, haberme guiado a lo largo de mi vida, por ser mi apoyo, mi luz y mi camino. Por haberme dado la fortaleza para seguir adelante en aquellos momentos de debilidad que debido a lo difícil de esta carrera fueron muchos.

A mi madre, Rossy Leiva, quien ha sido un pilar invaluable para el fomento y evolución de mi vida personal y profesional, por sus sacrificios todos estos años, por proporcionarme todo y cada cosa que he necesitado, lo cual fue fundamental para la culminación de mi tesis, brindándome siempre su mano amiga, dándome palabras de aliento para llegar a culminar mi profesión.

A mi novio, Rider Madrigal por el apoyo incondicional, por caminar de la mano conmigo en este difícil proceso, por su paciencia y amor que me demostró en todo momento, gracias.

A mi universidad por permitir convertirme en un profesional en lo que tanto me apasiona, por siempre escucharnos y resolver de la mejor manera cada problema que se nos presentó. Gracias a cada maestro que formo parte de este proceso integral de formación.

A nuestro comité de investigación Dra. Martha Galo, Dra. Azucena Membreño, Dr. René Gutiérrez, Dr. Francisco Otero, MSc. Carlos Manuel Téllez y Lic. Judith Briones que siempre estuvieron a la disposición de ayudarnos aclarando todas las dudas, compartiendo sus conocimientos de la mejor manera, velando por el bien y beneficio de nosotros los egresados.

Finalmente, y no menos importante, a nuestra tutora Dra. Fernanda Pineda Gea por su gentil labor brindándonos los conocimientos, de cómo construir nuestro proyecto de fin de grado, fue nuestra guía, amiga y mano derecha en este complicado proceso.

Kelyn Paola Leiva Morales

Agradecimiento

Doy infinitas gracias a Dios por nunca soltar mi mano por mantenerme de pie siempre, a mi Papá Rolando García que es el mejor que cualquier niña quisiera tener, ese amigo y apoyo incondicional que ha creído en mí, ese que vio una luz brillar en su pequeña hija ese padre que nunca permitió que la distancia fuera un factor para no llenarme de amor y hacerme saber que soy la niña de sus ojos

A mis madres Reyna García y Susana García infinitas gracias porque me impulsaron de maneras diferentes cada una y formaron un papel importante en esto y a otros familiares que los llevaré en mi corazón con agradecimiento y amor por siempre ya que me apoyaron en momentos realmente difíciles. Jamás olvidaría agradecer a cada docente que he tenido, a todos los licenciados y doctores que compartieron sus conocimientos conmigo, la decana de mi facultad y todo el personal de mi alma Mater.

A mi tutora Dra. Fernanda Pineda quien nos apoyó 100% en el paso final para que esto fuera un éxito, a mis compañeras y amigas con las que realice este trabajo, a todos esos amigos y compañeros que me tope en el camino que hoy son una bonita familia que escogí.

Quiero agradecer hasta el cielo canino a mi bebé Stitchita quien me motivo cada día de mi internado a esforzarme para volver a casa y poder verla, ella reiniciaba mis días malos con mucha alegría y amor y por último a Eevee mi nuevo cachorro quien se desveló con nosotras y nos llenaba de alegría mientras sentíamos que no podíamos trabajar. Gracias, por tanto.

Emely Vanessa García Castillo

Agradecimiento

Agradezco a Dios por haberme otorgado una familia maravillosa, quienes han creído en mí siempre, dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio, por enseñarme a valorar todo lo que tengo.

El amor recibido, la dedicación y la paciencia con la que cada día se preocupaban por mi desarrollo y avance, es simplemente único y se refleja en la vida de un hijo.

Mi agradecimiento eterno a mi universidad, después de años de esfuerzo, sacrificios, dedicación y grandes alegrías, llegó el día en que miraría hacia atrás el camino recorrido por sus pasillos y aulas donde tuve el privilegio de formar una linda familia UNICA.

Agradezco a cada uno de mis maestros, personas de gran sabiduría quienes se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro.

Sencillo no ha sido el proceso, pero gracias a las ganas de transmitirme sus conocimientos y dedicación que los ha regido, he logrado importantes objetivos para culminar mi carrera profesional.

A nuestro comité de investigación, Dra. Martha Galo, Dra. Azucena Membreño, Dr. René Gutiérrez, MSc. Carlos Manuel Téllez y Lic. Judith Briones, por confiar en nosotros y aportarnos todos sus conocimientos y siempre sentirnos como sus hijos a pesar de tener a mis padres lejos, recuerdo cuando llegaron a mi internado rotario sentí tanta felicidad verlos a abrazarlos fuerte, muchas gracias por que sentí que ya no podía más y me alentaron a no desistir.

Agradezco a mi tutora científica y asesora metodológica Dra. Fernanda Pineda Gea por habernos brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como también haber tenido toda la paciencia del mundo durante todo el desarrollo de nuestro trabajo de investigación.

Kenia María Castellón Soza

Opinión del tutor

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-Cov-2), inicialmente denominado 2019-new COV (2019-nCoV), es un nuevo coronavirus responsable de la enfermedad respiratoria grave que se desarrolla actualmente en todo el mundo desde principios de diciembre de 2019.

Desafortunadamente, los medicamentos antivirales que se usan comúnmente en la práctica clínica para tratar infecciones virales no son aplicables al SARS-Cov-2 y no hay ninguna vacuna disponible, en nuestro medio, por el momento, por lo tanto, es extremadamente necesario identificar nuevos medicamentos adecuados para el tratamiento del brote de 2019-nCoV, en este aspecto felicito a las autoras de esta investigación, quienes con achicó, responsabilidad, ética, humildad y disposición para seguir las reglas y orientaciones, gestaron una investigación con gran calidad científica y metodológica, por lo que celebro sus logros, así mismo expreso que esta investigación reúne todos los aspectos requeridos para ser presentada ante las autoridades competentes.

Dicho lo anterior, insto a Kelyn, Kenia y Emely a seguir adentrándose en el mundo de la investigación científica, con el fin de complementar su formación como médico y mantenerse siempre a la vanguardia de las actualizaciones científicas para que sus decisiones clínicas sean las más acertadas en pro del paciente.

En Managua, Nicaragua a los días **23** del mes de **octubre del año 2020**.



Fernanda Pineda Gea

Firma del tutor científica y metodológica

Médico general, Audióloga protésica e Investigadora

Resumen

Objetivo: Sintetizar la evidencia científica disponible y accesible sobre el esquema terapéutico con mayor eficacia clínica reportada en la literatura y utilizado en pacientes con COVID-19 con complicaciones de tipo respiratoria.

Diseño metodológico: Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia de los esquemas terapéuticos utilizados en pacientes con COVID-19 que presentaron complicaciones clínicas de tipo respiratoria, en la que se incluyeron 9 artículos científicos, se realizó la búsqueda en PUBMED utilizando los siguientes tesauros “Coronavirus infection” “Respiratory Distress Syndrome” “Adult” “Coronavirus Infections*” / drug therapy” “Outcome”. Se emplearon como criterios de inclusión: Artículos que aborden la eficacia de esquemas terapéuticos en pacientes con COVID-19 que presentaron complicaciones de tipo respiratoria, publicados en idioma español e inglés, con diseño metodológico observacional, descriptivo, transversal (transversales, caso control, cohorte), revisiones sistemáticas. Se plantearon los siguientes criterios de exclusión: publicados en otros idiomas que no sean español o inglés, con calidad metodológica deficiente. Se utilizó la herramienta STROBE y PRISMA para valorar la calidad metodológica de los artículos primarios incluidos, la calidad de la evidencia científica fue clasificada basándose en el tipo de estudio incluido utilizando la metodología GRADE.

Resultados: De los fármacos prescritos en pacientes con neumonía por COVID-19 el 22.2%(n=2) artículos reporto la eficacia del uso de corticoides, en segundo lugar, con un 11.1%(n=1) Arbidol + Lopinavir/Ritonavir, Tocilizumab, Remdisivir + Metilpregnisolona + antibiótico, Prednisolona + Favipiravir, respectivamente. el grado de confianza que tenemos en la estimación del efecto beneficioso o no de los fármacos, es leve, debido a que la principal limitación para expresar una inclinación sobre el uso o no de los fármacos descritos en los artículos incluidos, está sujeta al diseño de los estudios que predominaron (estudios observacionales retrospectivos y presentación de caso)

Conclusiones: Existen diferentes terapias farmacológicas que están siendo probadas en los pacientes con complicaciones respiratorias debido a COVID-19, se identificó que el uso de corticoides puede ser un coadyuvante eficaz en pacientes críticos enfermos.

Palabras clave: Fármacos, COVID-19, neumonía por COVID-19, corticoides en COVID-19.

Abstract

Objective: To synthesize the available and accessible scientific evidence on the therapeutic scheme with the highest clinical efficacy reported in the literature and used in patients with COVID-19 with respiratory complications.

Methodological design: A systematic review of the literature on the efficacy of the therapeutic regimens used in patients with COVID-19 who presented clinical complications of respiratory type was carried out, in which 9 scientific articles were included, a search was carried out in PUBMED using the following thesauri "Coronavirus infection" "Respiratory Distress Syndrome" "Adult" "Coronavirus Infections *"/drug therapy " "Outcome" As inclusion criteria were used: Articles that address the efficacy of therapeutic regimens in patients with COVID-19 who presented respiratory complications, published in Spanish and English, with an observational, descriptive, cross-sectional methodological design (cross-sectional, case control, cohort), systematic reviews, the following exclusion criteria were proposed: published in languages other than Spanish or English , with poor methodological quality. The STROBE and PRISMA tools were used to assess the methodological quality of the included primary articles; the quality of the scientific evidence was classified based on the type of study included using the GRADE methodology.

Results: Of the drugs prescribed in patients with COVID-19 pneumonia, 22.2% (n=2) articles reported the efficacy of the use of corticosteroids, in second place with 11.1% (n=1) Arbidol + Lopinavir/Ritonavir, Tocilizumab, Remdisivir + Methylprednisolone + antibiotic, Prednisolone + Favipiravir, respectively. The degree of confidence we have in estimating the beneficial effect or not of the drugs is slight, because the main limitation to express an inclination on the use or not of the drugs described in the articles included, is subject to the design of studies that predominated (retrospective observational studies and case presentation)

Conclusions: There are different pharmacological therapies that are being tested in patients with respiratory complications due to COVID-19; it was identified that the use of corticosteroids can be an effective adjuvant in critically ill patients.

Keywords: Drugs. COVID-19, COVID-19 pneumonia, Corticosteroids in COVID-19

Índice

Dedicatoria

Agradecimiento

Opinión del tutor

Resumen

Abstrac

I.	Introducción	12
II.	Antecedentes	13
III.	Justificación	14
IV.	Pregunta de investigación.....	15
V.	Objetivos.....	16
	General	16
	Específicos	16
VI.	Marco de referencia	17
VII.	Diseño metodológico	22
	Tipo de estudio.....	22
	Criterios de elegibilidad:	22
	Criterios de inclusión.....	22
	Criterios de exclusión.....	22
	Fuentes de información	24
	Técnica de búsqueda de información.....	24
	Estrategia de búsqueda bibliográfica	24
	Paso 1. Identificación de términos de búsqueda (Tesauros)	24
	Paso 2: Identificación de las similitudes entre los descriptores MeSH y DeCS.....	24
	Paso 3 Construcción y definición de cadena de búsqueda.....	25
	Paso 4: Aplicación de estrategias de búsqueda	26
	Periodo de búsqueda bibliográfica	26
	Método de revisión bibliográfica	26
	Proceso de extracción de datos: Análisis de los datos	27
	Tabla de resumen de hallazgos 1:	28
	Tabla de resumen de hallazgos 2:	29
	Tabla de resumen de hallazgos de artículos excluidos:	33
VIII.	Control de sesgo entre los estudios.....	34
IX.	Consideraciones éticas.....	35
X.	Resultados, análisis y discusión	36
XI.	Conclusiones	48
XII.	Recomendaciones	49
XIII.	Cronograma.....	50
XIV.	Presupuesto.....	51
XV.	Referencias bibliográficas.....	52
XVI.	Anexos.....	57

I. Introducción

El nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) o el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) tal como menciona Singhal (2020), se originó en murciélagos y se transmitió a los humanos a través de animales intermediarios aún desconocidos en Wuhan, provincia de Hubei, China en diciembre de 2019.

Se han reportado alrededor de 96,000 casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-2019) y 3,300 muertes reportadas hasta la fecha (05/03/2020). Se estima que la tasa de letalidad oscila entre el 2% y el 3%. La enfermedad se transmite por inhalación o contacto con pequeñas partículas líquidas expulsada por una persona infectada a través de la boca o nariz y el período de incubación varía de 2 a 14 días. (Singhal, 2020)

Mucha gente está asintomática, entre los síntomas descritos en la literatura y evidenciados en la práctica clínica se mencionan: fiebre, tos, dolor de garganta, dificultad para respirar, fatiga, malestar general, también se ha descrito conjuntivitis. Por lo tanto, son distinguibles de otras infecciones respiratorias.

En un subconjunto de pacientes, (generalmente ancianos y personas con comorbilidades) se ha descrito que evolucionan tórpidamente al final de la primera semana post diagnóstico, la enfermedad puede progresar a neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y disfunción multiorgánica. Esta progresión se asocia según lo mencionado descrito en la literatura, con un aumento extremo de citocinas inflamatorias, incluidas IL2, IL7, IL10, y TNF α .

Hasta el momento el tratamiento de los pacientes que evolucionan tórpidamente es esencialmente de apoyo. Actualmente no se cuenta con un tratamiento estandarizado para el manejo de esta entidad clínica, por lo que la presente revisión tiene como alcance identificar y sintetizar la evidencia científica disponible y accesible en nuestro medio sobre la eficacia reportada de diferentes fármacos o esquemas terapéuticos utilizados en pacientes con COVID-19 con evolución tórpida.

En esta revisión sistemática se abordó los esquemas terapéuticos de los pacientes diagnosticados con COVID-19 que presentan complicaciones de tipo respiratoria.

II. Antecedentes

Por el momento Chen et al. (2020) expresan que no existe un tratamiento aprobado para COVID-19. Se han utilizado medicamentos antivirales como ribavirina, lopinavir-ritonavir según la experiencia con el SARS y el MERS. Evaluaron a 99 pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 de Wuhan. De los 99 pacientes con neumonía 2019-nCoV, 49 (49%) tenían antecedentes de exposición al mercado de mariscos de Hunhan. La edad media de los pacientes fue de 55,5 años (DE 13,1), incluidos 67 hombres y 32 mujeres. 50 (51%) pacientes tenían enfermedades crónicas, incluidas enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, enfermedades del sistema endocrino, enfermedades del sistema digestivo, enfermedades del sistema respiratorio, tumores malignos y enfermedades del sistema nervioso a los que se ha administró oxígeno mediante ventilación no invasiva, en 13% de los casos, ventilación mecánica en 4% de los casos, Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO) en 3% de los casos, Reemplazo Renal Continuo Terapia (CRRT) en el 9% de los casos, antibióticos en el 71%, antifúngicos en el 15%, glucocorticoides en el 19% y terapia con inmunoglobulinas intravenosas en el 27% Se administró terapia antiviral consistente en oseltamivir, ganciclovir y lopinavir-ritonavir al 75% de los pacientes. La duración de la ventilación no invasiva fue de 4 a 22 días [mediana 9 días] y la ventilación mecánica de 3 a 20 días [mediana 17 días]. En cuanto a la evolución clínica de estos pacientes, 31 (31%) fueron dados de alta y 11 (11%) murieron; todos los demás pacientes estaban todavía en el hospital.

Reina (2020) reportó que análogos de la adenosina, como el remdesivir, que actúan sobre la polimerasa dependiente del ARN y bloquean la síntesis de ARN viral, son fármacos prometedores para tratar infecciones por virus ARN. Otros análogos de nucleótidos en proceso de evaluación son el favipiravir, la ribavirina y el galidesivir. La eficacia de la terapia con suero de sujetos en fase de convalecencia, rico en anticuerpos anti-SARS-CoV-2, está en fase de estudio. Otras opciones terapéuticas incluyen La cloroquina y la hidroxiclороquina pueden inhibir efectivamente el SARS-CoV-2 in vitro.

Se realizó una búsqueda preliminar de la literatura científica disponible y no se encontró ninguna revisión sistemática que abordara de manera específica la temática en cuestión.

III. Justificación

Relevancia social

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus SARS-COV-2 que presentó su primer brote epidémico en China en diciembre de 2019 y fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia el 11 de marzo de 2020. Se reportan actualmente 15 millones de personas infectadas y 616,751 fallecidas (tasa de letalidad a marzo 2020, 2.1%) por esta patología que aún no está controlada. Se trata de una enfermedad multisistémica que en sus períodos graves y críticos se manifiesta con una variedad de complicaciones como: el Síndrome de Distraes Respiratorio que requieren del uso de diferentes manejos terapéuticos para controlarlas. No existe vacuna, ni tratamiento específico por lo que la evolución clínica del paciente dependerá del comportamiento de la infección, la elección del esquema terapéutico, entre otras. Por tanto, se decide realizar esta revisión sistemática para identificar los tratamientos aplicados que brindan mejores resultados a la población afectada por esta entidad clínica.

Valor teórico, utilidad práctica y metodológica

Dicha revisión va a contribuir a la unificación de los esquemas terapéuticos con mayores beneficios reportados en los pacientes con complicaciones clínicas de tipo respiratoria, esto permitirá sentar las bases para la definición de los esquemas terapéuticos en nuestro medio ya que podrán ser incorporados a las guías de atención de esta enfermedad mejorando la calidad de atención de estos pacientes contribuyendo también en la disminución de la mortalidad atribuible a esta patología.

IV. Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia de los esquemas terapéuticos utilizados en pacientes con COVID-19 que presentan complicaciones de tipo respiratorio?

Dando origen a las denominadas variables PICO que se muestran a continuación:

P OBLACION Pacientes con COVID-19 que presentaron complicaciones de tipo respiratorio

I NTERVENCION Esquema terapéutico utilizado

C ONTROL ---

O (RESULTADOS) Eficacia de los fármacos prescritos.

V. Objetivos

General

Sintetizar la evidencia científica disponible y accesible sobre el esquema terapéutico con mayor eficacia clínica reportada en la literatura y utilizado en pacientes con COVID-19 con complicaciones de tipo respiratoria.

Específicos

1. Identificar el perfil clínico reportado en la literatura en pacientes con COVID-19 que presentaron complicaciones de tipo respiratoria.
2. Analizar las investigaciones científicas que reporten el tratamiento en pacientes diagnosticados con COVID-19 que presentaron complicaciones de tipo respiratoria.
3. Describir cuales son los fármacos con mayor eficacia clínica reportados en la literatura y utilizados en pacientes con COVID-19 que presentaron complicaciones de tipo respiratoria.

VI. Marco de referencia

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2, que provoca la enfermedad denominada COVID-19, ocasiona principalmente alteraciones en el sistema respiratorio. En pacientes gravemente enfermos, la enfermedad a menudo evoluciona hacia un síndrome de dificultad respiratoria aguda que puede predisponer a los pacientes a un estado de hipercoagulabilidad, con trombosis tanto a nivel venoso como arterial. (Llau et al., 2020)

La afección es principalmente respiratoria y hasta un 5% de los pacientes desarrollan una enfermedad crítica, situación que ha ejercido una enorme presión sobre los sistemas de salud de los países afectados. Se ha observado una alta demanda de cuidados principalmente en unidades de cuidados intensivos y recursos de cuidados críticos, por lo que surgió la necesidad de redistribuir los recursos en medicina crítica, con énfasis en la justicia distributiva, que establece la prestación de cuidados al mayor número de personas y salvar la mayor cantidad de vidas. (Vázquez-de Anda et al., 2020)

Andrejak et al. (2020) citan que la Sociedad de Medicina Respiratoria de Lengua Francesa (SPLF) propone una guía para el seguimiento de los pacientes que han presentado neumonía por SARS-CoV-2. Esta guía propone un seguimiento basado en tres categorías de pacientes:

1. Pacientes tratados fuera del hospital por una posible o comprobada infección por SARS-CoV-2, remitidos por su médico por disnea persistente.
2. Pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 en una unidad médica.
3. Pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 en una unidad de cuidados intensivos.

Perfil epidemiológico

Debido a las características fisiológicas del envejecimiento, como son la disminución de la inmunidad y la multimorbilidad, las personas mayores tienen más riesgo de COVID-19, siendo más susceptibles a desarrollar la infección como a sufrir formas más severas de la enfermedad y complicaciones.

Reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere una mortalidad de COVID-19 en mayores 80 años en China de 21,9% mientras que en pacientes de todas las edades la mortalidad sólo alcanza el 1,4%. En Italia también se ha considerado a los AM como de alto riesgo, de hecho, el 89% de la mortalidad fue en mayores de 70 años (31% entre 70 y 79 años y 58% sobre 80 años). La forma de presentación de la enfermedad en el AM puede ser distinta que en la persona joven. A menudo las enfermedades siguen un curso silente o lo hacen en forma larvada, otras veces originan sólo compromiso del estado general, quiebre funcional o desarrollo de algún síndrome geriátrico, siendo el delirium el más importante a destacar. Estos síndromes se ven agravados por la presencia de múltiples enfermedades crónicas concomitantes y la polifarmacia. (Fuentes et al., 2020)

Fármacos utilizados en pacientes con covid-19 con complicaciones de tipo respiratoria:

Remdesivir

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se ha extendido rápidamente por todo el mundo provocando una mortalidad significativa en pacientes de alto riesgo con manifestaciones graves. Hasta la fecha (marzo 2020) Remdesivir ha sido el único antiviral autorizado por la FDA como terapia para uso de emergencia. (Gonzales-Zamora, Quiroz y Vega, 2020)

Interferón (IFN) - α 2b

La pandemia mundial de casos de COVID-19 causada por la infección por SARS-CoV-2 está en curso sin una intervención antiviral aprobada. Aquí describimos los efectos del tratamiento con interferón (IFN) - α 2b en una cohorte de casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, China. En este estudio exploratorio no controlado, 77 adultos hospitalizados con COVID-19 confirmado fueron tratados con IFN- α 2b nebulizado (5 mU dos veces al día), arbidol (200 mg tres veces al día) o una combinación de IFN- α 2b más arbidol. Se registraron pruebas seriadas de SARS-CoV-2 junto con mediciones hematológicas, incluidos recuentos celulares, bioquímica sanguínea y niveles de citocinas séricas, y niveles de temperatura y saturación de oxígeno en

sangre, para cada paciente durante su estadía en el hospital. El tratamiento con IFN- α 2b con o sin arbidol redujo significativamente la duración del virus detectable en el tracto respiratorio superior y en paralelo redujo la duración de los niveles elevados en sangre de los marcadores inflamatorios IL-6 y CRP. Estos hallazgos sugieren que el IFN- α 2b debe investigarse más a fondo como terapia en los casos de COVID-19. (Zhou et al., 2020)

Ruxolitinib

Aunque no se observaron diferencias estadísticas, los que recibieron ruxolitinib tuvieron una mejoría clínica numéricamente más rápida. La mejora significativa de la tomografía computarizada de tórax, una recuperación más rápida de la linfopenia y el perfil de efectos secundarios favorable en el grupo de ruxolitinib fueron alentadores e informativos para ensayos futuros para probar la eficacia de ruxolitinib en una población más grande. (Cao et al., 2020)

Dexametasona

La dexametasona es un esteroide que se ha utilizado desde la década de 1960 para reducir la inflamación en una variedad de afecciones, incluidos los trastornos inflamatorios y ciertos cánceres. Se ha incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1977 en múltiples formulaciones, y actualmente no tiene patente y está disponible a un precio asequible en la mayoría de los países.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) da la bienvenida a los resultados del ensayo clínico inicial del Reino Unido (Reino Unido) que muestran que la dexametasona, un corticosteroide, puede salvar la vida de los pacientes que están gravemente enfermos con COVID-19. Para los pacientes con ventiladores, se demostró que el tratamiento reduce la mortalidad en aproximadamente un tercio, y para los pacientes que solo requieren oxígeno, la mortalidad se redujo en aproximadamente un quinto, según los hallazgos preliminares compartidos con la OMS. El beneficio solo se observó en pacientes gravemente enfermos con COVID-19 y no se observó en pacientes con enfermedad más leve.

Azitromicina

La aparición del nuevo virus COVID-19 está demostrando ser un desafío en la búsqueda de terapias efectivas. Dado que la manifestación clínica más grave de COVID-19 parece ser un síndrome respiratorio agudo severo, se ha propuesto la azitromicina como un tratamiento potencial. Se sabe que la azitromicina tiene propiedades inmunomoduladoras y antivirales. Los estudios in vitro han demostrado la capacidad de la azitromicina para reducir la producción de citocinas proinflamatorias como IL-8, IL-6, TNF alfa, reducir el estrés oxidativo y modular las funciones de T-helper. Al mismo tiempo, existen múltiples evidencias clínicas del papel de la azitromicina en el síndrome de dificultad respiratoria aguda y contra el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Algunas pruebas preliminares han demostrado resultados controvertidos con respecto a la eficacia de azitromicina en combinación con hidroxicloroquina en COVID-19. (Pani et al, 2020)

Sulfato de Zinc

Durante la actual pandemia de coronavirus, se desean con urgencia nuevas opciones terapéuticas contra esta enfermedad viral. Debido a la rápida propagación y la inmensa cantidad de personas afectadas en todo el mundo, las opciones rentables, disponibles a niveles mundiales y seguros, es decir con efectos secundarios mínimos y una aplicación simple están extremadamente justificadas. Si bien se dispone de una variedad de datos sobre la asociación del estado individual de zinc con infecciones virales y del tracto respiratorio, hasta el momento (abril, 2020) faltan pruebas del estudio con respecto a COVID-19, pero se puede suponer como lo indicaron otros y se detalla en esta perspectiva, centrándose en reequilibrio de la respuesta inmune mediante suplementos de zinc. El papel del zinc en las complicaciones vasculares inducidas por virus apenas se ha discutido hasta ahora. Curiosamente, la mayoría de los grupos de riesgo descritos para COVID-19 son al mismo tiempo grupos que se asociaron con la deficiencia de zinc. (Wessels et al, 2020)

Dado que el zinc es esencial para preservar las barreras tisulares naturales como el epitelio respiratorio, evitando la entrada de patógenos, para una función equilibrada del sistema inmunológico y el sistema redox, la deficiencia de zinc probablemente se pueda agregar a los factores que predisponen a las personas a la infección y la progresión perjudicial de COVID-19. (Wessels et al., 2020)

VII. Diseño metodológico

Tipo de estudio

Revisión sistemática, de tipo intervención, ya que se evaluaron los esquemas terapéuticos (variable intervención) utilizados en pacientes con diagnóstico de COVID-19 con complicaciones de tipo respiratoria. Se optó por no comparar la efectividad de esta intervención con otro tipo de intervención ya que se pretendía analizar exclusivamente los resultados reportados en la literatura científica referentes a la eficacia de estos tratamientos en la reducción o disminución de la progresión de la enfermedad, razón por la cual en esta investigación se prescindió de la variable PICO comparación.

Esta revisión sistemática tiene un enfoque cualitativo, por lo tanto, no realizó ningún procesamiento estadístico inferencial (meta análisis).

Esta revisión es una investigación retrospectiva ya que se tomaron artículos científicos publicados con anterioridad.

Criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión

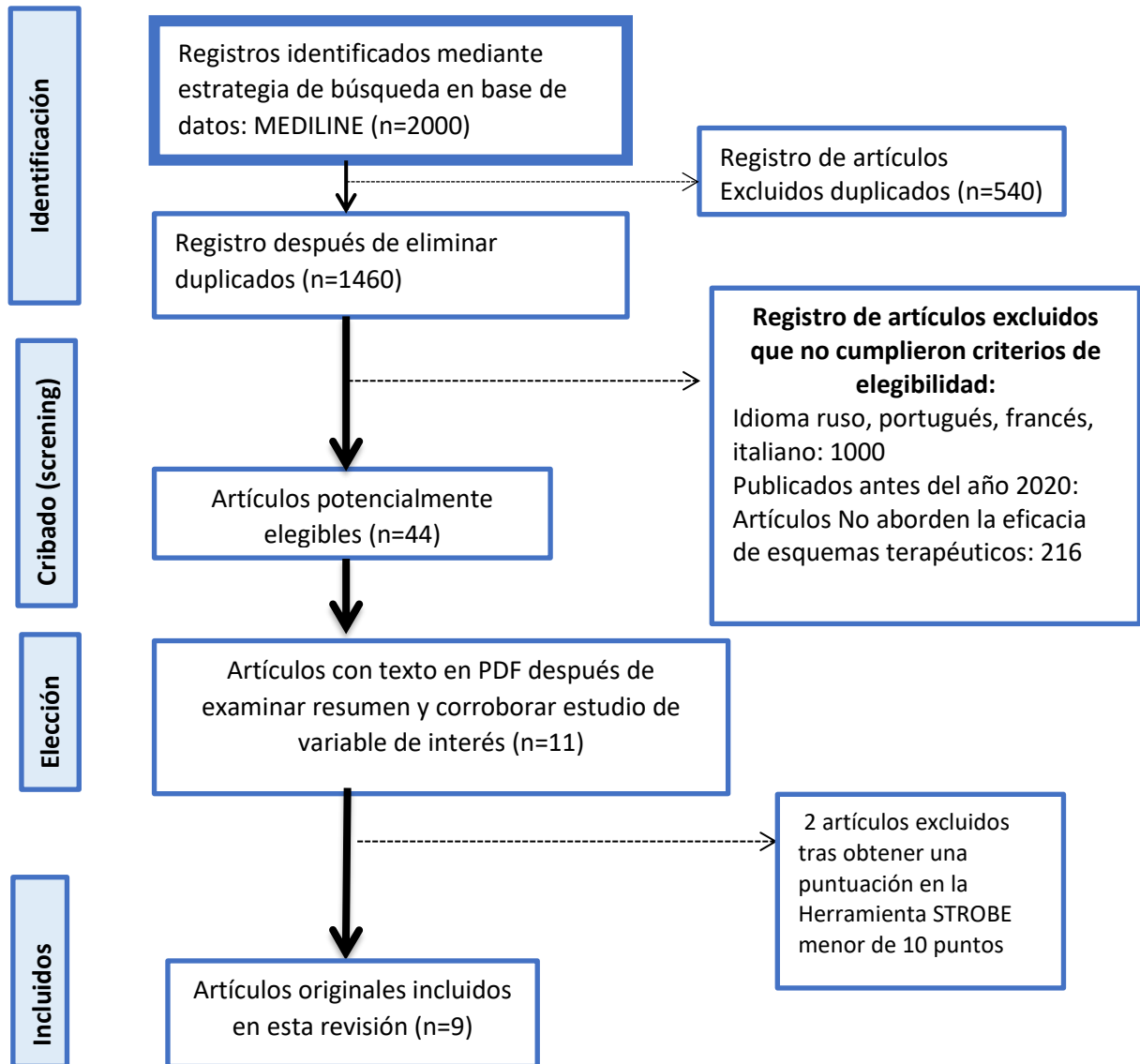
1. Artículos científicos con diseño metodológico observacional, descriptivo, analíticos y transversal. (Caso control, transversales, cohorte), Revisiones sistemáticas, publicados en idioma español e inglés.
2. Artículos que aborden la eficacia de esquemas terapéuticos en pacientes con COVID-19 que presentaron complicaciones de tipo respiratoria
3. Artículos científicos con buena calidad metodológica según puntuación obtenida tras aplicar la herramienta STROBE, PRISMA

Criterios de exclusión

- 1) Estudios con tipo de diseño de biología molecular o experimentación in vitro
- 2) Estudios duplicados y publicados en otros idiomas que no sean español o inglés.
- 3) Estudios con calidad metodológica deficiente (Puntuación STROBE y PRISMA menor 10)
- 4) Artículos que tengan otro diseño metodológico al de los especificados en los criterios de inclusión.
- 5) Artículos que tengan menos del 95% de confiabilidad

Diagrama de flujo PRISMA:

Proceso de selección y exclusión de los estudios incluidos en esta revisión sistemática



Fuente: Adaptado de la guía de aspectos metodológicos a evaluar en una revisión sistemática, UNICA (2020).

Fuentes de información

Artículos científicos que aborden las complicaciones respiratorias en pacientes con COVID-19.

Técnica de búsqueda de información

El procedimiento para identificar los artículos que formaron parte de esta revisión fue el siguiente: Accedimos al meta buscador de Google académico con el fin de realizar una búsqueda más amplia, aplicando los tesauros descritos en el apartado estrategia de búsqueda del presente documento.

Google académico Link: <https://scholar.google.com/>

MEDLINE a través del motor de búsqueda de PUBMED:

Link <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Paso 1. Identificación de términos de búsqueda (Tesauros)

Se procedió a seleccionar los términos de búsqueda utilizados para la construcción de la estrategia de búsqueda, accediendo a la página de descriptores de ciencia de la salud DeCS cuyo link se muestra a continuación: <https://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>

Paso 2: Identificación de las similitudes entre los descriptores MeSH y DeCS.

Para identificar estas similitudes se localizó el identificador único de los descriptores asociados a los términos de búsqueda empleados en esta revisión, se corroboró la similitud o discrepancia en estos términos de búsqueda. Para dejar constancia de lo antes mencionado y siguiendo las directrices estipuladas en la guía metodológica de la Universidad Católica Redentoras Mater, se diseñó una tabla comparativa que se muestra a continuación.

Cuadro 1. Similitud de los descriptores encontrados en DeSH y MeSH

VARIABLE		DeCS	MeSH
P	Paciente COVID-19	“Coronavirus infection”/ “Coronavirus Infections”	<ul style="list-style-type: none"> • “Coronavirus infection” • “Respiratory Distress Syndrome” “Adult”
	Complicaciones respiratorias	“Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” “Pneumonia, Viral”	
I	Esquema terapéutico	“Treatment”	<ul style="list-style-type: none"> • “Antiviral Agents” / “pharmacology*” • “Betacoronavirus” / “drug effects” • “Coronavirus Infections*” / drug therapy” • “Coronavirus Infections*” / “epidemiology” • “Humans” • “Pandemics*” • “Pneumonia, Viral*“ / “drug therapy” • “Pneumonia, Viral* “ / “epidemiology”
C	-----		
O	Eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • “efficacy, treatment” 	<ul style="list-style-type: none"> • “Outcome” • “Assessment” • “Treatment Failure”

Paso 3 Construcción y definición de cadena de búsqueda

Construcción de cadena de búsqueda:

Utilización de operadores booleanos

Con el objetivo de hacer más específica nuestra estrategia de búsqueda, realizaremos la combinación de tesauros haciendo uso de los operadores Booleanos AND, OR.

AND: Intersección, recupera solo las citas que contengan los términos.

Ejemplo: “Treatment Failure” AND “Coronavirus infections”

OR: Unión (OR) - recupera citas que contengan los dos términos, o al menos uno de ellos.

Ejemplo: "Treatment Failure" OR "Coronavirus infections"

Uso de truncamiento

Para ampliar nuestra estrategia de búsqueda el tesoro elegido le agregaremos asterisco (*) al final del tesoro

Ejemplo de cómo los utilizaremos:

"Pharmacology*", "Coronavirus Infections*", "Coronavirus Infections* ",
"Pandemics*", "Pneumonia, Viral*", "Pneumonia, Viral"

Paso 4: Aplicación de estrategias de búsqueda

En primera instancia se teclearon los tesauros de manera individual en el metabuscador de PubMed y posteriormente se teclearon los tesauros combinándolos, haciendo uso de los operadores booleanos de la forma descrita en el apartado construcción de apartado de búsqueda.

Aplicación de límites o filtros en la estrategia de búsqueda

Una vez tecleado los tesauros para limitar o filtrar los resultados obtenidos, se definieron los límites de búsqueda, aplicando los siguientes filtros:

- a. Edad mayor de 19 años
- b. Sin restricción de sexo
- c. Artículos publicados en enero 2020 a septiembre 2020
- d. Tipos de artículos: Ensayos clínico y estudios observacionales.
- e. Idioma español e ingles
- f. Disponibilidad de mensaje de texto: Texto completos gratis
- g. Estudio es especie humano

Periodo de búsqueda bibliográfica

Se buscaron artículos publicados en el periodo de enero 2020 a septiembre 2020, los artículos se buscaron en las bases de datos de MEDLINE durante los meses del 1^{ro} de agosto a 1^{ro} de septiembre.

Método de revisión bibliográfica

Tras la búsqueda (en las bases de datos elegida) inicial y posterior depuración de aquellas referencias duplicadas, se identificó el número final de artículos científicos que pasaron a la segunda fase de revisión, la cual consistió en hacer un cribado de los artículos leyendo los títulos y resúmenes,

procediendo a eliminar aquellos artículos no relevantes con el objetivo de la revisión.

Los criterios de calidad metodológicas de cada artículo incluido siguieron las directrices de la declaración STROBE (2009) (Ver anexo 1, 2,3 del presente documento) y PRISMA (ver anexo 4) Se evaluó cada artículo de forma crítica e intensivamente de acuerdo a parámetros de calidad metodológica preestablecidos en la herramienta antes mencionada, tomando como parámetro que los artículos para ser incluidos debieron cumplir mínimo 10 ítems. Se estableció la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo, mediante el enfoque de Calificación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y *Evaluación-Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) se tomó en cuenta el tipo de estudio para evaluar la evidencia científica aportada en cada investigación y se calificó como alta, moderada, baja o muy baja (Ver anexo 4 del presente documento)

Proceso de extracción de datos: Análisis de los datos

La técnica de análisis para esta revisión sistemática fue a través de la preparación de tablas resumen de hallazgos, donde se consignó la información más relevante de cada uno de los artículos tomados como muestra, para ello, se evaluó uno por uno comparando diversas características o puntos distintivos entre artículos.

En las tablas resumen se consignaron los datos que permitieron una apreciación suficiente de las características de los artículos sometidos a revisión. A continuación, se muestran las tablas resumen de hallazgos:

Tabla de resumen de hallazgos 1:

ID	Autores	Año de publicación	País de publicación	Idioma de publicación	Título de publicación	Publicado en
1	Cheng et al	Septiembre 2020	China	Chino- Ingles	Eficacia y seguridad del tratamiento con corticosteroides en pacientes con COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis	Frontiers in pharmacology, 11, (57)1156
2	Deng et al	Julio 2020	China	Chino- Ingles	Arbidol combinado con Lopinavir/Ritonavir (versus Lopinavir/Ritonavir solo contra la Enfermedad por Virus Corona 2019: Un estudio de cohorte retrospectivo	The Journal of infection, 81(1),
3	De Luna et al	Mayo 2020	Francia	Francés- Ingles	Neumonía Covid-19 rápida y grave con síndrome torácico agudo grave en un paciente con anemia falciforme tratado con éxito con tocilizumab	American journal of hematology, 95(7), 876–878
4	Wang et al	Marzo 2020	China	Chino-Ingles	Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China	JAMA, 323(11), 1061–1069
5	Li et al	Mayo 2020	China	Ingles	Impacto de la terapia con corticosteroides en los resultados de las personas con infección por SARS-CoV-2, SARS-CoV o MERS-CoV: una revisión sistemática y un metanálisis	Leucemia, 34 (6), 1503-1511.
6	Yang et al	Mayo 2020	China	Ingles	Evolución clínica y resultados de pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan, China: un estudio observacional retrospectivo, unicéntrico	La lanceta. Medicina respiratoria, 8 (5), 475–481.
7	Ramírez et al	Julio 2020	España	Inglés-español	Síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19. Características clínicas y pronósticas de una Unidad de Cuidados Intensivos médicos en Valencia, España	La lanceta. Medicina respiratoria, 8 (5), 475–481
8	Gonzales-Zamora, Quiroz y Vega,	Agosto 2020	Estados Unidos	Español - Ingles	Tratamiento exitoso con Remdesivir y corticosteroides en un paciente con neumonía asociada a COVID-19: reporte de un caso	Medwave. 2020;20(7):e7998
9	Inoue et al	Agosto 2020	Japón	Ingles	Tratamiento combinado de corticosteroide sistémico de corta duración y favipiravir en un caso tratado con éxito de neumonía COVID-19 con EPOC en estado crítico	Respiratory medicine case reports, 31, 101200.

Nota: Número de Artículo (ID)

Fuente: Artículos primarios incluidos en esta revisión

Tabla de resumen de hallazgos 2:

ID	Diseño de investigación	Periodo, muestra	Variables estudiadas	Principales resultados	Conclusiones del estudio	Puntaje STROBE	Puntaje PRISMA	Calidad de la evidencia (GRADE)
1	Revisión sistemática y metaanálisis	11 estudios	Edad Fármaco Resultados clínicos	Edad: 51 -69 Sexo: Masculino La terapia con corticosteroides se asoció con la recuperación clínica (RR = 1,30; IC del 95% [0,98; 1,72]) y una duración significativamente más corta de la hospitalización en la UCI (RR = -6,50; IC del 95% [-7,63 a -5,37]), pero no afectó la mortalidad ((RR = 1,59; IC del 95% [0,69-3,66], I 2 = 93,5%), utilización de ventilación mecánica (RR = 0,35; IC del 95% [0,10, 1,18]) , duración de los síntomas (DMP = 1,69; IC del 95% [-0,24 a 3,62]) o tiempo de eliminación del virus (RR = 1,01; IC del 95% [-0,91 a 2,92], I 2= 57%) en pacientes con COVID-19.	Terapia con corticosteroides no es muy efectiva, pero parece mejorar el pronóstico y promover la recuperación clínica en pacientes con COVID-19 grave.	No aplica	27 puntos	Alta
2	Estudio de cohorte retrospectivo	Enero-febrero 2020 33 pacientes 16 pacientes que recibieron arbidol oral y LPV /r 17 que recibieron LPV / r oral	Fármacos Edad Sexo Comorbilidad Resultados clínicos	Fármacos: Monoterapia con Lopinavir/Ritonavir (LPV /r) lopinavir (400 mg) / ritonavir (100 mg) por vía oral cada 12 h por 5- 21 días Arbidol combinado con Lopinavir/Ritonavir arbidol a una dosis de 200 mg cada 8 h + lopinavir (400 mg) / ritonavir (100 mg) por vía oral cada 12 h por 5- 21 días Edad media 44 años Sexo: Masculino en ambos grupos Comorbilidades: HTA 3 Pacientes, DM II 2 Pacientes, Enfermedad coronaria 2 Pacientes. Resultados clínicos: El SARS-CoV-2 no se pudo detectar en 75%(n=12) de las 16 muestras nasofaríngeas de los pacientes en el grupo de combinación después de siete días, en comparación con 35%(n=6) de 17 en el grupo de monoterapia (<0,05). Después de 14 días,	En pacientes con COVID-19, la aparente respuesta clínica favorable con arbidol oral y Lopinavir/Ritonavir (versus Lopinavir/Ritonavir solo arbidol	22 puntos	No aplica	Moderado

				94%(n=15) de 16 y 52%(n=19) de 17, respectivamente, no se pudo detectar el SARS-CoV-2 Las tomografías computarizadas de tórax mejoraron en 69%(n=11) de 16 pacientes en el grupo de combinación después de siete días, en comparación con 29%(n=5) de 17 en el grupo de monoterapia (p <0,05).				
3	Reporte de caso	1 pacientes	Edad Sexo Comorbilidad Fármaco Resultados clínicos	Edad: 45 años Sexo: Masculino Comorbilidad: Anemia de células falciformes Fármaco: tocilizumab intravenoso a una dosis de 8 mg/kg. Resultados clínicos: Mejorías clínicas observadas al 3 día Egresado vivo al 4 día post tratamiento con tocilizumab	El tratamiento tocilizumab demostró una resolución positiva en este paciente	22 puntos	No aplica	Leve
4	Retrospectivo	Enero-febrero 2020 138 pacientes	Edad Sexo Fármaco Resultados clínicos	Mediana de edad 56 años Sexo: Hombre 54.3% Fármacos: Oseltamivir 89,9% (n=124), Terapia antibacteriana (Moxifloxacina, 64,4%(n=89) Ceftriaxona, 24,6%(n=34); Azitromicina 18,1%(n=25) y terapia con glucocorticoides 44,9%(n=62) Resultados clínicos Al 3 de febrero, 34,1%(n=47) fueron dados de alta y 6 fallecieron (mortalidad global, 4,3%), pero el resto de los pacientes aún se encuentran hospitalizados.	La mortalidad global de los pacientes tratado fue del 4,3% (6 fallecidos).	22	No aplica	Leve
5	Revisión sistemática y metaanálisis	11 estudios	Edad Fármaco Resultados clínicos	Edad: Rango de 40 – 69 años Fármaco: Corticoides metilprednisolona, prednisolona, hidrocortisona. Resultados clínicos El uso de corticosteroides se asoció con una eliminación tardía del virus con una diferencia	El uso de corticosteroides en sujetos con infecciones por SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV retrasó la eliminación del virus y no	No aplica	27 puntos	Alta

				media (DM) = 3,78 días (intervalo de confianza [IC] del 95% = 1,16; 6,41 días; duración de la hospitalización, uso de ventilación mecánica	mejoró de manera convincente la supervivencia, redujo la duración de la hospitalización o la tasa de ingreso a la UCI y / o el uso de ventilación mecánica			
6	Observacional Retrospectivo	Diciembre 2019-enero 2020 52 pacientes	Edad Sexo Comorbilidad Tratamiento Resultados clínicos	Edad media 59 años Sexo: Masculino 67% (n=35) Comorbilidad: SDRA 29%(n=15) con lesión renal aguda, (23%(n=12) con lesión cardíaca, 29%(n=15) con disfunción hepática Fármacos: 49 (94%) recibieron agentes antibacterianos 30 (58%) glucocorticoides Oseltamivir (35%(n=18), Ganciclovir 27% (n=14) y Lopinavir a 13,5%(n=7) Resultados clínicos: 32 pacientes fallecieron tras 28 días con el esquema terapéutico De los 20 pacientes que sobrevivieron, ocho pacientes fueron dados de alta. Mortalidad del 61.2%	La mortalidad de los pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 es alta.	22	No aplica	Leve
7	Retrospectivo	44 pacientes	Edad Sexo Comorbilidad Fármacos Resultados clínicos	Mediana de edad 61 años Sexo: Varones 72,7%. Comorbilidades: Hipertensión 52.3%, dislipidemia 36,4%. Fármacos: Esteroides (1 mg / kg / día) y tocilizumab 95,5%. Resultados clínicos: La mortalidad 20,5% (n 9) estancia hospitalaria de 18 día	A pesar de la gravedad de los pacientes y la alta necesidad de ventilación mecánica invasiva, la mortalidad fue del 20,5%.	21	No aplica	Leve
8	Reporte de caso	1 paciente	Edad Sexo	Edad: 48 años Sexo: Masculino	Combinación de Remdesivir y	21	No aplica	Leve

			Fármacos Resultados clínicos	Fármacos: Remdesivir, en una dosis de 200 mg EV luego 100 mg EV diarios durante 4 día, Metilprednisolona 1mg/kg al día cobertura antibiótica a cefepime y vancomicina Resultados clínicos: recuperación oxigenatoria importante luego de dos días de uso de metilprednisolona y cuatro días de usos de Remdesivir	metilprednisolona debe considerarse en casos de neumonía grave por COVID-19, con el objetivo de contrarrestar el daño viral directo de COVID			
9	Reporte de caso	1 paciente	Edad Sexo Comorbilidad Fármacos Resultados clínicos	Edad 58 años Sexo: Hombre Comorbilidad: EPOC Fármacos: 30 mg de prednisolona durante cinco días más favipiravir Resultados clínicos: <ul style="list-style-type: none"> • Entubación al quinto día del tratamiento. • Eliminación viral: PCR del SARS-CoV-2 resultó negativa el día 15. F 	El tratamiento combinado de corticosteroide sistémico de corta duración y favipiravir podría mejorar el pronóstico de la neumonía COVID-19 en estado crítico con EPOC sin influencia negativa sobre la eliminación viral o la producción de anticuerpos.	21	No aplica	Leve

Nota: Número de Artículo (ID)

Fuente: Artículos primarios incluidos en esta revisión

De los estudios pre-seleccionados se excluyó un estudio, se corroboró que el contenido del artículo en su totalidad no abordaba de manera explícita el manejo farmacológico en estos pacientes por lo que se excluyó. En el cuadro mostrado a continuación se evidencia las características de este estudio:

Tabla de resumen de hallazgos de artículos excluidos:

Características de artículos excluidos				
Numero de Artículo (ID)	Autor (es)	Título de la investigación	Criterio que no cumple	Publicado en
1	Bergrath et al	Características y diagnósticos inesperados de COVID-19 en pacientes en sala de reanimación durante el brote de COVID-19-Serie de casos retrospectiva	No abordaba el tratamiento farmacológico en estos pacientes	BioMed research international, 2020, 2721381.
2	Mucientes , Jimeno & Cardona	Diagnóstico de neumonía COVID-19 en pacientes asintomáticos tras la realización de un PET/TC oncológico	No abordaba el tratamiento farmacológico en estos pacientes	Revista española de medicina nuclear e imagen molecular, 39(5), 299–302

Procesamiento estadístico

Se aplicó una estadística descriptiva, expresando en frecuencia y porcentaje los hallazgos concernientes a las variables PICO.

VIII. Control de sesgo entre los estudios

El sesgo de selección

Con el objetivo de que los artículos seleccionados fueran lo más homogéneo posible, en esta investigación, se incluyeron los artículos científicos que cumplieron los criterios de elegibilidad. En la fase de identificación, búsqueda y selección de los artículos, las investigadoras leyeron el contenido de los artículos de forma crítica. A todos los artículos preseleccionados para ser incluidos en esta revisión, se aplicaron los criterios descritos en la herramienta STROBE para estudios epidemiológicos y PRISMA para revisiones sistemáticas.

El sesgo de publicación:

Este tipo de sesgo fue controlado incluyendo en la tabla de resumen aquellos resultados positivos y negativos referente a la administración de los esquemas terapéuticos en pacientes con covid-19 que presentaron complicaciones clínicas de tipo respiratoria.

IX. Consideraciones éticas

La investigación sigue los parámetros éticos establecidos por Piura (2012):

Principio de respeto a las personas:

El principio de respeto a las personas fue cumplido de manera rigurosa, ya que esta investigación no evidencia riesgo para los humanos, porque no se realiza sobre individuos si no sobre artículos publicados.

Principio de justicia y beneficencia:

En todo momento se respetó el principio de justicia y beneficencia ya los artículos incluidos. Tuvieron la misma probabilidad de formar parte del estudio tras ser evaluado por las investigadoras al aplicar a todos la herramienta STROBE y PRISMA para evaluar su calidad metodológica, no se excluyó ningún artículo tomando como criterio el sexo o religión de los investigadores.

Cabe mencionar que esta investigación no posee ningún conflicto de interés, y que su realización es con el objetivo meramente académico para optar al título de Médico y Cirujano General otorgado por la Universidad Católica Redemptoris Mater, así mismo expresamos que las conclusiones generadas no representan la ideología ni el proceder de esta entidad academia.

X. Resultados, análisis y discusión

La aplicación de los tesauros seleccionados para la búsqueda en la base de datos de MEDLINE a través del metabuscador de PUBMED, en esta investigación dio como resultado la identificación de 2000 artículos tras aplicar los filtros búsqueda en el metabuscador PUBMED, se excluyeron aquellos que no cumplieron los criterios de elegibilidad y se encontraban duplicados, quedando 44 artículos potencialmente elegibles, los cuales tras ser sometidos a una lectura crítica del resumen y contenido de los mismos se seleccionaron 9 artículos que formaron parte de esta; dicho lo anterior, reportarnos lo siguientes hallazgos:

Tabla 1. Frecuencia del mes de publicación de los artículos incluidos

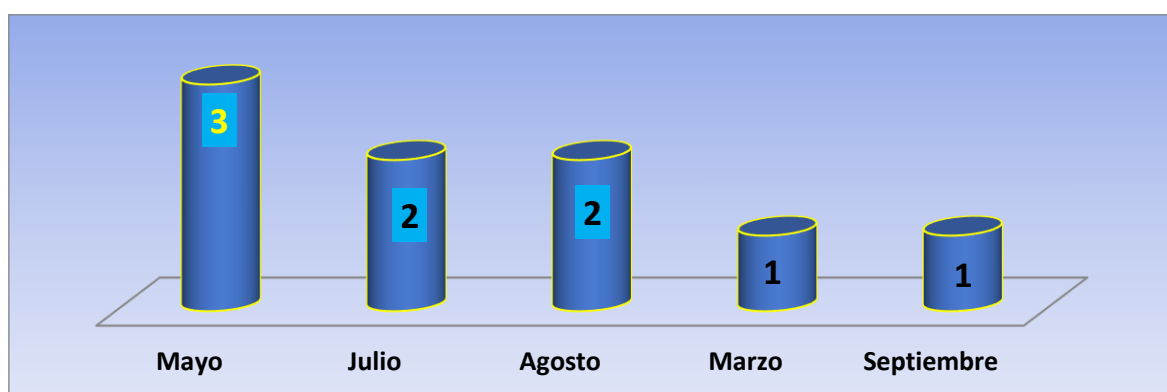
Mes de publicación	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Mayo	3	33.3
Julio	2	22.2
Agosto	2	22.2
Marzo	1	11.1
Septiembre	1	11.1
Total	9	100

Fuente: Artículos primarios incluidos en esta revisión.

Resultados:

El mes de mayo con un 33.3% (n=3) fue el mes donde se identificó en esta revisión mayores publicaciones científicas seguido de los meses julio y agosto con un 22.2%(n=2), respectivamente.

Gráfico 1. Frecuencia del mes de publicación de los artículos incluidos



Fuente: Tabla1.

Análisis y discusión de resultados:

A finales del mes de enero del 2020 la Organización Mundial de la Salud emitió un comunicado acerca de la pandemia causada por el nuevo coronavirus, cuya comportamiento clínico y tratamiento terapéutico era prácticamente desconocido, por lo que posiblemente la evidencia científica relacionada con esta temática prácticamente durante los primeros meses del año era relativamente escasa por no decir nula, lo que explica que la mayor parte de las investigaciones encontradas es decir el 50% (5 artículos) daten a partir de mayo y julio donde la epidemia estaba en su máximo esplendor.

Tabla 2. .Distribución del tipo de diseño correspondiente a los artículos incluidos

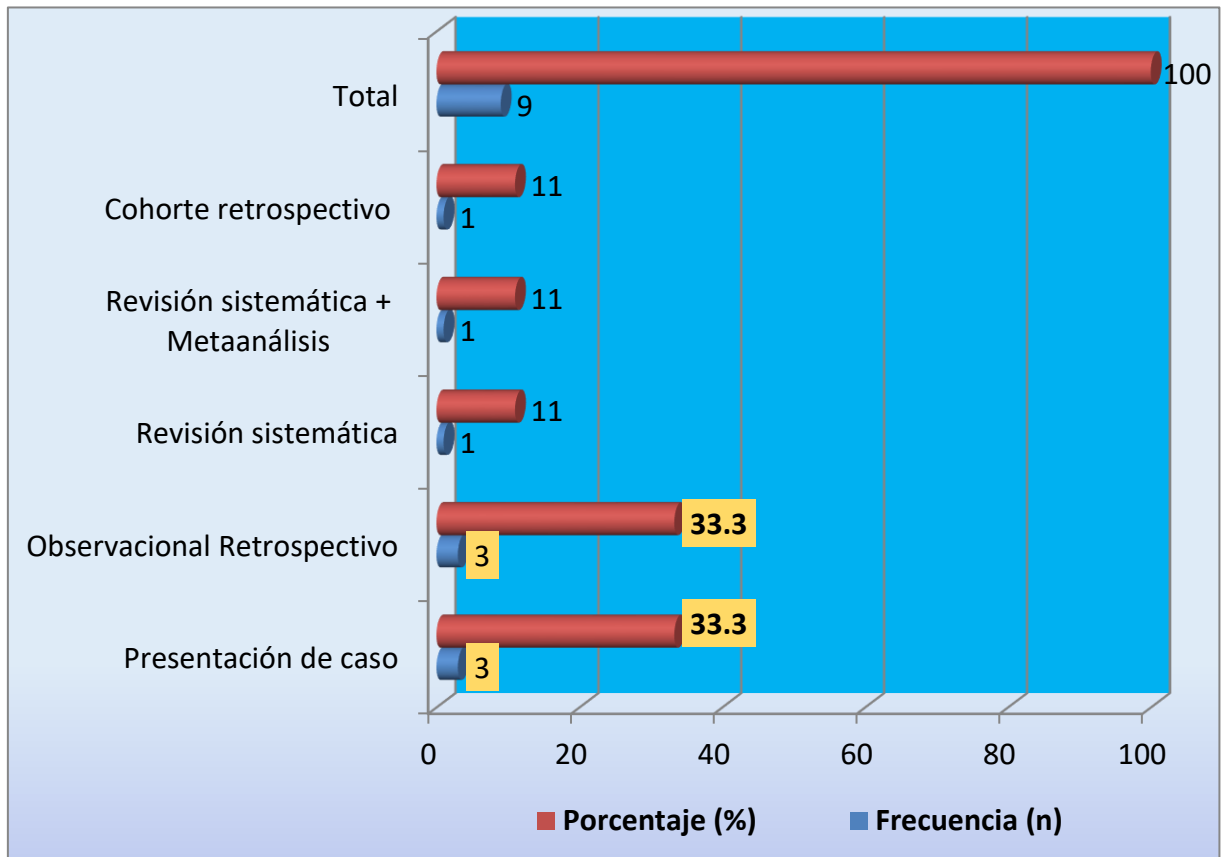
Diseño de investigación	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Presentación de caso	3	33.3
Observacional Retrospectivo	3	33.3
Revisión sistemática	1	11.
Revisión sistemática + Metaanálisis	1	11.
Cohorte retrospectivo	1	11.
Total	9	100

Fuente: Artículos primarios incluidos en esta revisión.

Resultados:

El 33.3%(n=39) de los artículos incluidos tenían un diseño observacional presentación de caso y observacional retrospectivo, seguido por el 11.1%(n=1) de los artículos que tenían un diseño revisión sistemática, revisión sistemática más meta análisis y Cohorte retrospectivo, respectivamente.

Gráfico 2. Distribución del tipo de diseño correspondiente a los artículos incluidos



Fuente: Tabla 2.

Análisis y discusión de resultados:

Se evidenció que los estudios observacionales fueron los artículos incluidos con mayor frecuencia en esta revisión sistemática, correspondieron el 66% de los artículos incluidos (6 artículos), lo que respalda el hecho que los estudios observacionales son el punto de partida para la realización de investigaciones con mayor solidez metodológica, debido a que el comportamiento clínico de la infección por COVID-19 aún se encuentra en descubrimiento y sobre todo la magnitud de su complicaciones asociadas.

Tabla 3. Frecuencia de idioma de publicación de los artículos incluidos

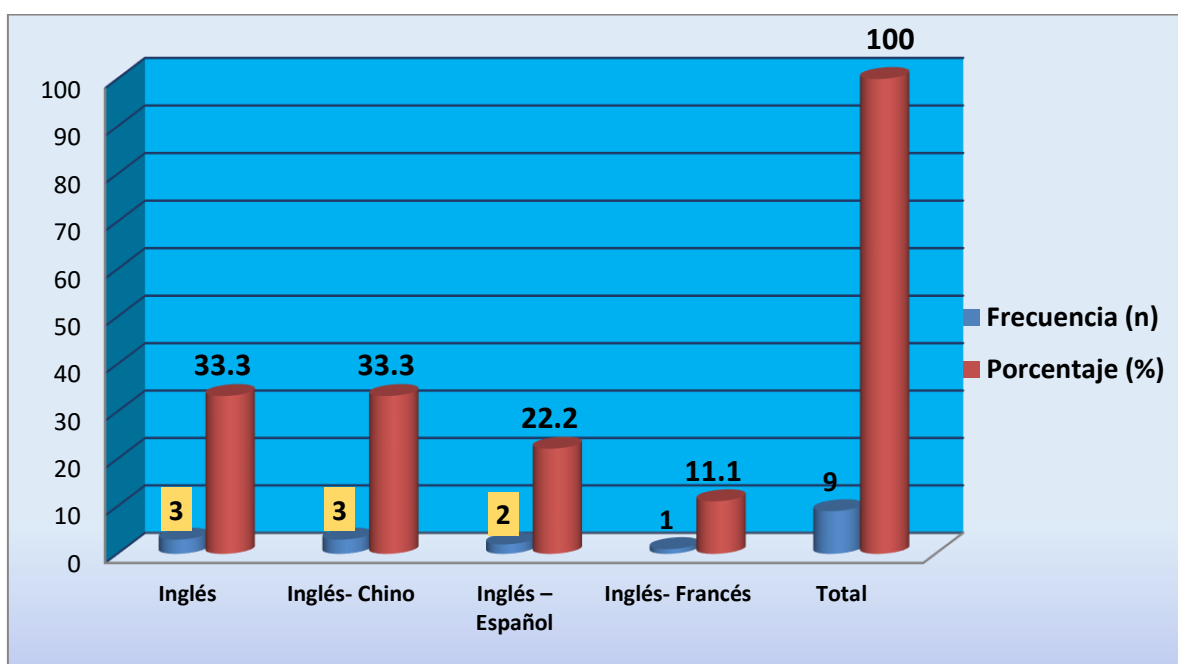
Año de publicación de estudio	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Inglés	3	33.3
Inglés- Chino	3	33.3
Inglés – Español	2	22.2
Inglés- Francés	1	11.1
Total	9	100

Fuente: Artículos primarios incluidos en esta revisión.

Resultados:

El 33.3% (n=3) de los artículos se publicó en idioma inglés e inglés-chino, respectivamente seguido por el idioma inglés-español con un 22.2% (n=2).

Gráfico 3. Frecuencia de idioma de publicación de los artículos incluidos



Fuente: Tabla 3.

Análisis y discusión de resultados:

En esta investigación se evidenció que el 100% de las publicaciones científicas se encontraban en idioma inglés, por lo que corroboramos la premisa descrita en la guía proporcionada por la universidad donde se expresa que el idioma inglés es el idioma universal de publicación científica.

Tabla 4. Distribución del país donde se realizó la investigación

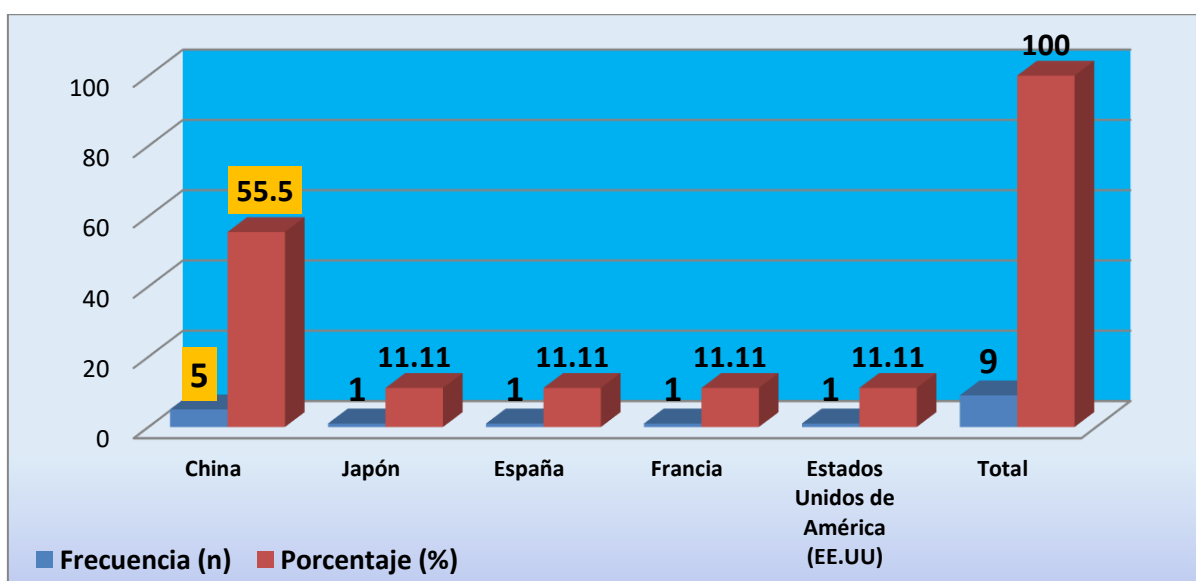
País de investigación	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
China	5	55.5
Japón	1	11.11
España	1	11.11
Francia	1	11.11
Estados Unidos de América (EE.UU)	1	11.11
Total	9	100

Fuente: Artículos primarios incluidos en esta revisión.

Resultados:

China fue el país donde se realizaron mayores publicaciones científicas con el 55.5% (n=5) seguido por el 11.1% (n=1) que corresponde a España, Japón, Francia, Estados Unidos de América (EE. UU) respectivamente.

Gráfico 4. Distribución de país donde se realizó la investigación incluida en esta revisión



Fuente: Tabla 4.

Análisis y discusión de resultados:

El 50 % de las publicaciones se realizaron en China esto está en estrecha relación con el hecho que este país donde se originó la infección y por ende los investigadores concentraron su esfuerzo investigativo en registrar y comprender el comportamiento de esta infección, lo que explica por qué existe mayor evidencia científica disponible realizada en este país.

Tabla 5. Valor obtenido por los artículos tras evaluar la calidad metodológica con la herramienta STROBE y PRISMA

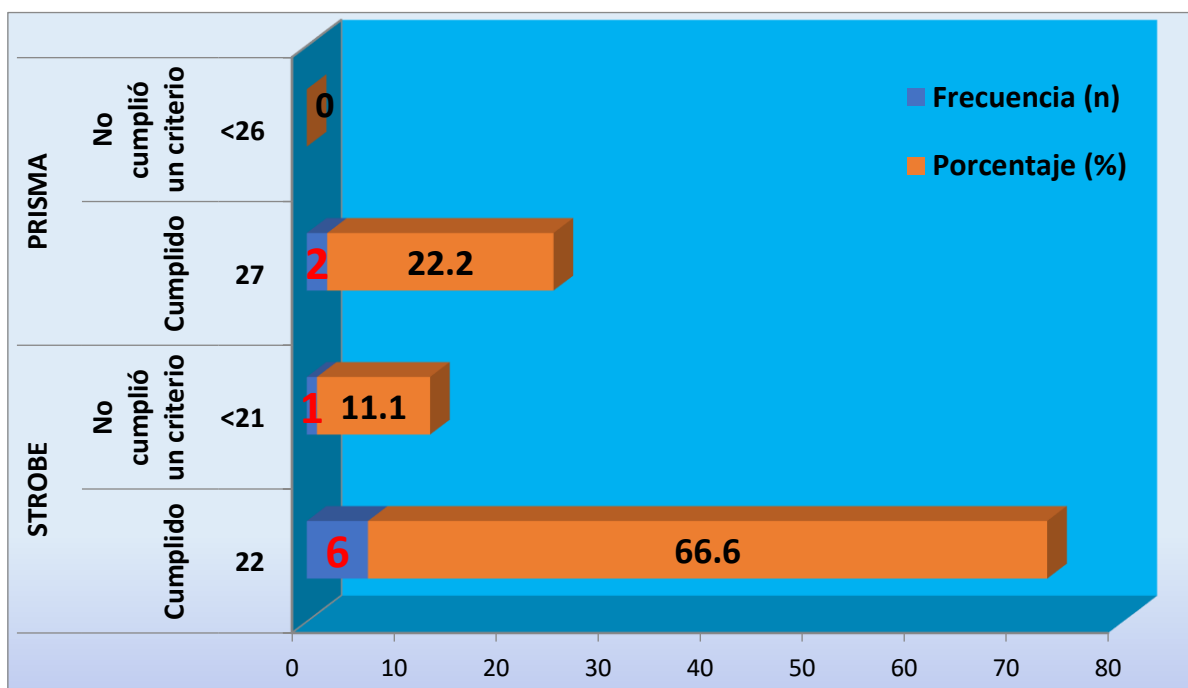
Calidad metodológica		Puntuación	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Puntaje STROBE	Cumplido	22	6	66.6
	No cumplió un criterio	<21	1	11.1
Puntaje PRISMA	Cumplido	27	2	22.2
	No cumplió un criterio	<26	0	0
Total			9	100

Fuente: Artículos primarios incluidos en esta revisión.

Resultados:

El 66.6% (n=7) de los artículos incluidos en esta revisión evaluados con la herramienta STROBE cumplió todos los ítems, seguido del 22.2% (n=2) de los artículos que fueron evaluados con la herramienta PRISMA cumplieron todos ítems

Tabla 5. Valor obtenido por los artículos tras evaluar la calidad metodológica con la herramienta STROBE y PRISMA



Fuente: Tabla 4.

Análisis y discusión de resultados:

Se evidenció que de los 7 artículos a los cuales se aplicó la herramienta STROBE solo uno no obtuvo la puntuación máxima, la puntuación obtenida de 21 ítems y esto debido a que no se definió el periodo de búsqueda en el acápite material y métodos por lo que se restó un punto. Se comparó con los 2 artículos que fueron evaluados con la herramienta PRISMA se evidencia que estos obtuvieron la máxima puntuación, por lo antes mencionamos expresamos que la calidad metodológica de los artículos incluidos en esta revisión es buena, lo que aumenta la validez de esta revisión sistemática.

Tabla 6. Calidad de la evidencia científica generada (GRADE) tomando en cuenta el tipo de estudio

Diseño de investigación	Calidad de Evidencia (GRADE)					
	Leve		Moderada		Alta	
	F	%	F	%	F	%
Presentación de caso	3	33.3	0	0	0	0
Observacional Retrospectivo	3	33.3	0	0	0	0
Revisión sistemática	0	0	0	0	1	11.1
Revisión sistemática + Metaanálisis	1	11.1	0	0	1	11.1
Cohorte retrospectivo	0	0	1	11.1	0	0
Total	6	66.6	1	11.1	2	22.2

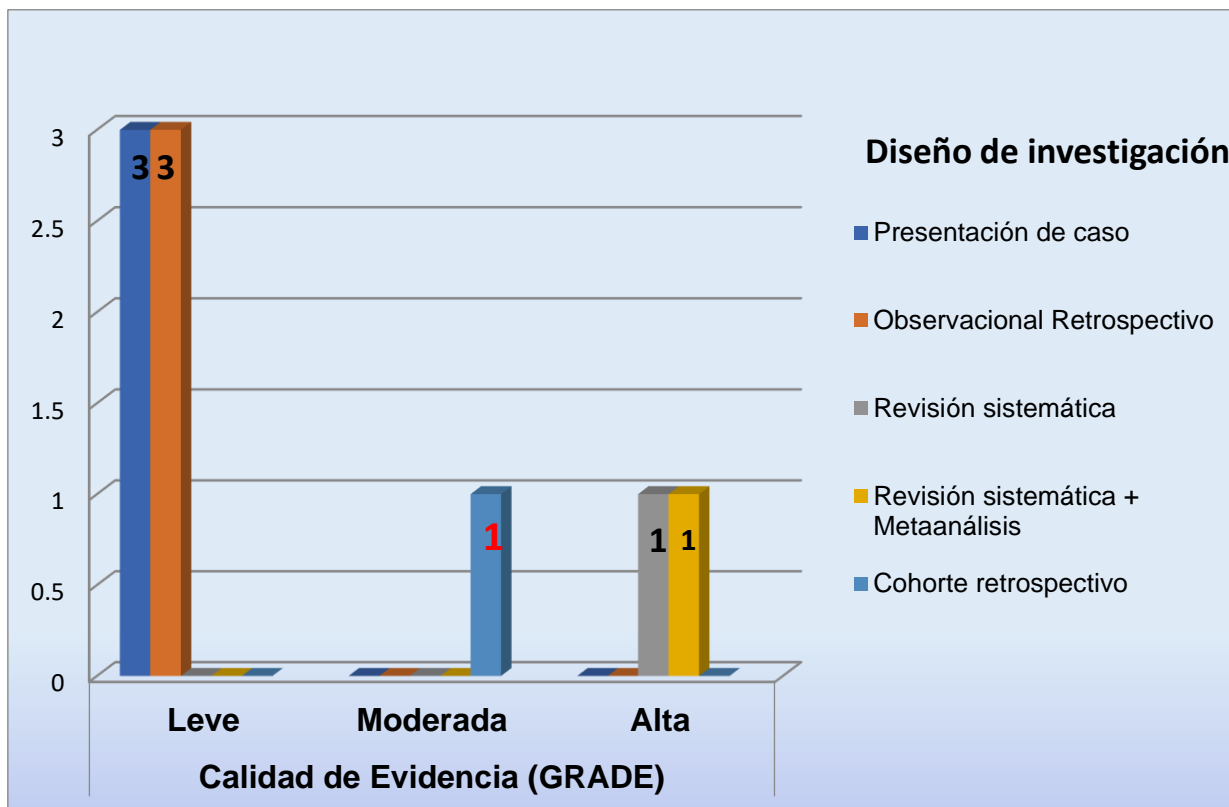
Nota: F: Frecuencia %: Porcentaje

Fuente: Artículos primarios incluidos en esta revisión.

Resultados:

Los estudios con diseño observacional retrospectivo y presentación de casos con un 66.6%(n=6) aportaron una calidad de evidencia científica leve, respectivamente, seguido por el 22.2% (n=2) de los artículos cuyo diseño era revisión sistemática y revisión sistemática+ metaanálisis cuya calidad de la evidencia aportada es alta, respectivamente.

Gráfico 6. Calidad de la evidencia científica generada (GRADE) tomando en cuenta el tipo de estudio



Fuente: Tabla 6.

Análisis y discusión de resultados:

Debido a la heterogeneidad de la calidad de la evidencia y basándonos en el hecho que el grado de confianza que tenemos en la estimación del efecto beneficioso o no de los fármacos, es leve, debido a que la principal limitación para expresar una inclinación sobre el uso o no de los fármacos descritos en los artículos incluidos. Los estudios que predominaron (estudios observacionales retrospectivos y presentación de caso) no se puede apoyar una recomendación al respecto del uso o desuso de los fármacos en pacientes con COVID.19 por lo que sugiere dar continuidad a esta investigación con el fin de actualizar esta revisión sistemática e incluir estudios con mayor solidez metodológica.

Tabla 7. Características relevantes identificadas en los artículos incluidos

ID	Autores	Edad	Sexo	Comorbilidades	Fármacos Prescritos	Resultados clínicos	Complicación respiratoria
1	Cheng et al	Rango: 51-69 años	Masculino	No reportada	Corticosteroides	Recuperación clínica Duración más corta de la Reducción hospitalización en UCI No afectó la mortalidad Reducción utilización de ventilación mecánica y duración de los síntomas Reducción del tiempo de eliminación del virus	Neumonía Covid-19
2	Deng et al	Media 44 años	Masculino	HTA, DM2, Enfermedad coronaria	Monoterapia Lopinavir (400 mg) / ritonavir Combinado: Arbidol+ Lopinavir/ Ritonavir	Eliminación del virus más rápido en grupo de combinación después de siete días, en comparación con el grupo de monoterapia después de 14 días. Mejores resultados tomograficos en pacientes con terapia combinada en comparación con pacientes con monoterapia	Neumonía Covid-19
3	De Luna et al	45 años	Masculino	Anemia de células falciformes	Tocilizumab	Mejorías clínicas observadas al 3 día Egresado vivo al 4 día post tratamiento con tocilizumab	Neumonía Covid-19+ Síndrome torácico agudo
4	Wang et al	58 años	Masculino	No reportada R	Osetamivir, Moxifloxacina Ceftriaxona Azitromicina Glucocorticoides	Tratamiento no efectivo mortalidad del 4.6%	Neumonía Covid-19
5	Li et al	Rango 40-69	NR	No reportada	Metilprednisolona, Prednisolona, Hidrocortisona.	Reducción de la duración de la hospitalización o la tasa de ingreso a la UCI y / o el uso de ventilación mecánica	Neumonía Covid-19
6	Yang et al	59 años	Masculino	SDRA, Lesión renal aguda Lesión cardíaca, Disfunción hepática	Antibióticos Glucocorticoides Osetamivir Ganciclovir y Lopinavir	Tratamiento no efectivo mortalidad del 61.2%	Neumonía Covid-19
7	Ramírez et al	61 años	Masculino	HTA+ Dislipidemia	Corticoides y Tocilizumab	Tratamiento no efectivo mortalidad del 20,5% y estancia hospitalaria de 18 día	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
8	Gonzales-Zamora, Quiroz y Vega	48 años	Masculino	No reportada	Remdesivir + Metilprednisolona + Cobertura antibiótica	Recuperación oxigenatoria importante luego de dos días de uso de metilprednisolona y cuatro días de usos de remdesivir	Neumonía Covid-19
9	Inoue et al	58 años	Masculino	EPOC	Prednisolona Favipiravir	Extubación al quinto día del tratamiento y eliminación viral 15 días	Neumonía COVID-19 con EPOC

Fuente: Artículos primarios incluidos en esta revisión.

Tabla 7.1. Características reportadas y no reportadas en los artículos incluidos

Características relevantes de los estudios incluidos	Reportada		No Reportada	
	F	%	F	%
Edad	9	100	0	0
Sexo	8	88.8	1	11.1
Comorbilidad	5	55.5	4	44.4
Fármacos prescritos	9	100	0	0
Resultados clínicos	9	100	0	0
Complicación respiratoria	9	100	0	0

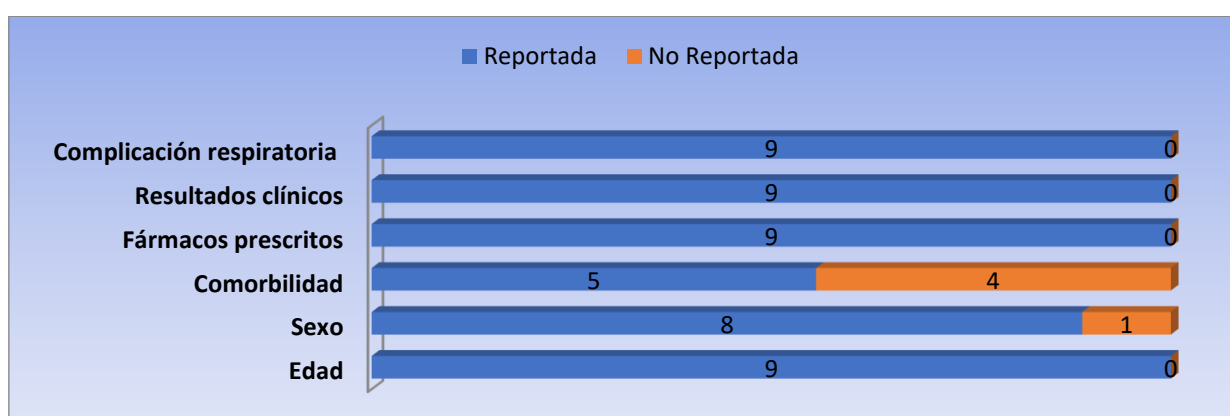
Nota: En esta tabla los resultados se expresan en frecuencia absoluta, no se aprecian los totales ya que estas características fueron reportadas más de una vez en un mismo artículo. Los porcentajes fueron calculados a partir de la muestra, que corresponde a los 9 artículos incluidos.

Fuente: Tabla 7

Resultados:

La descripción de la edad, fármacos prescritos, resultados clínicos y complicación respiratoria fueron las características más reportadas en el 100% (n=9) de los artículos, seguido por el sexo con un 88.8% (n=8) y en tercer lugar las comorbilidades con un 55.5% (n=5).

Gráfico 7.1. Características reportadas y no reportadas en los artículos incluidos



Fuente: Tabla 7.1

Análisis y discusión de resultados:

Las complicaciones respiratorias, los fármacos prescritos, los resultados clínicos y la edad se reportaron en el 100% (n=9) de los artículos, estos hallazgos eran de esperarse ya todos los artículos incluidos pasaron por un proceso de cribado el cual exigía que poseyeran estas características. Se demuestra que los artículos científicos son homogéneos respecto al contenido de estos.

Tabla 7.2. Fármacos prescritos cuya eficacia fue o no reportadas en los artículos incluidos

Fármacos prescritos	Eficaz		No Eficaz	
	F	%	F	%
Corticoides	2	22.2	0	0
Lopinavir / ritonavir	0	0	1	11.1
Arbidol+ Lopinavir/ Ritonavir	1	11.1	0	0
Tocilizumab	1	11.1	0	0
Oseltamivir + Antibióticos * +Glucocorticoide	0	0	1	11.1
Antibióticos* +Glucocorticoides +Oseltamivir ó Ganciclovir ó Lopinavir	0	0	1	11.1
Corticoides + Tocilizumab	0	0	1	11.1
Remdisivir + Metilpregnisolona + antibiótico	1	11.1	0	0
Prednisolona +Favipiravir	1	11.1	0	0

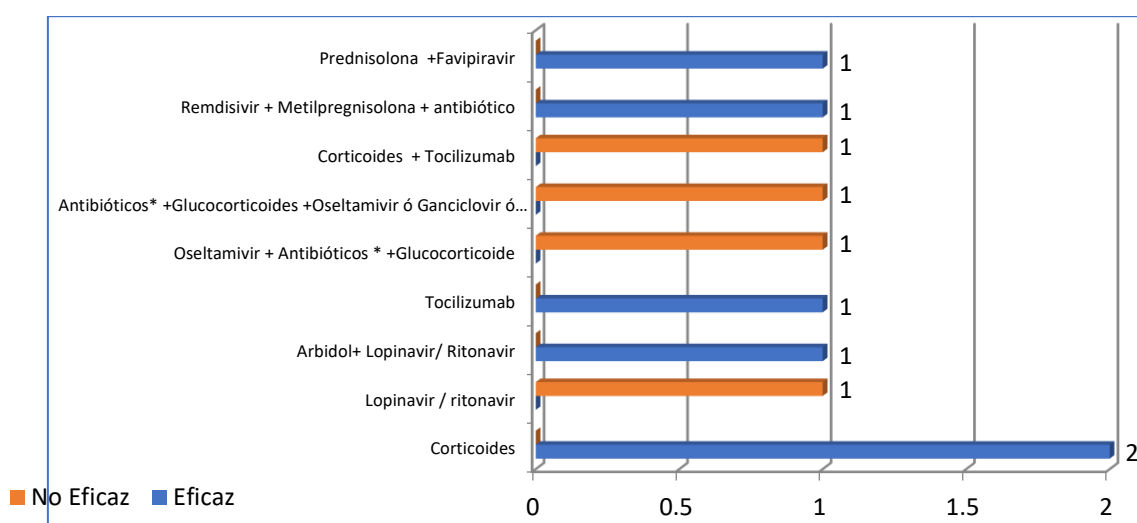
Nota: En esta tabla los resultados se expresan en frecuencia absoluta, no se aprecian los totales ya que estas características fueron reportadas más de una vez en un mismo artículo. Los porcentajes fueron calculados a partir de la muestra, que corresponde a los 9 artículos incluidos. *: Moxifloxacina, Azitromicina, Ceftrizona.

Fuente: Tabla 7

Resultados:

De los fármacos prescritos en pacientes con neumonía por COVID-19 el 22.2% (n=2) artículos reporto la eficacia del uso de corticoides, en segundo lugar, con un 11.1% (n=1) Arbidol+ Lopinavir/ Ritonavir, Tocilizumab, Remdisivir + Metilpregnisolona + antibiótico, Prednisolona +Favipiravir, respectivamente.

Gráfico 7.2. Fármacos prescritos cuya eficacia fue o no reportadas en los artículos incluidos



Fuente: Tabla 7.2

Análisis y discusión de resultados:

Dado que en este momento no se ha identificado ningún medicamento especializado para tratar la infección por SARS-CoV-2, el pilar del tratamiento consiste en una combinación de medidas de apoyo, terapia antimicrobiana para cualquier infección bacteriana o viral asociada y la implementación estricta de las precauciones de control de infecciones adecuadas.

Actualmente no existe una guía de tratamiento clara sobre si los corticosteroides sistémicos deben administrarse, sin embargo, se evidenció 2 artículos incluidos que el uso de corticoides tal como lo reportan Cheng et al. (2020) y Li et al. (2020) aporta beneficios y es eficaz en pacientes con neumonía viral por COVID-19, observándose mejorías clínicas e imagenológicas (tomografía) disminuyendo la necesidad de administración de oxígeno suplementario e ingreso a unidad de cuidados intensivos. Fisiopatológicamente el uso de corticoides podría estar justificado en los casos graves de COVID-19, debido que la infiltración celular inflamatoria excesiva resultante de la infección por SARS-CoV-2 puede causar una tormenta de citosinas, dando como resultado una inflamación sistémica.

En esta investigación 2 artículos realizados por Inoue et al. (2020) y Gonzales-Zamora, Quiroz y Vega (2020) reportaron la eficacia del uso de corticoide asociado a un antiviral. La prescripción clínica de esta terapia combinada podría explicarse por el efecto inmunomodulador de los corticoides que se traduce en una inhibición de la cascada inflamatoria y el efecto antireplicativo de los antivirales. Pese a la eficacia de la terapia con corticoides asociado o no a antivirales, también se reportó un enlentecimiento en la eliminación del virus.

Se adoptó la posición que los datos sobre la eficacia y seguridad de los corticoides y su empleo en pacientes con COVID-19, es actualmente controvertida, por lo que expresamos que se necesitan más estudios para determinar la terapia adecuada para COVID-19 en pacientes con afectaciones de tipo respiratoria.

XI. Conclusiones

- Existen diferentes terapias farmacológicas que están siendo probadas en los pacientes con complicaciones respiratorias. Debido a COVID-19, se identificó que el uso de corticoides (Prednisolona, Metilprednisolona) asociado o no a antivirales (Lopinavir, Ritonavir, Remdesivir, Favipiravir) puede ser un coadyuvante eficaz en pacientes críticos enfermos.
- Debido a la heterogeneidad de la calidad de la evidencia científica proporcionada en los artículos incluidos, no podemos apoyar una recomendación respecto al uso o desuso de los fármacos en pacientes con COVID.19 que presentan complicaciones de tipo respiratoria, por lo que evidenciamos la necesidad de realizar estudios con mayor solidez metodológica.

XII. Recomendaciones

Facultad de medicina de la Universidad Católica Redemptoris Mater (UNICA)

- Incentivar a los egresados a divulgar sus investigaciones en la revista científica de la universidad “Senderos Universitarios” con el fin que se conozca la cultura investigativa promovida por la Facultad de Ciencias Médicas, no sólo en nuestro país sino también a nivel internacional.
- Incluir en el sílabo de la asignatura “Metodología de la Investigación Científica” el diseño de revisión sistemática, para que las generaciones futuras tengan un conocimiento más sólido sobre los tipos de investigación científica.

Ministerios de Salud de Nicaragua (SILAS-MANAGUA, MINSA)

- Actualizar constantemente las guías de práctica clínica y normativas incorporando los resultados obtenidos en las investigaciones científicas realizadas en Nicaragua, con el fin de mejorar las decisiones clínicas del personal de salud.

Personal médico y estudiantes de medicina

- Adquirir el compromiso de mantenerse actualizado constantemente sobre la evidencia científica disponible relacionada con su práctica médica.
- Realizar investigaciones científicas enfocadas a esclarecer la eficacia clínica de los fármacos utilizados en pacientes con COVID-19.

XIII. Cronograma

Numero	Descripción de la Actividad	Fecha de cumplimiento																
		Mes	Agosto				Septiembre				Octubre							
			1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
1	Definición de tema	Semanas																
2	Definición de pregunta y variable PICO																	
3	Solicitud de aprobación de tema por comité de investigación UNICA																	
4	Redacción de protocolo																	
5	Corrección de protocolo por comité de investigación UNICA																	
6	Envío de correcciones aplicadas al protocolo y remitidas al comité de investigación UNICA																	
7	Redacción de informe final																	
8	Presentación de la investigación																	

XIV. Presupuesto

Fase de la investigación	Concepto	Costo \$
Elaboración del protocolo	Transporte	\$100
	Alimentación	\$100
	Navegador de internet	\$30
	Llamadas telefónicas	\$30
Informe final	Transporte	\$100
	Alimentación	\$100
	Fotocopias de informe final	\$75
	Defensa	\$4050
Total		\$4585

XV. Referencias

- Singhal T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian journal of pediatrics*, 87(4), 281–286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Andrejak, C., Blanc, F. X., Costes, F., Crestani, B., Debieuvre, D., Perez, T., Philippe, B., Plantier, L., Schlemmer, F., Sesé, L., Stach, B., Uzunhan, Y., Zanetti, C., Zysman, M., Raherison, C., & Maitre, B. (2020). Guide pour le suivi respiratoire des patients ayant présenté une pneumonie à SARS-CoV-2. Propositions de prise en charge élaborées par la Société de pneumologie de langue française. Version du 10 mai 2020 [Guide for follow-up of patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Management proposals developed by the French-language Respiratory Medicine Society. Version of 10 May 2020]. *Revue des maladies respiratoires*, 37(6), 505–510. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.05.001>
- Bergrath, S., Aretz, O., Haake, H., Ringelstein, A., Greiffendorf, I., Graeven, U., & Windfuhr, J. (2020). Characteristics and Unexpected COVID-19 Diagnoses in Resuscitation Room Patients during the COVID-19 Outbreak-A Retrospective Case Series. *BioMed research international*, 2020, 2721381. <https://doi.org/10.1155/2020/2721381>
- CONSORT (2013). Herramienta CONSORT para evaluar calidad metodológica de un ensayo clínico. Consultado el 5 de octubre de 2020. Disponible de: http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Spanish_es/Spanish%20CONSORT%20Checklist.pdf
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng, W., Li, Y., Cui, L., Chen, Y., Shan, S., Xiao, D., Chen, X., Chen, Z., & Xu, A. (2020). Efficacy and Safety of Corticosteroid Treatment in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology* (11)57-1156. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.571156>

- Cao, Y., Wei, J., Zou, L., Jiang, T., Wang, G., Chen, L., Huang, L., Meng, F., Huang, L., Wang, N., Zhou, X., Luo, H., Mao, Z., Chen, X., Xie, J., Liu, J., Cheng, H., Zhao, J., Huang, G., Wang, W., Zhou, J. (2020). Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 146(1), 137–146.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019>
- Deng, L., Li, C., Zeng, Q., Liu, X., Li, X., Zhang, H., Hong, Z., & Xia, J. (2020). Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *The Journal of infection*, 81(1), e 1–e5. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
- De Luna, G., Habibi, A., Deux, J. F., Colard, M., Pham Hung d'Alexandry d'Orengiani, A. L., Schlemmer, F., Joher, N., Kassasseya, C., Pawlotsky, J. M., Ourghanlian, C., Michel, M., Mekontso-Dessap, A., & Bartolucci, P. (2020). Rapid and severe Covid-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with tocilizumab. *American journal of hematology*, 95(7), 876–878. <https://doi.org/10.1002/ajh.25833>
- Fuentes P, Honorato M, Trigal- Mora, J.H, Andrade M, Valenzuela P, Peña F, Ruz M, Fasce G, Cares V, Carrasco V,H, Navea O, Pinto F, Bernal A, Muñoz M, Calcina P, Clavel O (SF) Consultado 24-sept-2020. Disponible en http://bibliodigital.saludpublica.uchile.cl:8080/dspace/bitstream/handle/123456789/629/10_enfrentamiento%20AM.pdf?sequence=1
- Gonzales-Zamora, J. A., Quiroz, T., & Vega, A. D. (2020). Successful treatment with Remdesivir and corticosteroids in a patient with COVID-19-associated pneumonia: A case report. *Tratamiento exitoso con Remdesivir y corticoides en un paciente con neumonía asociada a COVID-19: reporte de un caso. Medwave*, 20(7), e7998. <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.07.7998>
- Llau, J. V., Ferrandis, R., Sierra, P., Hidalgo, F., Cassinello, C., Gómez-Luque, A., Quintana, M., Amezaga, R., Gero, M., Serrano, A., & Marcos, P. (2020). SEDAR-SEMICYUC consensus recommendations on the management of haemostasis disorders in severely ill patients with COVID-19 infection. *Recomendaciones de consenso SEDAR-SEMICYUC sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección por*

- COVID-19. Revista española de anestesiología y reanimación, 67(7), 391–399. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.05.007>
- Li, H., Chen, C., Hu, F., Wang, J., Zhao, Q., Gale, RP y Liang, Y. (2020). Impacto de la terapia con corticosteroides en los resultados de las personas con infección por SARS-CoV-2, SARS-CoV o MERS-CoV: una revisión sistemática y un metanálisis. *Leucemia* , 34 (6), 1503-1511. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0848-3>
- Inoue, H., Jinno, M., Ohta, S., Kishino, Y., Kawahara, T., Mikuni, H., Sato, H., Yamamoto, M., Sato, Y., Onitsuka, C., Goto, Y., Ikeda, H., Sato, H., Uno, T., Uchida, Y., Kimura, T., Miyata, Y., Hirai, K., Homma, T., Watanabe, Y.&Sagara, H. (2020). Combination treatment of short-course systemic corticosteroid and favipiravir in a successfully treated case of critically ill COVID-19 pneumonia with COPD. *Respiratory medicine case reports*, 31, 101200. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101200>
- Mucientes Rasilla, J., Jimeno Pernet, R., & Cardona Arboniés, J. (2020). Diagnóstico de neumonía COVID-19 en pacientes asintomáticos tras la realización de un PET/TC oncológico [Diagnosis of COVID-19 pneumonia in asymptomatic patients after an oncological PET/CT]. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular*, 39(5), 299–302. <https://doi.org/10.1016/j.remn.2020.04.004>
- Organización Mundial de la salud-OMS. (2020) La OMS acoge con satisfacción los resultados preliminares sobre el uso de dexametasona en el tratamiento de pacientes con COVID-19 en estado crítico. CONSULTADO 25-09-2020 <https://www.who.int/news-room/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients>
- Piura López, J. Metodología de la investigación científica: Un enfoque integrador. (2012). 7ma Ed. Managua–Nicaragua. Editorial PAVSA. Capítulo15. Consideraciones éticas, páginas 219- 222
- Pani, A., Lauriola, M., Romandini, A. y Scaglione, F (2020). Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *International journal of antimicrobial agents*,56(2),106053. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106053>

- Reina J. (2020). Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2 [Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2]. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 33(3), 176–179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262386/>
- Ramírez, P., Gordón, M., Martín-Cerezuela, M., Villarreal, E., Sancho, E., Padrós, M., Frasquet, J., Leyva, G., Molina, I., Barrios, M., Gimeno, S., & Castellanos, Á. (2020). Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. *Medicina intensiva*, S0210-5691(20)30245-X. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.015>
- STROBE. (2009). Herramienta de verificación STROBE. Consultado el 05 de octubre de 2020, de <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>
- Singhal, T. (2020). Una revisión de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) revista *Indian J Pediatr* 87, 281–286 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Vázquez-de Anda, G. F., Ruíz-de Chávez, M., Pérez-Castañeda, A. I., Vázquez-Moreno, P., Dávila-Fernández, J. C., & Delaye-Aguilar, M. G. (2020). Mechanical ventilator as a shared resource for the COVID-19 pandemic. El ventilador mecánico como recurso divisible ante la pandemia de COVID-19. *Gaceta medica de Mexico*, 156(4), 306–310. <https://doi.org/10.24875/GMM.20000352>
- Wessels, I., Rolles, B., & Rink, L. (2020). The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Frontiers in immunology*, 11, 1712. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01712>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S. y Shang, Y. (2020). Evolución clínica y resultados de los pacientes críticamente enfermos con neumonía

por SARS-CoV-2 en Wuhan, China: un estudio observacional retrospectivo, unicéntrico. *La Lanceta. Medicina respiratoria*, 8(5), 475–481.

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

Zhou, Q., Chen, V., Shannon, C. P., Wei, X. S., Xiang, X., Wang, X., Wang, Z. H., Tebbutt, S. J., Kollmann, T. R., & Fish, E. N. (2020). Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Frontiers in immunology*, 11, 1061.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>

XVI. Anexos

ANEXO 1. Declaración STROBE: lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de estudios de **casos y controles**

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis pre especificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de determinación de casos y selección de controles. Dar la justificación para la elección de casos y controles.
		(b) Para estudios emparejados, proporcione los criterios de emparejamiento y el número de controles por caso
VARIABLES	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué
métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión

		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes.
		(d) Si corresponde, explique cómo se abordó la correspondencia de casos y controles
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados como elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explica las razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.
		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
Datos de resultado	15*	Informe los números en cada categoría de exposición o medidas resumidas de exposición
Resultados principales	dieciséis	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de límites de categoría cuando se categorizaron variables continuas
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Analice la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones,

		multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

Nota: disponible en <http://www.strobe-statement.org>.

ANEXO 2. Declaración STROBE: lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de **estudios transversales**

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes.
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.

Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué
MÉTODOS DE ESTADÍSTICA	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión
		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes.
		(d) Si procede, describa los métodos analíticos teniendo en cuenta la estrategia de muestreo.
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados como elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explica las razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.
		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
Datos de resultado	15*	Informar el número de eventos de resultado o medidas de resumen
Resultados principales	dieci séis	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de límites de categoría cuando se categorizaron variables continuas
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.

Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Analice la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

*Proporcione información por separado para grupos expuestos y no expuestos.

ANEXO 3: Declaración STROBE: lista de verificación de los elementos que deben incluirse en los informes de los estudios de cohortes

	Artículo o No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes. Describir métodos de seguimiento.
		(b) Para estudios emparejados, proporcione los criterios de emparejamiento y el número de expuestos y no expuestos
VARIABLES	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.

Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
Variabes cuantitativas	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué
métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión (b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones. (c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes (d) Si corresponde, explique cómo se abordó la pérdida durante el seguimiento. (e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados (b) Explica las razones de la no participación en cada etapa. (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión. (b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés. (c) Resuma el tiempo de seguimiento (por ejemplo, cantidad promedio y total)
Datos de resultado	15*	Informar el número de eventos de resultado o medidas de resumen a lo largo del tiempo
Resultados principales	Dieciséis	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron (b) Informe de los límites de las categorías cuando se categorizaron las variables continuas (c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.

Limitaciones	19	Analice las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Discutir la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

*Proporcione información por separado para grupos expuestos y no expuestos.

Fuente extraído de la guía metodología de revisiones sistemática proporcionada por la Universidad Católica Redemptoris Mater

Anexo 4. Calidad de la evidencia científica según diseño de estudio

TABLA 1 Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia

Calidad de evidencia	Diseño de estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación fuerte, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)**
Moderada		Inconsistencia importante (-1)	Asociación muy fuerte, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)
Baja	Estudio observacional	Alguna (-1) o gran (-2)*** incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa	
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)

*1 = subir o bajar un nivel (por ejemplo, de alta a intermedia); 2 = subir o bajar dos niveles (por ejemplo, de alta a baja).

**Un riesgo relativo estadísticamente significativo > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en 2 o más estudios observacionales, sin factores de confusión plausibles.

***Un riesgo relativo estadísticamente significativo > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes para la validez.