

## Tratamiento farmacológico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados

### Pharmacological treatment of SARS-CoV-2 infection in hospitalized patients

Justino Regalado-Pineda\*, Nora E. Bautista-Félix, Víctor H. Ahumada-Topete  
y Pamela Garciadiego-Fossas

Centro de Investigación en Tabaquismo y EPOC, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

#### Resumen

La pandemia de la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, representó un desafío sin precedentes para los sistemas de salud globales. El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, en México, como centro de referencia de tercer nivel, consolidó protocolos de tratamiento basados en la medicina de precisión y la evidencia clínica acumulada. En el presente artículo se describe el abordaje terapéutico de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave, abarcando desde el uso de antivirales de amplio espectro y terapias inmunomoduladoras, hasta la gestión de complicaciones trombóticas y el impacto de la vacunación en el espectro clínico de la enfermedad.

**Palabras clave:** COVID-19. SARS-CoV-2. Tratamiento. Remdesivir. Dexametasona. Baricitinib. Tocilizumab.

#### Abstract

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, presented an unprecedented challenge to global health systems. The National Institute of Respiratory Diseases Ismael Cosío Villegas (INER) in Mexico, as a tertiary referral center, consolidated its treatment protocols based on precision medicine and accumulated clinical evidence. This article describes the therapeutic approach for patients with severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), ranging from the use of broad-spectrum antivirals, immunomodulatory therapies, the management of thrombotic complications and the impact of vaccination on the clinical spectrum of the disease.

**Keywords:** COVID-19. SARS-CoV-2. Treatment. Remdesivir. Dexametasona. Baricitinib. Tocilizumab.

#### \*Correspondencia:

Justino Regalado-Pineda  
E-mail: justinoregalad@gmail.com

Fecha de recepción: 25-11-2025  
Fecha de aceptación: 19-02-2026  
DOI: 10.24875/NCT.M25000055

Disponible en línea: 09-07-2026  
Neumol Cir Torax. 2025;84(3):220-228  
[www.revistanct.org.mx](http://www.revistanct.org.mx)

2594-1526 / © 2026 Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La familia de los coronavirus comprende virus encapsulados que poseen un genoma de cadena sencilla de ARN. Dentro de esta familia, los betacoronavirus, que incluyen al SARS-CoV, MERS y SARS-CoV-2, se distinguen por su alto potencial para desencadenar enfermedades respiratorias graves, a diferencia de otros miembros, que suelen asociarse con cuadros leves. El SARS-CoV-2 es el agente etiológico de la COVID-19, enfermedad cuyo nombre deriva de su capacidad para inducir el síndrome de insuficiencia aguda respiratoria (o síndrome respiratorio agudo grave). El mecanismo de patogenicidad del SARS-CoV-2 comienza con el empleo de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 para fijarse a las células del huésped. Esta interacción ocurre mediante la proteína de espícula (S), facilitando una endocitosis mediada por el receptor. Una vez en el citoplasma, el virus inicia su replicación a través de la ARN-polimerasa dependiente de ARN, codificada por su propio genoma viral<sup>1</sup>.

Ante la emergencia sanitaria, instituciones como el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), en Ciudad de México, aprovecharon su experiencia previa en el manejo de enfermedades virales emergentes como la influenza AH1N1, el dengue y el zika para establecer modelos de abordaje clínico robustos. Estos protocolos se ajustaron dinámicamente según la severidad del cuadro, la disponibilidad de infraestructura y la evidencia científica generada en ensayos clínicos de gran escala<sup>2-5</sup>. En este contexto, el INER ha generado la capacidad institucional que le permitió implementar una respuesta rápida acorde a la dimensión de la contingencia para la atención de enfermedades respiratorias emergentes y reemergentes<sup>6</sup>, de gran utilidad para enfrentar el brote de SARS-CoV-2. A continuación se describe el tratamiento médico disponible en México para pacientes hospitalizados por síndrome de insuficiencia aguda respiratoria grave secundario a infección por SARS-CoV-2.

Desde el inicio del brote pandémico se revisaron compuestos químicos con posible utilidad terapéutica, ya fuera por su efecto antiviral, o por su efecto inmunorregulador o antiinflamatorio<sup>7</sup>. Las características estructurales del SARS-CoV-2 se aprovecharon como sitios blanco para posibles tratamientos como, por ejemplo, las proteínas estructurales codificadas por el ARN viral (proteína de espiga o *spike*, proteína de envoltura, proteína de membrana y nucleoproteína). Otras proteínas no estructurales también resultan de

interés al identificarse su papel en la replicación viral (proteasa papaína-like, proteasa quimiotripsina-like, helicasa y ARN-polimerasa dependiente de ARN)<sup>8</sup>.

Se recurrió a compuestos con eficacia comprobada para otras enfermedades cuyos perfiles farmacológicos de biodisponibilidad, farmacodinamia, farmacocinética y perfil de seguridad ya se conocían<sup>9</sup>. Una nueva indicación de medicamentos ya conocidos y empleados para tratar otras enfermedades permite reducir sustancialmente el tiempo que se invierte en la búsqueda de la solución de un problema como la COVID-19<sup>7,10</sup>.

## Fisiopatología y fases de la enfermedad

El manejo terapéutico de la COVID-19 se divide estratégicamente según el momento evolutivo de la infección:

- Fase aguda de replicación viral: ocurre inmediatamente después del contagio y tiene una duración aproximada de 5-10 días. En esta etapa, el objetivo principal es inhibir la replicación del virus mediante fármacos antivirales específicos.
- Fase de desregulación inmune/inflamatoria: se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica que puede derivar en daño tisular multiorgánico. El manejo en este punto se desplaza hacia terapias inmunosupresoras y antiinflamatorias para limitar las secuelas y el riesgo de mortalidad<sup>11</sup>.

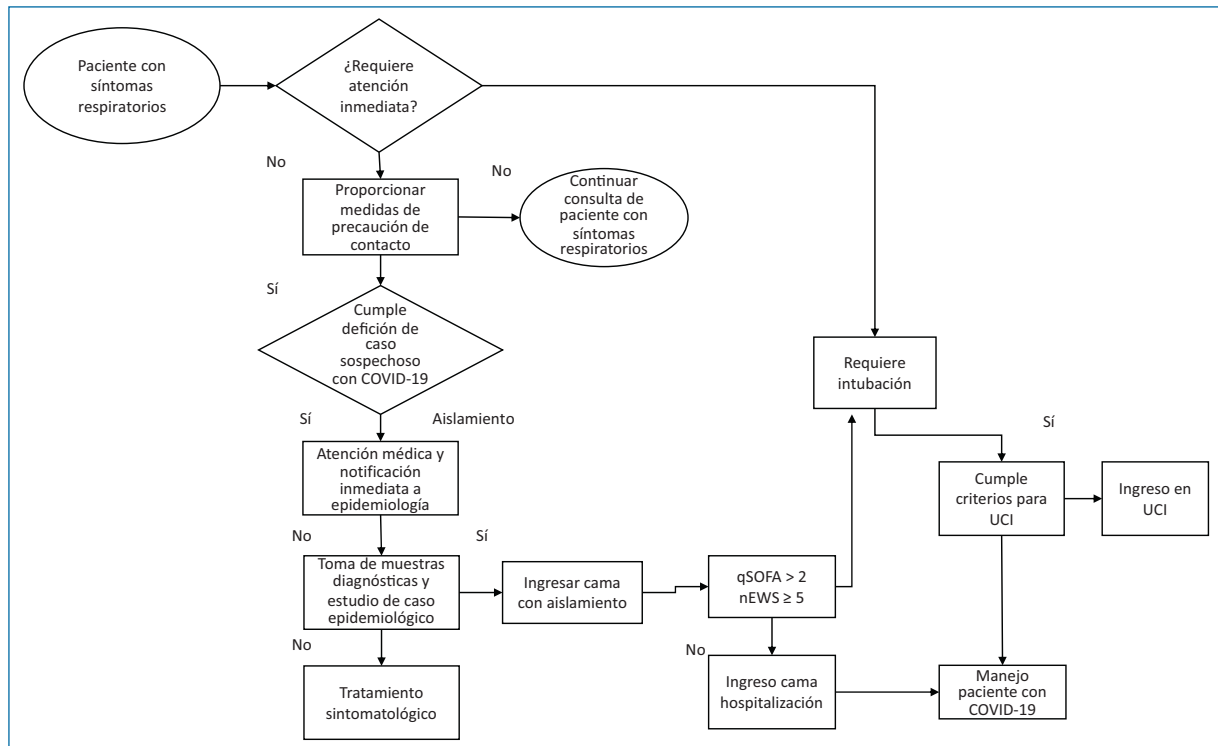
El modelo de atención del INER se basa en la priorización de los casos según los parámetros fisiológicos, clínicos y de imagen, concentrándose particularmente en pacientes con falla respiratoria hipoxémica, choque séptico y elevación de marcadores de inflamación sistémica como la proteína C-reactiva, IL-6, ferritina y dímero D (Fig. 1)<sup>12</sup>.

En la actualidad, el tratamiento de la COVID-19 grave que requiere hospitalización se basa en un enfoque de medicina de precisión que prioriza la estratificación del riesgo y la intervención temprana. Las guías internacionales han pasado de protocolos de emergencia a recomendaciones consolidadas basadas en ensayos clínicos de gran escala<sup>13-15</sup>. A continuación, se presenta el abordaje de tratamiento para pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización.

## Terapia antiviral

### Remdesivir

El remdesivir fue uno de los primeros antivirales en demostrar eficacia contra virus-ARN de amplio espectro. Su función es reducir la carga viral temprana y



**Figura 1.** Modelo de priorización y atención de pacientes con COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. qSOFA: sequential organ failure assessment; nEWS: national early warning score; UCI: unidad de cuidados intensivos.

acelerar la recuperación clínica de los pacientes hospitalizados<sup>16-19</sup>.

- Indicación: pacientes con síndrome de insuficiencia aguda respiratoria que requieren oxígeno suplementario por puntas nasales, pero que no han progresado a ventilación mecánica invasiva (VMI) u oxigenación por membrana extracorpórea<sup>13-18</sup>.
- Beneficios: reducción significativa del riesgo de mortalidad y de rehospitalización, independientemente de la variante del virus<sup>19</sup>.
- Seguridad: aunque inicialmente se contraindicaba en pacientes con tasa de filtración glomerular (eGFR) < 30 ml/min, evidencia actual sugiere que es seguro incluso en casos de insuficiencia renal grave<sup>20,21</sup>. En cuanto a la función hepática, no requiere ajuste de dosis, aunque se debe suspender si la alanina-aminotransferasa aumenta más de 10 veces el límite superior normal<sup>13-15</sup>.

### Antivirales orales

La evolución de la pandemia permitió la incorporación de nuevas moléculas para evitar la progresión a estadios críticos.

### NIRMATRELVIR/RITONAVIR (PAXLOVID)

Inhibidor de la proteasa Mpro, esencial para el virus. En pacientes de alto riesgo, reduce la hospitalización y muerte en más del 85% si se administra en los primeros cinco días. Dado que el ritonavir inhibe el CYP3A4, requiere una revisión exhaustiva de interacciones farmacológicas<sup>14,22</sup>. Está indicado para pacientes con enfermedad leve-moderada con alto riesgo de progresión. No está indicado para inicio en pacientes ya hospitalizados por COVID-19 grave, salvo en contextos de ensayos clínicos específicos o en infección de transmisión nosocomial.

### MOLNUPIRAVIR

Inductor de mutagénesis letal en el virus. Se reserva como segunda línea debido a una eficacia inferior (aprox. 30%), y está contraindicado en embarazo y pediatría por riesgos de teratogenicidad<sup>14-22</sup>.

### ENSITRELVIR

Inhibidor selectivo de la proteasa 3CL que no requiere potenciación con ritonavir. Además de acelerar el

aclaramiento viral, se ha asociado con una reducción del 14-26% en la incidencia del síndrome de COVID largo<sup>22-24</sup>.

## Terapias inmunomoduladoras

### Corticoesteroides (dexametasona)

El uso de dexametasona en dosis de 6 mg (o equivalentes como prednisona o hidrocortisona) se ha consolidado como el estándar de oro para pacientes que requieren oxigenoterapia.

- Impacto: reducción del 25% en la mortalidad y disminución de cinco días en la necesidad de ventilación mecánica<sup>12,25</sup>.
- Nota importante: no se observa beneficio en pacientes con enfermedad leve que no requieren oxígeno; en estos casos, el efecto inmunosupresor podría ser contraproducente.

En el estudio RECOVERY, el uso de dexametasona redujo la mortalidad de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave que requerían oxígeno suplementario<sup>13-15,25-27</sup>. Se recomienda la dosis equivalente a 6-8 mg de dexametasona (prednisona 40 mg, metilprednisolona 32 mg, hidrocortisona 160 mg). El empleo de corticoesteroides genera un efecto inmunosupresor que incluye la inhibición de la respuesta de interferón, linfocitos B, linfocitos T y células presentadoras de antígeno<sup>26</sup>.

En el metaanálisis de la Organización Mundial de la Salud (REACT) se confirma la utilidad de los corticoesteroides sistémicos en la reducción de la mortalidad a 28 días de pacientes críticos con COVID-19, consolidando la base de evidencia para su uso en casos graves de la enfermedad<sup>27,28</sup>.

### Dexametasona combinada con remdesivir

El uso de dexametasona con remdesivir protege de forma independiente y sinérgica a los pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxigenoterapia de la progresión a enfermedad grave o muerte<sup>29</sup>. La combinación aporta beneficios al sumar el efecto antiviral del remdesivir y el efecto antiinflamatorio de la dexametasona u otro corticoesteroide equivalente<sup>30</sup>.

### Baricitinib

Este inhibidor selectivo de las cinasas Jano 1 y 2 interfiere con la señalización de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el interferón  $\gamma$ <sup>31,32</sup>.

- Mecanismo: además de reducir la inflamación, mejora la cuenta de linfocitos y puede prevenir la

entrada del virus a la célula, interfiriendo con la endocitosis<sup>32,33</sup>.

- Evidencia: la combinación de baricitinib con remdesivir reduce el tiempo de recuperación, especialmente en pacientes con altos requerimientos de oxígeno (puntas de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva).

### Baricitinib combinado con remdesivir

La recomendación del uso de baricitinib para pacientes con COVID-19 moderado a grave en pacientes hospitalizados con altos requerimientos de oxígeno se basa en el trabajo de Kalil, et al., donde se observó que los pacientes que recibieron la combinación remdesivir con baricitinib tuvieron un tiempo de recuperación más corto en comparación con la combinación con placebo (mediana de 7 vs. 8 días. El efecto del baricitinib se ve más pronunciado en los pacientes con altos requerimientos de oxígeno suplementario (puntas de alto flujo o en ventilación mecánica no invasiva), no así en el grupo de pacientes en VMI<sup>34</sup>.

### Baricitinib combinado con dexametasona

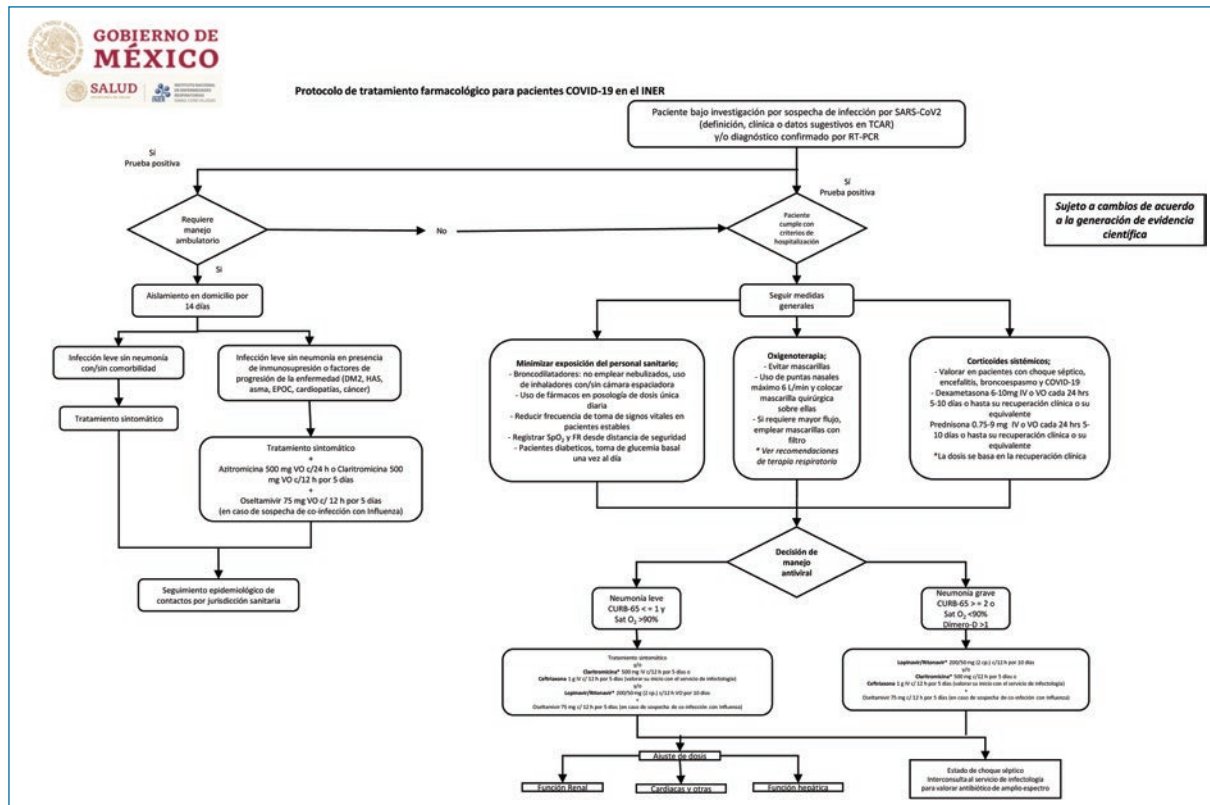
Ambos medicamentos han mostrado ser de beneficio en casos críticos por SARS-CoV-2 en ensayos clínicos controlados, sin que hasta el momento se tenga evidencia de la superioridad de uno sobre el otro o de la posibilidad de utilizarlos juntos<sup>35</sup>. En el estudio ACTT-4 se comparó la combinación de remdesivir + baricitinib versus remdesivir + dexametasona, y se mostró que el uso combinado de baricitinib más remdesivir y dexametasona más remdesivir en pacientes con IRAG con requerimientos de oxígeno suplementario o ventilación mecánica no invasiva obtuvo resultados similares en cuanto a días libres de VMI al día 29, mostrando adicionalmente mayor incidencia de efectos adversos en el grupo que recibió dexametasona<sup>35</sup>.

Otros autores han analizado específicamente la combinación de baricitinib, remdesivir y dexametasona en adultos con hipoxemia secundaria a COVID-19: los pacientes bajo este tratamiento se recuperaron más rápido (mediana de 7 vs. 11 días) y presentaron una tasa de recuperación significativamente mayor (90 vs. 63.3%) en comparación con los tratados únicamente con dexametasona y remdesivir, sin un aumento significativo en la incidencia de nuevas infecciones, lo que sugiere un perfil de beneficio-riesgo favorable para la adición de baricitinib a la terapia de base<sup>36</sup>.

La dosis habitualmente utilizada en pacientes con COVID-19 es de 4 mg por v.o. cada 24 h. Debe ajustarse la dosis en caso de falla renal monitorizada mediante la eGFR (eGFR de 30-60 ml/min, reducir la dosis a 2 mg v.o. cada 24 h; eGFR de 15-30 ml, reducir la dosis a 2 mg v.o. cada dos días; eGFR < 15 ml/min, suspender la administración del baricitinib). Los principales efectos adversos observados después de la administración de baricitinib son: aumento del riesgo de linfoma y otras neoplasias hematológicas; trombosis, perforación intestinal; alteraciones en la cuenta de linfocitos y neutrófilos, alteración de enzimas hepáticas, reactivación de herpes zóster. En consecuencia, se recomienda el monitoreo estrecho de la cuenta de

## Tocilizumab

Anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6. Se indica en pacientes con inflamación sistémica elevada que presentan un deterioro respiratorio acelerado. La IL-6 representa a una citocina proinflamatoria producida por una variedad de células que incluye a linfocitos, monocitos y fibroblastos. En el caso de la infección grave por SARS-CoV-2 se ha observado un aumento en la producción de IL-6 por parte de



**Figura 3.** Tratamiento estándar de pacientes con COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, versión enero de 2026. Fuente: Subcomité de Tratamiento/Comité de Enfermedades Emergentes INER, Coordinación de Infectología. BH: biometría hemática; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; PFH: pruebas de función hepática; QS: química sanguínea; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa; SIRA: síndrome de insuficiencia aguda respiratoria; TC: tomografía computarizada; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; TP: tiempo de protrombina.

las células del epitelio bronquial como parte del proceso inflamatorio sistémico y de la desregulación inmune que caracteriza a las fases avanzadas de la enfermedad<sup>38,39</sup>.

- Resultados: en el estudio RECOVERY se mostró una reducción de la mortalidad (29 vs. 33% con tratamiento estándar) y una menor necesidad de intubación<sup>40</sup>.
- Dosis: 8 mg/kg iv. en dosis única.

La principal indicación para usar tocilizumab es en casos de síndrome de insuficiencia aguda respiratoria por SARS-CoV-2 con niveles elevados de marcadores de inflamación sistémica (proteína C-reactiva, dímero D, ferritina y/o IL-6)<sup>13-15</sup> que rápidamente progresa hacia la insuficiencia respiratoria con requerimientos altos de oxígeno y progresión acelerada a la VMI. En el estudio RECOVERY se demostró la reducción de la mortalidad del 29% en el grupo de pacientes que recibieron tocilizumab en comparación con el 33% de mortalidad en

el grupo que recibió tratamiento estándar. Tocilizumab mejora la sobrevida a 28 días en comparación con el tratamiento estándar, así como ayuda a un menor tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19 grave, hipoxemia o en estado crítico. Finalmente, el uso de tocilizumab en pacientes con altos requerimientos de oxígeno (puntas nasales de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva) previene la intubación y la necesidad de VMI; el mayor beneficio del tratamiento se obtiene en pacientes que muestran un deterioro acelerado de la función respiratoria<sup>40</sup>.

Se recomienda su uso junto con dexametasona 6-8 mg iv. hasta 10 días. No se recomienda la administración del medicamento en pacientes inmunosuprimidos o que recientemente hayan recibido tratamiento con algún medicamento inmunomodulador, con niveles de alanina-aminotransferasa > 5 veces por arriba del límite superior de la normalidad, con riesgo de perforación intestinal, con infecciones bacterianas, virales

o por hongos fuera de control, neutropenia severa  $< 500$  cel/ $\mu$ l, trombocitopenia grave y plaquetas  $< 50,000$  cel/ $\mu$ l. El efecto adverso más frecuente por el uso de tocilizumab es la elevación de enzimas hepáticas, lo que resulta seguir un patrón dependiente de la dosis. En virtud de su efecto inmunosupresor se debe tomar en cuenta el riesgo de infecciones serias tales como tuberculosis, micosis o infecciones bacterianas serias<sup>38-40</sup>.

## Otras intervenciones y tratamientos desestimados

### Anticuerpos monoclonales

El desarrollo y uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes representó uno de los capítulos más dinámicos en la evolución del tratamiento de la COVID-19. Durante las primeras fases de la pandemia, los anticuerpos monoclonales neutralizantes de primera generación se convirtieron en la piedra angular del tratamiento temprano para prevenir la hospitalización; combinaciones como bamlanivimab/etesevimab y casirivimab/imdevimab (REGN-COV-2) demostraron eficacia frente a las variantes ancestrales y la variante delta, reduciendo el riesgo de hospitalización y muerte en más del 70% en pacientes de alto riesgo<sup>41,42</sup>. Aunque fueron vitales al inicio de la pandemia, la evolución del virus (especialmente variantes como la ómicron) ha generado una resistencia casi total a los anticuerpos de primera y segunda generación. En 2026, al momento de esta revisión, el consenso internacional (*Infectious Diseases Society of America, National Institutes of Health, Organización Mundial de la Salud*) indica que ya no son efectivos para el tratamiento de la enfermedad aguda debido a mutaciones virales<sup>43</sup>, y establece que los anticuerpos monoclonales frente a SARS-CoV-2 no están indicados para el tratamiento de la enfermedad aguda de COVID-19 debido a que las mutaciones virales han condicionado un estado de resistencia antiviral<sup>44</sup>.

### Anticoagulantes

La COVID-19 genera un estado protrombótico que eleva el riesgo de embolismo pulmonar e infartos<sup>45</sup>. Se recomienda la anticoagulación profiláctica (preferentemente con heparina de bajo peso molecular) en pacientes críticos, priorizándola sobre la anticoagulación plena a menos que existan eventos trombóticos confirmados<sup>46,47</sup>.

Siempre que sea posible, en pacientes hospitalizados es preferible optar por heparina de bajo peso

molecular o heparina no fraccionada, en lugar de la anticoagulación oral, aprovechando la vida media más corta de las heparinas y su menor tasa de interacciones con otros medicamentos<sup>13-15,47</sup>.

### Medicamentos sin eficacia demostrada

Múltiples sustancias evaluadas al inicio de la crisis han sido descartadas por falta de beneficio clínico<sup>8</sup>:

- Cloroquina e hidroxiclороquina (con o sin azitromicina)<sup>48-50</sup>.
- Ivermectina<sup>51</sup>.
- Lopinavir/ritonavir y otros inhibidores de proteasa de VIH<sup>52</sup>.
- Nitaxozanida<sup>53</sup>.
- Colchicina y fluvoxamina<sup>13-15</sup>.

Resulta interesante comentar el proceso y la evolución que los tratamientos han seguido en el INER desde el inicio de la pandemia. En abril de 2020, el INER publicó su primer lineamiento de abordaje de pacientes con sospecha o enfermedad confirmada por COVID-19, en el que se proponía el uso de esteroides con base en la información preliminar que reportaba beneficio con el empleo de esteroides en pacientes con COVID-19 grave (Fig. 2).

En el momento actual, el tratamiento de la COVID-19 se ha consolidado como un enfoque personalizado de medicina de precisión que depende de la gravedad de los síntomas y del riesgo de progresión de cada paciente. El manejo de los pacientes prioriza la estratificación del riesgo y la intervención temprana. El INER ha ajustado sus protocolos de abordaje de pacientes con base en la evidencia disponible y en los recursos disponibles (Fig. 3).

Como ya se ha comentado, la vacunación contra el SARS-CoV-2 significó un gran avance en el control de la pandemia, de tal forma que en la actualidad los casos de COVID-19 suelen ser leves o moderados en personas vacunadas. A pesar del surgimiento de nuevas variantes del virus, las vacunas siguen siendo efectivas y seguras. Las versiones actualizadas de las vacunas confieren una adecuada protección contra formas severas de la enfermedad y previenen la hospitalización en caso de infección por las formas emergentes del virus<sup>54</sup>.

### Conclusiones y perspectivas futuras

El tratamiento de la COVID-19 ha transitado de protocolos de emergencia hacia un enfoque de medicina de precisión basado en la estratificación del riesgo y la intervención temprana. La vacunación masiva ha

sido el avance más significativo, modificando el espectro de la enfermedad hacia casos mayoritariamente leves o moderados y previniendo formas severas incluso ante la aparición de nuevas variantes.

Instituciones como el INER continúan ajustando sus lineamientos conforme surge nueva evidencia, garantizando que el manejo hospitalario sea siempre dinámico y fundamentado en los más altos estándares de rigor científico.

## Financiamiento

El presente trabajo no recibió financiamiento alguno.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

- Helmy YA, Fawzy M, Elswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med*. 2020; 9(4):1225.
- Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Ramírez-Venegas A, Valdez-Vázquez R, Moreno-Espinosa S, Llamas-Gallardo B, et al. Clinical characteristics and outcomes of influenza and other influenza-like illnesses in Mexico City. *Int J Infect Dis*. 2013;17(7):e510-7.
- Beigel JH, Bao Y, Beeler J, Manosuthi W, Slandzicki A, Dar SM, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1255-65.
- Zuñiga J, Choreño-Parra JA, Jiménez-Alvarez L, Cruz-Lagunas A, Márquez-García JE, Ramírez-Martínez G, et al. A unique immune signature of serum cytokine and chemokine dynamics in patients with Zika virus infection from a tropical region in Southern Mexico. *Int J Infect Dis*. 2020;94:4-11.
- Hunsberger S, Ortega-Villa AM, Powers JH 3rd, Rincón León HA, Caballero Sosa S, Ruiz Hernández E, et al. Patterns of signs, symptoms, and laboratory values associated with Zika, dengue, and undefined acute illnesses in a dengue endemic region: Secondary analysis of a prospective cohort study in southern Mexico. *Int J Infect Dis*. 2020;98:241-9.
- Martínez-Briseno D, Torre-Bouscoulet L, Herrera-Zamora JdeJ, Díaz-Rico J, Sandoval-Macias G, Pérez-Padilla R, et al. Clinical characteristics and mortality of influenza A H1N1 and influenza-like illness in Mexico City in the 2013-2014 Winter Season. *Rev Invest Clin*. 2016;68(3):147-53.
- Mei M, Tan X. Current strategies of antiviral drug discovery for COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2021;8:671263.
- Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(3):149-50.
- Das S, Sarmah S, Lyndem S, Roy AS. An investigation into the identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease using molecular docking study. *J Biomol Struct Dyn*. 2020;39(9):3347-57.
- Muralidharan N, Sakthivel R, Velmurugan D, Gromiha MM. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 protease against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39(7):2673-8.
- Grimm L, Onyeukwu C, Kenny G, Parent DM, Fu J, Dhingra S, et al. Immune dysregulation in acute SARS-CoV-2 infection. *Pathog Immun*. 2023;7(2):143-70.
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-69.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39348691/>.
- Bhimraj A, Falck-Ytter Y, Baden LR, Bedimo R, Cheng VCC, Chew KW, et al. Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2025. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
- Therapeutics and COVID-19: living guideline. Ginebra: World Health Organization, 2025.
- Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, et al. Remdesivir: a review of its discovery and development leading to Emergency Use Authorization for treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci*. 2020;6(5):672-83.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al.; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
- Bartoletti M, Mozaffari E, Amin AN, Doi Y, Loubet P, Rivera CG, et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of remdesivir for the treatment of SARS-CoV-2 in hospitalized patients: Have clinical guidelines evolved with the evidence? *Clin Infect Dis*. 2025;81(1):20-9.
- Sise ME, Santos JR, Goldman JD, Tuttle KR, Teixeira JP, Seibert AF, et al.; REDPINE Investigators. Efficacy and safety of remdesivir in people with impaired kidney function hospitalized for COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2024;79(5):1172-81.
- Cheng M, Fowler R, Murthy S, Pinto R, Sheehan NL, Tseng A. Remdesivir in patients with severe kidney dysfunction: a secondary analysis of the CATCO randomized trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2229236.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 Treatment Clinical Care for Outpatients. Disponible en: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/outpatient-treatment.html>.
- Schilling WHK, Jittamala P, Wongnak P, Watson JA, Boyd S, Luvira V, et al.; PLATCOV Collaborative Group. Antiviral efficacy of oral ensitrelvir versus oral ritonavir-boosted nirmatrelvir in COVID-19 (PLATCOV): an open-label, phase 2, randomised, controlled, adaptive trial. *Lancet Infect Dis*. 2026;26(2):139-47.
- Shionogi Co. New Clinical Data on the Efficacy of Antiviral Treatments for Post-COVID-19 Condition. 2025. Disponible en: <https://www.shionogi.com/global/en/news/2025/11/202511105.html>.
- RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
- Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, Kumar P, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med*. 2019;216(2):384-406.
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-41.
- Ruso A, Davoli C, Borrazzo C, Olivadesse V, Ceccarelli G, Fusco P, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients Treated with Standard Dose of Dexamethasone or High Dose of Methylprednisolone. *Biomedicines*. 2022;10(7):1548.
- Bernal E, García-Villalba E, Pons E, Hernández MD, Báguena C, Puche G, et al. Remdesivir plus dexamethasone is associated to improvement in the clinical outcome of COVID-19 hospitalized patients regardless of their vaccination status. *Med Clin (Barc)*. 2023;161(4):139-46.
- Benfield T, Bodilsen J, Briegleb C, Harboe ZB, Helleberg M, Holm C, et al. Improved survival among hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treated with remdesivir and dexamethasone. A nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(11):2031-6. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2022;74(10):1889.

31. Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, Nicola NA, Varghese LN. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J*. 2014;462(1):1-13.
32. Boussoik E, Montazeri Aliabadi H. "Do we know Jack" about JAK? A closer look at JAK/STAT signaling pathway. *Front Oncol*. 2018;8:287.
33. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-1. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10241):1906.
34. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;384(9):795-807.
35. Calabrese LH, Calabrese C. Baricitinib and dexamethasone for hospitalized patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2021. Online ahead of print.
36. Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, Gomez CA, Marconi VC, Jain MK, et al.; ACTT-4 Study Group. Baricitinib versus dexamethasone for hospitalized adults with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):888-99.
37. Yasuda Y, Hirayama Y, Uemasu K, Arasawa S, Iwashima D, Takahashi KI. Efficacy of the combination of baricitinib, remdesivir, and dexamethasone in hypoxic adults with COVID-19: A retrospective study. *Respir Med Res*. 2022;81:100903.
38. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol*. 2009;83(7):3039-48.
39. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-502.
40. RECOVERY Collaborative Group; Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021; preprint. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>.
41. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al.; BLAZE-1 Investigators. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1382-92.
42. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al.; Trial Investigators. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(23):e81.
43. Cao Y, Wang J, Jian F, Xiao T, Song W, Yisimayi A, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature*. 2022;602(7898):657-63.
44. Wang Q, Iketani S, Li Z, Liu L, Guo Y, Huang Y, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell*. 2023;186(2):279-86.e8.
45. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-20.
46. Siegal DM, Tseng EK, Schünemann HJ, Angchaisuksiri P, Cuker A, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: executive summary. *Blood Adv*. 2025;9(6):1247-60.
47. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-89.
48. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature*. 2020;585(7826):584-7.
49. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030-40.
50. Oldenburg CE, Pinsky PA, Brogdon J, Chen C, Ruder K, Zhong L, et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(6):490-8.
51. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1426-35.
52. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396(10259):1345-52.
53. Rocco PRM, Silvia PL, Cruz FF, Melo-Junior MAC, Tierno PFGMM, Moura MA, et al.; SARITA-2 investigators. Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2021;58(1):2003725.
54. Suthar MS, Manning KE, Ellis ML, Jain S, Bechnak K, Velden JV, et al. The KP.2-adapted COVID-19 vaccine improves neutralising activity against the XEC variant. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(3):e122-3.