

Evidencia disponible sobre el abordaje terapéutico de pacientes con COVID-19: una revisión narrativa

*Available evidence regarding therapeutic approach of patients with COVID-19:
a narrative review*

Ronald E. Galdamez^{1*}, Jorge L. Ranero², Dorian E. Ramírez³

¹Servicio de Infectología de Adultos, ²Unidad de Medicina Crítica, Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, ³Centro de Investigaciones de las Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: ronaldgaldamez87@gmail.com

Recibido: 28 de julio 2020 / Revisión: 14 de septiembre 2020 / Aceptado: 09 de octubre 2020

Resumen

La ausencia de tratamiento específico para COVID-19 demanda una revisión dinámica de la evidencia científica disponible que permita un manejo dirigido a lograr la mejoría clínica, reducción de complicaciones y una menor mortalidad. Los factores independientes de riesgo asociados a mayor mortalidad, falla ventilatoria y necesidad de ventilación mecánica incluyen edad avanzada, enfermedades crónico-degenerativas, obesidad, elevación de ferritina, LDH, ALT y AST, marcadores de incremento en la generación de trombina, datos de daño cardíaco (elevación de troponinas y NT-pro-BNP) y niveles de IL-6 elevados. En ausencia de antivirales de acción directa, el abordaje terapéutico temprano con terapia anti-IL-6, la supresión de la cascada inflamatoria y transducción de señales mediante uso de glucocorticoides, la profilaxis trombótica y anticoagulación, así como la inhibición de la trombogénesis y noxa cardíaca con el uso de colchicina, pueden ser considerados hasta el momento como medidas plausibles en el manejo de los pacientes con COVID-19 en estado moderado y grave. Remdesivir puede considerarse para el tratamiento de pacientes con lesión pulmonar severa sin falla ventilatoria, tras evidencia sólida que ha demostrado mejoría clínica y reducción de mortalidad. En el subgrupo de pacientes graves y bajo ventilación mecánica, el uso de plasma de paciente convaleciente ha producido mejoría clínica, aunque la evidencia es limitada. La pronación en el paciente despierto y bajo ventilación mecánica puede considerarse como medida para mejorar la oxigenación con poca influencia sobre la mortalidad. Esta revisión plantea las medidas terapéuticas disponibles al momento y la estratificación de riesgo para el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV-2, tratamiento médico, síndrome respiratorio agudo grave, pandemia

Abstract

The absence of a specific treatment for COVID-19 demands a dynamic review of the available scientific evidence that allows a management aimed at achieving clinical improvement, reduction of complications, and lower mortality. Independent risk factors associated with increased respiratory failure, mechanical ventilation requirement, and mortality include older age, chronic illness, obesity, ferritin, LDH, ALT, and AST elevation, thrombin release markers, cardiac damage markers (troponins and NT-proBNP elevation) and elevated levels of IL-6. In the absence of specific antiviral agents, the early treatment of mild to severe COVID-19 using IL-6 inhibitors, suppression of inflammatory cascade and signal transduction by using glucocorticoids, use of anti-thrombotic prophylaxis and anticoagulation, as well as thrombogenesis and cardiac damage inhibition by using colchicine, could be considered as a plausible route. Another drug to be considered in patients with severe lung injury without respiratory failure is remdesivir, which has shown substantial evidence reducing mortality and clinical improvement. In severe COVID-19 and in those that require ventilatory assistance, convalescent plasma use has resulted in clinical improvement despite limited evidence. Prone positioning in awake and intubated patients might be considered to improve oxygenation with scarce effect on mortality. The present review aims to expose the current therapeutic options and risk stratification course for the management of SARS-CoV-2 positive patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, medical treatment, severe acute respiratory syndrome, pandemics



Introducción

COVID-19 es el síndrome respiratorio agudo severo que inició como un brote de neumonía en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019. El agente infeccioso, el virus SARS-CoV-2, fue identificado en enero de 2020. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote progresó a una pandemia global (Cucinotta & Vanelli, 2020). Las medidas de control involucran tres niveles de prevención: primaria, para evitar la enfermedad; secundaria, que se orienta hacia la detección y tratamiento temprano y terciaria, para reducir el impacto de la enfermedad (Gordis, 2015).

El gobierno y la autoridad sanitaria tienen la responsabilidad de implementar políticas que protejan la salud de la población, así como las medidas de control, es decir, la identificación de casos, su aislamiento, la vigilancia de los contactos (Kucharski et al., 2020), la dotación de equipo de protección personal para los trabajadores sanitarios (Emanuel et al., 2020; M. Liu et al., 2020) y otras. La población tiene, por su parte, la responsabilidad de adherirse a las medidas de distanciamiento físico, al uso de mascarilla en lugares públicos (Chu et al., 2020; Islam et al., 2020) y a las prácticas higiénicas, como el lavado frecuente de manos entre otras.

Vacunas y medicamentos específicos siguen en desarrollo, con resultados preliminares prometedores. Actualmente, diez vacunas se encuentran en la fase III de los ensayos clínicos (Folegatti et al., 2020; Jackson et al., 2020), pero, aun si resultaran seguras y efectivas, pasarán varios meses antes de estar disponibles para su uso masivo en el país. Guatemala participa en la iniciativa COVAX (Centro de Acceso Global a Vacunas COVID-19), que busca el acceso temprano y equitativo a vacunas cuya seguridad y efectividad sea demostrada. Los fármacos remdesivir (Beigel et al., 2020), dexametasona (RECOVERY Collaborative Group et al., 2020) y tocilizumab (Guaraldi et al., 2020; Somers et al., 2020) han demostrado, hasta el momento, una reducción de la mortalidad y mejoría clínica en pacientes moderados y graves.

Entre grandes limitaciones y esfuerzos acelerados por desarrollar intervenciones seguras y efectivas, la medicina se enfrenta al imperativo de brindar los mejores cuidados posibles con la mejor evidencia disponible (Ruano et al., 2020). El objetivo de este artículo es revisar y resumir las estrategias terapéuticas de las que se tiene la mejor evidencia para tratar a personas

adultas, que requieren de cuidados hospitalarios por COVID-19, incluyendo los casos graves que necesitan de cuidados críticos.

Contenido

Estratificación de riesgo de casos confirmados de COVID-19

Varias características clínicas y de laboratorio han sido descritas como factores independientes asociados al desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) severo y aumento de la mortalidad (C. Wu et al., 2020), los cuales deben tomarse en cuenta para la estratificación de riesgo y la decisión de tratamiento intrahospitalario o ambulatorio, o bien, el ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI). Existe cada vez más evidencia de que la obesidad debe incorporarse como factor independiente de desenlace adverso, incluida la muerte (Lockhart & O'Rahilly, 2020, en prensa).

En una cohorte china de 201 pacientes con neumonía confirmada por SARS-CoV-2, los factores independientes asociados al desarrollo de SDRA y su progresión a muerte fueron edad avanzada, neutrofilia, disfunción orgánica y trastornos de coagulación (elevación de LDH y dímero D) (C. Wu et al., 2020). En el estudio de Zhou y colaboradores (2020), los marcadores asociados a pobre supervivencia fueron linfopenia, niveles elevados de dímero D, troponina I ultrasensible, ferritina sérica, LDH e IL-6. En los pacientes que no sobrevivieron, los niveles de troponina I ultrasensible se incrementaron rápidamente desde el día 16 después de la instauración de la enfermedad, mientras que los niveles de LDH se incrementaron de forma temprana, tanto en sobrevivientes, como en no sobrevivientes, pero a diferencia de los que murieron, el nivel de LDH disminuyó al día 13 en los sobrevivientes. El aumento de la mortalidad en el contexto de lesión cardíaca demostrada mediante valores elevados de troponina I ultrasensible y NT-pro-BNP al ingreso del paciente también ha sido documentado (Shi et al., 2020).

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, se identificaron los factores predictores de ingreso a UCI, mortalidad y SDRA. Predijeron el ingreso a la UCI: una elevación de leucocitos, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH) y procalcitonina; el SDRA fue predicho por la elevación de la LDH, mientras que el incremento leucocitario y la elevación de LDH se

asociaron a una mayor mortalidad (J. J. Y. Zhang, et al., 2020).

El desarrollo de neumonía por SARS-CoV-2 está dado por una hiperactivación de células T efectoras y la producción excesiva de citoquinas inflamatorias, particularmente IL-6; adicionalmente a esta, otras citoquinas (por ejemplo IL-1, TNF e IFN- γ), producidas en el contexto de una “tormenta de citoquinas”, contribuyen al proceso patológico que provoca fuga plasmática, aumento de la permeabilidad vascular y coagulación intravascular diseminada (Monteleone et al., 2020). Una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Coomes y Haghbayan (2020) evidenció que la elevación de IL-6 por arriba de 2.9 veces el valor de corte superior se asocia a COVID-19 complicado, correlacionándose con compromiso pulmonar ($r = 0.45$, $p = .001$) y temperatura corporal máxima ($r = 0.52$, $p = .001$), así como un mayor riesgo de SDR (valor medio de 7.39 pg/mL) y muerte. Su elevación mayor a 80 pg/ml descrita por Herold y colaboradores (2020), predijo de forma temprana la falla ventilatoria y la necesidad de ventilación mecánica 22 veces más que los pacientes con niveles de IL-6 más bajos.

Ya son varios los reportes de caso sobre coagulopatía, trombosis y síndrome de anticuerpos

antifosfolípidos asociados a COVID-19 (Y. Zhang et al., 2020). La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH por sus siglas en inglés) establece la estratificación de riesgo en la admisión del paciente con COVID-19 y el manejo de la coagulopatía asociada (Thachil et al., 2020). La guía propone que los pacientes que tengan niveles de dímero D marcadamente elevados (3 a 4 veces el límite superior) al ingreso deberían ser considerados, incluso en ausencia de otros síntomas de severidad, como pacientes con un claro incremento en la generación de trombina y por tanto, con un riesgo aumentado de eventos trombóticos. Otros factores de riesgo descritos son tiempo de protrombina (TP) arriba de 15.5 s y consumo plaquetario. Se ha descrito también la utilidad en la medición del fibrinógeno plasmático por riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID) cuando se alcanza un valor por arriba de 800 mg/dl.

En la Tabla 1 se exponen los laboratorios sugeridos al ingreso hospitalario y los valores de riesgo a ser considerados en los pacientes con COVID-19. La Tabla 2 presenta el puntaje validado para su clasificación en bajo, moderado y alto riesgo de los eventos de muerte, ventilación mecánica e ingreso a la UCI (Liang et al., 2020).

Tabla 1

Marcadores al ingreso de riesgo de SDR y desenlace fatal en pacientes con COVID-19

Prueba de laboratorio	Parámetro de riesgo
Parámetros inflamatorios	
Albúmina	< 3.0 g/dL
Alanino aminotransferasa (ALT)	> 40 U/L
Creatinina	> 1.5 mg/dL
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	> 245 U/L
IL-6	> 40 pg/mL
Ferritina sérica	> 300 ng/mL
Procalcitonina	≥ 0.5 ng/mL
Linfocitos totales	< $0.8 \times 10^3/uL$
Parámetros de lesión cardíaca	
Troponina I de alta sensibilidad	> 28 pg/mL
Creatin kinasa	> 185 U/L
N-terminal pro-BNP	≥ 900 pg/mL
Parámetros de Coagulopatía	
Tiempo de protrombina	> 15.5 segundos
Dímero D	> 1,500 ng/mL
Fibrinógeno	> 800 mg/dL
Conteo plaquetario	< $250 \times 10^3/uL$

Tabla 2

Riesgo de muerte, ventilación mecánica e ingreso a UCI en pacientes con COVID-19

Dato	Respuesta
Anormalidad radiográfica torácica	Si o No
Edad	X Año
Hemoptisis	Si o No
Disnea	Si o No
Inconsciente	Si o No
Número de comorbilidades	0 a 9: Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, EPOC, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, cáncer, hepatitis B, VIH, evento vascular cerebral.
Historia de cáncer	Si o No
Índice neutrófilos/linfocitos	0 – 80
LDH	0 – 1500 U/L
Bilirrubina directa	0 – 24 umol/L
Probabilidad:	- Bajo riesgo: 0.7% - Mediano riesgo: 7.3% - Alto riesgo: 59%

Nota. Adaptado de “Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19” por W. Liang, H. Liang, L. Ou..... y colaboradores, 2020, *JAMA Internal Medicine*, 180(8), 1087 (<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>).

Tratamiento

En ausencia de tratamiento específico del patógeno, el abordaje terapéutico inicial será de soporte, vigilancia y tratamiento de complicaciones. Sin embargo, se describen tratamientos prometedores que han demostrado reducción de la mortalidad, mejoría clínica y menor estancia hospitalaria.

Tras revisión de la evidencia científica disponible, se propone la combinación de un tratamiento antiviral constituido por remdesivir, el manejo de la respuesta inflamatoria mediante corticosteroides, al cual puede añadirse el bloqueo de IL-6 mediante tocilizumab

como tratamiento de una tormenta de citoquinas (síndrome de hiperinflamación) y el manejo de complicaciones trombóticas (anticoagulación y bloqueo de trombogénesis e inflamoma mediante colchicina) y ventilatorias (pronación, oxigenoterapia de bajo y alto flujo). En la Figura 1 se presenta el algoritmo de manejo para casos leves, moderados y severos, el cual se describe a continuación:

Síndrome respiratorio leve. Todo paciente sin datos clínicos de gravedad, factores de riesgo de desenlace fatal o evidencia radiológica de neumonía, podrá egresarse con tratamiento sintomático ambulatorio

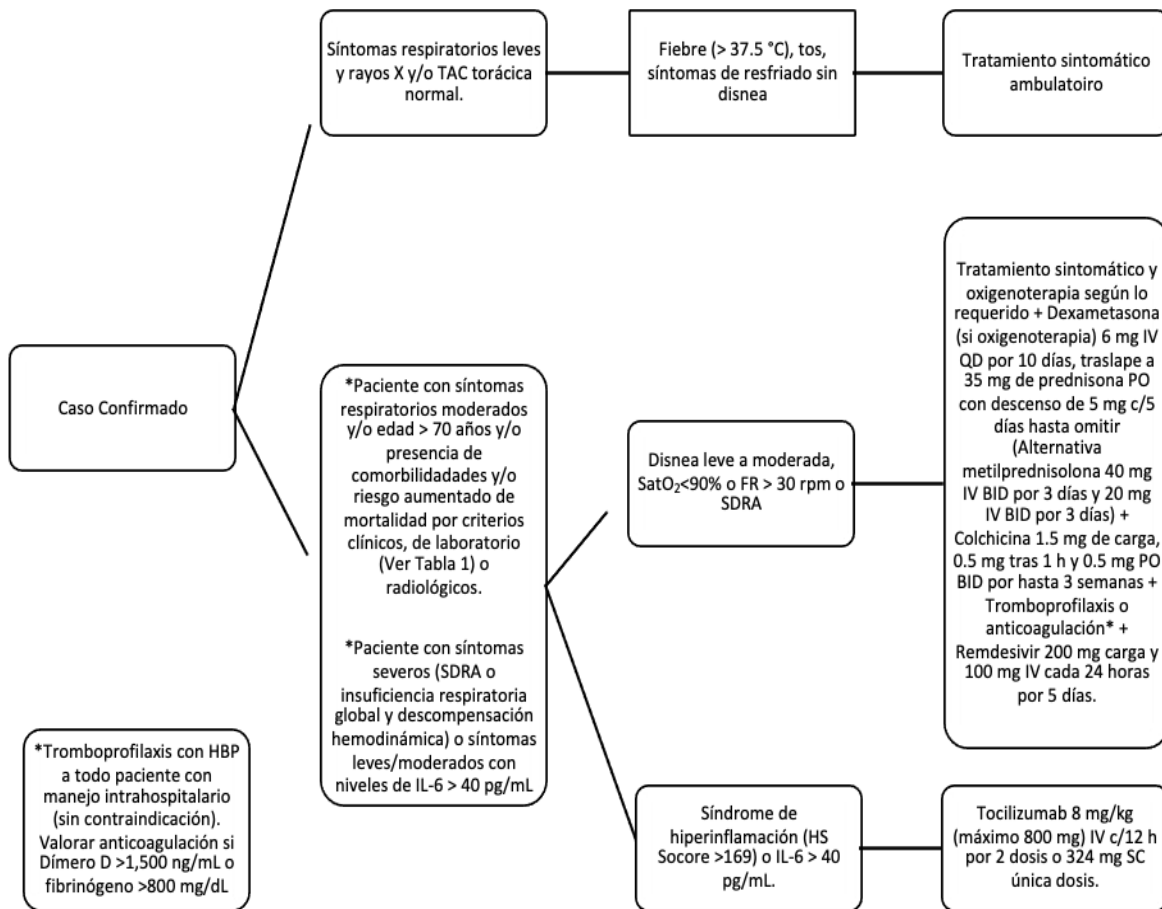


Figura 1. Algoritmo de manejo de caso confirmado con COVID-19

(antipirético, antihistamínicos y antiinflamatorios no esteroideos) y plan educacional extenso sobre las medidas de aislamiento domiciliario (si el contexto social lo permite), la oximetría diaria y a la mínima sospecha de deterioro clínico mediante prueba de esfuerzo, así como la realización de proteína C reactiva como predictor de lesión pulmonar en fase temprana (Wang, 2020). La Tomografía Computada Axial de tórax (TAC) ofrece una excelente correlación con la RT-PCR para SARS-CoV-2 y puede servir como predictora de SDRA (Ai et al., 2020; Fang et al., 2020), por lo que representa una herramienta útil para la estratificación de riesgo y en el contexto de pacientes con rayos X de tórax con lesiones pulmonares iniciales o poco específicas, que podrían estar subestimadas.

Neumonía moderada a grave. Se incluyen aquí los pacientes con evidencia radiológica de neumonía, edad mayor de 70 años, comorbilidades de alto riesgo

como hipertensión arterial no controlada, cardiopatía descompensada, infección por VIH, cáncer activo, enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus (DM) I o II no controladas, lesión renal aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y obesidad; inestabilidad hemodinámica, riesgo incrementado de mortalidad (PSI clase III/IV), al menos un marcador de laboratorio de riesgo de SDRA o riesgo aumentado de mortalidad, saturación de O₂ < 90% o frecuencia respiratoria > 30/min. El abordaje con mayor evidencia científica para este grupo incluye lo siguiente:

- Colchicina 1.5 mg vía oral de carga, 0.5 mg tras 60 min y luego 0.5 mg cada 12 horas por un máximo de 3 semanas (Devereaux et al., 2020).
- Si el paciente tiene requerimiento de oxígeno se podrá iniciar dexametasona 6 mg IV cada 24 horas por un máximo de 10 días o hasta el egreso, lo que sea más corto (RECOVERY Collaborative

Group et al., 2020); por considerarse dosis alta de glucocorticoide deberá traslaparse a su equivalente (37.5 mg) de prednisona vía oral, con disminución progresiva de la dosis de 5 mg cada 5 días hasta omitir, a partir de una dosis inicial de 35 mg.

- Como alternativa a la dexametasona se puede utilizar, de segunda línea, metilprednisolona 40 mg IV BID por 3 días, seguido de 20 mg BID por 3 días (Corral et al., 2020; C. Wu et al., 2020).
- Remdesivir 200 mg IV de carga y 100 mg IV cada 24 horas por 5 días (Beigel et al., 2020; Goldman et al., 2020; Grein et al., 2020; Mehta et al., 2020 en prensa; Wang et al., 2020)
- El presente tratamiento de casos moderados estará aunado a tromboprofilaxis o anticoagulación según se requiera (ver abajo), así como tocilizumab si se cumplen los criterios para su utilización.
- Pronación del paciente despierto con una duración mínima de 3 h, tres veces al día en el paciente despierto (Caputo et al., 2020; Coppo et al., 2020).
- Se deben evitar las nebulizaciones con el objetivo de reducir la generación de aerosoles, por lo que la realización de broncoscopias no está indicada.

Síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis o disfunción orgánica por sepsis; requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica invasiva o no invasiva, síndrome de hiperinflamación (HS score > 169) o niveles de IL-6 > 40 pg/mL (Coomes & Haghbayan, 2020; Herold et al., 2020; Mehta et al., 2020).

Se utilizará el tratamiento de neumonía moderada a grave. En el contexto de síndrome de hiperinflamación o niveles de IL-6 > 40 pg/mL considerar el uso de tocilizumab a dosis de 8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg) IV, cada 12 horas por 2 dosis (diluir en 100 mL de SSN 0.9%, invertir bolsa o frasco de infusión gentilmente para mezclar evitando espuma, administrar como infusión única en el transcurso de 1 hora); de no existir el fármaco para administración IV, podrá optarse como alternativa su administración subcutánea de 162 mg en dos dosis simultáneas (una en cada muslo, 324 mg en total) (Guaraldi et al., 2020; Le et al., 2018; Somers et al., 2020; Xu et al., 2020; C. Zhang et al., 2020; Zhang et al., 2013).

Tromboprofilaxis y anticoagulación. Todo paciente con criterios de ingreso hospitalario debe recibir profilaxis trombótica (Poterucha et al., 2017; Thachil et al., 2020), de preferencia con heparinas de

bajo peso molecular (HBPM) a menos que presente alguna contraindicación (falla renal terminal, sangrado activo y conteo plaquetario < 250 mil/uL). Si el paciente presentara dímero D mayor a 1,500 ng/mL o fibrinógeno mayor a 800 mg/dL, iniciar HBPM a dosis de anticoagulación a menos que exista alguna contraindicación (Thachil et al., 2020). En el paciente que haya recibido HBPM a dosis de anticoagulación de forma intrahospitalaria y presente bajo riesgo de sangrado, podrá considerarse el uso de anticoagulantes orales de acción directa (edoxaban, rivaroxaban, etc.) durante 30 días tras el egreso (Driggin et al., 2020; Lateef et al., 2019). Considerar realizar angiotomografía pulmonar, ecocardiograma y doppler venoso de miembros inferiores en sospecha de tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda (Levi et al., 2020).

Razonamiento científico de la terapia elegida

La mayor evidencia disponible hasta el momento está sustentada por los estudios RECOVERY, GRECCO-19, SIMPLE y TESEO, en los cuales se ha demostrado mejoría clínica y de la mortalidad con el uso de dexametasona, colchicina, remdesivir y tocilizumab, respetivamente.

El estudio de *Nuffield Department of Population Health* (2020) es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a gran escala, con un estimado de 15 mil participantes, el cual pretende evaluar la eficacia de múltiples brazos de tratamiento para pacientes hospitalizados con COVID-19 frente al cuidado estándar. Los brazos de tratamiento descritos incluyen el uso de lopinavir-ritonavir, corticosteroides, hidroxiquina, azitromicina, tocilizumab, inmunoglobulinas, anticuerpos neutralizantes sintéticos y uso de plasma convalescente. Se trata de un estudio de diseño pragmático, de etiqueta abierta y factorial adaptativo, lo cual permite en un menor tiempo, evaluar la interacción entre los diferentes factores que pueden influir en la ocurrencia de un evento, en este caso, mortalidad por cualquier causa a 28 días como punto primario, pero, con el consiguiente riesgo de escasa validez interna. En los reportes preliminares se recomienda dexametasona a una dosis de 6 mg/día por 10 días como un tratamiento prometedor con reducción de la mortalidad a 28 días de un tercio de los pacientes que requirieron ventilación mecánica y un quinto de los pacientes con uso de oxígeno sin ventilación mecánica invasiva, sin efecto sobre la mortalidad de pacientes que no requieren de oxígeno. Redujo también la necesidad de ventilación

mecánica invasiva en comparación con el tratamiento convencional.

Se debe considerar los efectos de supresión adrenal que una dosis de 6 mg al día de dexametasona puede producir; dicha dosis es equivalente a 150 mg de hidrocortisona y a 37.5 mg de prednisona, las cuales entran en el rango de dosis altas, por lo que el uso de dosis más altas de dexametasona podría ser contraproducente. Al final de los 10 días de tratamiento, o al egreso, debe considerarse un plan para reemplazo de corticoides; considerando que su uso fue durante menos de 3 semanas y puede optarse por un esquema de reducción rápida de 5 mg cada 5 días hasta su omisión.

Resultado del nivel de evidencia disponible, como terapia alternativa a dexametasona, puede considerarse el uso de metilprednisolona. Un estudio de cohorte retrospectiva ha evaluado el desarrollo de SDR y muerte en pacientes con COVID-19 destacando el uso temprano de metilprednisolona como factor protector del riesgo de muerte en pacientes con factores de riesgo independientes de complicaciones (HR, 0.38; IC 95%, 0.20-0.72) (C. Wu et al., 2020). Resultados similares fueron obtenidos en el estudio GLUCOCOVID el cual evaluó el resultado clínico primario compuesto como muerte, admisión a UCI y requerimiento de ventilación mecánica no invasiva, demostrando un efecto beneficioso sobre el mismo en el brazo de metilprednisolona (Corral et al., 2020).

El daño miocárdico es uno de los principales efectos de COVID-19, incluso en ausencia de enfermedad cardíaca preexistente; mientras que un aparente mecanismo productor de este daño parece ser un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno dado por el SDR. La miocarditis secundaria a SARS-CoV-2 ha sido histológicamente documentada (Tavazzi et al., 2020). Recientemente la colchicina ha sido reconocida como un inhibidor del inflamósoma NLRP3 y como un mitigador de la activación de interleuquinas (Misawa et al., 2013).

El estudio GRECCO-19 (Deftereos et al., 2020) (*the Greek Study in the Effects of Colchicine in COVID-19 Complications Prevention*, por sus siglas en inglés), estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en el cual se evaluó el efecto del tratamiento con colchicina sobre biomarcadores cardíacos y características clínicas de pacientes hospitalizados con COVID-19, demostró una mejoría del tiempo al deterioro clínico en el grupo con colchicina versus el grupo con tratamiento estándar. No hubo diferencias significativas en los niveles de troponinas de alta sensibilidad o proteína C reactiva. A pesar de su potencial beneficio, los autores

del estudio GRECCO-19 afirmaron que la solidez de los resultados es limitada, por lo que los beneficios deben sopesarse contra sus riesgos potenciales hasta obtener los resultados de los ensayos clínicos COLCORONA y ECLA PHRI COLCOVID.

Existe evidencia de que el SARS-CoV-2 puede desencadenar un síndrome de hiperinflamación (linfocitosis hemofagocítica secundaria), mediado por citoquinas inflamatorias (Mehta et al., 2020), preponderantemente IL-6 y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, por sus siglas en inglés), las cuales lideran una tormenta inflamatoria, resultante en un intercambio gaseoso capilar-alveolar disfuncional, alteración de la difusión de oxígeno y, eventualmente, fibrosis pulmonar y falla orgánica (T. Liu et al., 2020). El uso de tocilizumab mediante la unión específica a sIL-6R (receptor de IL-6 soluble) y mL-6R (de membrana) produce una inhibición de las señales de transducción que llevan a la tormenta inflamatoria producida por SARS-CoV-2. Este efecto ha mostrado beneficio en la evolución clínica y en la reducción del deterioro en los pacientes con COVID-19 severo (Xu et al., 2020; C. Zhang et al., 2020).

El estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva más grande realizado hasta el momento para evaluar tocilizumab en COVID-19 (estudio TESEO), ha demostrado que su uso, indistinto de la vía de administración (endovenoso o subcutáneo), reduce el riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte en pacientes con neumonía severa por COVID-19 (HR ajustado 0.61, IC95% 0.40-0.92; $p = .020$), a costa, como esperado, de una mayor tasa de infecciones bacterianas concomitantes (Guaraldi et al., 2020), coinfecciones que no se tradujeron en una mayor mortalidad a 28 días en el estudio de Somers y colaboradores (2020). Los casos de reactivación tuberculosa son anecdóticos y el beneficio del tamizaje de tuberculosis latente en el contexto de COVID-19 es desconocido, por lo que la tuberculosis activa, latente y sepsis bacteriana son las principales contraindicaciones para su uso.

Pese a los resultados prometedores con el uso de tocilizumab en las cohortes analizadas, el ensayo clínico COVACTA (Hoffmann-La Roche, 2020; Infectious Disease Special Edition, 2020) no ha logrado evidenciar beneficio en cuanto a mejoría clínica o mortalidad en el brazo de tocilizumab. Sin embargo, la respuesta a tocilizumab se relaciona con el fenotipo de SDR y no puede descartarse su beneficio fuera de la monoterapia, por lo que deben esperarse los resultados de los estudios que evalúan la terapia combinada con antivirales (Cheng & Hill, 2020). Se ha diseñado el

estudio REMDACTA para evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab en combinación con remdesivir en pacientes hospitalizados con neumonía severa por COVID-19. Será relevante conocer los resultados de la segunda aleatorización del estudio RECOVERY (Nuffield Department of Population Health, 2020), los estudios EMPACTA, MARIPOSA y el informe preliminar del estudio CORIMUNO-19, el cual alcanzó el punto primario compuesto, definido como caída en ventilación mecánica y muerte (La Merie Biologics, 2020), lo que remarca su mayor utilidad en la fase temprana de lesión pulmonar.

Por lo tanto, la información disponible hasta el momento sobre el potencial efecto beneficioso de tocilizumab, permite su uso en lesión pulmonar temprana con niveles de IL-6 elevados, sobre todo en tratamiento combinado con agente antiviral, hasta la obtención de resultados de los ensayos clínicos en mención. Se hace necesaria una segunda dosis de tocilizumab IV tras 12 h de la primera por su farmacocinética que evidencia que los niveles plasmáticos de la droga pueden ser obtenidos solo después de dos dosis, (Dostalek et al., 2013; Le et al., 2018). La administración de dos dosis subcutáneas simultáneas se basa en la tasa variable de absorción por esta vía (X. Zhang et al., 2013).

El análogo de adenosin trifosfato (ATP) remdesivir, el cual compite con el sustrato natural de ATP por su incorporación a las cadenas de ARN nacientes, actúa como un inhibidor de la ARN dependiente ARN-polimerasa interfiriendo en la replicación de SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020). Inicialmente Grein y colaboradores (2020) evidenciaron mejoría clínica tras su uso compasivo. En el ensayo clínico controlado SIMPLE (Beigel et al., 2020), remdesivir fue superior al placebo en acortar el tiempo de recuperación (11 vs 15 días, $p < .001$) y no hubo diferencia entre el tratamiento por 5 o 10 días según el análisis de Goldman y colaboradores (2020) en los pacientes con COVID-19 severo, por lo que un curso de 5 días resulta plausible, considerando que su mayor efectividad es en los primeros cinco días de enfermedad sintomática, las limitantes de abastecimiento, con la consiguiente reducción de efectos adversos de transaminitis, náusea, constipación y exacerbación de la falla respiratoria.

Respecto al protocolo de pronación, el estudio PRON-COVID, estudio realizado en pacientes bajo oxigenoterapia y ventilación mecánica no invasiva, evaluó la variación de la oxigenación entre el estado basal y la resupinación (3 como mínimo en decúbito prono) como una medida de reclutamiento alveolar, demostrando mejoría en la oxigenación con un efecto

mantenido tras una hora desde la resupinación en la mitad de los pacientes (Coppo et al., 2020). Caputo y colaboradores (2020) también demostraron mejoría en la oxigenación de los pacientes tras la pronación temprana.

El resultado de estudios controlados -incluyendo el reciente reporte preliminar del estudio RECOVERY- y de cohortes retrospectivas en los que se evidencia la escasa mejoría clínica y el aumento de efectos adversos principalmente cardiovasculares, así como el reciente pronunciamiento de la Food and Drug Administration (FDA) contra el uso de hidroxycloquinona sola o en combinación con otra terapia antiviral, demanda el cese de su uso como manejo protocolizado (FDA, 2020a; Geleris et al., 2020; Tang et al., 2020). Su utilización de forma temprana, en pacientes con cuadro leve de COVID-19, también falló en alcanzar beneficio clínico y aclaramiento viral (Mitjà et al., 2020).

Respecto a lopinavir/ritonavir, un ensayo clínico reciente no ha logrado demostrar diferencia frente a la terapia estándar en cuanto al tiempo de mejoría clínica ni la disminución de la mortalidad a 28 días (Cao et al., 2020). El estudio RECOVERY tampoco encontró beneficio sobre el estado clínico ni sobre la mortalidad. En cuanto al análisis farmacocinético, Schoergenhofer y colaboradores (2020) sugieren que las concentraciones de lopinavir/ritonavir para el tratamiento de COVID-19 deberían ser 60 a 120 veces mayores de las alcanzadas con las dosis de tratamiento para pacientes con VIH, por lo que su uso no se recomienda fuera de ensayos clínicos.

No se recomienda el uso de ivermectina ya que estudios de análisis farmacocinético han demostrado el requerimiento de dosis 50-100 veces más altas que la habitual de 200 mcg/kg (dosis máxima segura de 120 mg) para producir aclaramiento viral, lo que supone efectos tóxicos (Chaccour et al., 2020). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) proscribió su uso (2020) y la OMS la ha excluido del estudio "Solidarity".

El uso del plasma del paciente convaleciente ha sido propuesto como una opción terapéutica para pacientes con cuadro de COVID-19 severo con SDRA, choque o falla orgánica. El primer ensayo clínico que ha evaluado su uso fue terminado de forma prematura tras reclutar a 103 de los 200 pacientes planeados, lo que no permitió alcanzar el punto primario de mejoría clínica en los primeros 28 días o el punto secundario de reducción de mortalidad a 28 días. El punto primario fue alcanzado en el subgrupo de pacientes con enfermedad severa, sin falla orgánica o amenaza de muerte (L. Li et al., 2020).

Los productos que contienen dióxido de cloro no han demostrado ser seguros ni eficaces para el tratamiento de COVID-19 y han sido promocionados por mercados fraudulentos. La FDA (2020b) ha emitido un comunicado que proscribire su uso, el cual conlleva un peligro para la salud del consumidor, incluyendo el riesgo de muerte.

Manejo de coinfecciones

El tratamiento de las coinfecciones bacterianas ha sido de suma importancia en pandemias previas por influenza. Según un metaanálisis reciente, las coinfecciones bacterianas que debemos considerar en pacientes hospitalizados son dadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*, con mayor proporción en UCI que en encamamiento general. La tasa de coinfecciones bacterianas en general fue baja (7%) (Lansbury et al., 2020). Pese a estos datos, se debe considerar la prevalencia bacteriana y los patrones de resistencia locales. El sistema de PCR multiplex (FilmArray™), como en la era pre-COVID-19, ha demostrado un mejor rendimiento que el cultivo en pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI. Las bacterias encontradas con mayor frecuencia tras un análisis del rendimiento de esta técnica molecular en el contexto de infección por SARS-CoV-2 fueron *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp* y *P. aeruginosa* en pacientes con neumonía intrahospitalaria o asociada a ventilador; las infecciones virales concomitantes fueron casi nulas (Dhesi et al., 2020).

Quimioprofilaxis

Hasta el momento no existe evidencia suficiente en profilaxis primaria y post exposición para infección por SARS-CoV-2, por lo que su uso no está justificado.

Oxígeno nasal de alto flujo (ONAF)

Basados en la experiencia del uso de ONAF en SDRA, éste método de soporte respiratorio podría reducir los requerimientos de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 (Silva Santos & Esquinas, 2016). Sin embargo, en el estudio HOT-ER, en el que se comparó el ONAF con el oxígeno dado mediante dispositivo estándar, ONAF no demostró ningún beneficio en la caída a ventilación mecánica (Jones et al., 2016).

En un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado en el que se evaluó la intubación traqueal por fibra óptica, asistida mediante ONAF en pacientes con neumonía por COVID-19, ONAF demostró un tiempo más corto de intubación y menor frecuencia en la incidencia de desaturación durante la intubación traqueal (C.-N. Wu et al., 2020).

Considerando que la OMS establece que para el uso de ONAF se debe asegurar su administración en un cuarto de aislamiento respiratorio con presión negativa, o bien, cuarto individual por paciente o filtro de partículas de alta eficacia y sopesando el riesgo de infección por aerosoles del personal de salud con la baja eficacia demostrada para prevenir la caída en ventilación mecánica de los pacientes con SDRA, su uso debe ser condicional si se cumplen las medidas de aislamiento respiratorio citadas y su asistencia en intubación traqueal por fibra óptica mediante anestesiólogo experto. De lo contrario, los riesgos superarían a los beneficios. Dicha conducta deberá ser discutida entre los especialistas en enfermedades infecciosas, intensivología, anestesiología y neumología.

Manejo del paciente en estado crítico

Para iniciar con el tema de abordar el paciente en estado crítico con COVID-19, primero hay que decir que se comporta de una forma totalmente heterogénea. En un inicio se consideró que se trataba de un SDRA secundario a la neumonía viral, pero tras la experiencia acumulada en el tratamiento de la enfermedad, se hizo evidente que el comportamiento clínico de esta entidad no era único. En este sentido, la literatura médica ha descrito como mínimo dos tipos –también llamados fenotipos–, los cuales se comportan diferente en cuanto al proceso fisiopatológico y por lo tanto, su consideración hace diferencia en el manejo de estos pacientes. Por lo tanto, no todos los pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 se comportan ni se tratan igual.

Fenotipos

Se describen dos fenotipos primarios: tipo 1 o L (valores bajos de elastancia, relación ventilación/perfusión pulmonar, peso pulmonar y reclutamiento) y el tipo 2 o H (valores altos de elastancia, derivación de derecha a izquierda, peso pulmonar y capacidad de reclutamiento).

Tipo 1 (Fenotipo L). Representa el 70 a 80% de los casos. En él se cumple con la definición de ARDS de Berlín, pero presenta una forma atípica del síndrome. Clínicamente, a un inicio se presenta con respiración normal, pero está presente una hipoxemia “silente” con marcada hipocapnia. La mecánica pulmonar se caracteriza por baja elastancia y complianza prácticamente normal, bajo radio ventilación/perfusión, que se presenta por pérdida de la regulación de la perfusión y vasoconstricción que conlleva a hipoxia pulmonar. Típicamente el peso del pulmón es bajo y en imágenes de tomografía se presentan opacidades en vidrio despulido. Este fenotipo se caracteriza por baja reclutabilidad alveolar porque la cantidad de tejido no ventilado es muy baja, lo cual es muy importante en el manejo ventilatorio.

En tal sentido, la maniobra de programación del ventilador es con volúmenes tidales (VT) de 6 a 8 ml/kg y la presión positiva al final de la espiración (PEEP) no es alta, pensando no en reclutamiento alveolar, sino en una redistribución de la perfusión en respuesta a la presión (presión inspiratoria o presión de soporte) y a fuerzas de gravedad en la maniobra de pronación. En cuanto al manejo ventilatorio de este fenotipo debemos considerar dos aspectos:

En pacientes que reciben tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias o ventilación no invasiva y que presentan signos clínicos de esfuerzos inspiratorios excesivos, se debe priorizar la intubación para evitar presiones negativas intratorácicas excesivas y lesiones pulmonares asociadas al manejo del ventilador (Brochard et al., 2017).

La PEEP alta en un pulmón poco reclutable, no obtiene mejoría en oxigenación y conlleva a efectos deletéreos en la hemodinamia por aumento de la presión intratorácica con disminución del retorno venoso comprometiendo el volumen eyectado.

Por lo tanto, lo más recomendable en la ventilación de estos enfermos es ser pacientes y esperar causar el mínimo daño adicional, propio del manejo ventilatorio, manteniendo la PEEP más baja posible y una ventilación suave.

Tipo 2 (Fenotipo H). Este tipo corresponde al 20 a 30 % de los pacientes. Clínicamente, el paciente se presenta taquipneico, marcadamente disneico, con normo o hipercapnia. La mecánica pulmonar se caracteriza por alta elastancia, baja complianza y un descenso en el contenido del oxígeno intraalveolar, con alta desviación derecha-izquierda, secundario al edema

pulmonar. Se describe el comportamiento similar al SDRA, en donde la respuesta inflamatoria sistémica se manifiesta con edema pulmonar por aumento de la permeabilidad capilar y fuga al tercer espacio. Esto ocasiona a nivel alveolar, la presencia de un componente líquido y de detritos inflamatorios, lo que se traduce en hipoxemia refractaria. Existe compromiso de la hemodinamia con alta fracción del gasto cardíaco, que perfunde tejido no ventilado en regiones pulmonares dependientes a consecuencia del edema pulmonar. El pulmón edematizado es pesado y, en el estudio tomográfico con análisis cuantitativo, el peso pulmonar es mayor a 1.5 kg, en el rango de lo observado en SDRA severo. Esto permite alta “reclutabilidad” pulmonar con el uso de presiones positivas del ventilador.

Transición entre los distintos fenotipos. Una característica importante del COVID-19, es que los pacientes L permanecen un tiempo en esta fase y pueden evolucionar posteriormente a mejoría o a fase H. Esto es posible por la presencia de factores tales como la severidad de la infección viral y el daño pulmonar autoinfligido (*Patient self-inflicted lung injury*, P-SILI, por sus siglas en inglés) (Bone et al., 1992) debido a una mayor profundidad de la presión negativa intratorácica en respiración espontánea secundaria al aumento en la actividad ventilatoria (frecuencia respiratoria > 20/min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg) el cual ha sido clásicamente un criterio para el diagnóstico del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) o las últimas definiciones de sepsis, que clínicamente se traduce en aumento de la permeabilidad vascular y franco edema pulmonar. Así, una demanda ventilatoria (o drive) aumentada (volumen minuto sobre 12 L) debe ser interpretada como la persistencia de un cuadro séptico o inflamatorio y un factor de riesgo para la transición a un fenotipo diferente.

Manejo ventilatorio

En términos generales el manejo inicial está destinado a corregir la hipoxemia. Para ello se debe instalar un protocolo de escalada de opciones terapéuticas que van desde la utilización de cánula nasal a 3 L/min hasta 6 L/min. Si la hipoxia persiste, el siguiente paso es la mascarilla con reservorio, la cual, con la utilización de 10-15 L/min, nos asegura una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) de casi el 100%. El siguiente paso sería la utilización de un sistema de alto flujo de oxígeno que asegura la utilización de 30-50 L/min y la

ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (Bellani et al., 2017), por medio de la utilización de una interfase nasobucal.

Ante la falla del soporte ventilatorio no invasivo, está indicada la intubación orotraqueal, la cual debe cumplir todas las medidas de protección ante aerosoles y debe de ser realizada por un experto en intubación o el personal más capacitado del equipo. Una vez con soporte mecánico invasivo, se debe cumplir con los criterios de manejo propios del fenotipo 1 y 2. Para el tipo L, el VT debe ser de 8-9 ml/kg porque debido a la alta complianza, resulta en una distensión tolerable sin riesgo de lesión asociada al ventilador (VILI) utilizando PEEP no mayores de 10, ya que no es una patología reclutable. En contraparte, los pacientes con tipo H, se deben ventilar con volúmenes tidales bajos de 4-6 mL/kg (Brower et al., 2000) y PEEP alta para asegurar el mayor reclutamiento alveolar posible con el menor FiO₂ manteniendo adecuada saturación (Briel et al., 2010).

La maniobra de ventilación en decúbito prono es una técnica de ventilación destinada a mejorar la oxigenación por medio de la redistribución del líquido alveolar, mejorando la disponibilidad de tejido pulmonar ventilado y oxigenado. Es una maniobra descrita ampliamente en el manejo de SDRA hace más de 20 años, realizada por primera vez en Guatemala en un paciente en la Unidad de Medicina Crítica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. La maniobra se describe como de rescate y se asocia con mejores resultados en pacientes con COVID-19 moderados y severos, mejorando la ventilación/perfusión, logrando una ventilación más homogénea en el pulmón dañado con menor riesgo de VILI. Por norma general está indicada en pacientes con un índice de oxigenación (PaO₂/FiO₂) < 150 (Munshi et al., 2017).

Medidas preventivas

Aislamiento y restricciones

Si el paciente presenta enfermedad leve, puede ser manejado de forma domiciliar, asegurando que sus contactos en el hogar están informados de los riesgos y las medidas de control a tomar.

Se debe conocer la diferencia entre cuarentena y aislamiento. Cuarentena se refiere a la restricción del movimiento de personas que pueden haber estado expuestas al virus y no lo saben, la duración es de 14

días en casa, correspondiente al periodo de incubación del virus.

Aislamiento se refiere a la toma de medidas de protección para evitar el contagio por parte de un caso confirmado de COVID-19, la cuales incluyen, en el caso de hacerlo en el hogar: permanecer en una habitación con ventana hacia la calle, con adecuada ventilación, si es posible con sanitario (con cierre de tapa previo a descarga de agua en cada uso para evitar aerosolización viral, ya evidenciada en este caso (Y. Li et al., 2020) y ducha exclusivos para el paciente, lavado de lozas, cubiertos y ropa utilizada por el paciente de forma separada de la del resto de la familia, utilizando el encargado del lavado, guantes y mascarilla para su manipulación, asegurando el lavado de manos luego del contacto; si fuera necesario hablar con el paciente, este debe tener mascarilla quirúrgica y colocarse al menos a 1.8 m de distancia del contacto/familiar.

Egreso de aislamiento hospitalario

Un caso confirmado puede ser egresado de aislamiento si cumple los siguientes criterios:

- El paciente ha estado afebril en las últimas 72 h.
- Resolución de la enfermedad aguda en las 72 h previas. Algunos pacientes pueden tener enfermedad respiratoria preexistente, con signos y síntomas respiratorios crónicos. Para estas personas, el clínico debe evaluar la resolución de los síntomas relacionados con COVID-19. Si el paciente tiene tos productiva debido a enfermedad respiratoria preexistente u otra enfermedad del tracto respiratorio inferior, el esputo u otro espécimen del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, aspirado traqueal o lavado bronqueoalveolar) debe estar negativo en la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2.
- Estar al menos en el décimo día desde el inicio de la enfermedad aguda si el paciente fue sintomático leve o moderado, sin uso de oxígeno de alto flujo (Kampen et al., 2020).
- Para pacientes hospitalizados clasificados como casos moderados o severos con requerimiento de oxigenoterapia, la evidencia actual ha demostrado viabilidad viral hasta el día 20 (media de 8 días) desde el inicio de los síntomas, con una probabilidad de detección de virus infectante por debajo del 5% después de 15.2 días desde el inicio de los síntomas; por lo que se considerará como

caso recuperado al que lleve asintomático 3 o más días y se encuentre como mínimo en el día 15 desde el inicio de los síntomas (sin prueba control) o bien tenga la posibilidad de realizarse una titulación de anticuerpos neutralizantes totales con un valor de al menos 1:20 (Kampen et al., 2020; Mermel, 2020).

Consideraciones en poblaciones especiales

Manejo de casos confirmados con enfermedad pulmonar crónica de base

Se ha encontrado que entre los pacientes con COVID-19, aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentaron mortalidad incrementada (Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2020). Sin embargo, en general existe una baja prevalencia reportada de asma y EPOC en los pacientes diagnosticados con COVID-19. La posibilidad de que los corticoides inhalados podrían prevenir el desarrollo de síntomas o presentaciones severas de COVID-19 no puede ser ignorada (Halpin et al., 2020).

Cualquiera que sea el caso, no se justifica en ningún momento los cambios en el tratamiento de las enfermedades respiratorias crónicas preexistentes. Se deben evitar las nebulizaciones de estos pacientes e incentivar la utilización de pulverizadores y aerocámaras espaciadoras con el objetivo de reducir la generación de aerosoles (Attaway, 2020).

Pacientes con coinfección SARS-CoV-2/VIH

Se ha descrito en una cohorte sudafricana un mayor riesgo de desenlace fatal en personas que viven con VIH (PLWH, por sus siglas en inglés) (Davies, 2020) aún en ausencia de falla virológica e inmunológica, como es el caso de aquellos pacientes con conteo de células T CD4+ >500 cel/mm³ y carga viral plasmática indetectable. Sin embargo, Sigel y colaboradores (2020) no encontraron diferencias en cuanto a progresión a ventilación mecánica, muerte y egreso, en la cohorte neoyorkina analizada. Por lo tanto, la adherencia óptima al tratamiento antirretroviral que asegure la supresión viral y la recuperación inmunológica puede ser preponderante para reducir las complicaciones en caso de infección por SARS-CoV-2. No es necesario

cambiar el régimen establecido a uno que incluya inhibidores de proteasa, considerando los estudios descritos anteriormente, los cuales evidencian su falta de efectividad sobre mejoría clínica, aclaramiento viral y mortalidad.

Pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA)

Se ha planteado la hipótesis que los inhibidores de la ECA o ARA podrían sensibilizar al paciente con infección por SARS-CoV-2 a una mayor carga viral y peor desenlace considerando la regulación al alza del receptor viral, la ECA.

Un estudio de cohorte retrospectiva del registro danés ha evaluado si los IECAs o ARAs se asocian a un peor desenlace de COVID-19, evaluando como resultado clínico primario la muerte y como resultado clínico secundario compuesto, el desenlace de muerte o COVID-19 severo, concluyendo que el uso de estos fármacos no se vio asociado a mayor mortalidad ni a un cuadro de COVID-19 más severo (Fosbøl et al., 2020). Las sociedades americana y europea de cardiología mantienen dicha postura (de Simone, 2020; Sommerstein et al., 2020).

Mujeres embarazadas

Es debatible si el embarazo deba considerarse una condición de riesgo potencial mayor, por lo que toda mujer embarazada debe monitorizarse constantemente, incluyendo la evaluación de la frecuencia cardíaca fetal y contracciones uterinas. Debe considerarse oxigenoterapia temprana (objetivos de oxigenación SatO₂ ≥ 95% o PaO₂ ≥ 70 mmHg). En insuficiencia respiratoria se debe considerar ventilación mecánica invasiva temprana. Las técnicas de ventilación no invasivas incrementan el riesgo de aspiración durante el embarazo. Se recomienda evaluar líquidos intravenosos de manera conservadora a menos que exista inestabilidad hemodinámica. Los corticoesteroides no deben considerarse de forma rutinaria, sino individualmente, según el requerimiento de maduración fetal.

En cuanto a la estratificación de riesgo y tratamiento farmacológico, se actuará bajo los mismos criterios de gravedad e insuficiencia respiratoria. Se prefiere evitar el uso de colchicina, remdesivir y tocilizumab por falta de datos clínicos. El uso de dexa-

metasona debe ser evaluado en conjunto con obstetricia. Favipiravir y cloroquina están contraindicados (Rasmussen et al., 2020).

Conclusiones

La evidencia que soporta las acciones encaminadas al manejo actual de COVID-19 es sólida. Sin embargo, la ausencia de un tratamiento antiviral directo y específico que evite el desarrollo de complicaciones como lesión pulmonar severa, trombosis, daño cardíaco y renal, falla multiorgánica y muerte, tiene un impacto directo sobre el desgaste continuo de los sistemas de salud. Un tratamiento óptimo sería aquel que produzca aclaramiento viral *in vivo* a corto plazo compitiendo contra el avance de la carga viral y las complicaciones inherentes a la noxa producida por el tropismo multiorgánico de SARS-CoV-2. Más allá de las medidas preventivas generales conocidas, el desarrollo de vacunas con un potencial de generación de anticuerpos neutralizantes óptimos vislumbra, a corto plazo, un futuro diferente a la nueva normalidad.

Referencias

- Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., ... Xia, L. (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*, 296(2), E32-E40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- Attaway, A., & Hatipoğlu, U. (2020) Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(9). <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc007>
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., ... ACTT-1 Study Group Members. (2020). Remdesivir for the treatment of Covid-19 — Preliminary report. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Bellani, G., Laffey, J. G., Pham, T., Madotto, F., Fan, E., Brochard, L., ... ESCIM Trials Group (2017). Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome: Insights from the LUNG SAFE study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(1), 67-77. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1306OC>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6), 1644-1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Briel, M., Meade, M., Mercat, A., Brower, R. G., Talmor, D., Walter, S. D., ... Guyatt, G. (2010). Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 303(9), 865-873. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.218>
- Brochard, L., Slutsky, A., & Pesenti, A. (2017). Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(4), 438-442. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1081CP>
- Brower, R. G., Matthay, M. A., Morris, A., Schoenfeld, D., Thompson, B. T., & Wheeler, A. (2000). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 342(18), 1301-1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., ... Wang, C. (2020). A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Caputo, N. D., Strayer, R. J., & Levitan, R. (2020). Early self-proning in awake, non-intubated patients in the Emergency Department: A single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Academic Emergency Medicine*, 27(5), 375-378. <https://doi.org/10.1111/acem.13994>
- Chaccour, C., Hammann, F., Ramón-García, S., & Rabinovich, N. R. (2020). Ivermectin and COVID-19: Keeping rigor in times of urgency. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(6), 1156-1157. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0271>

- Cheng, G.-S., & Hill, J. A. (2020). To tocí or not to tocí for COVID-19: Is that still the question? *Clinical Infectious Diseases*, cial1133. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1133>
- Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, H. J., ... Reinap, M. (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 395(10242), 1973-1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Coomes, E. A., & Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, Article e2141 <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
- Coppo, A., Bellani, G., Winterton, D., Di Pierro, M., Soria, A., Faverio, P., ... Foti, G. (2020). Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): A prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(8), 765-774. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30268-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30268-X)
- Corral, L., Bahamonde, A., Revillas, F. A. delas, Gomez-Barquero, J., Abadia-Otero, J., Garcia-Ibarbia, C., ... Investigators, G. (2020). *GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133579>
- Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomedica*, 91(1), 157-160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- Davies, M.-A. (9 June 2020). Western Cape: COVID-19 and HIV/Tuberculosis. Western Cape Government. Recuperado de https://storage.googleapis.com/stateless-bhekisisa-website/wordpress-uploads/2020/06/94d3ea42-covid_update_bhekisisa_wc_3.pdf
- de Simone, G. (13 Mar. 2020). Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. European Society of Cardiology. Recuperado de [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
- Deftereos, S. G., Giannopoulos, G., Vrachatis, D. A., Siasos, G. D., Giotaki, S. G., Gargalianos, P., ... GRECCO-19 investigators. (2020). Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3(6), Article e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
- Dhesi, Z., Enne, V. I., Brealey, D., Livermore, D. M., High, J., Russell, C., ... Gant, V. A. (2020). *Organisms causing secondary pneumonias in COVID-19 patients at 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20131573>
- Dostalek, M., Gardner, I., Gurbaxani, B. M., Rose, R. H., & Chetty, M. (2013). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. *Clinical Pharmacokinetics*, 52, 83-124. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0027-4>
- Driggin, E., Madhavan, M., Bikdeli, B., & Parikh, S. A. (Jun 12, 2020). Prophylaxis and treatment of venous thromboembolic disease in COVID-19. *American College of Cardiology*. Recuperado de <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/06/12/08/16/prophylaxis-and-treatment-of-venous-thromboembolic-disease-in-covid-19>
- Emanuel, E. J., Persad, G., Upshur, R., Thome, B., Parker, M., Glickman, A., ... Phillips, J. P. (2020). Fair allocation of scarce medical resources in the time of covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 2049-2055. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005114>
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. (2020). [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 41(2), 145-151. Chinese. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003>
- Fang, Y., Zhang, H., Xie, J., Lin, M., Ying, L., Pang, P., & Ji, W. (2020). Sensitivity of chest CT for

- COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*, 296(2), E115-E117. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
- Food and Drug Administration. (2020a). FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Recuperado de <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
- Food and Drug Administration. (2020b). Warning Letter, Genesis 2 Church. Recuperado de <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/genesis-2-church-606459-04082020>
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., ... Yau, Y. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 396(10249), 467-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Fosbøl, E. L., Butt, J. H., Østergaard, L., Andersson, C., Selmer, C., Kragholm, K., ... Køber, L. (2020). Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *Journal of the American Medical Association*, 324(2), 168-177. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11301>
- Geleris, J., Sun, Y., Platt, J., Zucker, J., Baldwin, M., Hripcsak, G., ... Schluger, N. W. (2020). Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(25), 2411-2418. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2012410>
- Goldman, J. D., Lye, D. C. B., Hui, D. S., Marks, K. M., Bruno, R., Montejano, R., ... Subramanian, A. (2020). Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015301>
- Gordis, L. (2015). Introducción. En *Epidemiología* (5.^a ed., pp. 2-18). Barcelona, España: Elsevier.
- Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., ... Flanigan, T. (2020). Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2327-2336. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., ... Mussini, C. (2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatology*, 2, Article e474-e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
- Halpin, D. M. G., Faner, R., Sibila, O., Badia, J. R., & Agusti, A. (2020). Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 436-438. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3)
- Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Hellmuth, J. C., Bergwelt-Baildon, M., Klein, M., & Weinberger, T. (2020). *Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>
- Hoffmann-La Roche. (2020). A study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (COVACTA). ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT04320615). Recuperado de <https://Clinicaltrials.Gov/Show/NCT04320615>
- Infectious Disease Special Edition. (July 31, 2020). Disappointing results from first phase 3 trial of tocilizumab for COVID-19. Recuperado de <https://www.idse.net/Covid-19/Article/07-20/Disappointing-Results-From-First-Phase-3-Trial-of-Tocilizumab-for-COVID-19/59141>
- Islam, N., Sharp, S. J., Chowell, G., Shabnam, S., Kawachi, I., Lacey, B., ... White, M. (2020). Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: Natural experiment in 149 countries. *British Medical Journal*, 370, m2743. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2743>
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., ... mRNA-1273 Study Group. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>

- Jones, P. G., Kamona, S., Doran, O., Sawtell, F., & Wilsher, M. (2016). Randomized controlled trial of humidified high-flow nasal oxygen for acute respiratory distress in the emergency department: The HOT-ER study. *Respiratory Care*, *61*(3), 291-299. <https://doi.org/10.4187/respcare.04252>
- Kampen, J. J. A. van, Vijver, D. A. M. C. van de, Fraaij, P. L. A., Haagmans, B. L., Lamers, M. M., Okba, N., ... van der Eijk, A. A.. (2020). *Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): Duration and key determinants*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125310>
- Kucharski, A. J., Klepac, P., Conlan, A. J. K., Kissler, S. M., Tang, M. L., Fry, H., ... Edmunds, W. J. (2020). Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: A mathematical modelling study. *Lancet. Infectious Diseases*, *20*(10), 1151-1160. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30457-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30457-6)
- La Merie Biologics (2020). Tocilizumab improves significantly clinical outcomes of patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia. (28 April, 2020). *PipelineReview.com*. Recuperado de <https://pipelinereview.com/index.php/2020042874458/Antibodies/Tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-of-patients-with-moderate-or-severe-COVID-19-pneumonia.html>
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, *81*(2), 266-275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
- Lateef, N., Khan, M. S., Khan, S. U., Ranka, S., Mannan, A., Kaluski, E., & Alla, V. M. (2019). Direct oral anticoagulants for extended thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *Journal of the American College of Cardiology*, *73*(9). [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(19\)32715-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(19)32715-9)
- Le, R. Q., Li, L., Yuan, W., Shord, S. S., Nie, L., Habtemariam, B. A., ... Pazdur, R. (2018). FDA Approval Summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *The Oncologist*, *23*(8), 943-947. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0028>
- Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematology*, *7*(6), Article e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
- Li, L., Zhang, W., Hu, Y., Tong, X., Zheng, S., Yang, J., ... Liu, Z. (2020). Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. *Journal of the American Medical Association*, *324*(5), 460-470. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
- Li, Y., Wang, J.-X., & Chen, X. (2020). Can a toilet promote virus transmission? From a fluid dynamics perspective. *Physics of Fluids*, *32*(6), Article 065107. <https://doi.org/10.1063/5.0013318>
- Liang, W., Liang, H., Ou, L., Chen, B., Chen, A., Li, C., ... He, J. (2020). Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, *180*(8), 1081-1089. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>
- Liu, M., Cheng, S. Z., Xu, K. W., Yang, Y., Zhu, Q. T., Zhang, H., ... Xiao, H. P. (2020). Use of personal protective equipment against coronavirus disease 2019 by healthcare professionals in Wuhan, China: Cross sectional study. *British Medical Journal*, *369*, m2195. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2195>
- Liu, T., Zhang, J., Yang, Y., Ma, H., Li, Z., Zhang, J., ... Yi, J. (2020). *The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
- Lockhart, S. M., & O'Rahilly, S. (en prensa). When two pandemics meet: Why is obesity associated with increased COVID-19 mortality? *Med*. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.005>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, *395*(10229)1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

- Mermel, L. A. (2020). Disposition of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) whose respiratory specimens remain positive for severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) by polymerase chain reaction assay (PCR). *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1-2. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.286>
- Misawa, T., Takahama, M., Kozaki, T., Lee, H., Zou, J., Saitoh, T., & Akira, S. (2013). Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nature Immunology*, 14(5), 454-460. <https://doi.org/10.1038/ni.2550>
- Mitjà, O., Corbacho-Monné, M., Ubals, M., Tebe, C., Peñafiel, J., Tobias, A., ... BCN PEP-CoV-2 Research Group. (2020). Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: A randomized-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1009. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>
- Monteleone, G., Sarzi-Puttini, P., & Ardizzone, S. (2020). Preventing COVID-19-induced pneumonia with anti-cytokine therapy. *Lancet Rheumatology*, 2(5), Article e255-e256. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30092-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30092-8)
- Munshi, L., Del Sorbo, L., Adhikari, N. K. J., Hodgson, C. L., Wunsch, H., Meade, M. O., ... Fan, E. (2017, October 25). Prone position for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(s4), s280-s288. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-343OT>
- Nuffield Department of Population Health (2020). Recovery Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. Recuperado de <https://www.recoverytrial.net/for-site-staff/randomisation>
- Organización Panamericana de la Salud. (2020). Advertencia: La ivermectina no debe ser usada para el tratamiento de COVID-19. Recuperado de https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/06/OPS_Declaracion_sobre_ivermectina_para_COVID-19.pdf
- Poterucha, T. J., Libby, P., & Goldhaber, S. Z. (2017). More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thrombosis and Haemostasis*, 117(3), 437-444. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0620>
- Rasmussen, S. A., Smulian, J. C., Lednicky, J. A., Wen, T. S., & Jamieson, D. J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: What obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(5), 415-426. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
- RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2020). Dexamethasone in Hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa2021436. Advance online publication. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- Ruano, J., Gómez-García, F., Pieper, D., & Puljak, L. (2020, April 28). What evidence-based medicine researchers can do to help clinicians fighting COVID-19? *Journal of Clinical Epidemiology*, 124, 183-185. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.04.015>
- Schoergenhofer, C., Jilma, B., Stimpfl, T., Karolyi, M., & Zoufaly, A. (2020). Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in patients hospitalized with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/m20-1550>
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., ... Huang, C. (2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, 5(7), 802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Sigel, K., Swartz, T., Golden, E., Paranjpe, I., Somani, S., Richter, F., ... Glicksberg, B. S. (2020). Covid-19 and people with HIV infection: Outcomes for hospitalized patients in New York City. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa880. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa880>
- Silva Santos, P., & Esquinas, A. M. (2016). The use of high-flow nasal oxygen in COPD patients. *International Journal of COPD*, 11(1), 2259-2260. <https://doi.org/10.2147/COPD.S117028>
- Somers, E. C., Eschenauer, G. A., Troost, J. P., Golob, J. L., Gandhi, T. N., Wang, L., ... Pogue, J. M.

- (2020). *Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20117358>
- Sommerstein, R., Kochen, M. M., Messerli, F. H., & Gräni, C. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Do angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers have a biphasic effect? *Journal of the American Heart Association*, 9(7), e016509 <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016509>
- Tang, W., Cao, Z., Han, M., Wang, Z., Chen, J., Sun, W., ... Xie, Q. (2020). Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 369, m1849. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
- Tavazzi, G., Pellegrini, C., Maurelli, M., Belliato, M., Sciutti, F., Bottazzi, A., ... Arbustini, E. (2020) Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*, 22(5), 911-915. doi: 10.1002/ejhf.1828
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., ... Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5), 1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Wang, L. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 50(4), 332-334. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ... Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30, 269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., ... Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu, C.-N., Xia, L.-Z., Li, K.-H., Ma, W.-H., Yu, D.-N., Qu, B., ... Cao, Y. (2020). High-flow nasal-oxygenation-assisted fiberoptic tracheal intubation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia: a prospective randomised controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, 125(1), Ae166-e168. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.02.020>
- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., ... Second, A. F. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(20), 10970-10975.
- Zhang, C., Wu, Z., Li, J.-W., Zhao, H., & Wang, G.-Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5), Article e105954. <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.105954>
- Zhang, J. J. Y., Lee, K. S., Ang, L. W., Leo, Y. S., & Young, B. E. (2020). Risk factors of severe disease and efficacy of treatment in patients infected with COVID-19: A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa576. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa576>
- Zhang, X., Georgy, A., & Rowell, L. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, following single-dose administration by subcutaneous and intravenous routes in healthy subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 51(6), 443-455. <https://doi.org/10.5414/CP201819>
- Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., ... Zhang, S. (2020). Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(17), Article e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)