

COVID-19, tratamiento en adultos

COVID-19, treatment in adults

Ximena Veloz Ochoa¹
 Ángel Santillán Haro²
 Amparo Belén Veloz Ochoa³

RESUMO

A finales de 2019, se reportaron casos de COVID-19, en la ciudad de Wuhan, China, un nuevo coronavirus, que se originó en animales como el murciélago, pangolín y el contacto humano con estos animales. La principal vía de transmisión entre seres humanos es la respiratoria, pero aún se estudian otros mecanismos. El SARS-CoV-2, es un betacoronavirus, cuyo genoma es ARN monocatenario, envuelto por proteínas M, E y S, esta última responsable de la unión a receptores de células humanas. Los tratamientos disponibles se basan en contrarrestar al virus (antivirales) y en potenciar los mecanismos de defensa del organismo (inmuno moduladores), así como bloquear los mecanismos de replicación viral en el huésped. La mayoría de estos tratamientos se encuentran en investigación y ninguno ha sido demostrado como efectivo y seguro. Se realiza un análisis de las opciones terapéuticas disponibles.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; tratamiento; antivirales.

ABSTRACT

In late 2019, reported cases of COVID-19, in Wuhan City, China, a new coronavirus, which originated in animals such as bat, pangolin, and human contact with these animals. The main route of transmission between humans is respiratory, but other mechanisms are still studied. SARS-CoV-2 is a betacoronavirus, whose genome is single-stranded RNA, wrapped in M, E and S proteins, the latter responsible for binding to human cell receptors. Available treatments based on counteracting the virus (antivirals) and enhancing the body's defense mechanisms (immunomodulators), as well as blocking viral replication mechanisms in the host. Most of these treatments are in research and none is effective and safe. We analyzed of the available therapeutic options.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; treatment; antiviral drugs.

¹MD, <https://orcid.org/0000-0002-6403-5910>, Hospital General Docente de Calderón, Quito-Ecuador.

²MPH, <https://orcid.org/0000-0003-1656-9798>, Hospital General Docente de Calderón, Quito-Ecuador.

Autor para correspondencia: Ángel Santillán Haro. absantil@yahoo.com.mx

³MD, <https://orcid.org/0000-0002-4622-5737>, MEDICENTER, Quito-Ecuador.

□ □ □ □ □

Como citar este artículo / How to cite this article

Ochoa XV, Haro AS, Ochoa ABV. COVID-19, tratamiento en adultos COVID-19, treatment in adults. InterAm J Med Health 2020;3:e202003038.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se reportaron los primeros casos de neumonía, asociada a un nuevo betacoronavirus, SARS-CoV-2, en Wuhan, capital de Hubei, China. A partir de entonces la rápida propagación del virus, con miles de casos en todo el mundo, obligó a las autoridades de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a que declararían pandemia global el 11 de marzo de 2020.

Desde el primer momento se generó la necesidad de investigación científica, para establecer el origen de esta pandemia, mecanismo de transmisión del virus y posibles tratamientos.

Ahora se conoce que el hospedero natural del SARS-CoV-2 es el murciélago, el hospedero intermedio el pangolín y que el contacto humano con secreciones respiratorias de estos animales infectados, dio inicio a la pandemia [1].

El genoma completo de SARS-CoV-2 de Wuhan, China fue presentado el 17 de enero de 2020 en el Centro Nacional de Biotecnología (NCBI). El genoma del SARS-CoV-2 es un ARN monocatenario de 29.903 pb [2].

Los coronavirus son virus ARN grandes, de simetría helicoidal, en la envoltura vírica se encuentran: proteína M de membrana, proteína E cuya función principal es el ensamblaje viral y la glicoproteína S en las espículas que le otorgan la forma de una corona, responsables de la unión a receptores y de la estimulación de anticuerpos neutralizantes [3].

La principal vía de transmisión entre humanos es la respiratoria, pero se han estudiado otras formas de contagio, como fecal-oral, contacto con secreciones conjuntivales e incluso transmisión vertical [1-4].

Hasta el momento no existe un tratamiento específico para el COVID-19, los tratamientos que se estudian, corresponden a fármacos que ya existen en el mercado. La evidencia de su uso proviene principalmente de series de casos de observación y el uso anecdótico basado en evidencia indirecta in vitro o extrapolada de brotes por otros coronavirus como el SARS-CoV-1 en 2002 y MERS-CoV en 2012 [1].

Las terapias basadas en virus incluyen: anticuerpos monoclonales y péptidos antivirales que se dirigen a la glicoproteína (S) de las espículas, inhibidores de enzimas virales, inhibidores de la síntesis viral de ácido nucleico e inhibidores de otras proteínas virales estructurales y accesorias. [5]

Las terapias basadas en el huésped incluyen agentes

que potencian la respuesta al interferón o afectan las vías de señalización del huésped involucradas en la replicación viral o los factores del huésped utilizados por los coronavirus para la replicación viral [5].

A continuación se describe la información más relevante sobre los tratamientos que se encuentran en estudio.

Tratamiento antiviral

Los enfoques antivirales bajo investigación activa incluyen agentes que bloquean el uso del receptor ACE2 por el SARS-CoV-2 para la entrada a la célula huésped, incluida la inhibición de la serina proteasa TMPRSS2 para bloquear el cebado de la proteína S71 [6].

Remdesivir

Es un pro-fármaco de un análogo de adenosina con una potente actividad contra las familias de virus de ARN a través de atacar la ARN polimerasa dependiente de ARN viral. A partir del 1 de mayo de 2020, la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA), emitió una autorización de uso de emergencia para remdesivir como tratamiento para pacientes hospitalizados gravemente enfermos con Covid-19. La autorización se basó principalmente en resultados no publicados del Ensayo de tratamiento adaptativo Covid-19, los datos provisionales demuestran un beneficio clínico: tiempo de recuperación 31% más rápido vs placebo; supervivencia, se sugirió un beneficio, pero no alcanzó significación estadística en el análisis intermedio, con una tasa de mortalidad del 8,0% vs 11.6% de placebo [6].

Una hoja informativa para profesionales de la salud sobre la autorización de uso de emergencia incluye lo siguiente:

- Dosis sugerida para pacientes que pesen ≥ 40 kg que requieran ventilación mecánica invasiva y / o ECMO: dosis de carga única de 200 mg IV durante 30-120 minutos el día 1; seguido de dosis de mantenimiento una vez al día de 100 mg IV durante 30 a 120 minutos en los días 2 a 10.
- Para pacientes que no requieren ventilación mecánica invasiva y / o ECMO, infusión completa a los 5 días. Si un paciente no demuestra mejoría clínica, el tratamiento puede extenderse hasta 5 días adicionales (hasta un total de 10 días).
- Determine la tasa de filtrado glomerular (TFGe) antes del tratamiento. Remdesivir no se recomienda en pacientes adultos y pediátricos (> 28 días de edad)

con TFGe inferior a 30 ml / min; monitorear TFGe.

- Controle diariamente las pruebas de función hepática y siga las indicaciones de la FDA para suspender si $ALT \geq 5$ veces el límite superior de lo normal [6-7].
- No se recomienda remdesivir para el tratamiento de COVID-19 leve o moderado fuera de un ensayo clínico [8].

Lopinavir-ritonavir

Un ensayo abierto para el tratamiento de 199 pacientes hospitalizados con Covid-19 grave no encontró ningún beneficio observado de lopinavir-ritonavir más allá de la atención estándar. La combinación tiene un posible potencial torsadogénico con prolongación de QTc. Tanto el Panel de Pautas de Tratamiento de NIH COVID-19, como la pauta de tratamiento clínico de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América no recomiendan el uso de lopinavir / ritonavir para el tratamiento de COVID-19, excepto en el contexto de un ensayo clínico [6,8-10].

En el ensayo de lopinavir-ritonavir publicado en China que inscribió a adultos hospitalizados con COVID-19 grave, la dosis de lopinavir-ritonavir utilizada fue de 400 mg / 100 mg dos veces al día [10-11].

Umifenovir

Este antiviral de amplio espectro no está disponible actualmente en los EE. UU., pero se está sometiendo a ensayos clínicos en Rusia y China [6].

Favipiravir

Favipiravir es un antiviral de amplio espectro con actividad in vitro contra coronavirus, actualmente en ensayos clínicos de Covid-19. Hay poca evidencia clínica hasta la fecha para guiar el uso potencial, y debido al potencial teratogénico está contraindicado en mujeres con embarazo conocido o sospechado [6-12].

El favipiravir solo está disponible como agente de investigación a través de ensayos clínicos y se está estudiando con una dosis de carga de 1800 mg BID el día 1, seguido de 1000 mg BID durante los próximos 13 días [10].

Dipiridamol

Se une a una proteasa SARS-CoV-2 y se ha demostrado que suprime la replicación viral in vitro. Un ensayo de prueba de concepto con 31 pacientes con COVID-19 encontró que la suplementación con dipiridamol se asoció

con mejores resultados clínicos en comparación con los pacientes de control [6].

Ivermectina

Este antiparasitario también tiene propiedades antivirales. In vitro, la ivermectina ha demostrado inhibición de la replicación del SARS-CoV-2 [6,13].

Terapia inmuno-moduladora

El uso de agentes inmunosupresores se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad grave con otros virus respiratorios, y la decisión de suspender la prednisona, los productos biológicos u otros medicamentos inmuno moduladores en el contexto de COVID-19 debe determinarse caso por caso [6].

Plasma convaleciente

Si bien los datos iniciales sugieren un posible beneficio del plasma convaleciente para acortar la eliminación del virus, reducir la gravedad de la enfermedad o acortar la duración de la enfermedad de Covid-19, los datos de ensayos clínicos aún son necesarios para determinar si el plasma convaleciente es seguro y efectivo como tratamiento para COVID-19 y si podría reducir la morbilidad o prevenir la muerte asociada con COVID-19. La directriz de tratamiento clínico de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América recomienda que se use suero convaleciente para pacientes hospitalizados con COVID-19 en el contexto de un ensayo clínico [9-10].

Debido a las limitaciones de la entrada en el ensayo clínico y el volumen de necesidad del paciente mientras se esperan los resultados del ensayo, la FDA está facilitando el acceso al plasma convaleciente para su uso en pacientes individuales con infecciones graves o inmediatas que amenazan la vida con COVID-19 [6,9,12-14].

Hidroxicloroquina / cloroquina

Se ha informado que tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina inhiben el SARS-CoV-2 in vitro, aunque la hidroxicloroquina parece tener una actividad antiviral más potente. En los Estados Unidos, la FDA emitió una autorización de uso de emergencia para permitir el uso de estos agentes en adolescentes o adultos hospitalizados por COVID-19 cuando la participación en ensayos clínicos no es factible, no se debe usar de forma rutinaria debido a la falta de beneficio claro de los datos limitados y el potencial de toxicidad [6,8,10,15].

En particular, estos agentes pueden prolongar el

intervalo QT y deben evitarse en pacientes con un intervalo QTc basal prolongado o en otros agentes que afecten la conducción cardíaca, y de lo contrario deben usarse con una estrecha monitorización [16].

Otros riesgos (retinopatía o cardiomiopatía) son principalmente por el uso a largo plazo y las dosis acumulativas más altas, pero deben tenerse en cuenta al decidir usar estos agentes [12].

La FDA de los EE. UU., ha declarado que se desconoce la dosis / duración óptimas para el sulfato de hidroxiquina en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. La dosis sugerida es de 800 mg por vía oral el día 1, luego de 400 mg por vía oral diariamente durante 4-7 días de tratamiento total, con una duración total basada en el estado clínico [11].

El Panel de Pautas de Tratamiento de COVID-19, NIH, recomienda no usar cloroquina en dosis altas (600 mg dos veces al día durante 10 días) para el tratamiento de COVID-19 [8].

Azitromicina e hidroxiquina: El uso de la combinación se ha descrito en estudios observacionales. Aunque un estudio sugirió que el uso de azitromicina en combinación con hidroxiquina se asoció con una resolución más rápida de detección de virus que la hidroxiquina sola, este resultado debe interpretarse con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra. Además, tanto la azitromicina como la hidroxiquina están asociadas con la prolongación de QTc, y el uso combinado puede potenciar este efecto adverso [6-12].

Inhibidores de la vía de IL-6

Los marcadores inflamatorios notablemente elevados (p. Ej., Dímero D, ferritina) y las citocinas pro inflamatorias elevadas (incluida la interleucina [IL] -6) están asociados con COVID-19 crítico y mortal, y el bloqueo de la vía inflamatoria podría prevenir la progresión de la enfermedad [17].

Tocilizumab

Es un inhibidor del receptor de IL-6 utilizado para enfermedades reumáticas y síndrome de liberación de citocinas y se está evaluando en ensayos aleatorios para el tratamiento de COVID-19. En análisis retrospectivos, no aleatorizados, tocilizumab se ha asociado con marcadores inflamatorios reducidos, mejoría radiológica y requisitos de soporte ventilatorio reducidos [12].

En un estudio retrospectivo y no controlado de 21 pacientes con COVID-19 grave, dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la terapia con tocilizumab, se resolvieron los niveles elevados de proteína C reactiva, los niveles de IL-6 y

otras citocinas pro inflamatorias disminuyeron, los niveles de saturación de oxígeno se estabilizaron o mejoraron y todos los pacientes posteriormente fueron dados de alta vivos.

Tocilizumab se encuentra ahora en ensayos clínicos de fase III. La guía de tratamiento clínico de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América recomienda que tocilizumab solo se use en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el contexto de un ensayo clínico [6,8,12,18].

La dosis recomendada por la FDA de tocilizumab para el síndrome de liberación de citocinas es:

- Personas con un peso igual o superior a 30 kg: una dosis intravenosa única de 8 mg / kg administrada durante 1 hora; la dosis no debe exceder los 800 mg.
- Personas que pesen menos de 30 kg: una dosis intravenosa única de 12 mg / kg administrada durante 1 hora; la dosis no debe exceder los 800 mg.

La dosis total no debe ser superior a 800 mg. Tocilizumab no debe administrarse más de dos veces. [15-18]

El sarilumab y el siltuximab

Son otros agentes que se dirigen a la vía de IL-6 y también se están evaluando en ensayos clínicos [10-12].

Interferón beta

El interés en el interferón beta para el SARS-CoV-2 fue estimulado por la evidencia que sugiere actividad in vitro contra el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y buenos resultados en un modelo animal de infección por MERS-CoV. Se necesitan más estudios para aclarar el papel del interferón beta en la terapia con COVID-19 y no se recomienda para uso rutinario, solo en ensayos clínicos, debido al potencial riesgo de sobreinfección bacteriana [10-12].

Vacunas

Hasta el momento se llevan a cabo múltiples ensayos clínicos con prototipos de vacunas para el COVID-19, algunos de ellos en Fase III, y ante la necesidad urgente de una cura para el SARS-CoV-2, se espera se pueda comprobar su seguridad y sea accesible para todo el mundo, en el menor tiempo posible [6].

Otros tratamientos a considerar

El manejo hospitalario de los pacientes con COVID-19, debe ser multidisciplinario y deben considerarse otros aspectos relacionados, tales como:

Nebulizaciones

La nebulización se considera un procedimiento generador de aerosol y puede contribuir a la transmisión de la enfermedad.

Los estudios de laboratorio en simuladores de pacientes humanos mostraron una mayor dispersión de partículas durante las nebulizaciones por chorro a 6 l / min de 0,45 a > 0,8 m al simular lesiones pulmonares normales o graves, respectivamente. En comparación, hubo una dispersión de 0.4m con una cánula nasal de 5L / min y 0.3m con una máscara de Venturi (40%). Sin embargo, un meta-análisis de los procedimientos de generación de aerosol no encontró al nebulizador como un factor de riesgo para la transmisión del SARS, a diferencia de los procedimientos como la intubación traqueal [19-20].

Se recomienda evitar los medicamentos nebulizados y si se debe utilizar un nebulizador, se deben tomar las precauciones adecuadas para el control de infecciones, como el uso de EPP (elementos de protección personal) [10].

Tratamiento empírico para la neumonía bacteriana

En pacientes con sospecha de neumonía por COVID-19, el inicio de antibioticoterapia debe basarse en la clínica y resultado de procalcitonina (PCT). En pacientes con neumonía confirmada por COVID-19, la infección bacteriana secundaria es poco común, incluso en pacientes críticos, y los niveles elevados de PCT no se asocian de manera confiable con infección bacteriana, especialmente en el contexto de disfunción renal concomitante.

La terapia antibiótica empírica generalmente debe ser interrumpido una vez que un paciente se confirma con COVID-19 positivo, pero puede estar indicado en pacientes con leucocitosis y / o inestabilidad hemodinámica [10,12,15].

Se debe considerar la reducción / discontinuación de los antibióticos según los datos clínicos y microbiológicos [10,12,15].

Corticoterapia

La OMS, CDC e IDSA (Infectious Diseases Society) recomiendan que los glucocorticoides sistémicos no se usen en pacientes con COVID-19, a menos que haya otras indicaciones (exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, shock séptico). Para aquellos sin enfermedad pulmonar preexistente, también debería evitarse los glucocorticoides inhalados [9].

Para los pacientes que han ingresado en el hospital con SDRA debido a COVID-19, el panel de directrices IDSA recomienda el uso de corticosteroides en el contexto de un ensayo clínico [9].

Los glucocorticoides se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con influenza y un aclaramiento viral tardío en pacientes con infección por coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV). Aunque se utilizaron ampliamente en el tratamiento del SARS, no hubo buenas pruebas de beneficio, y hubo pruebas persuasivas de daños adversos a corto y largo plazo [8,10,12,21].

Prevención y evaluación del tromboembolismo venoso

El dímero D elevado y la trombosis son parte del espectro de enfermedades agudas de COVID-19, con una presunta relación con estados inflamatorios y protrombóticos.

La mayoría de consensos, recomiendan la profilaxis farmacológica del tromboembolismo venoso, para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, según el estándar de atención para otros adultos hospitalizados.

La terapia anticoagulante o anti plaquetaria no debe usarse para prevenir la trombosis arterial fuera del estándar habitual de atención para pacientes sin COVID-19.

Para los pacientes hospitalizados con COVID-19, se debe evaluar la posibilidad de enfermedad tromboembólica en caso de deterioro rápido de la función pulmonar, cardíaca o neurológica, o de pérdida repentina y localizada de perfusión periférica.

Para los pacientes no hospitalizados con COVID-19, los anticoagulantes y la terapia anti plaquetaria no deben iniciarse para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) o la trombosis arterial a menos que haya otras indicaciones.

Los pacientes que reciben terapias anticoagulantes o anti plaquetarias para afecciones subyacentes deben continuar con estos medicamentos si reciben un diagnóstico de COVID-19.

Cada vez que se utiliza la terapia anticoagulante o anti plaquetaria, se deben considerar las posibles interacciones farmacológicas con otros fármacos concomitantes.

La heparina de bajo peso molecular o la heparina no fraccionada pueden preferirse en pacientes hospitalizados, en estado crítico debido a su vida media más corta, su capacidad para administrarse por vía intravenosa o subcutánea, y menos interacciones farmacológicas en comparación con los anticoagulantes orales.

Los pacientes ambulatorios que reciben warfarina que no pueden obtener una monitorización internacional de la razón normalizada durante el aislamiento pueden ser candidatos para la terapia anticoagulante oral directa. Los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, dispositivos de asistencia ventricular, fibrilación auricular valvular o síndrome

de anticuerpos anti fosfolípidos o pacientes en período de lactancia deben continuar el tratamiento con warfarina. [8,22-24].

DISCUSIÓN

A partir del reporte de los primeros casos en Wuhan, China en diciembre de 2019 hasta la declaratoria de pandemia global el 11 de marzo de 2020, los casos de COVID-19 se incrementaron de manera exponencial, colapsando la capacidad de los sistemas de salud a nivel mundial; la necesidad urgente de un tratamiento específico se hizo eco en todas partes.

Una de las medidas adoptadas fue el aislamiento social, basados en el mecanismo de transmisión del virus entre humanos, no obstante el tiempo transcurrido entre los primeros casos y el aislamiento fueron un factor importante para que este virus se propagará con tal rapidez.

Debido a que los primeros casos reportados y tratados fueron en China, la mayor parte de medicamentos que empezaron a ser estudiados, fueron aquellos empleados en este país. La evidencia para el uso de antivirales, inmuno moduladores, plasma convaleciente, proviene de casos de observación y el uso anecdótico basado en evidencia indirecta in vitro o extrapolada con los brotes de SARS-CoV-1 y MERS-CoV en los años 2002 y 2012 respectivamente.

Lamentablemente hasta la fecha, no se dispone de un tratamiento probado y efectivo contra el SARS-CoV-2. Se han publicado varias guías clínicas, que agrupan opiniones de expertos, como del National Institutes of Health (NIH), Infectious Diseases Society of America (IDSA), Brigham and Women's Hospital (BWH), Universidades de Michigan, Washington, directrices de la FDA, Hospital de Zhejiang, entre otras [6,11,13,15,25].

Ningún medicamento hasta el momento ha sido autorizado para su uso estandarizado en pacientes con COVID-19, algunos de estos fármacos ha recibido una licencia por la emergencia, tales como el remdesivir, ivermectina y plasma convaleciente, sin embargo su uso se recalca debe ser en pacientes críticos y en el contexto de un ensayo clínico [7,13-14].

En muchos países estas directrices han sido adaptadas a protocolos de tratamiento locales, sin llevar a cabo ensayos clínicos. Lo cual despertó una alerta en la comunidad médica, en particular con el uso de cloroquina e hidroxicloroquina, solas o asociadas con otros fármacos, que pueden tener como resultado, el incremento de la mortalidad.

Al respecto organizaciones de Cardiología se han

pronunciado en cuanto a la necesidad de establecer de manera individual, el riesgo-beneficio para el paciente y la obligatoriedad de una evaluación cardiológica completa previo al inicio del tratamiento [16].

Las interacciones son otro punto a considerar, la mayor parte de personas con COVID-19 presentan comorbilidades previas a su ingreso y el manejo intrahospitalario de estos pacientes resulta en polifarmacia, el médico debe estar en la capacidad de minimizar el riesgo de estas interacciones [26].

El mundo espera con ansias el desarrollo de una vacuna, que pueda ser de distribución masiva y que permita superar esta pandemia, algunos ensayos clínicos se encuentran en FASE III.

Hasta que se pueda encontrar el tratamiento para SARS-CoV-2, es necesario continuar con las medidas de protección personal y distanciamiento social.

CONCLUSIONES

- La detección temprana de un caso sospechoso y su aislamiento oportuno, evitan la propagación de virus.
- El tratamiento específico para el COVID-19, no existe, la mayoría de fármacos, están aprobados para su uso en ensayos clínicos, ya que su seguridad y eficacia no están comprobados.
- Las guías clínicas en la mayoría de países son adaptaciones y consensos de grupos médicos.
- El uso de protocolos estandarizados, con escasa evidencia científica de efectividad, pueden tener como resultado, el incremento de la mortalidad; por lo que el médico deberá considerar de acuerdo a cada caso, factores de riesgo, efectos secundarios, interacciones, riesgo-beneficio, costo-efectividad de los tratamientos y limitación de recursos.

REFERENCIAS

1. L. Wang, Y. Wang and D. Ye et al. "Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current." *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2019: Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300984?via%3Dihub>
2. Abdul Mannan Baig, Areeba Khaleeq, Usman Ali, and Hira Syeda. "Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue

Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms." *ACS Chem. Neurosci*, 2020:11, 995-998. Disponible: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acchemneuro.0c00122>

3. Maroto, María del Carmen, and Gonzalo Piédrola. "LOS CORONAVIRUS." *Anales RANM*, 2019: número 136 (03) · páginas 235 a 238. Disponible: https://analesranm.es/wp-content/uploads/2019/numero_136_03/pdfs/ar136-rev01.pdf

4. Saif, Linda J. "Animal coronavirus: lessons for SARS." In *Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak -- Workshop Summary*, by Board on Global Health Forum on Microbial Threats, 138-148. Washington, D.C.: THE NATIONAL ACADEMIES PRESS. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553895/>

5. Alimuddin Zumla, Jasper F. W. Chan, Esam I. Azhar, David S. C. Hui, Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options, *Nature Reviews*, 2016. Disponible: <https://www.nature.com/articles/nrd.2015.37>

6. ACP, COVID-19: An ACP Physician's Guide + Resources. *Transmission & Infection*. 03 30, 2020. Disponible: [https://assets.acponline.org/coronavirus/scormcontent/?_ga=2.40446250.900473625.1587600707-155226444.1587600707# /](https://assets.acponline.org/coronavirus/scormcontent/?_ga=2.40446250.900473625.1587600707-155226444.1587600707#/)

7. US, FDA. "Remdesivir letter of EUA." 2020. Disponible: <https://www.fda.gov/media/137564/download>(Accessed on May 01, 2020).

8. Panel, COVID-19 Treatment Guidelines. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines." National Institutes of Health, 2020: Disponible <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

9. Adarsh Bhimraj, Rebecca L. Morgan, Amy Hirsch Shumaker, Valery Lavergne, Lindsey Baden, Vincent Chi-Chung Cheng, et al. "Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19." 04 21, 2020. Disponible: <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>(accessed 05 20, 2020).

10. BWH, Brigham and Women's Hospital. "COVID-19 Clinical Guidelines." 05 12, 2020. Disponible: <https://covidprotocols.org/protocols/diagnostics/>

11. Washington, University of. COVID-19 Treatments. Lopinavir-Ritonavir. 2020. Disponible: <https://covid.idea.medicine.uw.edu/page/treatment/drugs/lopinavir-ritonavir/drug-summary> (accessed 05 23, 2020).

12. Arthur Y Kim, MD, FIDSA. "Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. UpToDate." 05 16, 2020. Disponible: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=sars-cov-2%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3923883497 (accessed 05 20, 2020).

13. Leon Calya, Julian D. Druce, Mike G. Catton, David A. Jansb, Kylie M. Wagstaff. "The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro." *Antiviral Research*, 2020: 178-104787. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129059/>

14. US, FDA. "Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma." 2020. Disponible: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>

15. Michigan, University of. INPATIENT GUIDANCE FOR TREATMENT OF COVID-19 IN ADULTS AND CHILDREN. 2020. Disponible: http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf(accessed 05 18, 2020).

16. Asensio E, Acunzo R, Uribe W, Saad E B, Sáenz L. "Recomendaciones para la medición del intervalo QT durante el uso de medicamentos para el tratamiento de infección COVID – 19." *Sociedad Latinoamericana del ritmo cardíaco*, 2020. Disponible: https://lahrs.org/wp_lahrs/wp-content/uploads/2020/03/VERSION-FINAL-PARA-PUBLICACION-30-Marzo-RECOMENDACIONES-PARA-LA-MEDICION-DEL-INTERVALO-QT-DURANTE-EL-USO-DE-MEDICAMENTOS-PARA-EL-TRATAMIENTO-DE-INFECION-POR-COVID.pdf

17. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. "COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression." *Lancet*, 2020: 395:1033. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>

18. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. "Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center

experience." *J Med Virol.*, 2020. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253759/>

19. Khai Tran, et al. "Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review." *PLOS One.*, 2020. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3338532/>

20. DSC Hui, et al. "Aerosol Dispersion During Various Respiratory Therapies: A Risk Assessment Model of Nosocomial Infection to Health Care Workers." *Revista médica de Hong Kong.*, 2020. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25224111/>
21. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. "Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury." *Lancet*, 2020: 395:473. Disponible: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30317-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30317-2/fulltext)

22. Han H, Yang L, Liu R, et al. "Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection." *Clin Chem Lab Med.*, 2020: Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172226/>

23. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. "High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study." *Intensive Care Med.*, 2020. Disponible: https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/04/863_author_proof.pdf

24. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. "Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy." *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (5):1094-1099, 2020. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/>

25. Primer Hospital Afiliado, Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang. "Manual de Prevención y Tratamiento de COVID-19." 2020: Disponible: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4899-1531-3_18

26. Liverpool Drug Interactions Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. 12 de marzo 2020. Disponible: https://liverpool-covid19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/landing_page/Covid_InteractionDetailsClass_Web_2020_Mar12.pdf