

COVID-19: Revisión de evidencia de una pandemia en evolución

COVID-19: Evidence review of an evolving pandemic

María Paz Acuña^{1,2}, José Miguel Arancibia^{3,4}

ABSTRACT

COVID-19 is a new disease, caused by a virus first identified just over 3 months ago, and therefore the evidence is developing and rapidly changing, with dizzying production of scientific literature every day. This review seeks to synthesize the information available to date about certain relevant aspects of the disease, understanding that everything written is subject to change as our knowledge of it advances.

RESUMEN

COVID-19 es una enfermedad nueva, causada por un virus identificado por primera vez hace poco más de 3 meses, y por ello la evidencia está en desarrollo y es rápidamente cambiante, con una producción vertiginosa de literatura científica cada día. Esta revisión busca sintetizar la información disponible a la fecha en torno a ciertos aspectos relevantes de la enfermedad, comprendiendo que todo lo escrito es susceptible de modificarse en la medida que avance nuestro conocimiento de ella.

Key words:

COVID-19
Pandemia

Palabras clave:

COVID-19
Pandemia

¹ Unidad de Infectología, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

² Unidad de Infectología, Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz de La Florida.

³ Unidad de Cuidados Intensivos/Programa de Control de Infecciones Asociadas a Atención de Salud, Hospital San Juan de Dios.

⁴ Profesor Adjunto Universidad de Chile, Medicina Interna Sede Occidente.

Fecha de recepción: 18 de abril de 2020

Fecha de aceptación: 28 de abril de 2020

ORCID

<https://orcid.org/0000-0012-128K>

Correspondencia:

María Paz Acuña

Email: paci.acuna@gmail.com

Origen y epidemiología

Los coronavirus son una familia diversa de virus, ampliamente distribuidos, que causan infecciones respiratorias e intestinales en animales y humanos. El espectro va desde virus poco patógenos que causan usualmente enfermedades leves como el resfrío común, hasta virus altamente patógenos que causan enfermedades respiratorias graves con potencial epidémico.

Se han registrado previamente dos epidemias por coronavirus de alta patogenicidad, del género betacoronavirus: SARS y MERS. SARS fue identificado en China en 2002 y causó una epidemia de más de 8.000 casos, con 774 fallecidos en 29 países, con una letalidad de 9,6%. La epidemia se contuvo en julio de 2003 y desde 2004 no ha habido nuevos casos de SARS. Un segundo betacoronavirus descubierto en Arabia Saudita en 2012, denominado MERS, causó una epidemia que aún no ha sido contenida. Desde 2012 a la fecha, se han registrado 2.494 casos de MERS en 27 países, con 858 muertes determinando una letalidad de 34,4%. Ambas son enfermedades zoonóticas. En el caso de SARS, el reservorio sería el murciélago y la transmisión a humanos habría ocurrido por contacto con un mamífero infectado, manteniéndose posteriormente por transmisión persona-persona. En el caso de MERS el reservorio son los dromedarios, que son una fuente importante de infección directa en humanos. La transmisión persona-persona es menos eficiente, requiere contacto estrecho y muchas veces ocurre en contexto de atención de salud[1],[2].

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, se registró un grupo de casos de neumonía de causa no precisada, en personas que compartían el antecedente epidemiológico de haber visitado un mercado de alimentos. El agente causal también es un betacoronavirus, identificado el 7 de enero de 2020, que se denominó SARS-CoV-2[3]. Análisis filogenéticos han mostrado que tiene similitud a coronavirus presentes en murciélagos y que al igual que SARS y MERS tendría un origen zoonótico y se habría transmitido probablemente por contacto y consumo de mamíferos salvajes (que serían hospederos intermediarios) en un mercado de Wuhan[4]. La enfermedad causada por este virus se denominó COVID-19.

Precozmente, se demostró la capacidad de transmisión persona a persona de SARS-CoV-2 y comenzó una rápida diseminación inicialmente en China, luego a nivel mundial, siendo finalmente declarada como pandemia por la OMS el día 11 de marzo. Desde entonces, ha existido un aumento exponencial de los casos que acumulan a la fecha casi 2 millones distri-

buidos en 213 países, con más de 130.000 fallecidos, desencadenando catástrofes sanitarias en muchos lugares del mundo[5].

El número reproductivo básico (R0) corresponde al número promedio de casos secundarios que ocurrirán a partir de un caso índice, en una población susceptible, y es un parámetro que entrega cierta información respecto a la velocidad con la que puede propagarse una enfermedad. Si bien el R0 de COVID-19 está en evolución aún, en estudios iniciales de dinámicas de transmisión en China el R0 calculado fue de 2,2 - 2,7. Recientemente, un estudio reevaluó las dinámicas estimando el R0 en 5,7 (95% IC, 3,8 - 8,9), sugiriendo un avance mucho más rápido del inicialmente calculado. En este estudio, el período de incubación estimado fue de 4,2 días, concordante con otros datos publicados[6].

Un grupo de personas, cada vez más relevante en la literatura, tiene un curso asintomático, y luego el espectro clínico es amplio. De acuerdo a una serie de más de 40.000 pacientes en China, 81% desarrolló enfermedad leve, 14% enfermedad severa y 5% enfermedad crítica. La letalidad fue de 2,3%, sin embargo, ciertos grupos etarios y comorbilidades concentraron la mortalidad. En el grupo de pacientes ≥ 80 años la mortalidad fue de 14,8% y entre 70-79 años 8%. Las comorbilidades de mayor mortalidad fueron enfermedades cardiovasculares (10,5%), diabetes (7,3%), patologías pulmonares crónicas (6,3%), HTA (6%) y cáncer (5,6%). En el grupo de pacientes que desarrolló enfermedad crítica la mortalidad fue de 49%[2]. Resultados similares se observaron en EE. UU. donde 31% de los casos confirmados, 45% de los hospitalizados y 80% de las muertes asociadas a COVID-19 ocurrieron en adultos ≥ 65 años, con un porcentaje especialmente alto en personas ≥ 85 años. Sólo 5% de los casos ocurrió en ≤ 19 años, y no se reportaron ingresos a UCI o muerte en este grupo[7].

La letalidad observada en la actualidad es de 6,2%, considerablemente mayor a la reportada inicialmente. Esto probablemente se debe a un subreporte a nivel mundial de los casos asintomáticos y leves. Además, probablemente el aumento refleje en parte la saturación de equipos de salud.

En Chile, se registró el primer caso el 3 de marzo de 2020 en un paciente retornado desde Singapur. Al 16 de abril acumulamos 8.807 casos, con 105 fallecidos. Un informe elaborado por académicos de la Escuela de la Salud Pública de la Universidad de Chile muestra que, a esta fecha, en Chile el R0 estimado es de 2,39 (IC 95%, 1,97 - 3,83). El 4,4% de los pacientes requiere UCI y la mortalidad es de 1,1% (Gentileza Dr. Mauricio Canals).

Transmisión

La transmisión de SARS-CoV-2 ocurre a través de dos mecanismos. Transmisión por "gotitas" que son aquellas gotas más grandes ($> 5 \mu\text{m}$) que se eliminan al toser, estornudar o hablar y que alcanzan distancias en general inferiores a 2 metros. Por otra parte, a través de contacto, es decir, partículas virales que quedan viables en las superficies y que llevamos a la mucosa oral, nasal u ocular a través de nuestras manos u objetos contaminados.

La viabilidad de las partículas virales es variable según el tipo de superficie y va desde algunas horas en aerosoles hasta días en ciertas superficies dependiendo del inóculo. Un estudio evaluó la estabilidad de SARS-CoV-2 y observó que se mantiene viable e infectante en aerosoles por al menos 3 horas, con una vida media de 1,1 horas. Respecto a las superficies SARS-CoV-2 fue más estable en plástico (vida media 6,8 horas) y acero inoxidable (vida media de 5,6 horas), permaneciendo viable por hasta 72 horas aunque con una caída importante del título. En cobre no se encontró virus viable después de 4 horas y en cartón después de 24 horas[8].

Dentro del ambiente hospitalario se ha observado amplia distribución del virus, concentrada especialmente en UCI. La tasa de positividad de PCR en el piso fue de 70% (incluso de lugares donde no hay atención de pacientes), en suelas de zapatos del personal de UCI (50%), y en objetos frecuentemente tocados como el "mouse" del computador (75%), basureros (60%), barandas de las camas (43%). Las muestras tomadas en el aire también tuvieron alta positividad, en especial aquellas tomadas cerca de los pacientes (44%). Al ser muestras de PCR no se puede determinar viabilidad y tampoco definir si lo detectado alcanza la dosis infectante, pero de todas formas es relevante[9].

La transmisión de SARS-CoV-2 a través de aerosoles se encuentra en estudio, sin embargo, la evidencia de los estudios mostrados previamente sugiere que es un mecanismo factible. El riesgo de transmisión por aerosoles no sería el mismo para todos los procedimientos. Una revisión sistemática incluyó a 10 estudios observacionales que evaluaron el riesgo de transmisión de SARS según el tipo de procedimiento. El procedimiento que se asoció más consistentemente a transmisión de SARS fue la intubación orotraqueal con un *Odds ratio* (OR) agrupado = 6,6 (IC 95%, 2,28 - 18,88). También se encontró asociación significativa con ventilación mecánica no invasiva con un OR agrupado = 3,1 (IC95%; 1,4 - 6,8). Además, estudios aislados identificaron como procedimientos de riesgo

la traqueostomía OR = 4,2 (IC 95%, 1,5 - 11,5) y la ventilación manual previa a la intubación OR = 2,8 (IC 95%, 1,3 - 6,4). Si bien la calidad de la evidencia fue muy baja, el aumento de riesgo de SARS en intubación orotraqueal fue consistente en 7 de los 8 estudios que evaluaron esta exposición[10].

Uno de los desafíos para el control de esta pandemia es la transmisión desde personas infectadas, pero asintomáticas. Un alto porcentaje de transmisión asintomática reduce la efectividad de las medidas que se toman en pacientes sintomáticos (como aislamiento, uso de mascarillas, etc.). Un estudio en Singapur evidenció alta probabilidad de transmisión asintomática que se había producido entre 1 y 3 días antes del inicio de los síntomas en el paciente fuente[11]. Si bien, inicialmente en China se estimó que el 12,6% de la transmisión ocurrió en el período presintomático[12], un estudio reciente reevaluó las dinámicas de transmisión en China observando que la transmisión comenzaba 2,3 días antes del inicio de síntomas con un *peak* a los 0,7 días antes, y estimó que la transmisión asintomática fue de 44%[13].

Otra inquietud surgió con la aparición de reportes de casos de personas que tuvieron COVID-19, cumplieron los criterios clínicos y radiológicos de recuperación, además de PCR negativa al alta, y días después volvieron a tener PCR positiva en mediciones repetidas, sin agravamiento clínico[14],[15]. La explicación no está clara, pero las causas podrían ser diversas. Podría existir excreción viral prolongada que no hayan sido detectadas por los estudios moleculares al momento del alta (falso negativo) o excreción viral intermitente, pero tampoco es descartable que pueda existir una re-infección. No se sabe aún si estas personas son infectantes, pero en una de las series, ningún miembro de la familia resultó contagiado[14].

Fisiopatología

Caracterización de los pacientes con COVID-19

En la Tabla 1 se resumen los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio más relevantes reportados en series clínicas publicadas[16]-[19].

Los distintos reportes son consistentes en la alta presencia de comorbilidad particularmente hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y enfermedades cardiovasculares. En todas las series la fiebre fue el síntoma más común, presente en al menos 90% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. El segundo síntoma en frecuencia fue la tos (60-80%). Ésta tuvo una duración de 19 días[12]-[23] y 45%

Tabla 1. Caracterización de los pacientes con COVID-19 en las series de casos más relevantes de la literatura

		Guan et al.[16] NEJM (N = 1.099)	Zhou et al.[17] Lancet (N = 191)	Wang et al.[18] JAMA (N = 138)	Wu et al.[19] JAMA (N = 201)
Caracterización de pacientes	Hombres (%)	58%	62%	54%	64%
	Mediana de edad (IQR)	47 (35 - 58)	56 (46 - 67)	56 (42 - 68)	51 (43 - 60)
	Presencia de comorbilidad	23,7%	48%	46,4%	33%
	Comorbilidades más frecuentes	HTA (15%) DM (7%) Cardiopatía coronaria (2,5%)	HTA (30%) DM (19%) Cardiopatía coronaria (8%) EPOC (3%)	HTA (31%) Enf. cardiovascular (15%), DM (10%) Cáncer (7%), ACV (5%), EPOC (3%) IRC (3%), DHC (3%), VIH (1,4%)	HTA (19%) DM (11%) Enf. cardiovascular (4%), DHC (4%), Enf. pulmonar crónica (3%)
Hallazgos clínicos	Fiebre	44% al diagnóstico 89% durante la enfermedad	94%	99%	94%
	Tos	68%	79%	59%	81%
	Fatiga	38%	23%	70%	32%
	Expectoración	34%	23%	27%	41%
	Disnea	19%	-	31%	40%
	Mialgias o artralgias	15%	15%	35%	-
	Odinofagia	14%	-	17%	-
	Cefalea	14%	-	7%	-
	Náuseas y vómitos	5%	4%	10%	-
	Diarrea	4%	5%	10%	-
	Linfopenia	83%	40%	-	64%
	Trombocitopenia	36%	7%	-	19%
	Leucopenia	34%	17%	-	-
	PCR elevada	61%	-	-	86%
Laboratorio	Dímero D elevado	46%	42%	-	23%
	LDH elevada	41%	67%	-	98%
	Ferritina elevada	-	80% > 300	-	79%
	Troponina elevada	-	17%	-	-
	Transaminasas elevadas	20%	31%	-	30%
	Procalcitonina	5,5%	9%	35,5%	-
	Alteraciones en TAC	86%	-	100%	100%
Radiología	Opacidades en vidrio esmerilado	56%	71%	-	-
	Infiltrados bilaterales	52%	75%	-	95%
	Condensación	-	59%	-	-

se mantuvo con tos al momento del alta[17]. Otros síntomas frecuentes fueron: fatiga, expectoración, disnea, mialgias y odinofagia. Síntomas gastrointestinales fueron infrecuentes, aunque uno de los estudios mostró que 10% de los pacientes comenzó con diarrea o náuseas 1-2 días antes de que comenzara la fiebre y disnea[18].

En marzo de 2020 se generó una alerta por anosmia/hiposmia y disgeusia como signo de COVID-19. Si bien las infecciones virales son una de las causas más frecuentes de anosmia, en COVID-19 se ha reportado en hasta dos tercios de los casos. En Corea del Sur 30% de los pacientes con PCR (+) y enfermedad leve, tuvieron anosmia como síntoma principal. Además, hay reportes crecientes de pacientes que tuvieron anosmia como único síntoma de COVID-19. Es importante mantener un alto índice de sospecha para diagnosticar a estos pacientes y tomar las precauciones de aislamiento necesarias al momento de su atención[20],[21].

De los hallazgos de laboratorio destacan la linfopenia, y elevación de PCR, ferritina, LDH y dímero D en una alta proporción de los pacientes. Procalcitonina se elevó en un porcentaje menor de los pacientes. También es consistente en todas las series que en enfermedad severa se observaron alteraciones de laboratorio más significativas.

La gran mayoría de los pacientes mostró alteraciones radiológicas, siendo lo más frecuente opacidades en vidrio esmerilado e infiltrados bilaterales.

Complicaciones y factores pronósticos

En la Tabla 2 se resumen los *outcomes* clínicos reportados en series clínicas publicadas, todas de pacientes en China[16]-[19].

La frecuencia de complicaciones y mortalidad fue variable en las distintas series, probablemente determinado por los criterios de inclusión. Destaca en su mayoría una alta frecuencia de SDRA e ingreso a UCI durante hospitalización. La media de días de hospitalización fue estable entre 10-12 días.

En todos los estudios se identificó como factor de mal pronóstico para desarrollo de SDRA y/o muerte, la edad y la presencia de comorbilidades.

En el estudio de Zhou et al., en análisis multivariado, los factores asociados significativamente a más probabilidad de muerte fueron edad, SOFA y dímero D al ingreso. Además, se observó que pacientes que no sobrevivieron tuvieron niveles de dímero D, IL-6, troponina, ferritina, LDH significativamente más elevados durante el curso de la enfermedad y aumenta-

ban en la medida en que ocurría el deterioro clínico. En aquellos que no sobrevivieron se mantuvo linfopenia hasta la muerte. También midieron positividad de PCR que tuvo una mediana de 20 días (IQR: 16-23 días, mín: 8, máx: 37), pero en los que fallecieron estuvo positiva hasta el final[17]. En estudio de Wu et al., análisis bivariado identificó como factores de riesgo de SDRA y de muerte la edad, neutrofilia, coagulopatía y elevación de dímero D.[19].

La mortalidad se concentró como era esperable en pacientes más graves. En una serie la mortalidad en pacientes que desarrollaron SDRA fue de 52,4%[19]. Y otra mostró que en aquellos que requirieron ventilación mecánica la mortalidad fue 97%[17].

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la técnica de rRT-PCR (reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa, en tiempo real) en muestras respiratorias. La muestra se obtiene a través de hisopado nasofaríngeo, idealmente acompañado de una muestra de hisopado orofaríngeo. Muestras de esputo y de lavado bronquioalveolar también tienen buen rendimiento[22]. Un estudio monitorizó carga viral de 18 pacientes en distintas etapas de la enfermedad, la carga viral fue más alta en la nariz que en la faringe. Las cargas virales más altas se registraron precozmente luego del inicio de los síntomas siguiendo un patrón similar al de influenza y distinto al de SARS que en general tenía su *peak* cercano al día 10. La carga viral de paciente asintomático fue igual a la de sintomáticos apoyando transmisión asintomática[23].

Pendiente terminar según tiempo rendimiento de PCR, anticuerpos y dinámicas virales.

Riesgos para el personal de salud y aspectos relevantes del uso de elementos de protección personal

Durante las epidemias previas por coronavirus, trabajadores de salud tuvieron altas tasas de infección. El 18,6% de los casos de MERS y 21% de los casos de SARS ocurrieron en personal de salud[1]. En una serie de más de 40.000 pacientes con COVID-19 en China 3,8% de los casos fueron en trabajadores de la salud, 15% de ellos desarrolló enfermedad severa y crítica y hubo 5 fallecidos[2]. Reporte en EE. UU. identificó 9.282 casos (19%) como trabajadores de salud, de los cuales 55% sólo reportaba contactos durante la atención de salud. Alrededor de 10% requirió hos-

Tabla 2. Outcomes clínicos reportados en series de casos

		Guan et al.[16] NEJM (N = 1.099)	Zhou et al.[17] Lancet (N = 191)	Wang et al.[18] JAMA (N = 138)	Wu et al.[19] JAMA (N = 201)
Complicaciones	Enfermedad severa	15,7%	63%	-	-
	SDRA	3%	31%	20%	42%
	Ingreso a UCI	5%	26%	26%	26%
	Necesidad de VMI	6%	16,8%	-	3%
	Injuria miocárdica/ falla cardiaca	-	23%	7%	-
	<i>Shock</i>	1%	20%	9%	-
	Coagulopatía	0,1%	19%	-	-
	IRAg	0,5%	15%	4%	-
Mortalidad	Mortalidad	1,4%	total: 28,3%* VMI: 97% ECMO: 100%	4%	22%
Duración hospitalización	Media días de hospitalización	12 (10 - 14)	11 (7 - 14)	10	13 (10 - 16)
	Días a la disnea	-	7 (4 - 9)	5	-
Días transcurridos desde el inicio de síntomas a la aparición de complicaciones	Días a la hospitalización	-	11 (8 - 14)	7	-
	Días al SDRA	-	12 (8 - 15)	8	2 (1 - 4)
	Días al ingreso UCI	-	12 (8 - 15)	10 (6 - 12)	-
	Días a la ventilación	-	14,5 (12 - 19)	-	-
	Días a la muerte	-	28,5 (15 - 22)	-	-
	Días al alta	-	22 (18 - 25)	-	-

* Probablemente sobreestimada porque incluyeron sólo a pacientes que tuvieron outcome final (alta o muerte), y excluyeron a todos los aún hospitalizados que eran una proporción importante.

pitalización y 2-5% requirió UCI. Hubo 27 fallecidos, concentrados en ≥ 65 años[24]. Es por esto que el uso adecuado de elementos de protección personal (EPP) es fundamental. Por otra parte, en escenario de pandemia, el desabastecimiento de EPP es una realidad, por lo que además debemos utilizarlos de manera racional.

El uso de EPP debe estar guiado por el mecanismo de transmisión de la infección. En este caso, el mecanismo de transmisión es por gotitas y contacto, por lo que se requiere utilizar guantes, delantal de manga larga, protección ocular y mascarilla quirúrgica (Figura 1).

El uso de mascarilla N95 o similar, debe reservarse para procedimientos que generan aerosoles, conside-

rando, además, que son un bien escaso y de alto costo.

El desabastecimiento de EPP ha llevado a organizaciones internacionales a evaluar estrategias para aumentar la vida útil de las EPP.

Tanto la OMS como el CDC avalan el uso extendido de mascarillas. Si bien los EPP son de un solo uso, se acepta el uso extendido que consiste en utilizar en forma continua la mascarilla N95 cubierta por un escudo facial en varios pacientes con el mismo diagnóstico sin retirarla, por un máximo de 4 horas de acuerdo a OMS y de 8 horas de acuerdo a CDC.

La reutilización, es decir, utilizar la mascarilla, retirarla después de ver al paciente y guardarla para un siguiente uso, es una estrategia que inicialmente no estaba recomendada considerando que la mascarilla

se puede contaminar y transmitirse luego el virus por contacto a la persona. Sin embargo, recientemente CDC entregó recomendaciones para reutilización de mascarillas N95 o similares, proponiendo la estrategia de que cada persona cuente con 5 mascarillas, una para cada día, y al terminar de usarla ésta quede guardada en una bolsa de papel, para repetir su uso en 5 días más. Si no hay disponibilidad de 5 mascarillas por persona, se puede utilizar la descontaminación, comprendiendo que puede afectar el ajuste, la eficiencia de filtración y respirabilidad de la mascarilla. Potenciales métodos de descontaminación son radiación UV, vapor de peróxido de hidrógeno (VPH) y calor húmedo, que han mostrado resultados prometedores. Investigación en el VPH ha mostrado mínimo efecto en reducción de filtración y ajuste, con alta eficacia bactericida. UV es prometedor, estudios no han mostrado reducir ajuste ni filtración, pero la eficacia bactericida depende de la dosis y probablemente no mata todas las partículas virales de las distintas capas de la mascarilla. El uso de autoclave, calor seco, alcohol, microondas, agua y jabón o cloro, causaron disminución significativa de la filtración[25].

Otro tema extremadamente relevante tiene que ver con conductas del personal de salud que inciden en la transmisión. Todos los trabajadores de salud deben utilizar una ropa exclusivamente de trabajo, que debe usarse sólo durante la jornada laboral, excluyendo los trayectos. Por otra parte, se deben respetar las medidas de aislamiento social en todo momento, incluyendo convivencia con compañeros de trabajo. Un reporte español que incluyó al 30,6% (2.085) de trabajadores de un hospital que fueron testeados para COVID-19 mostró que 38% resultaron positivos, representando al 11,6% del total del hospital. Destaca que no hubo diferencias entre los que trabajan en áreas de alto riesgo en contacto directo con pacientes con COVID-19 y aquellos de otras áreas incluyendo administrativos y laboratorios. Esto es consistente con otros reportes en que probablemente dentro del hospital se repiten dinámicas de transmisión similar a la comunitaria y parte de la transmisión se deba a no respetar medidas de distanciamiento social durante el trabajo u horarios de descanso[26].

Respecto al uso de EPP en la población general, específicamente de mascarillas, la información es escasa, pero estudios han mostrado que el uso universal de mascarillas quirúrgicas podrían tener un efecto beneficioso en disminuir la transmisión. Lamentablemente, no disponemos de suficiente *stock* para abastecer a la población general, teniendo incluso grandes problemas para garantizar EPP al personal de salud.

Es por esto que CDC y OMS recientemente recomendaron que la población no utilice mascarillas de uso clínico, sino que mascarillas de tela de elaboración propia[27].

El uso de mascarillas de tela es discutible. Un estudio mostró que la efectividad de la tela es considerablemente menor a la de una mascarilla quirúrgica, sin embargo, podrían disminuir parcialmente transmisión[28]. Se debe considerar que el uso inadecuado de mascarilla aumenta el riesgo de contaminación y que, además, al no tener la misma efectividad de filtración deben mantenerse de todas maneras las medidas de distanciamiento social. Por ahora está recomendado por organismos internacionales y puede ayudar a cuidar el *stock* de EPP de uso demostrado para las instituciones de salud.

Respecto al uso de mascarillas de tela en personal de salud, un ECR mostró que podrían asociarse incluso a mayor riesgo de infección respiratorias por lo que debemos ser cautelosos[29]. Muchas instituciones están creando sus mascarillas con papel médico de polipropileno de 3 capas que, si bien no está dentro de los lineamientos oficial, son una estrategia para hacer frente a las necesidades.

Tratamientos

Los tratamientos para COVID-19 son un tema de rápida evolución y en el cual esperamos nueva información en las próximas semanas de estudios en curso y que podrían cambiar la certeza de la evidencia. La evidencia disponible al momento de escribir este artículo:

1. **Antimaláricos:** cloroquina/hidroxicloroquina (CQ/HCQ) son fármacos que han sido extensamente utilizados en tratamiento de malaria y por su efecto inmunomodulador también en enfermedades del tejido conectivo. CQ/HCQ tienen actividad *in vitro* contra un gran número de infecciones virales, incluyendo SARS-CoV-2[30],[31]. A pesar de la actividad *in vitro*, durante años se ha intentado probar efectividad clínica en infecciones virales agudas, lamentablemente sin éxito a la fecha. Incluso, cloroquina tuvo un efecto paradójico en el caso de Chikungunya con aumento de las complicaciones crónicas probablemente atribuible a un retraso de la respuesta inmune[32]. La evidencia clínica en SARS-CoV-2 es escasa. Un estudio realizado en Francia que causó gran impacto mediático, mostró reducción de la excreción viral al 6º día de tratamiento, sin embargo, el número de pacientes es pequeño, no tiene grupo comparador y tiene muchas limitaciones metodológicas que no per-

miten sacar conclusiones[33]. Un ensayo clínico randomizado (ECR) de 30 pacientes en China comparó HCQ contra tratamiento estándar observando excelente pronóstico y clearance viral en ambos grupos, sin diferencias atribuibles al medicamento[34]. Otros dos ECR realizados en China, que compararon HCQ contra tratamiento estándar y que se encuentran aún etapa de revisión tuvieron resultados diferentes. El primero en 62 pacientes mostró acortamiento de los síntomas y mejoría radiológica, estadísticamente significativo para HCQ[35]. El último ECR abierto de 150 pacientes no mostró diferencias en negativización de PCR ni alivio sintomático a los 28 días. En el subgrupo de pacientes que no recibió otro antiviral, HCQ se asoció a alivio sintomático[36]. Todos los estudios han sido realizados en pacientes con enfermedad leve, con pocos pacientes e importantes imitaciones metodológicas.

Si bien su bajo costo y amplia disponibilidad lo posicionaron como una buena alternativa terapéutica, cada vez hay más dudas de su efectividad y de su perfil de seguridad, especialmente prolongación del intervalo QT[37], lo que podría ser más acentuado al combinarlo con azitromicina. Existen más de 25 ECR de CQ/HCQ registrados en curso. Y al día de hoy no estaría recomendado.

2. Lopinavir/ritonavir: antiretroviral que combina dos inhibidores de proteasa, ampliamente utilizado en el tratamiento de VIH. Su posible utilidad en COVID-19 surge de la extrapolación de resultados de un estudio realizado durante el brote SARS (2002) que mostró efectividad *in vitro* y reducción del outcome compuesto mortalidad y SDRA en el grupo que recibió tratamiento (N = 41)[38]. Un estudio randomizado controlado abierto de 200 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado, que recibieron lopinavir/ritonavir *versus* cuidado estándar, no mostró diferencias significativas en outcomes de mejoría clínica, negativización de PCR, ni mortalidad. Sin embargo, en el artículo sugieren posible beneficio en aquellos pacientes tratados precozmente y estudiar potencial impacto en un subgrupo grave de pacientes[39]. Otro ECR aún no publicado en 84 pacientes (35 recibieron lopinavir) tampoco mostró diferencias en mejoría clínica, radiológica ni negativización de PCR[40]. Se encuentran en curso nuevos ECR.

3. Tocilizumab: datos no publicados de un estudio observacional de China en 21 enfermos críticos mostraron que la administración de tocilizumab se asociaría a una rápida respuesta clínica en la mayoría de los pacientes en un plazo de 1-5 días y a sobrevida

del 100%, sin embargo, falta evidencia robusta que respalde su uso[41].

4. Corticoides: A considerar al momento de usar corticoides u otros inmunosupresores:

- Se deben utilizar como estrategia frente a un síndrome de activación macrofágica similar, en período de replicación viral baja o nula, es decir, pasados más de 7 días desde inicio de síntomas o si se dispone de técnicas de medición de carga viral.
- Se debe descartar razonablemente sobreinfección bacteriana o fúngica previo a su uso.
- Considerar la posible reactivación de hepatitis B (serología) o TBC (baciloscopia/IGRAs).

A la fecha no existen estudios que hayan examinado específicamente el rol de los corticoides en el tratamiento del COVID-19, sin embargo, se han usado frecuentemente en casos severos. En el estudio de cohorte no controlado más grande hasta la fecha de 1.099 pacientes con COVID-19, un total de 19% fueron tratados con corticoides. Cuando se analizaron los casos graves, casi la mitad de todos los pacientes los recibieron[16]. Sin embargo, de acuerdo con las directrices actuales de la OMS e IDSA, los corticoides no se recomiendan en situaciones que no incluyan los ensayos clínicos y existe preocupación porque su uso se asoció a peores resultados en neumonía por influenza[42]. Una revisión sistemática de varios estudios observacionales de SARS[43] no arrojó ningún beneficio, pero sí varios efectos secundarios (necrosis avascular, psicosis, diabetes). Es por esto que el uso de corticoides en el tratamiento del COVID-19 sigue siendo muy controvertido[44],[45]. En un estudio retrospectivo de 401 pacientes con SARS, se halló que las dosis bajas reducen la mortalidad y pueden acortar la duración de la estancia en el hospital de pacientes críticos, sin causar infección secundaria u otras complicaciones[46]. En otro estudio retrospectivo con un total de 201 pacientes con COVID-19, la metilprednisolona redujo la mortalidad en pacientes con SDRA, pero en este trabajo no se señala dosis, ni duración de síntomas antes de inicio de terapia[19]. Por otro lado, existe una fuerte evidencia de que uso de corticoides puede retrasar la eliminación viral[47], lo que también se ha observado con el SARS[43]. En una declaración de consenso de la Sociedad Torácica China el 8 de febrero, los corticoides solo deben usarse con precaución, después de una cuidadosa consideración, a dosis bajas ($\leq 0,5-1$ mg/kg de metilprednisolona o equivalente por día) y, también, en el período más corto posible (≤ 7 días)[8]. En tanto la recomendación de la IDSA es, hasta la fecha, que no hay un beneficio

claro y sí un daño potencial asociado al uso de corticosteroides. Se necesitan ECR cuidadosamente diseñados y datos prospectivos para determinar la dosis, la vía de administración, el momento y la duración de dicho tratamiento en la prevención del deterioro clínico y para comprender mejor los posibles daños asociados a su uso. Si una persona está recibiendo corticoides (inhalaado o sistémico) por otra indicación el tratamiento debe continuar[42].

5. Remdesivir: antiviral análogo nucleosídico, por ahora sólo de uso experimental, no aprobado. Con actividad *in vitro* conocida para SARS y MERS. Estudio *in-vitro* también mostró actividad contra SARS-CoV-2[30]. Recientemente se publicó una serie de 61 casos de uso compasivo de remdesivir pero sin grupo comparador. En un plazo de 18 días, 68% mostró mejoría ventilatoria, 57% de los pacientes intubados se extubaron y 47% fue dado de alta. Mortalidad de 13%. Lamentablemente, sin grupo comparador por lo que no permite sacar conclusiones de su efectividad[48]. Se encuentran en curso ECR.

6. Plasma convaleciente: estudios previos en otras infecciones virales sugerían efectividad del uso de plasma convaleciente. El uso en COVID-19 por ahora es anecdótico con sólo 2 series de casos publicadas, con un total de 15 pacientes. La primera serie con 10 pacientes con enfermedad severa, pero gravedad variable (sólo algunos con soporte ventilatorio), mostró buenos resultados con mejoría clínica, radiológica, de parámetros inflamatorios y caída de carga viral[49]. Otra serie de 5 pacientes críticos, conectados a VMI o ECMO, mostró que en un plazo de 12 días todos los pacientes negativizaron PCR, asociado a mejoría clínica e imagenológica. Cuatro pacientes dejaron de requerir soporte ventilatorio en los primeros 9 días y fueron dados de alta durante el seguimiento[50]. En ambas series fue una terapia bien tolerada, sin efectos adversos relevantes. Si bien son resultados alentado-

res, faltan estudios controlados para definir su potencial efecto terapéutico. Por ahora solo se usa como terapia de rescate.

7. Anticoagulación: pacientes con COVID-19 frecuentemente se encuentran en un estado de hipercoagulabilidad y se ha observado mayor riesgo de trombosis y CID, asociado a mayor mortalidad. Es por esto que se ha sugerido un rol de anticoagulación en el tratamiento de pacientes que tengan elevación importante de dímero D (4-6 veces sobre el valor normal), sin contraindicación de uso, y en etapas precoces de la enfermedad[51]. Un análisis retrospectivo de 449 casos de COVID-19 severo en China evaluó mortalidad a 28 días en pacientes que recibieron heparina (N = 99) *versus* aquellos que no recibieron. No se encontraron diferencias entre ambos grupos, pero en análisis de subgrupo mostró reducción de mortalidad en el grupo con dímero D > 6 veces el valor normal y alto score de coagulopatía inducido por sepsis (≥ 4) [52]. Faltan estudios dirigidos a los subgrupos de población que podría beneficiarse de anticoagulación, por ahora sólo en pacientes seleccionados.

Otras intervenciones y terapias con actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2 están en fase de investigación clínica, sin resultados relevantes aún como arbidol, ivermectina, inmunoglobulinas, interferón, plasmaféresis, entre otros.

En resumen, no hay evidencia robusta que apoye la utilización de estos medicamentos en COVID-19. Las guías internacionales han recomendado el uso cauteloso de tratamientos farmacológicos, limitándolo al contexto de ensayos clínicos[42]. En la realidad de nuestro país esto no es posible y los equipos de salud han creado protocolos locales en base a la escasa evidencia disponible. Con el fin de promover un uso racional de los fármacos se elaboró un protocolo conjunto de las Sociedades Chilenas de Infectología, Medicina Intensiva y Enfermedades Respiratorias[53].

Referencias

1. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol*. 2020 Feb; 1-10. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa033> PMID:32086938
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA. American Medical Association (AMA)*; 2020 Apr 7;323(13):1239. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J*

- Med. 2020 Feb;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa2001017> PMID:31978945
4. Zhang L, Shen F, Chen F, Lin Z. Origin and Evolution of the 2019 Novel Coronavirus. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press (OUP); 2020 Feb 3; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa112>.
 5. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 87. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200416-sitrep-87-covid-19.pdf?sfvrsn=9523115a_2
 6. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis J* [Internet]. 2020;26(7). Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0282_article
 7. Report MW; CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar;69(12):343-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2> PMID:32214079
 8. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 Apr 16;382(16):1564-7. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc2004973>
 9. Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2020 Jul;26(7):1583-91. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2607.200885>
 10. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035797> PMID:22563403
 11. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr;69(14):411-5. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e1> PMID:32271722
 12. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases. *Emerging Infectious Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2020 Jun;26(6):1341-3. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200357>
 13. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*. Springer Science and Business Media LLC; 2020 Apr 15;26(5):672-5. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
 14. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020 Feb;323(15):12-3. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783> PMID:32105304
 15. Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2020 Apr 8 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398> PMID:32266381
 16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382(18):1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa2002032> PMID:32109013
 17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) PMID:32171076
 18. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar;180(7):1-10. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> PMID:32167524
 20. Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. *Ent Uk*; 2020. pp. 19-20.
 21. Keyhan SO, Fallahi HR, Cheshmi B. Dysosmia and dysgeusia due to the 2019 Novel Coronavirus; a hypothesis that needs further investigation. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2020 Mar;42(1):9. <https://doi.org/10.1186/s40902-020-00254-7> PMID:32289035
 22. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R,

- Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. American Medical Association (AMA); 2020 Mar 11. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
23. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar;382(12):1177-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737> PMID:32074444
 24. Report MW. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 -. 2020;69(Table 1):2-6.
 25. COVID-19 Decontamination and Reuse of Filtering Facepiece Respirators | CDC <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-strategy/decontamination-reuse-respirators.html>
 26. Folgueira MD, Muñoz-Ruiperez C, Alonso-López MA, Delgado R. SARS-CoV-2 infection in Health Care Workers in a large public hospital in Madrid, Spain, during March 2020. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.04.07.20055723. <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/11/2020.04.07.20055723>.
 27. Recommendation Regarding the Use of Cloth Face Coverings | CDC <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover.html>
 28. Davies A, Thompson KA, Giri K, Kafatos G, Walker J, Bennett A. Testing the efficacy of homemade masks: would they protect in an influenza pandemic? *Disaster Med Public Health Prep*. 2013 Aug;7(4):413-8. <https://doi.org/10.1017/dmp.2013.43> PMID:24229526
 29. MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, Hien NT, Nga PT, Chughtai AA, et al. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. *BMJ Open*. 2015 Apr;5(4):e006577. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006577> PMID:25903751
 30. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0> PMID:32020029
 31. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press (OUP); 2020 Mar 9; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
 32. Guastalegname M, Vallone A. Could Chloroquine /Hydroxychloroquine Be Harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment? *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press (OUP); 2020 Mar 24; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa321>
 33. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier BV; 2020 Mar;105949. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
 34. Chen Jun Liu Li. Liu Ping, Xu Qingnian, Xia Lu, Ling Yun, Huang Dan, Song Shuli, Zhang Dandan, Qian Zhiping, Li Tao, Shen Yinzong, Lu Hongzhou Liud. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) [Internet]. Vol. 49, *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*. p. 0. <http://www.zjujournals.com/med>
 35. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020;7:2020.03.22.20040758. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
 36. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020 Jan 1;2020.04.10.20060558. <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/14/2020.04.10.20060558>.
 37. Borba MGS, Val F de A, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *Cold Spring Harbor Laboratory*; 2020 Apr 11 <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>
 38. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al.; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):252-6. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658> PMID:14985565
 39. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May;382(19):1787-99.

- <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282> PMID:32187464
40. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *Cold Spring Harbor Laboratory*; 2020 Mar 23 <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>
 41. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *chinaXiv*. 2020;1-12. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
 42. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
 43. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006 Sep;3(9):e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343> PMID:16968120
 44. Russell B, Moss C, Rigg A, Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? [Internet]. *Ecancermedicalscience*. 2020 Mar;14:1023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256706> <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1023> PMID:32256706
 45. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020 Feb;395(10225):683-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5) PMID:32122468
 46. Chen RC, Tang XP, Tan SY, Liang BL, Wan ZY, Fang JQ, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience [Internet]. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1441-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16778260> <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441> PMID:16778260
 47. Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 9000; Publish Ahead of Print. https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/9000/Persistence_and_clearance_of_viral_RNA_in_2019.99362.aspx
 48. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Díaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 [Internet]. *N Engl J Med*. 2020 Jun;382(24):2327-36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/32275812> <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016> PMID:32275812
 49. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. 2020;1-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>.
 50. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020 Mar;323(29):1-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783> PMID:32219428
 51. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):727-32. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199> PMID:32196410
 52. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Wiley; 2020 Apr 27;18(5):1094-9. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>
 53. Infectología SC De, Intensiva M, Rosales QFR, González QFC, Arancibia JM, Pavez DD, et al. Recomendaciones terapia adultos COVID-19. 2.