

Covid 19 evidencia

Actualización a julio de 2020

Diego Herrera[1], David Gaus [2]

1. Saludes, Ecuador
2. Andean Health and Development

Doi: <https://doi.org/10.23936/pfr.v5i2.159>

PRÁCTICA FAMILIAR RURAL | Vol.5 | No.2 | Julio 2020 | Recibido: 25/06/2020 | Aprobado:27/07/2020

Cómo citar este artículo

Herrera, D., Gaus, D. Covid 19 evidencia. *Práctica Familiar Rural*. 2020 julio; 5(2).

Compartir en:



Resumen

Ante la gran expectativa mundial por la nueva epidemia de coronavirus, la revista *Práctica Familiar Rural* pone a disposición de estudiantes y profesionales de la salud, y de la sociedad en general, una lectura crítica de la evidencia actualizada sobre la nueva epidemia.

Palabras clave: covid 19, coronavirus, pandemia.

Covid 19 evidence

Abstract

Given the great worldwide expectation for the new coronavirus epidemic, the magazine *Rural Family Practice* makes available to students and health professionals, and society in general, a critical reading of the updated evidence on the new epidemic.

Keywords: covid 19, coronavirus, pandemic.

INTRODUCCIÓN

Esta guía es para médicos clínicos que buscan un respaldo con evidencia científica para el manejo de pacientes con infección por COVID-19. Nuestro afán es poner en sus manos un resumen contextualizado de la evidencia más actualizada.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad por coronavirus es una infección del tracto respiratorio provocada por una variante del betacoronavirus (1). Estas especies de Coronavirus pueden provocar un síndrome respiratorio agudo (2), (3). Se cree que se originó como un virus zoonótico que mutó y sigue mutando como patógeno humano.

La gravedad de la enfermedad varía de asintomática o leve a severa. Una proporción baja de pacientes con infección desarrollan un cuadro clínico grave (4). La tasa de mortalidad entre los casos diagnosticados (tasa de letalidad) es generalmente del 2% al 3%, pero varía según el país. La tasa de mortalidad global real es incierta, ya que se desconoce el número total de casos; por falta de pruebas no se pueden incluir las personas asintomáticas, las no diagnosticadas con enfermedad leve y los fallecidos sin diagnóstico (5).

La transmisión en espacios cerrados y poco ventilados es más probable (incidencia de 10.2%), mucho más si en el domicilio el familiar confirmado presenta tos (6).

Las personas con infección prodrómica o asintomática propagan la infección, haciendo que la prevención efectiva sea más difícil (7).

La carga viral llega a su pico más alto, antes de que el paciente presente síntomas. El peso de la transmisión relacionada con los pacientes asintomáticos y presintomático todavía es un misterio porque depende de factores como la capacidad de los sistemas de salud para hacer pruebas o apego de los pobladores al sistema de salud.

Un estudio de 1099 pacientes hospitalizados y de consulta externa indicó que el periodo de incubación es de 4 días (8), los pacientes infectados pueden transmitir la enfermedad 2 a 3 días antes de presentar síntomas, y el pico máximo de viremia y capacidad de contagiar el virus, se presenta 0.7 días antes de que aparezca la enfermedad. Esta evidencia, tiene implicaciones en las estrategias de control de la transmisión comunitaria de la enfermedad.

COMORBILIDADES

Datos de la pandemia en La China e Italia demuestran que los factores de riesgo de COVID-19 severa incluyen adultos mayores y la presencia de por lo menos una enfermedad crónica (8). Un nuevo estudio en los EEUU revisó datos de 7,162 pacientes con información completa sobre enfermedad crónica u otro factor de riesgo. De los 7,162 pacientes contagiados de Covid 19, 2,692 (37.6%) pacientes tuvieron uno o más enfermedades crónicas o factor de riesgo. Este grupo fue responsable por 73% de los ingresos a hospitalización, incluyendo 78% de los ingresos a UCI (9). Las condiciones más comunes fueron diabetes, enfermedad pulmonar crónica, y enfermedad cardiovascular (9).

SINTOMAS Y SIGNOS

Los datos empíricos iniciales de la pandemia sesgaron la comprensión de esta enfermedad como una enfermedad de tipo respiratorio. Una definición más actualizada la describe como una enfermedad multisistémica. Sin embargo, debe mantenerse una sospecha alta de COVID-19 en todo paciente atendido en emergencia, pues se debe considerar a esta enfermedad como un “gran impostor” (10) (11).

La enfermedad presenta variantes de síntomas completamente inespecíficos como mialgias, fiebre y cefalea hasta síntomas de diversos sistemas de la economía humana (11). Los síntomas respiratorios incluyen fiebre, tos y, en casos moderados a severos, disnea. Los síntomas del tracto respiratorio superior (rinorrea, dolor de garganta) son poco frecuentes (12). Los síntomas gastrointestinales como, náuseas, vómitos, o diarrea también son poco frecuentes (12).

La infección debe sospecharse en todo paciente con fiebre o infección respiratoria y compatibilidad clínica. En pacientes sintomáticos, la enfermedad puede evolucionar en el transcurso de una semana o más, comenzando con síntomas leves. Algunos pacientes progresan a un cuadro severo de dificultad respiratoria y choque (12). La tasa de mortalidad entre todos los casos diagnosticados generalmente es de aproximadamente 2% a 3%. Esto varía según el país probablemente por factores intrínsecos (tipo sanguíneo u otros) (13), (14).

Los síntomas más comunes que presentan los pacientes sintomáticos son, fiebre mayor a 39 grados centígrados (presente en 80,4%), tos (63%) y expectoración (41.8%) (15). La mialgia y la fatiga son comunes (46%) (12). Los pacientes con enfermedad moderada a grave se quejan de disnea (12). Un pequeño porcentaje de pacientes puede presentar hemoptisis o dolor torácico pleurítico. Los síntomas menores incluyeron náuseas y vómitos (10.2%), diarrea (12.9%), dolor de cabeza (15.4%), odinofagia (13.1%), escalofríos (10.9%) y dolor abdominal (4.4%) (16).

Existen varias encuestas basadas en síntomas y signos para identificar los posibles casos de COVID-19 (17). En las primeras semanas de la pandemia la presencia de fiebre y tos fueron los síntomas más sensibles para identificar los casos sospechosos. Más adelante se reportó que la sola presencia de disgeusia o de anosmia, en ausencia de tos o fiebre, eran responsables de por lo menos 2% de los casos adicionales (18). Una encuesta de síntomas hecha a 76,260 personas demostró que fiebre o tos captó a 13,863 (71.5%) pacientes con prueba positiva, lo que significaba que no se diagnostica el 30% de casos positivos (18).

Tanto la disgeusia como la anosmia estuvieron presentes en 64.5% de pacientes positivos. Incluso, estuvieron presentes en 15.9% de los pacientes positivos que no tuvieron ni fiebre ni tos. La detección adicional al añadir la anosmia como síntoma de tamizaje podría ser relevante para reducir transmisión, con una sensibilidad de 87.5% (fiebre o tos con anosmia/disgeusia adicional) (19).

Además, la duración promedio de anosmia fue 5 días, mientras fiebre fue 2 días. Otros síntomas pueden mejorar la sensibilidad de una encuesta de tamizaje, pero pueden ser no-específicos, disminuyendo la especificidad de la herramienta. En países donde hay transmisión endémica de dengue, o en temporada de influenza, las encuestas de COVID-19 pueden ser positivas por estas otras enfermedades.

Los síntomas cardiovasculares merecen un trato en particular. El 4.2% de un estudio de 44,672 pacientes de China presentó enfermedad cardiovascular, estos casos representaron el 22.7% de la mortalidad, lo que permite concluir que la enfermedad cardiovascular aumenta el riesgo de mortalidad en COVID-19 (20).

La lesión cardíaca de COVID-19 se produce por: estimulación del sistema nervioso simpático, inflamación, toxicidad directa a los miocitos (miocarditis), hipoxia por las lesiones pulmonares, y un estado de trombofilia (21). Estos procesos provocan cuatro cuadros clínicos que pueden darse en cualquier paciente con COVID-19 (22): 1) arritmias (desde fibrilación auricular hasta ventricular); 2) falla cardíaca; síndrome coronario agudo (SCA); y tromboembolia pulmonar (TEP) (23) (24).

En la última década, se descubrió que inflamación es fundamental en la formación de placas en las arterias coronarias. Cualquier estado inflamatorio puede aumentar el riesgo de Síndrome Coronario Agudo (SCA). Además, se sabe que infecciones virales pueden aumentar el riesgo de SCA, como VIH e influenza A y B (25).

Durante las epidemias de influenza hay mayor mortalidad por causas cardiovasculares que causas relacionadas con neumonía. COVID-19 parece provocar inflamación de una manera aún más intensa que

otros virus conocidos (26).

Los pacientes con COVID-19 que presentan dolor precordial como manifestación clínica pueden tener síndrome coronario agudo (SCA), tromboembolia pulmonar (TEP), o miocarditis (27). Es difícil distinguir entre miocarditis e isquemia coronaria utilizando solo electrocardiograma. Además, las Troponinas pueden elevarse igualmente en ambas condiciones. En un estudio en Italia durante la pandemia, de un total de 28 pacientes con criterios de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), es decir EKG más Troponina, que recibieron cateterismo emergente, 11 de ellos no tuvieron enfermedad coronaria, sino miocarditis (28). La disponibilidad de Ecocardiografía en salas de emergencia, ayuda a distinguir entre disquinesia global (miocarditis) versus disquinesia segmentaria (SCA) (29).

Para médicos de primer nivel o de emergencia que no cuentan con ecocardiograma de emergencia, deben saber que del 100%, de pacientes que se presentan con signos de STEMI, el 85% se identificaron como la primera manifestación de COVID-19. (30).

Si un paciente con COVID-19 presenta dolor precordial y hallazgos típicos de Síndrome Coronario Agudo, a pesar de no poder distinguir entre SCA y miocarditis, se recomienda tratar como infarto agudo de miocardio. En los casos de SCA la angioplastia emergente es preferible sobre trombolíticos por tres razones: 1) los trombolíticos logran la re perfusión coronaria solo en el 50% de los pacientes, y luego se debe proceder a realizar angioplastia contraindicada en pacientes con trombo líticos; 2) si el paciente con COVID-19 realmente tiene miocarditis y no isquemia aguda, con trombolíticos, se le expone a las complicaciones hemorrágicas sin ningún beneficio; y 3) si el paciente con COVID-19 tiene miocarditis y recibe trombo líticos, no va a recibir ningún beneficio (31).

La Trombofilia causada por COVID-19 ha sido establecida en algunos estudios (32). Un estudio de 184 pacientes de UCI con COVID-19, identificó TEP en 13.6% (n=25) a pesar de isocoagulación con heparina de bajo peso molecular (33).

Al examen físico no se encuentran signos específicos de la enfermedad. Pacientes en edades extremas o con inmunodeficiencia pueden no desarrollar fiebre.

El médico debe evaluar la condición respiratoria y hemodinámica del paciente en emergencia, el signo vital más importante en la evaluación del paciente es la saturación de oxígeno, un metaanálisis demostró disminución de la saturación de oxígeno en el en la mayoría de los pacientes atendidos (63,6%) (16).

En presencia de síntomas respiratorios una saturación menor de 92% al aire ambiente debe interpretarse como un signo de severidad. Los pacientes graves presentan taquipnea de saturación y dificultad respiratoria. La presencia de hipotensión, taquicardia, extremidades frías y sudorosas sugieren choque.

Complicaciones neurológicas significativas están asociadas con COVID-19, tales como alteración del nivel de conciencia, enfermedad cerebrovascular, encefalitis, encefalopatía y GBS. Algunos de los medicamentos utilizados. tratar el COVID-19 también tiene efectos neurológicos potenciales y puede interactuar con medicamentos para enfermedades neurológicas preexistentes (34). La presencia de confusión o deterioro de la conciencia en un paciente sin antecedentes debe ser considerado sugestivo de COVID-19 (35).

LABORATORIO E IMAGEN

Linfopenia y relación neutrófilos/linfocitos: Un estudio demostró que la evolución del porcentaje de linfocitos luego de los 10 días de enfermedad, como pronóstico en pacientes hospitalizados (36). Si el porcentaje de linfocitos a los 10 días es mayor a 20% se considera que la enfermedad es moderada. Si es menor a 20% se considera "moderada" A los 17 días, si el porcentaje de linfopenia es entre 5-20% el paciente sigue con pronóstico reservado. Si es menor al 5% el paciente tiene alto riesgo de enfermedad crítica, la necesidad de UCI, y alta mortalidad.

Neutrofilia: Un ensayo indicó que la neutrofilia en pacientes adultos hospitalizados está asociada con mayor riesgo del desarrollo de Insuficiencia Respiratoria y muerte (37).

Dímero-D y otros marcadores de coagulación, un ensayo demostró que una medición de Dímero-D mayor a 1 µg/L y elevación de LDH sugieren un mal pronóstico en pacientes con infección por coronavirus (38), (37).

Un dímero D muy elevado (>3000 ng/mL) probablemente indica una respuesta inflamatoria severa acompañada de un estado de hipercoagulabilidad secundario.

Una revisión de marcadores de coagulopatías en pacientes con coagulación intravascular diseminada, demostró que, el recuento de plaquetas parece estar solo levemente reducido en general, y el tiempo de protrombina mostró elevación persistente en lugar de la reducción esperada al igual que los niveles de fibrinógeno (39).

AST - Troponina - PCR: Un estudio de 416 pacientes demostró lesión cardíaca en 82 pacientes con una edad promedio de 74 años (19.7%). Estos pacientes tuvieron elevaciones en transaminasas y Proteína C Reactiva. Este grupo tuvo mayor riesgo de mortalidad (40).

Otros marcadores inflamatorios que se encuentran elevados en caso de infección por Sars cov 2, incluyen ferritina, interleucina 6, troponina I y lactato deshidrogenasa (22).

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes en los pacientes infectados son: recuentos leucocitarios normales (69,7%), linfopenia (56,5%), niveles elevados de proteína C reactiva (73,6%), VSG elevada (65,6%) Alrededor del 37.2% de los pacientes se encontraron con dímero D elevado, el 25.9% de los pacientes con leucopenia, junto con niveles anormales de función hepática (29%) y función renal (25.5%). Otros hallazgos incluyeron leucocitosis (12.6%) y procalcitonina elevada (17.5%) (16).

Pruebas para detección del Covid

Existen tres tipos principales de pruebas para el diagnóstico y detección de COVID-19 in vitro, es decir en un Laboratorio:

Reacción en cadena de Polimerasa: El diagnóstico se confirma mediante la detección de ARN viral en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras de vías respiratorias superiores o inferiores o muestras de suero La sensibilidad de la primera prueba de PCR varía entre 71% y 92%, pueden existir falsos negativos, dependiendo del tiempo de la enfermedad (41).

Las pruebas de ácido nucleico detectan la presencia de ARN viral. Típicamente, estos usan un paso de amplificación basado en RT-PCR (siglas en inglés de reacción en cadena de polimerasa inversa), esta es la prueba indicada amerita un laboratorio de Biología Molecular, esta prueba es costosa y poco accesible.

Las pruebas de anticuerpos detectan la presencia de anticuerpos generados contra el SARS-CoV-2. El método más utilizado, es el inmuno absorbente ligado a enzimas (ELISA). Los informes preliminares sobre los ensayos ELISA han demostrado una buena correlación de los resultados de la titulación de anticuerpos con anticuerpos neutralizantes de virus (80% de sensibilidad). Existen diversas pruebas para detección de anticuerpos, pero las técnicas de ELISA e inmunofluorescencia parecen entregar mejores resultados que las pruebas de flujo lateral. (41), (42), (43).

Pruebas Rápidas de casete: se basan en la respuesta inmune del huésped, están en fase de desarrollo (44). Un limitante de estas pruebas llamadas paradójicamente rápidas, es el tiempo necesario para el desarrollo de IgM y la capacidad de la prueba de detectar este anticuerpo es desde el día 15 a 20 de la infección, las pruebas existentes al momento no son útiles para detectar infección aguda.

Las pruebas rápidas que se ven libremente en Latinoamérica, tienen una sensibilidad del 50 al 60%, es decir de cada 10 personas que tengan coronavirus solo 5 saldrán positivos, esta baja sensibilidad y

especificidad, sumada a que no son útiles en la fase aguda de la enfermedad, los primeros 15 días, son las grandes limitantes de la prueba.

Tampoco se puede usar con fines epidemiológicos para rastreo de contagios porque diagnostica solo la mitad de los contagiados (45).

Pruebas de Imagen, Radiografía de tórax, Tomografía computarizada (TC) de tórax:

No se recomienda las pruebas de imagen para tamizaje de pacientes asintomáticos. En caso de ser requerido la tomografía computarizada es superior a la radiografía de tórax y la ecografía de tórax en pacientes sintomáticos (46). La sensibilidad de la tomografía sin contraste de tórax es de 94% y una especificidad del 37% para el diagnóstico de neumonía por COVID-19. Sin embargo, no se recomienda su uso para cribado de pacientes asintomáticos (46).

Hasta 17% de los Rayos X de Tórax son normales inicialmente (47). Esto ha posicionado a la tomografía de tórax que ofrece una sensibilidad del 60 al 90%. Esta se incrementa según los días de enfermedad.: Etapa 1 (0-4 días); etapa 2 (5-9 días); etapa-3 (10-14 días); etapa 4 (15-21 días); etapa 5 (22-28 días); y etapa 6 (> 28 días) (48). La frecuencia del patrón de “vidrio esmerilado”, consolidación y opacidades lineales alcanzó su punto máximo en la etapa 3 (62.7%), etapa 4 (75.0%) y etapa 5 (83.1%), respectivamente, y disminuyó a partir de entonces. Los lóbulos inferiores están más involucrados, excepto en la etapa 1. En el estadio 6, el 98.1% de las tomografías computarizadas todavía mostraban anomalías (49).

Los hallazgos incluyen: opacidades multifocales periféricas, y bilaterales (vidrio esmerilado, consolidación o ambos). Los mismos se evidencian tanto en radiografías como en Tomografía, un hallazgo raro es neumotórax. No se evidencia cavernas o adenopatías. Una revisión sistemática determinó que solo el 25.8% de los pacientes tenían lesiones que involucraban un solo pulmón y el 75.7% de los pacientes tenían lesiones bilaterales (16).

La recomendación de la prueba de imagen a utilizar depende de la disponibilidad y el acceso a pruebas de laboratorio especialmente PCR para coronavirus (47).

La tomografía ni la radiografía pueden interpretarse sin el uso de la clínica y otras pruebas como PCR, lastimosamente esta recomendación no sirve para el tercer mundo donde el acceso a las pruebas es limitado.

La severidad de la enfermedad no guarda relación directa con los hallazgos de las imágenes diagnósticas. En los pacientes que se recuperaron de la neumonía por COVID-19 (sin dificultad respiratoria grave durante el curso de la enfermedad), los hallazgos en la Tomografía de tórax son más comunes a los 10 días después del inicio de los síntomas (48).

EL SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTEMICO EN NIÑOS

La mayoría de los niños y adolescentes infectados con COVID-19, presentan un cuadro leve que no requiere intervención médica (50).

Sin embargo, en abril 2020, en el Reino Unido 8 niños presentaron un cuadro de choque, fiebre, e inflamación severa, similar a las manifestaciones mucocutáneas de la Enfermedad de Kawasaki, pero con mayor involucramiento cardiovascular (51).

Se define como Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños a un cuadro clínico severo que presenta: Enfermedad grave que requiere hospitalización (52)

- Pacientes menores de 21 años
- Fiebre previa que permanece más de 24 horas
- Evidencia de inflamación en exámenes de laboratorio
- Involucramiento multisistémico de órganos
- Evidencia de infección con COVID-19 según hisopado (PCR), serología, u exposición de un paciente con COVID-19 dentro de los últimos 30 días.

Un estudio demostró que la edad promedio es de 8.3 años el 98% fueron hospitalizados (52). Los órganos involucrados fueron: gastrointestinal (92%), cardiovascular (80%), hematológico (76%), mucocutáneo (74%), respiratorio (70%). Promedio de hospitalización fue de 7 días. (80%) recibieron cuidados intensivos, (20%) recibieron ventilación mecánica, (48%) recibieron agentes vasoactivos, y (2%) fallecieron. Aneurismas coronarios fueron documentadas en 8% de estos pacientes y hallazgos similares a Enfermedad de Kawasaki fueron presentes en el 40% pacientes. Elevaciones en más de 3 biomarcadores de inflamación (VSG, PCR, linfopenia, neutrofilia, ferritina, hipoalbuminemia, ALT, anemia, plaquetopenia, Dímero-D elevado, prolongación de INR, elevación de fibrinógeno) fueron presentes en el 92% de estos pacientes.

La mayoría de los pacientes del estudio fueron tratados con inmune-modificadores (inmunoglobulina IV) y corticoides sistémicos, pero el estudio no fue diseñado para evaluar la utilidad de la terapia resivida (52).

MANEJO

Al ingreso a la sala de emergencia, el paciente debe usar una mascarilla antes de ingresar al puesto de tamizaje. Tomando en cuenta que la mayoría de pacientes se presentan con un cuadro leve, pueden ser atendidos en sus domicilios.

Criterios para ingreso a hospitalización

Los criterios de ingreso son como de cualquier neumonía viral grave que provoca insuficiencia respiratoria:

- Disnea, taquipnea, hipoxia
- Signos radiológicos de enfermedad de tracto respiratorio bajo
- Deshidratación severa
- Falla renal aguda
- Descompensación de enfermedad pulmonar crónica, como EPOC, Asma.
- Descompensación de enfermedad crónica como falla cardíaca o diabetes
- Sospecha de síndrome coronario agudo.

En la hospitalización debe colocarse en una habitación cerrada (preferiblemente con presión negativa e intercambio de aire frecuente), el personal sanitario y de limpieza, debe utilizar todas las medidas de protección recomendadas en los protocolos de bioseguridad.

Criterios para la admisión a la UCI

Adultos

- Saturación de oxígeno menor a 90%
- Taquipnea severa (frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto)
- Dificultad respiratoria grave
- Choque hemodinámico

Las complicaciones más comunes son el síndrome de dificultad respiratoria aguda y el choque séptico; se ha informado que produce, insuficiencia cardíaca, falla renal y falla multi-orgánica.

En niños

Los criterios para pacientes pediátricos incluyen cianosis central o SpO₂ inferior al 90%; signos de dificultad respiratoria severa (quejidos, retracciones torácicas); incapacidad para beber o ser amamantado; letargo, alteración del nivel de conciencia, convulsiones; taquipnea severa definida por la edad:

- Menores de 2 meses: 60 o más respiraciones por minuto.
- De 2 a 11 meses de edad: 50 o más respiraciones por minuto

- De 1 a 5 años de edad: 40 o más respiraciones por minuto

Presencia de complicaciones graves (choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda)

TRATAMIENTO

No existe una terapia antiviral específica, aunque existen recomendaciones experimentales para pacientes seleccionados. El tratamiento es en gran medida de soporte, que consiste en oxígeno suplementario y administración conservadora de líquidos (49). Actualmente no existen recomendaciones para el uso de fármacos dirigidos al COVID-19 de manera ambulatoria.

Hasta que se confirme el diagnóstico de COVID-19 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa, se debe administrar una terapia antiviral o antimicrobiana adecuada para otros patógenos virales (Ej., virus de la influenza) o patógenos bacterianos de acuerdo con el sitio de adquisición de la infección (hospital o comunidad) (53).

Tratamiento ambulatorio

El manejo ambulatorio es adecuado en pacientes sin cuadros severos (sin disnea), con mascarilla, hidratación adecuada, antipiréticos. Deben aislarse de ser factible. El tiempo de aislamiento es desconocido. Existe evidencia de que la transmisión es mayor al inicio de la infección, pero pacientes con inmunosupresión teóricamente pueden tener más tiempo de transmisión (54). Cuando la prueba de PCR (reacción en cadena de polimerasa) para coronavirus no se puede masificar a toda la población, la forma de declarar una persona que tuvo la infección como no transmisora de la enfermedad, es cuando han pasado siete días desde que iniciaron los primeros síntomas y tres días se encuentra asintomática. La CDC considera que en este momento la carga viral que produce la persona que tenía enfermedad por coronavirus es demasiado baja para producir contagio a otras personas (54).

Tratamiento hospitalario

Anticoagulación

Alrededor del 20% de pacientes hospitalizados con COVID-19 presentan tromboembolia venosa, y accidente cerebro vascular el 3%, esta cifra es significativamente mayor en pacientes gravemente enfermos ingresado en la UCI, estos pacientes requieren profilaxis farmacológica cuando están hospitalizados (55), muchos pacientes desarrollan episodios trombóticos a pesar del uso de anticoagulación profiláctica, ya sea a dosis estándar o dosis más altas. Por esta razón, muchos grupos han aconsejado usar más de las dosis profilácticas anticoagulantes habituales, sin embargo, se desconoce si esta estrategia es apropiada o no y actualmente existen varios estudios en curso. Los algoritmos para identificar a aquellos pacientes en riesgo de desarrollar trombosis usados habitualmente no son útiles, tampoco está claro el papel de los biomarcadores como Dímero D y / o sistemas de puntuación para estratificar el riesgo de los pacientes.

La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, sugiere que, para pacientes hospitalizados con COVID, se debe calcular su riesgo de trombosis, utilizando los siguientes factores:

- Proteína C Reactiva (PCR) >150mg/L
- Dímero-D > 1500 ng/mL
- Ferritina >1000 ng/mL
- Linfocitopenia <800 x 10⁶/L
- Interleukina-6 >40 pg/mL
- Dímero-D >3000 ng/mL
- Antecedentes personales o familiares de TVP
- Trombofilia biológica conocida
- Cirugía reciente

- Gestación
- Uso de terapia hormonal sustitutiva

Todo paciente hospitalizado sin riesgo o pacientes ambulatorios con uno o más de los factores de riesgo mencionados, debe recibir dosis profiláctica de Heparina de Bajo Peso Molecular, de forma precoz, a menos que haya contraindicación, la dosis recomendada es Enoxaparina 1 mg/kg peso por vía subcutánea cada 24 horas (56), (57).

Aspirina

Luego de muchos años de mantener la contraindicación del uso de aspirina en enfermedades virales, muchos médicos ya están usando aspirina y AINEs para tratar infecciones virales incluyendo COVID-19 fuera de etiqueta, sin recurrir a evidencia sólida de seguridad o efectividad (58), (59), (60), (61).

Dexametasona

La terapia con corticosteroides no se recomienda para la neumonía viral, pero algunos resultados preliminares del ensayo RECOVERY sugieren que el uso de dexametasona en pacientes graves podría reducir la mortalidad. Conviene esperar los resultados finales antes de adelantar conclusiones (62), (63), (64).

Hidroxicloroquina, Azitromicina e Ivermectina

Existe evidencia in vitro de la capacidad de Hidroxicloroquina de inhibir la actividad de COVID-19 (65). Pero los ensayos clínicos han demostrado un riesgo de arritmias cardíacas que provocaron la interrupción de algunos estudios (66). Un estudio observacional de 1438 pacientes en la ciudad de Nueva York no encontró diferencias en la mortalidad cuando se comparó los pacientes que recibieron hidroxicloroquina, azitromicina o ambas en comparación con ninguna de ellas (67).

Un estudio informó que la ivermectina se utilizó con éxito in vitro para el tratamiento del SARS-CoV-2 en células infectadas experimentalmente, y dos prepublicaciones sobre estudios clínicos observacionales informaron la aparente utilidad de la ivermectina para tratar pacientes con COVID-19 que requirieron ventilación mecánica. Sin embargo, ninguno de estos estudios fue revisado por pares ni publicado formalmente, y uno de ellos fue retirado posteriormente. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) luego de una revisión de la evidencia concluyó que los estudios sobre ivermectina presentan un riesgo elevado de sesgo, muy poca certeza de la evidencia y que la evidencia existente es insuficiente para llegar a una conclusión sobre sus beneficios y sus daños (68), (69), (70).

Antivirales Específicos

Lopinavir-ritonavir está aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por VIH. Se utilizó empíricamente para el SARS 2, en combinación con interferón alfa para el tratamiento de algunos pacientes (71), (72). Un ensayo cuestiona su eficacia en el tiempo de mejoría o en la mortalidad a los 28 días (73).

Remdesivir es un agente antiviral experimental con actividad in vitro significativa contra coronavirus y alguna evidencia de eficacia en un modelo animal (74), (75). Ninguno de estos medicamentos mencionados reduce la mortalidad por COVID-19.

Otros fármacos

La FDA está investigando una controversia que ha surgido con respecto al uso de AINEs en pacientes con COVID-19; sin embargo, no hay evidencia publicada que relacione el uso de AINEs con el empeoramiento de los síntomas de COVID-19. Hasta que se disponga de datos adicionales, se puede preferir el acetaminofén para el control de la temperatura (76), (77), (78).

Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report (78).

Tratamiento UCI

El tratamiento del choque séptico incluye el uso de vasopresores si la administración de líquidos no restablece la perfusión adecuada (53). En adultos, está indicada noradrenalina (53). La epinefrina o la vasopresina se prefieren como segunda línea; la dopamina si no están disponibles las anteriores. La meta es lograr, presión arterial media de 65 mm Hg o más; en adultos mayores (mayores de 65 años), 60 a 65 mm Hg (53).

En niños, la epinefrina se considera el agente de primera línea y, si es necesario, se puede agregar noradrenalina (53).

Se debe sospechar Enfermedad Tromboembólica en los pacientes que presentan :

1. Aparición brusca de hipoxemia (Sat < 90%) que no se justifica por lesión radiológica
2. Taquicardia >100
3. Hipotensión con PAS < 100mmHg
4. TVP Clínica
5. Troponina elevada
6. Dímero-D persistentemente elevado (>3000 ng/mL) que aumenta con disociación de la evolución de los restantes reactantes de fase aguda (PCR, Ferritina).

Ante la sospecha de TEP se debe realizar AngioTAC pulmonar para confirmar el diagnóstico. La dosis de enoxaparina en la fase aguda es 1 mg/kg. subcutánea cada 12 horas.

VACUNAS

Para los próximos años, la estrategia de una vacunación universal es un nuevo reto que requiere de una evaluación detallada de las necesidades y prioridades locales, la participación comunitaria y la confianza de la población (79).

Existen varias vacunas en desarrollo con resultados prometedores, el problema es la carrera contra el tiempo pues para finales de este año, la infección ya abra alcanzado al 70% de las poblaciones, mucho antes de lograr una estrategia de distribución equitativa de las futuras vacunas para COVID-19 (79), (80).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N et al: A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. ePub, 2020
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses: The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 5:536-44, 2020
3. International Committee on Taxonomy of Viruses: Naming the 2019 Coronavirus. ICTV website. Accessed March 27, 2020. <https://talk.ictvonline.org/>
4. WHO: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report--51. WHO website. Published March 11, 2020. Accessed March 27, 2020. <https://www-who-int.proxy.lib.mcw.edu/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>
5. Centre for Evidence-Based Medicine: Global Covid-19 Case Fatality Rates. CEBM website. Updated March 27, 2020. Accessed March 27, 2020. <https://www.cebm.net/global-covid-19-case-fatality-rates>
6. Luo L, Liu D, Liao X, et al. Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts.

7. Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. *British medical journal*. 2020 April 2; 369
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. doi:[10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032)
9. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 31 March 2020. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2external%20icon)
10. OMS. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). OMS; 2020.
11. Ortiz-Prado, E.; Simbaña-Rivera, K.; Gomez-Barreno, L.; Rubio-Neira, M.; Guaman, L.P.; Kyriakidis, N.; Muslin, C.; Gomez-Jaramillo, A.M.; Barba, C.; Cevallos, D.; Sanchez-San Miguel, H.; Unigarro, L.; Zalakeviciute, R.; Gadian, N.; López-Cortés, A. Clinical, Molecular and Epidemiological Characterization of the SARS-CoV2 Virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Comprehensive Literature Review. PrePrints. 2020 April 16; 16.
12. Huang C et al: Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. ePub, 2020
13. Centre for Evidence-Based Medicine: Global Covid-19 Case Fatality Rates. CEBM website. Updated March 27, 2020. Accessed March 27, 2020. <https://www.cebm.net/global-covid-19-case-fatality-rates/>
14. Zhao J, Yang Y, Huang H, et al. Relationship between the ABO Blood group and the Covid-19 Susceptibility. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>
15. Chen N et al: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. ePub, 2020
16. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, Zhang J, Zhao C. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. - *J. Med. Virol.* - April 15, 2020;
17. Chow EJ, Schwartz NG, Tobolowsky FA, et al. Symptom Screening at Illness Onset of Health Care Personnel With SARS-CoV-2 Infection in King County, Washington. *JAMA*. 2020;323(20):2087–2089. doi:10.1001/jama.2020.6637
18. Smyth C. Smell loss has little effect on coronavirus case tallies. *The Times*. 2020 May
19. Menni C, Sudre CH, Steves CJ, et al. Quantifying additional COVID-19 symptoms will save lives. *Lancet*. 2020 June 4.
20. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19): China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2(8): p. 113-122.
21. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020.
22. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020:S0140-6736(20)30566-3. *Lancet*. 2020 March; 395: p. 1054-62.
23. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Safavi-Naeini P, Razavi M, Miller CC. Effect of high influenza activity on risk of ventricular arrhythmias requiring therapy in patients with implantable cardiac defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators. *American Journal of Cardiology*. 2019; 124(1): p. 44-50.
24. Peretto G., Sala S., Rizzo S. Arrhythmias in myocarditis: state of the art. *Heart Rhythm*. 2019;16:793–801
25. Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, Matsushita K, Ishigami J, Lakshminarayan K. Inpatient and outpatient infection as a trigger of cardiovascular disease: the ARIC study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22):e009683-e009683. doi:[10.1161/JAHA.118.009683](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009683)
26. Madjid M, Casscells SW. Of birds and men: cardiologists' role in influenza pandemics. *Lancet*. 2004;364(9442):1309. doi:[10.1016/S0140-6736\(04\)17176-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17176-6)
27. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020:S2213-2600(20)30076-X. doi:[10.1016/S2213-](https://doi.org/10.1016/S2213-)

[2600\(20\)30076-X](#)

28. Stefanini G, Montorfano M, Trabattoni D, et al. ST-Elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation*. 2020. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525
29. Madjid M, Casscells SW. Of birds and men: cardiologists' role in influenza pandemics. *Lancet*. 2004;364(9442):1309. doi:[10.1016/S0140-6736\(04\)17176-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17176-6)
30. Stefanini G, Montorfano M, Trabattoni D, et al. ST-Elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation*. 2020. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525
31. Mahmud E, Dauerman HL, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic, CONSENSUS STATEMENT from the Society of cardiovascular angiography and interventions (SCAI), American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *Journal of the American College of Cardiology* (2020), doi <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>. PMID:32330544
32. Barnes, G.D., Burnett, A., Allen, A. *et al.* Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* (2020). <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
33. Klok F, Kruipb M, Van der Meerc N, Arbousd M, Gommerse D, Kant K et al (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>)
34. Bridwel Rachel, Brit Long and Michael Gottlieb, Neurologic complications of COVID-19, *American Journal of Emergency Medicine*, Volume 38, Issue 7, Pages 1549.e3-1549.e7, 07- 2020
35. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:565. Published 2020 May 29. doi:10.3389/fneur.2020.00565
36. Tan, L., Wang, Q., Zhang, D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther* 5, 33 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
37. Wu C, Chen X, Cai Y, 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.
38. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
39. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020;192:152-160. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.039
40. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020.
41. Luo L, Liu D, Liao X, et al. Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts.
42. Jewett C, Bailey M, Renwick D. Exclusive: Nearly 600 — And Counting — US Health Workers Have Died Of COVID-19: Kaiser Health News; 2020 [9 June 2020]. Available from: <https://khn.org/news/exclusive-investigation-nearly-600-and-counting-us-health-workers-have-died-of-covid-19/>.
43. Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, Hoch M, Katz K, Marosevic DV, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 2020/05/15/].
44. Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713>.
45. Hoffman, T., Nissen, K., Krambrich, J., Rönnberg, B Dario Akaberi, Mouna Esmaeilzadeh, Erik Salaneck, Johanna Lindahl & Åke Lundkvist (2020) Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2, *Infection Ecology & Epidemiology*, 10:1, DOI: 10.1080/20008686.2020.1754538

46. Jalaber C, Lapotre T, Morcet-Delattre T, Ribet F, Jouneau S, Lederlin M. Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(7-8):431-437. doi:10.1016/j.diii.2020.06.001
47. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, et al. Radiology perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons from severe acute respiratory syndrome and middle east respiratory syndrome. *American Journal of Roentgenology*: 1-5. 10.2214/AJR.20.22969
48. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-721. doi:10.1148/radiol.2020200370
49. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol*. 2020;127:109009. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109009
50. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2020 April 22
51. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-1608
52. Feldstein L, Rose E, Horwitz S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in US Children and Adolescents. *NEJM* 2020 Julio 23; 383:334-346
53. WHO: Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (nCoV) Infection Is Suspected: Interim Guidance. WHO website. Updated March 13, 2020. Accessed March 27, 2020. [https://www-who-int.proxy.lib.mcu.edu/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www-who-int.proxy.lib.mcu.edu/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
54. United States Centers for Disease Control and Prevention. Discontinuation of In-Home isolation for immunocompromised persons with COVID-19 (Interim Guidance). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ending-isolation.html> (Accessed on March 18, 2020).
55. Barnes, G.D., Burnett, A., Allen, A. *et al.* Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* (2020). <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
56. SEHH / SETH. Recomendaciones para el control de anticoagulación en la situación actual de epidemia por coronavirus. 24-Marzo-2020; disponible en: www.seth.org
57. ASH (American Society of Haematology). COVID-19 and Coagulopathy: frequently asked questions; version 1.0; April 1, 2020. Disponible en www.ash.org
58. Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients Complicated by COVID-19: Implications From Clinical Features to Pathological Findings. *Circulation* 2020;Apr 16: [Epub ahead of print] <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046988>.
59. Paul Little Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19 m1185 10.1136/ bmj.m1185 <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m1185>.
60. Pillinger MH, Capodici C, Rosenthal P, et al. Modes of action of aspirin-like drugs: salicylates inhibit erk activation and integrin-dependent neutrophil adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14540.
61. Aliae A.R. Mohamed-Husseina, Karim M.E. Alyb, Mohamed-Eltaher, Should aspirin be used for prophylaxis of COVID-19-induced coagulopathy? *Hypotheses* · June 2020
62. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):971-978. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.054
63. Johnson Raymond M, Vinetz Joseph M. Dexamethasone in the management of covid -19 *BMJ* 2020; 370 :m2648
64. RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 therapy. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. [internet] Jun 2020. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>
65. Van Doremalen N, Lloyd-Smith J, MUnster v, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. medRxiv preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.03.09.2003321>

66. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 May 1]. *JAMA Cardiol.* 2020;e201834. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
67. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State [published online ahead of print, 2020 May 11]. *JAMA.* 2020;323(24):2493-2502. doi:10.1001/jama.2020.8630
68. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
69. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1156-1157. doi:10.4269/ajtmh.20-0271
70. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID19 comp
71. Jin YH et al: A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 7(1):4, 2020
72. Harrison C: Coronavirus puts drug repurposing on the fast track [news article]. *Nat Biotechnol.* ePub, 2020
73. Cao B et al: A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* ePub, 2020
74. Agostini ML et al: Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio.* 9(2), 2018
75. Sheahan TP et al: Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 11(1):222, 2020
76. FDA: FDA Advises Patients on Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) for COVID-19. Updated March 19, 2020. Accessed March 27, 2020. <https://www-fda.gov.proxy.lib.mcw.edu/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>
77. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report.
78. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, Holley AB, Jimenez D, LeGal G, Rali P, Wells P - *Chest* - June 2, 2020
79. Folegatti P., Ewer K., Parvinder, A., Brian, A., et al, 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, Published online July 20, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
80. Lurie N, Sharfstein JM, Goodman JL. The development of COVID-19 vaccines: safeguards needed. *JAMA* 2020; published online July 6. <https://doi.org.10.1001/jama.2020.12461>.