

Covid 19: última evidencia

Diego Herrera[1], David Gaus[2,]

1. Saludes, Ecuador

2. Andean Health & Development, UW Department of Family Medicine, Madison, USA

Doi: <https://doi.org/10.23936/pfr.v5i3.175>

PRÁCTICA FAMILIAR RURAL | Vol.5 | No.1 | Marzo 2020 | Recibido: 01/11/2020 | Actualizado:
24/11/2020 | Aprobado: 17/11/2020

Cómo citar este artículo

Herrera, D., Gaus, D. Covid 19: última evidencia. *Práctica Familiar* noviembre. 2020 marzo; 5(3).

Compartir en:



Resumen

Este artículo presenta la última evidencia encontrada hasta el cierre de la edición y forma parte de la serie de actualizaciones clínicas, publicadas en los dos números anteriores de la Revista *Práctica Familiar Rural*, el objetivo, es poner a la disposición de profesionales en salud, información actualizada alrededor de la epidemiología, la transmisión comunitaria, el riesgo de infección de personal de salud la fisiopatología y las manifestaciones clínicas extra-pulmonares, tomado en cuenta que en la primera etapa de la pandemia se puso mucho enfoque sobre el aparato respiratorio.

Finalmente transcribimos las guías sobre el apoyo ventilatorio en pacientes que pueden requerir Cuidados Intensivos y las nuevas recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico.

Palabras clave: covid 19, coronavirus, pandemia.

Covid 19 evidence

Abstract

This update is part of the series of clinical updates, published in the two previous issues of the *Rural Family Practice Magazine*, the objective is to make available to health professionals the

updated evidence on epidemiology, community transmission, risk of infection of health personnel, pathophysiology and extrapulmonary clinical manifestations, taking into account that in the first stage of the pandemic much focus was placed on the respiratory system. Finally, we transcribed the guidelines on ventilatory support in patients who may require Intensive Care and the new recommendations on pharmacological treatment.

Keywords: covid 19, coronavirus, pandemic.

Epidemiologia

Con más de 50 millones de casos y 1.23 millones de muertes hasta octubre del 2020, la mortalidad es mayor al 2%. (1) Existen nuevos picos de casos reportados en Europa y en los EE UU. A nivel mundial, 18 de los 20 países donde se reporta mayor mortalidad se encuentran en Europa (1) cinco países de Europa tiene más mortalidad que todo el continente Africano. (1) Los EE. UU. (861) y La India (541) tienen más mortalidad diaria que cualquier otro país del mundo. Los EE. UU. fue el primer país en superar 100,000 nuevos casos diarios (1). Esto puede deberse en parte a la falta de pruebas en el tercer mundo.

La denominada nueva ola de COVID-19 que empezó en verano en Europa, en un primer tiempo infecto, a una población más joven con menos riesgo de enfermedad severa. Sin embargo, con el avance del rebrote, volvió a afectar a las personas más vulnerables, resultando en una nueva saturación de los sistemas de salud (1). Según expertos de Salud Pública en Europa, la explicación de esta segunda ola, tiene que ver con el clima que mantiene a las poblaciones dentro de casa, y por la relajación de las políticas de confinamiento (2).

Dinamarca, Holanda, y el estado de Wisconsin en Los EE. UU. reportaron casos de COVID-19 en los criaderos de los visones. Según Statens Serum Institut de Dinamarca, identificaron una mutación en el virus, pero no existe evidencia hasta el momento que la mutación significa mayor peligro para seres humanos (3). Cientos de casos de COVID-19 en humanos están relacionados con los casos en visones. Solo en el Estado de Wisconsin, más de 3000 visones se murieron de COVID-19 en los últimos 30 días, pero según el Departamento de Agricultura, no existe evidencia de transmisión a seres humanos (4).

Transmisión intradomiciliaria del Covid

Para demostrar la transmisibilidad del virus dentro de la misma casa, se realizó un estudio prospectivo en Los EE. UU. que identificó 101 casos índices de nuevos contagiados, (desde niños hasta adultos de la tercera edad) con diferentes tipos de viviendas. Se dio seguimiento a 191 familiares que comparten la vivienda con este grupo índice, durante los siete días subsecuentes luego del diagnóstico (5) Utilizando PCR-RT hisopado nasal, o de saliva y una encuesta de síntomas de COVID-19 durante los siete días para monitorizar infección secundaria a los miembros de la vivienda, 53% de los familiares dieron positivo. La tasa de infección secundaria sintomática, fue de 35%. La tasa de infección secundaria en pacientes asintomáticos fue de 18%.

En este estudio, 101 viviendas estudiadas alojaban, a un total de 292 miembros, dando un promedio de 2.9 personas por cada vivienda. En provincias del Ecuador como Morona Santiago o Santa Elena, el 17% de las familias con 3 o más miembros, comparten una sola habitación donde también cocinan (23). Estas diferencias pueden significar que la infección secundaria de COVID-19 entre personas que comparten la misma vivienda en países de bajos recursos económicos puede ser mucho mayor al 35% reportado en este estudio.

Riesgo de infección entre personal de salud

Un estudio de Los EE. UU. monitorizó 21,406 exposiciones de personal de salud a pacientes con COVID-19 de los cuales (25%) fueron consideradas como exposición de alto riesgo [(a) personal sin equipo de protección personal, con contacto cercano < 2 metros, contacto prolongado > 15 min; (b) cualquier procedimiento que genera aerosoles con un paciente con COVID-19 confirmado; (c) contacto prolongado con casos de COVID-19 en casa o en la comunidad] (6). Dentro de los 14 días post-exposición de alto riesgo, 52% tuvieron PCR hisopado nasal positivo. Dentro de este grupo se determinó paradójicamente, que el 19% de estos profesionales se contagiaron en su casa o en actividades sociales. El estudio destaca la importancia de usar equipos y medidas de protección, tanto en el trabajo, como en la vida social, casi el 20% de infecciones del personal de salud no tiene que ver con el trabajo.

Otro estudio del Reino Unido con 158,445 trabajadores de salud y los 229,905 familiares de los trabajadores de salud demostró un riesgo absoluto de hospitalización luego del contagio del 0,5% que es similar a hospitalización de la población en general (7). Debe señalarse, que los trabajadores de salud que laboran en “la puerta de entrada” del sistema, como paramédicos y personal de salas de emergencia, tiene un riesgo más alto de hospitalización por COVID-19. En América Latina, las condiciones del trabajo, incluyendo escasez de los equipos de protección personal y cuidados en la vida social, hace que el riesgo de hospitalización de personal de salud por COVID-19 sea mayor.

La esperanza se centra en el desarrollo de vacunas cuya adquisición transporte y administración, suponen un reto para los países sin la infraestructura necesaria. La casa farmacéutica Pfizer/BioNTech, indico el 9 noviembre que su vacuna contra COVID-19 de mRNA que esta en ensayo clínico fase 3 tiene resultados preliminares de una eficacia protectora de 90%, que es mayor de lo que se esperaba (8). Datos finales de fase 3 serán revisados en diciembre. La vacuna de GlaxoSmithKline sigue en ensayos clínico de fase I/II. La vacuna de Sanofi aun no llega a ensayos clínicos.

Uno de los desafíos con algunas vacunas es la cadena de frio que estas requieren para mantener las vacunas viables. Algunas de ellas recomienda una temperatura (-70 grados C), se necesitan congeladores bajo 0 grados, actualmente los sistemas de salud no cuentan con congeladores de esa temperatura a nivel primario (9).

Manifestaciones clínicas extra-pulmonares de Covid-19

Los médicos deben conocer manifestaciones clínicas extra-pulmonares para identificar posibles casos de COVID-19 sin mayor sintomatología respiratoria y para reconocer posibles complicaciones que puede significar la necesidad de hospitalización de estos pacientes. También estas guías sirven para entender mejor el manejo que deben recibir estos pacientes.

Fisiopatología

Un entendimiento de la fisiopatología de COVID-19 ayuda a explicar las manifestaciones clínicas amplias de COVID-19, y también guía al médico para estar atento a las manifestaciones extrapulmonares del COVID.

La fase inicial, es la invasión directa del virus a las células del paciente. El virus logra su entrada a la célula por medio de la interacción entre una proteína del virus (spike protein) y los receptores de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2). El virus provoca la reducción de ECA2, y un exceso de Angiotensina II (21). El exceso de Angiotensina II causa vasoconstricción pulmonar, inflamación, y daño tisular inducido por citoquinas (22). Cualquier tejido/órgano con receptores de ECA2 son susceptibles a la invasión viral.

Mecanismos indirectos pueden resultar en disfunción multi-orgánica (23) e incluyen:

(1) La inflamación y los trombos: la presencia de ECA2 en el endotelio venoso y arterial en varios órganos provoca lesión endotelial, la producción de trombina, inhibe la fibrinólisis y activa el complemento (24).

(2) Alteración del sistema inmune: La respuesta inmune en una primera instancia intenta contener la infección, pero en ciertos pacientes resulta en una “tormenta de citoquinas”, especialmente IL-6, provoca inflamación excesiva y empeoramiento clínico (25).

(3) Alteraciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona: El aumento de angiotensina II y disminución de ECA2 producen lesión tisular por no poder regular la vasodilatación, y las propiedades antiproliferativas y antifibroticas (23).

Manifestaciones extra-pulmonares

Cardíaco: alrededor del 11.8% de pacientes hospitalizados sin antecedentes de enfermedad cardiovascular presenta una lesión cardíaca con troponina elevada o con paro cardíaco (26). La elevación de Troponina predice otras complicaciones como síndrome de distres respiratoria (58% vs 12%), disritmias malignas ventriculares (12% vs 5%), coagulopatía aguda (66%vs 20%), y lesión renal aguda (37% vs 5%) (27). Un aumento de niveles de Angiotensina II y una disminución de ECA2 pueden disminuir la contractilidad cardíaca, que puede explicar, la cardiomiopatía que se ve en pacientes con COVID-19 (28).

Algunos pacientes con COVID-19, pueden presentar Troponina elevada con signos de STEMI en EKG, Rayos X de tórax normal, pero con ecocardiografía que demuestra inflamación de miocardio, derrame pericárdico, y disminución de fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Esto ilustra la importancia de reconocer las manifestaciones cardíacas como presentación inicial en pacientes con COVID-19, estos pacientes, no presentan síntomas respiratorios ni hallazgos radiográficos de neumonía (29).

También destaca la importancia de no usar medicamentos cardiotóxicos como hidroxiclороquina.

Vascular: se calcula que aproximadamente 25% de pacientes de UCI tienen tromboembolia venosa secundaria a la tromboinflamación (30). Recomendamos medición de Dímero-D en cualquier paciente hospitalizado por COVID-19.

Hematológico: linfopenia (31), neutrofilia (32) y plaquetopenia (33) son complicaciones hematológicas como resultado de hiperinflamación y tormenta de citoquinas en pacientes con COVID-19. Plaquetopenia no es muy común en pacientes con COVID-19 moderado o severo, pero cuando existe, es un marcador de mal pronóstico (34).

Gastrointestinales: la sintomatología gastrointestinal puede ser la presentación de COVID-19 en ciertos pacientes. 79% de pacientes pueden tener síntomas gastrointestinales como diarrea, anorexia, náusea, vómito dolor abdominal, y hemorragia gastrointestinal como presentación inicial o durante su hospitalización (35). En adultos, anorexia es el síntoma gastrointestinal más común (40-50%). Hasta 66% de niños tienen vómito.

Hígado y Vesícula: 76% de pacientes hospitalizados demuestran disfunción hepática que incluyen ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina, y GGT (36). Sin embargo, la disfunción hepática es tiende ser leve hasta en pacientes críticos (37). Se sabe que elevaciones de ALT y AST puede ser por lesión muscular también. Receptores de ECA2 en tejido hepático es solo 0.3%, mientras en el ducto biliar los receptores son 20 veces más común (38). Por eso, GGT como marcador de lesión de colangiocitos, está elevada en 72% de pacientes con COVID-19 severa, demostrando el tropismo que COVID-19 tiene para colangiocitos (39).

Páncreas: 17% de pacientes hospitalizados demuestran lesión pancreática por medio de elevaciones leves de amilasa y lipasa (40). Ninguno tuvo pancreatitis severa.

Sistema Nervioso Central: Cefalea está presente en un promedio de 8% de pacientes con COVID-19 (41). Mareo presente en el 10% de pacientes hospitalizados con COVID-19 (42). ACV isquémico es otro

síntoma de presentación o se desarrolla durante hospitalización (43). Alteración del estado de conciencia y confusión están presentes en 9% de pacientes hospitalizados con COVID-19 son signos de mal pronóstico (44).

Sistema Nervioso Periférico: 86% de pacientes con COVID-19 leve o moderado tienen anosmia o hiposmia aguda (45). Por la presencia del COVID-19 en la nasofaringe como sitio de entrada al cuerpo humano, la invasión viral directa a los nervios olfatorios puede explicar la alta frecuencia del síntoma (46). Una complicación rara de COVID-19 es síndrome Guillain-Barre (47).

Renal: Lesión renal aguda es común en pacientes con COVID-19 en UCI. Mecanismos incluyen invasión viral directa, hipovolemia, cardiomiopatía, Rabdomiolisis, y tormenta de citoquinas (48).

Dermatológico: 20% de pacientes con COVID-19 presentan manifestaciones cutáneas como exantemas y ronchas pápulo-vesiculares (49). Sin embargo, la severidad de lesión cutánea no tiene relación con la severidad del COVID-19.

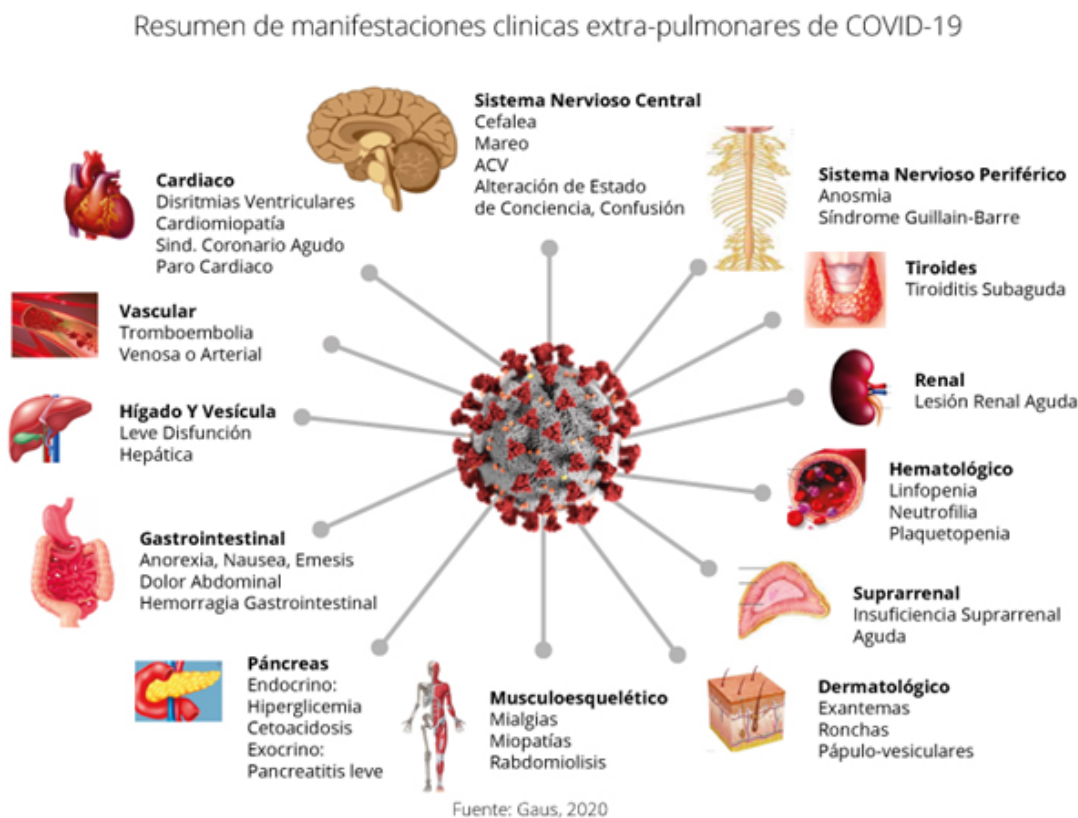
Musculoesquelético: Mialgias y miopatías están presentes en hasta 50% de pacientes con COVID-19 (50). En miopatías, elevaciones de creatina quinasa puede ser desde niveles mínimos hasta niveles que provocan rabdomiolisis. Sensibilidad muscular en examen físico justifica una medición de creatina quinasa que puede contribuir a lesión renal aguda juntamente con otros factores de riesgo de COVID-19 ya mencionados.

Endocrinológico: Un estudio demostró que 62% de pacientes hospitalizados con COVID-19 pueden tener anormalidades de función tiroidea (51). Invasión viral directa a la glándula puede provocar tirotoxicosis auto limitada, conocido como tiroiditis subaguda. Luego produce hipotiroidismo para un periodo variable de tiempo, y finalmente vuelve a eutiroidismo. Un estudio sugiere que el riesgo de cetoacidosis puede aumentar en personas con diabetes. El COVID-19 reduce la expresión de ECA2, la acumulación de Angiotensina II aumenta la resistencia a la insulina y provoca daño a las células beta del páncreas (52).

La obesidad es un factor de riesgo de complicaciones en la infección por COVID-19, aumentando la severidad por varios mecanismos (52). Existe una concentración alta de receptores de ECA2 en tejidos adiposos (53). Las citoquinas pro-inflamatorias son producidas en tejidos adiposos (53). Finalmente, pacientes obesos tienen mayor riesgo de desarrollar trombos (53).

Insuficiencia suprarrenal aguda esta reportada en pacientes con COVID-19 secundaria a un evento Trombotico a nivel suprarrenal (54).

Figura 1 Resumen de manifestaciones clínicas extra pulmonares de Covid 19



Cambios en las recomendaciones farmacológicas

Cloroquina, Hidroxicloroquina, Azitromicina, Ivermectina, solos o combinados no están indicados para el tratamiento del COVID (10).

La recomendación actual es, NO USAR ninguno de estos medicamentos para ningún tipo de paciente con COVID-19 (10).

Remdesivir

El ensayo de SOLIDARITY de la OMS en noviembre 2020 recomienda NO USAR Remdesivir de rutina para pacientes hospitalizados con COVID. Entre 5500 pacientes hospitalizados, no se observó ninguna diferencia en mortalidad en pacientes que recibieron Remdesivir versus los que recibieron placebo (17). Esto contradice el ensayo ACTT-1 que demostró una disminución de 4 días de síntomas como promedio de pacientes que recibieron Remdesivir por 10 días versus placebo (18). En fin, no existe evidencia de que Remdesivir mejora resultados clínicos para justificar su uso de rutina en pacientes hospitalizados (19).

Dexametasona

En pacientes no-hospitalizados ni en hospitalizados sin la necesidad de oxígeno adicional, se recomienda NO USAR Dexametasona.

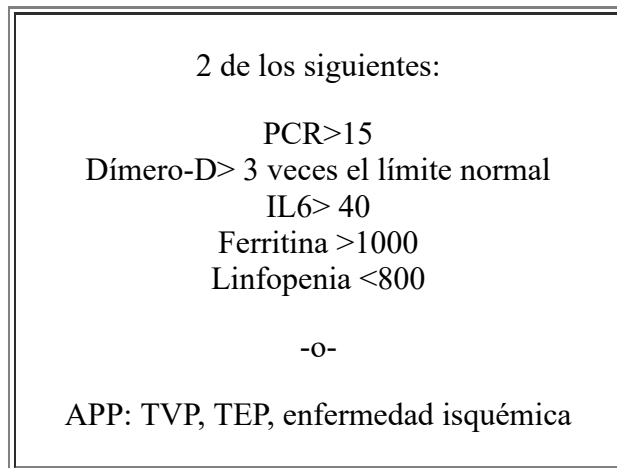
En pacientes hospitalizados con oxígeno adicional, se recomienda:

Dexametasona 6mg IV o VO QD hasta 10 días(20). Prednisona 40mg VO es una alternativa a Dexametasona.

Terapia Antitrombótica (Heparina de Bajo Peso Molecular)

El COVID-19, en pacientes hospitalizados, provoca un estado de inflamación que se asocia con un aumento de riesgo trombotico con elevaciones de Dímero-D y la presencia de microtrombosis pulmonar en autopsias. (11) El Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología, (12) recomienda dosis profiláctica (isocoagulación – Enoxaparina 40 mg/día) en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19. Este grupo, también recomienda usar una dosis más alta (intermedia) de Enoxaparina (1mg/kg/cada 24 horas) si el paciente tiene un alto riesgo de desarrollar trombos, ver figura 2.

Figura 2. Criterios de Alto Riesgo Tromboembolico



Fuente: Vivas, et all (12).

Además, se recomienda continuar con Enoxaparina 7-10 días luego de alta del paciente. Estas recomendaciones, no tienen consenso entre las demás sociedades científicas.

Recomendaciones para apoyo ventilatorio

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA) del COVID-19 parece ser distinto a otras causas de SDRA y la Ventilación Mecánica Invasiva temprana, posiblemente contribuye a elevar, la tasa de mortalidad. Se requieren más estudios para definir la causa de alta mortalidad asociada al reparador(16).

Las siguientes guías incluyen pasos que tomar con ciertos pacientes antes de considerar intubación endotraqueal con ventilación mecánica invasiva (VMI). Es indispensable dotar a las unidades de salud de dispositivos para oxigenación no invasiva como cánulas de alto flujo, CPAP, BiPAP y una “Red de Salud”, que asegure un espacio en una Unidad de Cuidados Intensivos, en caso de necesitar ventilación mecánica (16).

Resumen

Para un paciente con falla respiratoria por hipoxemia sin ninguna otra indicación para ventilación mecánica invasiva, los pasos son:

1. Posicionamiento prono
2. Cánula Nasal de Alto Flujo
3. BiPAP o CPAP
4. Intubación Endotraqueal y ventilación mecánica invasiva

Escenarios

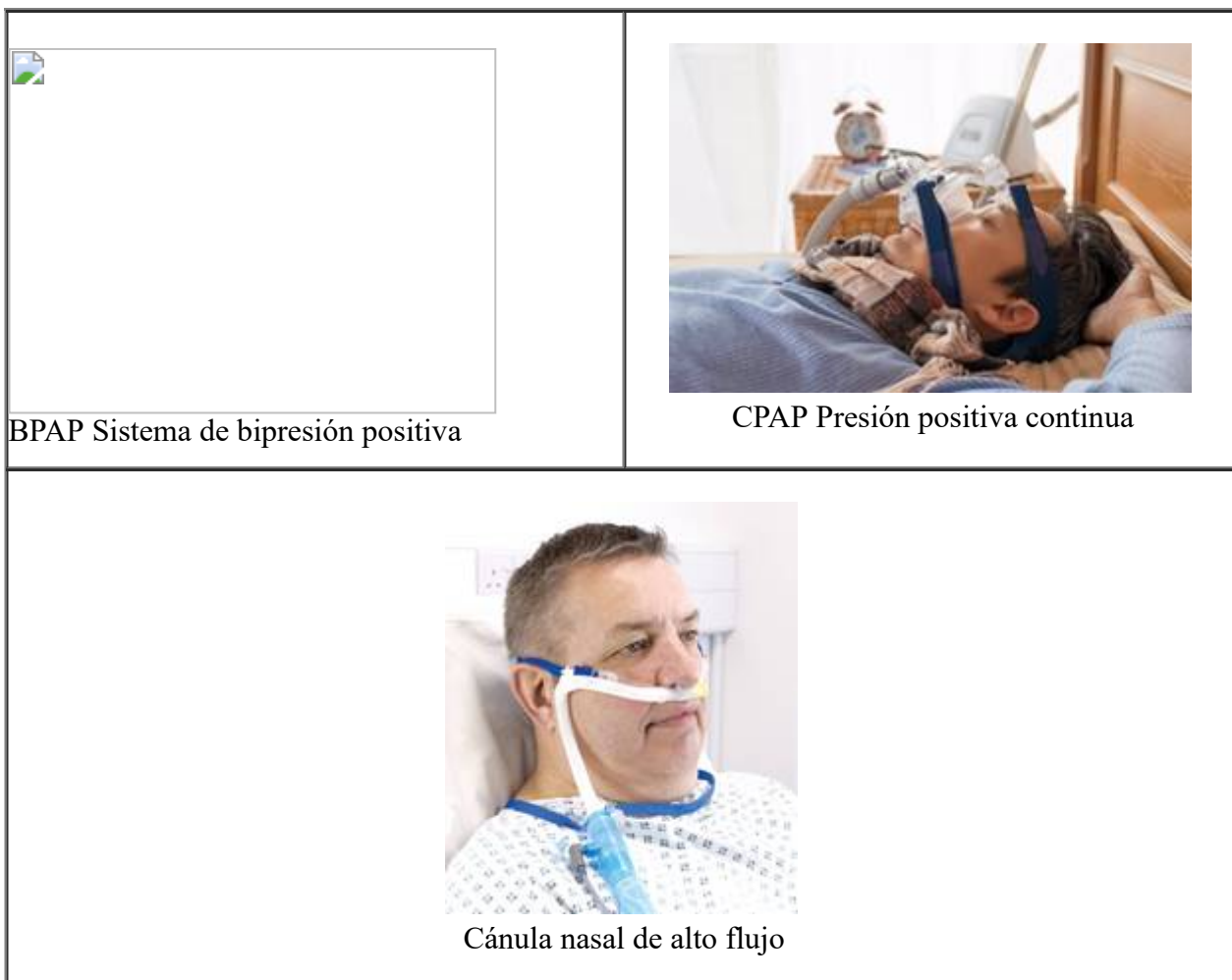
Pacientes con hipoxemia persistente a pesar de oxígeno adicional, y no existe otra indicación para ventilación mecánica invasiva (intubación). Se recomienda la maniobra de posicionamiento prono para mejorar oxigenación(13). Algunos estudios demostraron beneficio de posicionamiento prono durante 12-16 horas, y luego revertir a posición supina(14). Los estudios mantenían esta estrategia durante 6 días. Esta maniobra ha sido utilizada en pacientes con síndrome de distres respiratoria agudo desde 2014(15). Fisiológicamente, la posición prona logra superar la presión pleural (la suma de todas las fuerzas que comprimen los alveolos que incluyen el corazón, mediastino, y estructuras intra-abdominales) para mantener los alveolos abiertos y mejorar intercambios de oxígeno y CO2.

Pacientes con falla respiratoria por hipoxemia aguda que no responde a oxígeno convencional. Se recomienda cánula nasal de alto flujo (CNAF), de ser disponible, más que ventilación mecánica no-invasiva con BiPAP (Presión Positiva en la vía aérea de Doble Nivel).(13) La ventaja de CNAF (fig. 1) sobre BiPAP es la disminución de dispersión del virus COVID-19 en el aire en Unidades de Cuidados Intensivos, minimizando el riesgo de transmisión dentro de la unidad. Al mismo tiempo, CNAF ofrece los mismos beneficios de presión positiva como BiPAP.

Para un paciente con falla respiratoria secundaria a hipoxemia aguda, y CNAF no esta disponible, y no existe una indicación para intubación endotraqueal. Se recomienda intentar con CPAP o BiPAP como modo ventilatorio (13).

No hay respuesta a posicionamiento prona, los modos de CNAF o BiPAP, y la falla respiratoria por hipoxemia persiste. Se recomienda proceder a intubación endotraqueal (ventilación mecánica invasiva) (13).

Figura 3. Cánula Nasal de Alto Flujo de Oxígeno (CNAF) CPAP y BiPAP



Referencias bibliográficas

- 1 Johns Hopkins COVID-19 Update. Acceso 10 Nov 2020; <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/FMfcgxwKjKsHRlmXcXsSfmmhjQKvWtMN>
- 2 New York Times on line accessed 7 Noviembre 2020. <https://www.nytimes.com/2020/10/14/world/europe/europe-coronavirus.html>
- 3 Staten Serum Institut. https://coronasmitte.dk/-/media/mediefiler/corona/mink/risikovurdering-af-human-sundhed-ved-fortsat-minkavl_03112020.pdf?la=da&hash=721871D898F1D9F1F9D99E3A002C35F9537F5CEA
- 4 Wisconsin Public Radio. Accessed 7 Nov. 2020. <https://www.wpr.org/more-3k-mink-dead-coronavirus-taylor-county-mink-farm>
- 5 Grijalva C, Rolfes M, Zhu Y, et al. Transmission of SARS-COV-2 Infections in Households — Tennessee and Wisconsin, April–September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1631–1634. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e1> external icon.
- 6 Fell A, Beaudoin A, D’Heilly P, et al. SARS-CoV-2 Exposure and Infection Among Health Care Personnel — Minnesota, March 6–July 11, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1605–1610. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6943a5> external icon.
- 7 Shah A, Wood R, Gribben C, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *BMJ* 2020; 371 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3582>
- 8 The Guardian. COVID-19 vaccine candidate is 90% effective, says Pfizer. Boseley S y Oletmann P. acceso 9 noviembre 2020. <https://www.theguardian.com/world/2020/nov/09/covid-19-vaccine-candidate-effective-pfizer-biontech>
- 9 Johns Hopkins COVID-19 Update. Acceso 9 Nov 2020. <https://mail.google.com/mail/u/0/#search/johns+hopkins/FMfcgxwKjBSNRlHqTDgxMkSJwZWwCVkB>
- 10 NIH. Therapeutic Management of Patients with COVID-19. Updated October 9, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>
- 11 Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. 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.
- 12 Vivas, D., Roldán, V., Esteve-Pastor, M. A., Roldán, I., Tello-Montoliu, A., Ruiz-Nodar, J. M., Cosín-Sales, J., Gámez, J. M., Consuegra, L., Ferreira, J. L., Marín, F., & Expert reviewers (2020). Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 73(9), 749–757. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.025>
- 13 Care of critically ill patients with COVID-19. National Institutes of Health. Actualizado 9 octubre 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/>
- 14 Mittermaier M, Pickerodt P, Kurth F, et al. Evaluation of PEEP and prone positioning in early COVID-19 ARDS. *Lancet*. Published 10 Oct 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100579>
- 15 Henderson, W. R., Griesdale, D. E., Dominelli, P., & Ronco, J. J. (2014). Does prone positioning improve oxygenation and reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome?. *Canadian respiratory journal*, 21(4), 213–215. <https://doi.org/10.1155/2014/472136>
- 16 National Institutes of Health, USA, ultima actualización 9 octubre 2020) National Institutes of Health, USA, ultima actualización 9 octubre 2020) National Institutes of Health, USA, ultima actualización 9 octubre 2020) National Institutes of Health, USA, ultima actualización 9 octubre 2020)
- 17 Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv2020; doi:10.1101/2020.10.15.20209817.
- 18 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al., ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med*2020;383:181326. doi:10.1056/NEJMoa2007764 pmid:32445440
- 19 Schwartz I, Heil E, McCreary E. Remdesivir: a pendulum in a pandemic. *BMJ* 2020;371:m4560 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4560> (Published 24 November 2020)

20. NIH. Therapeutic Management of Patients with COVID-19. Updated October 9, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>
21. Wang K et al., 2020. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv* 2020: 14.988345. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.98834>.
22. Zhang H, Baker A: Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy. In.: Springer; 2017.
23. Gupta A et al., 2020. Extrapulmonary manifestations of COVID19. *Nat Med* 26: 1017–1032.
24. Varga Z et al., 2020. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395: 1417–1418.
25. Wan S et al., 2020. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol* 189: 428–437.
26. Zheng Y, Ma YT, Zhang JY, Xie X, 2020. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 17: 259–260.
27. Guo T et al., 2020. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 5: 811–818.
28. Perlot T, Penninger JM: ACE2 - from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect* 2013, 15(13):866-873.
29. Gao L et al., 2020. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res* 21: 83
30. Porfida A, Pola R, 2020. Venous thromboembolism and heparin use in COVID-19 patients: juggling between pragmatic choices, suggestions of medical societies and the lack of guidelines. *J Thromb Thrombolysis* 50: 68–71.
31. Huang I, Pranata R, 2020. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 8: 36
32. Violetis OA, Chasouraki AM, Giannou AM, Baraboutis IG, 2020. COVID-19 infection and haematological involvement: a review of epidemiology, pathophysiology and prognosis of full blood count findings. *SN Compr Clin Med* 1–5 (Epub ahead of print). Available at: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00380-3>.
33. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos N, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziapas G, Dimopoulos MA, 2020. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 95: 834–847.
34. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148
35. Wan Y et al., 2020. Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5: 534–535.
36. Cai Q et al., 2020. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatology* 73: 566–574.
37. Bangash MN, Patel J, Parekh D, 2020. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5: 529–530.
38. Gu J, Han B, Wang J, 2020. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 158: 1518–1519
39. Lagana SM et al., 2020. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol* 1–9 (Epub ahead of print). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00649-x>.
40. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang J, Wang H, Zhao Q, 2020. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology* 159: 367–370
41. Azhideh A, 2020. COVID-19 neurological manifestations. *Int Clin Neurosci J* 7: 54.
42. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q, 2020. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 92: 568–576.
43. Sattar Y et al., 2020. COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J Cardiol Heart Vasc* 29: 100589.
44. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS, 2020. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 12: e7352.

45. Villalba NL et al., 2020. Anosmia and dysgeusia in the absence of other respiratory diseases: should COVID-19 infection be considered? *Eur J Case Rep Intern Med* 7: 001641.
46. Lechien JR et al., 2020. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277: 2251–2261.
47. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C, 2020. Nervous system involvement after infection with COVID19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 87: 18–22
48. Valizadeh R, Baradaran A, Mirzazadeh A, Bhaskar LVKS, 2020. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19. *J Ren Inj Prev* 9: e18.
49. Recalcati S, 2020. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34: e212–e213
50. Disser NP et al., 2020. Musculoskeletal consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am* 102: 1197–1204
51. Wang W et al., 2020. Thyroid function abnormalities in COVID19 patients. medRxiv. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.06.15.20130807>.
52. Pal R, Banerjee M, 2020. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest* 43: 1027–1031.
53. Kassir R, 2020. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev* 21: e13034.
54. Bellastella G, Maiorino M, Esposito K, 2020. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest* 43: 1169–1170.