



**Universidad de Concepción
Facultad de Farmacia**

**REVISIÓN DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA
COADYUVANTE EN EL PACIENTE
HOSPITALIZADO POR SARS-COV-2**

POR NICOLÁS FRANCISCO DÍAZ CARES



Trabajo de Fin de Carrera presentado en la Facultad de Farmacia de
la Universidad de Concepción para optar al título profesional de
Químico Farmacéutico

Profesor Guía:
Pola Beatriz Fernández Rocca
Departamento de Farmacia
Facultad de Farmacia

Marzo, 2021
Concepción, Chile



Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

© 2021, Nicolás Francisco Díaz Cares

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue fruto del esfuerzo continuo durante mi estancia en la universidad, que sin duda alguna fue apoyada constantemente y de manera muy cercana por personas muy importante en mi vida.

Dedicado a:

Olga, Alejandro (P), Felipe, Alejandro (H) y Fernanda, mi familia que en todo momento confiaron en mí.

Elba y Alejandro (A), con quien tuve la dicha de compartir mis 6 años en la universidad, quienes estuvieron a cargo de hacerme sentir lo más cómodo posible, como en casa.

A mis amigas/os, personas y familias que están o estuvieron presentes durante mi formación académica, con quienes compartí mi tiempo dentro y fuera de las aulas y a quienes también hicieron de sus hogares el mío, siempre habrá regocijo en mi al recordar todos esos días.

A ustedes, los atesoro con profundo amor por cada cosa que me entregaron y enseñaron durante estos años para la vida.

Adicionalmente agradecer a Nadialett por su apoyo y orientación, a mi profesora patrocinante Pola y mis profesoras guías Estefanía y María por su apoyo oportuno en todo momento.

1 INDICE

Contenido

1	INDICE	i
1.1	Índice de Ilustraciones	iii
1.2	Índice de Tablas.....	iii
2	RESUMEN.....	v
3	ABSTRACT.....	vi
4	INTRODUCCION.....	1
5	OBJETIVOS	7
5.1	OBJETIVO GENERAL.....	7
5.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	7
6	METODOLOGÍA.....	8
7	DESARROLLO.....	19
7.1	Características de los pacientes COVID-19+ que requirieron hospitalización.....	19
7.2	Manifestaciones clínicas comunes entre los pacientes COVID-19 +....	24
7.3	Tratamientos, eficacia y seguridad en pacientes COVID-19 +	30
7.3.1	Fiebre.....	32
7.3.2	Diarrea.....	35

7.3.3	Manifestaciones Neurológicas	36
7.3.4	Náuseas y vómitos	38
7.3.5	Tos seca.....	40
7.3.6	Neumonía bacteriana.....	40
7.3.7	Neumonía viral.....	41
7.3.8	Enfermedad renal aguda.....	52
7.3.9	Arritmias	53
7.3.10	Tromboembolismo	53
7.3.11	Otros	58
8	CONCLUSIONES.....	61
9	GLOSARIO	66
10	BIBLIOGRAFÍA	68



1.1 Índice de Ilustraciones

Ilustración 6-1 Diagrama de flujo del objetivo N°1	11
Ilustración 6-2 Diagrama de flujo del objetivo N°2	14
Ilustración 6-3 Diagrama de flujo de los objetivos N°3, 4 y 5	18
Ilustración 7-4 Dosis utilizadas de corticoides en los estudios revisados.....	43
Ilustración 7-5 Algoritmo tratamiento anticoagulante en pacientes COVID-19..	56
Ilustración 7-6 Probabilidad de supervivencia con anticoagulantes.....	57
Ilustración 7-7 Escala de Brescia Primera escala creada para evaluar la función respiratoria en enfermos con COVID-19	60



1.2 Índice de Tablas

Tabla 6-1 COVID-19 and characteristics of hospitalized adult patients en Pubmed.....	10
Tabla 6-2 COVID-19 and characteristics of hospitalized adults patients en JAMA Network	10
Tabla 6-3 Clinical manifestations of SARS-CoV-2 in hospitalized adults en Pubmed.....	12
Tabla 6-4 Clinical manifestations of SARS-CoV-2 in hospitalized adults en JAMA Network	13
Tabla 6-5 COVID-19 treatment in hospitalized adults en Pubmed.....	15
Tabla 6-6 COVID-19 treatment in hospitalized adults en JAMA Network.....	16
Tabla 6-7 COVID-19 treatment in hospitalized adults en Cochrane Library.....	16

Tabla 6-8 COVID-19 treatment in hospitalized adults en Uptodate	17
Tabla 7-1-9 características del paciente hospitalizado por COVID-19.....	19
Tabla 7-1-10 Comorbilidades y patologías de riesgo en paciente COVID-19....	24
Tabla 7-2-11 Prevalencias de síntomas y enfermedades ocasionadas por COVID-19	25
Tabla 7-2-12 Manifestaciones leves-severas de la enfermedad COVID-19.....	28
Tabla 7-2-13 Manifestaciones severas en pacientes críticos con COVID-19	29
Tabla 7-3-14 Fármacos, eficacia y seguridad en pacientes COVID-19 +.....	31



2 RESUMEN

La enfermedad COVID-19 ha ocasionado múltiples problemas a nivel mundial desde su primer brote en Wuhan debido a su rapidez de propagación y evolución aleatoria entre los pacientes.

Debido a ello se realizó una revisión enfocada en investigar qué grupo de personas son las más afectadas con este virus y la sintomatología que estos padecían. Además, se analizó el manejo farmacológico que los pacientes recibieron, exceptuando el uso de antivirales.

Para realizar la búsqueda se utilizaron MeSH como COVID-19, tratamiento en COVID-19, etc en motores de búsqueda como Pubmed, Cochrane library donde se utilizaron diferentes filtros para llegar a los estudios más específicos respecto al tema a investigar.

Se observó que la enfermedad tiene un patrón de agravamiento en cierto grupo de pacientes, y se detalló cuales son las manifestaciones clínicas más comunes entre estos grupos. Los tratamientos utilizados en muchos casos carecían de evidencia clínica sólida, y se agruparon aquellos grupos de fármacos que si producían una mejoría durante el transcurso de la enfermedad para los pacientes hospitalizados como los anticoagulantes, antibióticos, glucocorticoides.

Conclusión: COVID-19 se presenta clínicamente de manera heterogénea en un grupo de pacientes que son mayoritariamente hombres, el tratamiento es para síntomas los que son principalmente neurológicos, respiratorios y digestivos.

3 ABSTRACT

COVID-19 is a disease that has caused multiple problems worldwide since its first outbreak in Wuhan, China, due to its rapid spread and random evolution among patients.

This review is focused on investigating which type of patient is the most affected and which symptoms are more prevalent. Also, the pharmacological management of the patients was analyzed, excluding antivirals.

To carry out the research, we used web medical portals as Pubmed, Cochrane library, Uptodate and we used MeSH and words as COVID-19, treatment in COVID-19, and so on.

The results of the analysis showed that the disease has a pattern of aggravation in a certain group of patients with comorbidities. The treatments used in many studies lack of solid clinical evidence. We grouped the drugs that improve the patients' clinical state that suffer these disease, such as anticoagulants, antibiotics and glucocorticoids.

Conclusion: COVID-19 has a heterogeneous presentation in a group of patients, from which, mostly men present severe disease and there is no specific treatment or pharmacological group for the disease. The pharmacological therapy depends on the symptoms, being the most common the neurological, respiratory and digestives disorders.

4 INTRODUCCION

A finales del año 2019 en el mes de diciembre se difunde por diversos medios la aparición de una extraña enfermedad que causa una neumonía de origen desconocido, en la ciudad de Wuhan, China. A través de exámenes virológicos con análisis de secuenciación, se descubrió que esta enfermedad era causada por un virus atípico el cual se denominó “*Novel Coronavirus*”, presente en la mayoría de las personas que estaban enfermas en Wuhan (Jung, Kinoshita et al. 2020).

Los primeros estudios publicados comenzaron a describir las características del virus, los que detallaban que éste tenía un periodo de incubación de 4 días y era de muy fácil propagación. Se mencionaba además que los síntomas más comunes presentes en los pacientes eran la fiebre, la tos y la diarrea, existiendo evidencia de pacientes que se agravaban rápido, requiriendo ventilación mecánica. Los autores expresaron explícitamente “durante los primeros 2 meses del brote actual, se propagó rápidamente por toda China y causó diversos grados de enfermedad. Los pacientes a menudo se presentaban sin fiebre y muchos no tenían hallazgos radiológicos anormales” (Guan, Ni et al. 2020). Estos resultados dejaron en evidencia lo impredecible que podía llegar a hacer la enfermedad y puso en alerta a los organismos internacionales.

Posteriormente, una vez identificada la enfermedad, se denominó Enfermedad del Coronavirus 2019 o COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La emergencia global no tardó en llegar, y lamentablemente el virus comenzó a expandirse por Europa, pese a las advertencias de las autoridades chinas que pedían el cierre de las fronteras para evitar aún más la propagación. Durante el mes de febrero y marzo se comenzaron a reportar numerosos casos en el Reino Unido, España e Italia (Sohrabi, Alsafi et al. 2020).

En toda enfermedad respiratoria es común la transmisión de una persona a otra a través de gotas, fluidos o desechos corporales (Wang, Xu et al. 2020), pero en la enfermedad COVID-19 la transmisión fue elevada debido a que muchos de los pacientes que daban positivo en los test virológicos, se encontraban asintomáticos, pudiendo contagiar a otras personas durante sus actividades cotidianas de forma no intencional. Es por esto que se tomaron medidas de prevención de transmisión de la enfermedad para así poder controlar y disminuir el número de infectados que hasta ese entonces llegaban a 90.870 a nivel mundial (Sohrabi, Alsafi et al. 2020).

Considerado una cepa derivada del virus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), COVID-19 es causado por un betacoronavirus llamado coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo 2 o SARS-CoV-2 que afecta el tracto

respiratorio inferior y se manifiesta como neumonía en humanos (Sohrabi, Alsafi et al. 2020).

El SARS-CoV-2 pertenece a la subfamilia *Coronavirinae* en la familia *Coronaviridae* del orden *Nidovirales* y puede causar enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso en humanos y muchos otros animales. Es un ARN virus, y su cadena genómica monocatenaria de polaridad positiva es la más grande entre todos los virus que se han conocido hasta la actualidad. Son esféricos con un diámetro de 80-160 nm, la superficie de la envoltura está cubierta con proteína espiga (S), las proteínas de la membrana (M) y las proteínas de la envoltura (E) que se encuentran entre las proteínas S. Estos fueron los principales blancos terapéuticos en primera instancia (Yang, Xiao et al. 2020).

Un estudio realizado por los investigadores Luy Cui y col., reportó en marzo del 2020 que existían más de 103 mutaciones en el genoma del SARS-CoV-2 de muestras obtenidas de distintos pacientes en el mundo. Estos cambios ocurren en las proteínas que expresa el virus, que son el blanco farmacológico principal de los antivirales, siendo esta la razón por la que no existe una terapia exitosa con ese tipo de fármacos (Lu, Cui et al. 2020).

Las primeras terapias como eran de esperar debido al agente etiológico causante fueron los antivirales, como Oseltamivir, Favipiranivir, Ritonavir (Siemieniuk, Bartoszko et al. 2020, Sohrabi, Alsafi et al. 2020), demostrándose

que el tratamiento tenía escasa evidencia clínica en cuanto a mejorías, por lo que ningún antiviral se considera efectivo hasta la fecha en el tratamiento contra el virus. Debido a ello, es que cobra interés identificar los principales síntomas que produce la enfermedad, como también identificar el tratamiento que el paciente necesita para los síntomas que son provocados por el virus. Al no ser los antivirales efectivos para el tratamiento de la enfermedad, el tratamiento se debe enfocar en tratar los síntomas una vez que son identificados, para mantener la patología controlada y evitar su progresión en los pacientes. A esto se le conoce como una terapia coadyuvante, ya que no se ataca al agente etiológico, sino que solo se disminuyen los síntomas que este agente produce, que, conforme ha ido avanzando el tiempo son muchos más los síntomas y manifestaciones clínicas que los descritos desde el inicio de la enfermedad.

Diversos estudios realizados en distintos lugares del mundo describen la sintomatología del virus, teniendo algunas coincidencias, como por ejemplo en Estados Unidos, un estudio realizado por Parag y colaboradores caracterizó a los pacientes que ingresaban a hospitales y los síntomas comunes como la tos, disnea, fiebre, diarrea, mialgias, náuseas y vómitos (Parag 2020, Yang, Barnard et al. 2020). Por otro lado, estudios europeos encendieron las alarmas con pacientes que llegaban a hospitalizarse con mayor prevalencia de otros síntomas, algunos más graves, dentro de los que se encontraban alteraciones cardiovasculares, gastrointestinales, cutáneas y neurológicas, entre otros

(Galvan Casas, Catala et al. 2020, Kluytmans-van den Bergh, Buiting et al. 2020, Parasa, Desai et al. 2020).

En Chile, el primer caso reportado fue el día 3 de marzo de 2020 (Rodríguez-Morales, Rodríguez-Morales et al. 2020) y para el día 23 de marzo ya habían 922 casos positivos que habían consultado en servicios de urgencias, de estos casos se describían síntomas distintos a los visto anteriormente, de hecho en el mencionado estudio se plantea la existencia de un neurotropismo por parte del virus, es decir que el virus podría ocasionar mayor sintomatología neurológica en esta zona del mundo. Además, se analizaron muestras fecales de los pacientes estudiados para identificar el genoma del virus y se dilucidó la presencia de dos virus con expresión genómica distinta, donde los autores detallan que uno podría haber llegado de Europa y el otro de Asia, y que la presencia de ambos virus pudo haber dado origen a una nueva mutación, capaz de generar un virus que ocasionaría síntomas distintos a los que se encontraron en los países del viejo continente (Rodríguez-Morales, Rodríguez-Morales et al. 2020).

Los datos reportados hasta la fecha abren la discusión sobre diversas interrogantes como por ejemplo, ¿Cuáles son los principales síntomas de los pacientes que requieren hospitalización?, ¿Es riesgoso el virus para toda la población?, ¿Podrían los síntomas complejizar el cuadro clínico del paciente? y ¿Cuál(es) es el tratamiento adecuado para los pacientes hospitalizados?

Los pacientes hospitalizados presentan una gran variedad de síntomas, sin que se describa un tratamiento específico aún para la enfermedad. Diversos autores describen como vital el manejo de los síntomas respiratorios del SARS-CoV-2 que suelen empeorar a neumonías (Pascarella, Strumia et al. 2020, Xu, Ong et al. 2020), pero también estos mismos pacientes han reportado una serie de eventos cardiovasculares que suelen producir complicaciones, por lo que día a día se suman nuevos tratamientos farmacológicos para combatir la enfermedad COVID-19. Todos estos tratamientos deben estar debidamente descritos para salvar la mayor cantidad de vidas posibles en el intento de controlar esta pandemia y por eso se debe realizar una selección de los mejores medicamentos para tratar los síntomas y enfermedades que puedan llevar a agravar un paciente

El presente trabajo tiene como finalidad seleccionar y analizar los estudios que describen las características de los pacientes y el uso de las terapias farmacológicas coadyuvantes en el tratamiento del COVID-19. Además busca servir como guía actualizada de los fármacos a utilizar en el presente. Los tratamientos que se revisarán en este trabajo serán aquellos que su uso haya estado documentado para el manejo de la enfermedad.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar el aporte de las terapias farmacológicas coadyuvantes en el tratamiento de las manifestaciones clínicas presentes en el paciente con SARS-CoV-2

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Determinar las características de los pacientes COVID-19 positivos que desarrollan cuadros asociados a hospitalización
- b) Determinar las manifestaciones clínicas asociadas a la presentación de la enfermedad por SARS-CoV-2 en el paciente hospitalizado
- c) Identificar las familias de fármacos utilizados en el manejo de las manifestaciones clínicas reportadas por el virus del COVID-19
- d) Evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico utilizado para el manejo de las manifestaciones clínicas provocadas por el virus del COVID-19 en el paciente hospitalizado
- e) Evaluar la seguridad del tratamiento farmacológico utilizado para el manejo de las manifestaciones clínicas provocadas por el virus del COVID-19 en el paciente hospitalizado

6 METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica cualitativa donde se utilizaron navegadores web como Mozilla Firefox y Google Chrome para acceder a las bases de datos utilizadas.

Las bases de datos fueron: Uptodate, Pubmed, Cochrane Library, JAMA Network.

Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves o MeSH:

COVID-19, SARS-CoV-2, Características Pacientes, Manifestaciones Clínicas, Guía clínica, Tratamiento, Neumonía atípica, de manera única o combinadas entre sí.



Criterios de inclusión

- Se utilizaron estudios tipo revisiones sistemáticas reviews y metaanálisis relacionados con el tema publicados entre diciembre del 2019 y noviembre del 2020
- Se incluyeron aquellos artículos que consideraron una descripción de los pacientes, manifestaciones clínicas, tratamientos recibidos, evolución de la enfermedad
- Sólo se consideraron estudios en pacientes mayores de 18 años

Criterios de exclusión

- Estudios de pacientes de manejo ambulatorio
- Tratamiento para pacientes especiales (embarazadas,VIH,etc)
- Publicaciones de casos de reinfección por COVID-19
- Estudios con menos de 50 citas
- Estudios con menos de 50 personas de población
- Estudios de pacientes con manejo domiciliario



En relación con el objetivo 1, se utilizó principalmente los motores de búsqueda Pubmed y JAMA network, buscando reviews, análisis sistemáticos y metaanálisis.

En Pubmed se utilizó la palabra “COVID-19” (filtro 1) y se encontraron 9857 artículos, se agregó el conector “And” y un segundo filtro “Patients characteristics” (filtro 2) y se redujo a 401 artículos, al adicionar el conector “of” y un tercer filtro “Hospitalized” (filtro 3) se obtuvieron un total de 263 artículos, el último filtro fue “adults” (filtro 4) y se encontraron un total de 65 artículos.

Tabla 6-1 COVID-19 and characteristics of hospitalized adult patients en Pubmed

Filtros	1	2	3	4
Reviews	8352	278	167	37
Metaanalysis	85	6	6	2
Systematic reviews	1150	117	90	26
Total	9587	401	263	65

En JAMA Network se utilizó la palabra “COVID-19” (filtro 1) y se encontraron 393 artículos se agregó el conector “And” y un segundo filtro “Patients characteristics” (filtro 2) y se redujo a 244 artículos, al adicionar el conector “of” y un tercer filtro “Hospitalized” (filtro 3) se obtuvieron un total de 196 artículos, el último filtro fue “adults” (filtro 4) y se encontraron un total de 84 artículos.

Tabla 6-2 COVID-19 and characteristics of hospitalized adults patients en JAMA Network

Filtros	1	2	3	4
Reviews	358	232	190	80
Metaanalysis	0	0	0	0
Systematic reviews	35	12	6	4
Total	393	244	196	84

Se removieron aquellos duplicados o que se encontraban dentro de uno de los metaanálisis y posteriormente se eligieron aquellos estudios que cumplieron con los criterios.

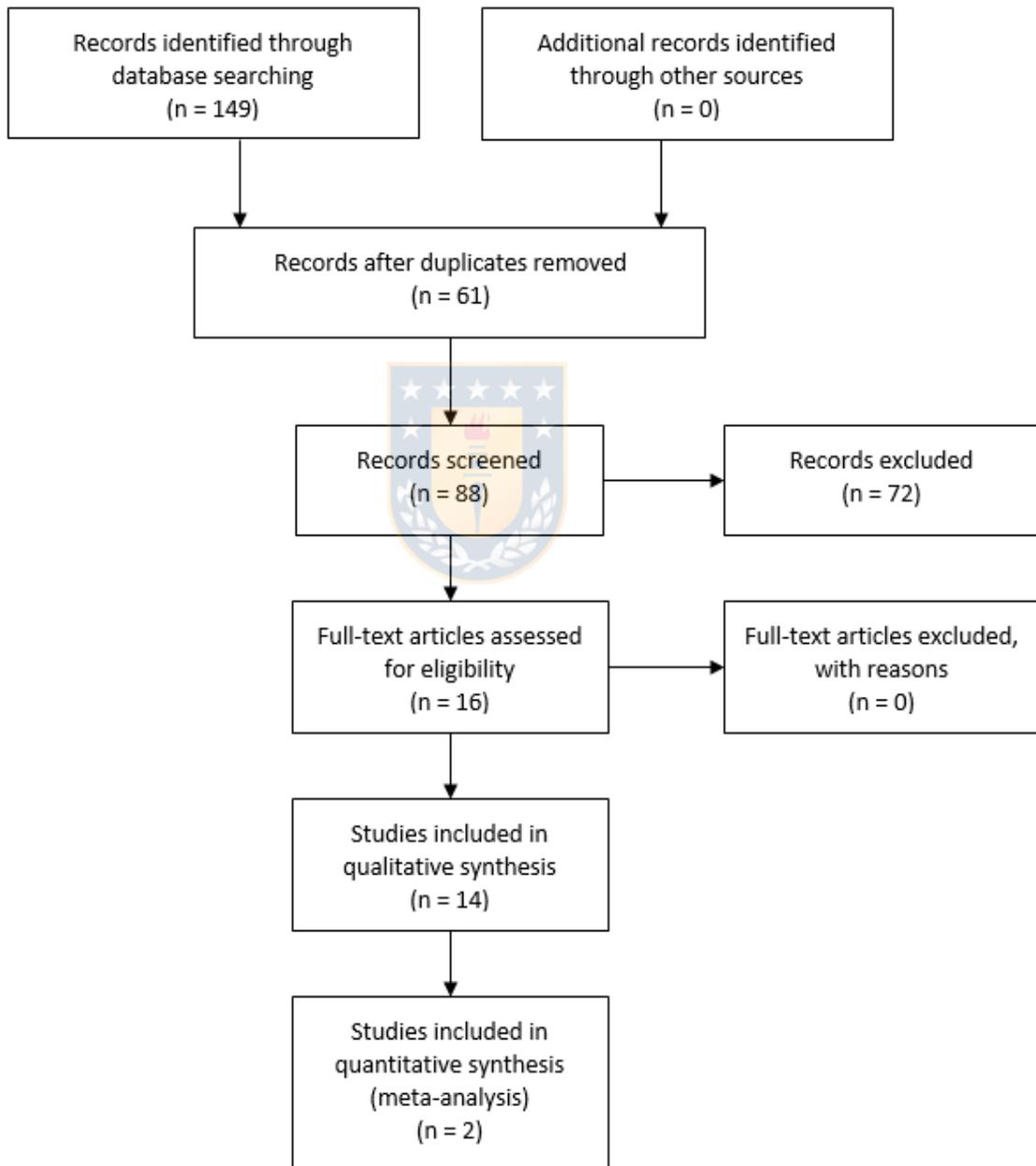


Ilustración 6-1 Diagrama de flujo del objetivo N°1

En relación con el objetivo número 2 se utilizó principalmente los motores de búsqueda Pubmed y JAMA network, buscando reviews, análisis sistemáticos y metaanálisis.

En Pubmed se utilizó la palabra “SARS-CoV-2” (filtro 1) y se encontraron 7735 artículos, se agregó un segundo filtro “Clinical manifestation” (filtro 2) y se redujo a 549 artículos, al adicionar el conector “of” e “in” y un tercer filtro “adults” (filtro 3) se obtuvieron un total de 89 artículos, el último filtro fue “hospitalized” (filtro 4) y se encontraron un total de 66 artículos.



Tabla 6-3 Clinical manifestations of SARS-CoV-2 in hospitalized adults en Pubmed

Filtros	1	2	3	4
Reviews	6504	473	69	51
Metaanalysis	77	2	0	0
Systematic reviews	754	74	20	15
Total	7335	549	89	66

En JAMA Network se utilizó la palabra “SARS-CoV-2” (filtro 1) y se encontraron 281 artículos, se agregó un segundo filtro “Clinical manifestation” (filtro 2) y se redujo a 56 artículos, al adicionar el conector “of” e “in” y un tercer filtro “adults” (filtro 3) se obtuvieron un total de 33 artículos, el último filtro fue “hospitalized” (filtro 4) y se encontraron un total de 32 artículos.

Tabla 6-4 Clinical manifestations of SARS-CoV-2 in hospitalized adults en JAMA Network

Filtros	1	2	3	4
Reviews	259	48	27	26
Metaanalysis	0	0	0	0
Systematic reviews	22	8	6	6
Total	281	56	33	32

Se removieron aquellos duplicados o que se encontraban dentro de uno de los metaanálisis y posteriormente se eligieron aquellos estudios que cumplieron con los criterios.

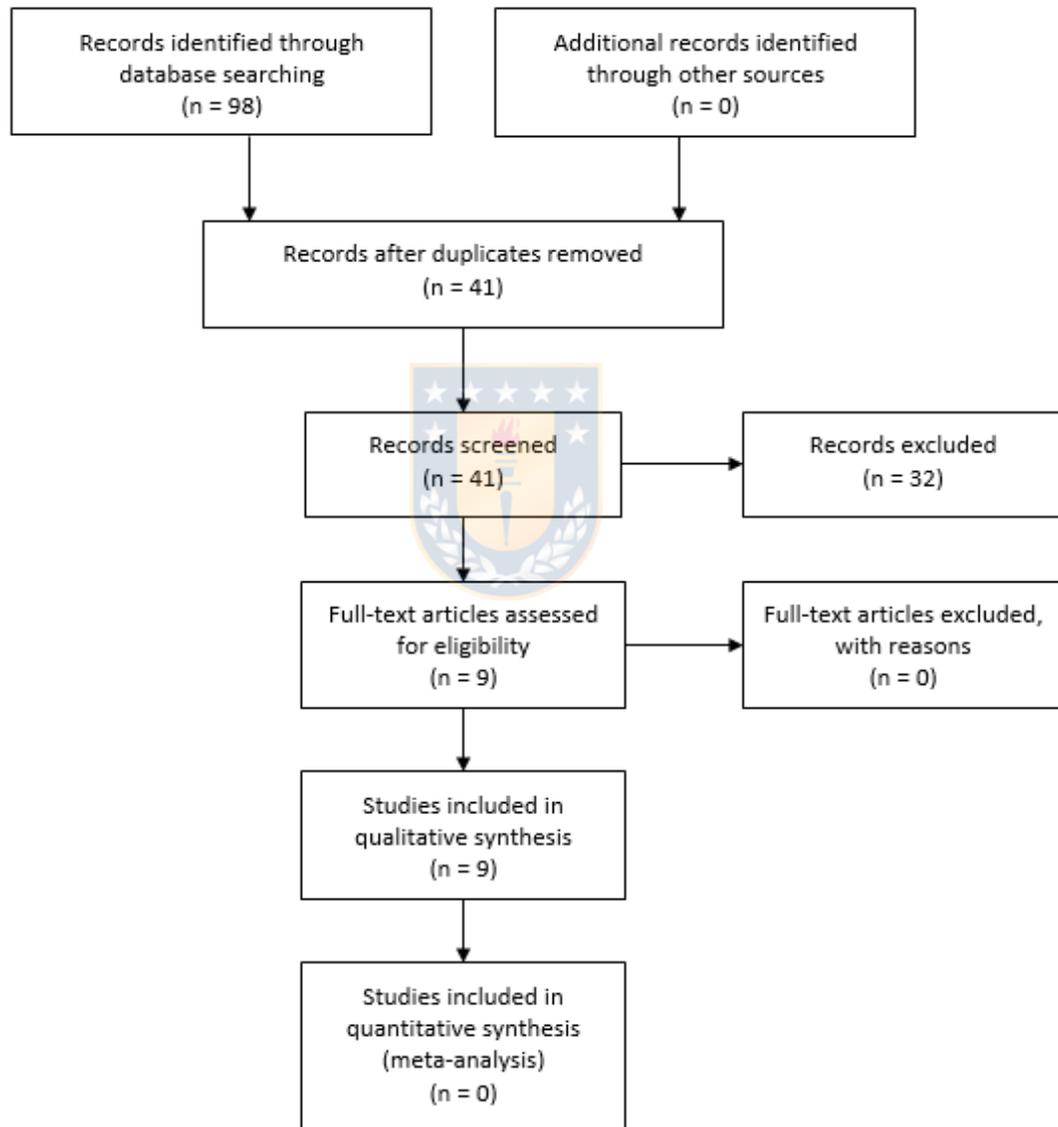


Ilustración 6-2 Diagrama de flujo del objetivo N°2

En relación con los objetivos 3, 4 y 5 al estar directamente relacionados su búsqueda se realizó en simultaneo, se utilizó principalmente los motores de búsqueda Pubmed y JAMA network, Uptodate y Cochrane Library buscando reviews, análisis sistemáticos y metaanálisis.

En Pubmed se utilizó la palabra “COVID-19” (filtro 1) y se encontraron 9857 artículos, se agregó un segundo filtro “treatment” (filtro 2) y se redujo a 590 artículos, al adicionar el conector “in” y un tercer filtro “adults” (filtro 3) se obtuvieron un total de 64 artículos, el último filtro fue “hospitalized” (filtro 4) y se encontraron un total de 40 artículos.

Tabla 6-5 COVID-19 treatment in hospitalized adults en Pubmed

Filtros	1	2	3	4
Reviews	8352	521	54	32
Metaanalysis	85	5	3	3
Systematic reviews	1150	64	9	5
Total	9857	590	64	40

En Jama Network se utilizó la palabra “COVID-19” (filtro 1) y se encontraron 393 artículos, se agregó un segundo filtro “treatment” (filtro 2) y se redujo a 212 artículos, al adicionar el conector “in” y un tercer filtro “adults” (filtro 3) se

obtuvieron un total de 94 artículos, el último filtro fue “hospitalized” (filtro 4) y se encontraron un total de 78 artículos.

Tabla 6-6 COVID-19 treatment in hospitalized adults en JAMA Network

Filtros	1	2	3	4
Reviews	358	183	78	66
Metaanalysis	2	2	1	1
Systematic reviews	35	29	16	11
Total	393	212	94	78

En Cochrane Library se utilizó la palabra “COVID-19” (filtro 1) y se encontraron 25 artículos, se agregó un segundo filtro “treatment” (filtro 2) y se redujo a 15 artículos, al adicionar el conector “in” y un tercer filtro “adults” (filtro 3) se obtuvieron un total de 7 artículos, el último filtro fue “hospitalized” (filtro 4) y se encontraron un total de 3 artículos.

Tabla 6-7 COVID-19 treatment in hospitalized adults en Cochrane Library

Filtros	1	2	3	4
Reviews	25	15	7	3
Metaanalysis	0	0	0	0

Systematic reviews	0	0	0	0
Total	25	15	7	3

En Uptodate se utilizaron las palabras “COVID-19” (filtro 1) y se encontraron 371 publicaciones se adicionó el filtro “treatment” (filtro 2) y se redujo a 201 publicaciones, se adicionó un tercer filtro “adults” (filtro 3) y se redujeron a 5 publicaciones y con el filtro “hospitalized” (filtro 4) se encontró una publicación denominada “Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults”.

Tabla 6-8 COVID-19 treatment in hospitalized adults en Uptodate

Filtros	1	2	3	4
Reviews	0	0	0	0
Metaanalysis	0	0	0	0
Systematic reviews	1109	201	5	1
Total	1109	201	5	1

Se removieron aquellos duplicados o que se encontraban dentro de uno de los metaanálisis y posteriormente se eligieron aquellos estudios que cumplieron con los criterios.

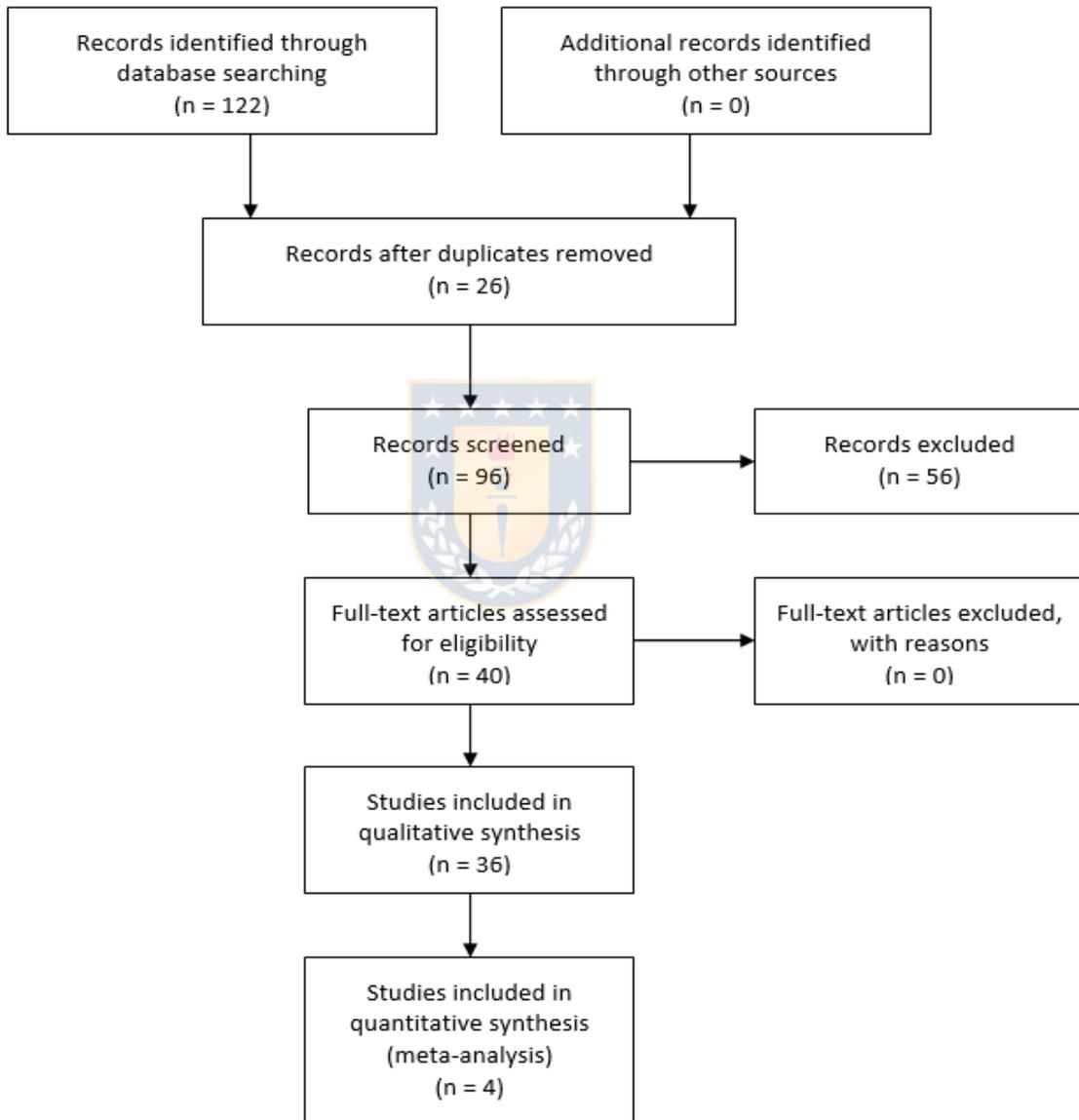


Ilustración 6-3 Diagrama de flujo de los objetivos N°3, 4 y 5

7 DESARROLLO

7.1 Características de los pacientes COVID-19 que requirieron hospitalización

Luego de realizada la búsqueda bibliográfica, se llegó a un total de 11 artículos.

Se seleccionaron los datos con mayor porcentaje de prevalencia entre los estudios y se creó la **Tabla 7-1-9** con los nuevos resultados, extrapolando los datos obtenidos de los estudios anteriores, de esa manera se agruparon en base a comorbilidades, edad y género.

Tabla 7-1-9 características del paciente hospitalizado por COVID-19

ESTUDIOS CARACTERÍSTICAS	ESTUDIOS											
	TOTAL*	GUAN	CHEN	EWGNERP	STOKES	YANG	PARAG	WU	PETRILLI	ZHOU	WILLIAMSON	CUNNINGHAM
POBLACIÓN	18627708	1099	99	43707	1251495	124	393	43707	5279	191	17278392	3222
EDAD (AÑOS)	54,1	47	55	50	57,4	75	62,3	55	54	56	57	27
GENERO (MUJERES %)	43,9	41,9%	32%	49,6	52,2	53,2	39,5	50	51,5	38	33	43
DIABETES (%)	14	7,4%	---	---	30	20	25,5	7,3	35,3	19	9,9	18,2
HIPERTENSIÓN (%)	18,7	15%	---	12,8	22	35,5	50,1	6	---	30	34,3	16,1
CANCER (%)	1,1	---	---	---	---	---	---	5,6	---	1	5,6	---
OBESIDAD (%)	7,3	---	---	---	---	---	---	---	21	---	---	60,1
ENFERMEDAD CV (%)	14,2	---	---	---	32	33,1	13,7%	10,5	52,1	8	6,8	---
ENFERMEDAD PULMONAR (%)	4,1	---	---	---	18	---	---	6,3	---	---	4,1	16,9
ERC (%)	2,6	---	---	---	---	---	---	---	21	1	6,4	---

Estudio de Stokes y Petirilli considera hipertensión como enfermedad CV, ----: No hay datos descritos en el estudio

CV: cardiovascular, ERC: Enfermedad renal crónica, *Total: Valores extrapolados

Dentro de los estudios encontrados, destaca el estudio realizado en Estados Unidos que reportó un total de 1.251.495 pacientes, donde un 52,2% eran mujeres, y la edad media era 57,4 años (Stokes and Zambrano 2020). Un total de 287.320 (22%) casos, contaban con datos suficientes sobre condiciones de salud subyacentes, los más comunes fueron enfermedades cardiovasculares (32%), diabetes (30%), y enfermedad pulmonar crónica (18%). Además los investigadores concluyeron que las hospitalizaciones fueron seis veces más altas entre los pacientes con una afección subyacente informada (45,4%) que aquellos que no tenían una condición subyacente informada (7,6%). Incluso las muertes fueron 12 veces más altas en pacientes con comorbilidades (19,5%) que aquellos que no tenían (1,6%).



El estudio de Parag y col.(Parag 2020) realizado en Estados Unidos contó con una población total de 393 pacientes con una edad media de 62,3 años y con un 39,5% de participantes de género femenino. Además, se presentaron en estos pacientes hospitalizados comorbilidades como hipertensión (50,1%), diabetes (25,2%) y enfermedades cardiovasculares (13,7%). Los autores describen que la obesidad en estos pacientes (35,8%) podría ser un factor clave para padecer neumonías graves (hasta 10 veces más), puesto que a diferencia de la población china (punto de comparación de poblaciones y síntomas) este factor no es tan común.

En un estudio de un reporte de casos realizado con el Centro para el control y prevención de enfermedades chino (CDC en inglés) contó con una población de 43.707 pacientes hospitalizados los cuales se les describe que el rango de edad más prevalente en pacientes hospitalizados fue de 55 años. En este estudio no se describen diferencias por sexo, pero destacan el aumento de riesgo de padecer enfermedad grave y crítica hasta 3 veces más cuando existen comorbilidades previas como: enfermedades cardiovasculares (10,5%), diabetes (7,3%), enfermedad respiratoria crónica (6,3%), hipertensión (6%) y cáncer (5,6%). Por lo tanto, los autores concluyen que el riesgo de muerte es incluso un 49% en pacientes que estén cursando enfermedades críticas y tengan una comorbilidad sin importar la edad que este individuo tenga (Wu and McGoogan 2020).

Un estudio prospectivo de cohorte realizado en Estados Unidos (Petrilli, Jones et al. 2020) contó con una población de 5.279 pacientes, donde la edad media de la población de estudio fue de 54 años con un 51,5% de participantes mujeres. En este estudio, un total de 2.752 (52,1%) pacientes tenía alguna forma de enfermedad cardiovascular, 1.865 (35,3%) eran obesos (IMC ≥ 30), 1.195 (22,6%) presentaban diabetes y 1.108 (21%) tenían una enfermedad renal crónica. Este es uno de los primeros estudios en indicar que existía un mayor riesgo en pacientes hombres con comorbilidades que mujeres con comorbilidades (61,2 v/s 38,8) de sufrir eventos más graves durante el curso de la enfermedad.

En el estudio de Zhou y col. (Zhou, Yu et al. 2020) se incluyeron 191 personas hospitalizadas, con una edad media fue de 56 años y un 38% de participantes de género femenino. En esta cohorte, 91 (48%) pacientes tenían una comorbilidad, siendo la hipertensión la más común (30%) seguida de la diabetes (19%), enfermedad coronaria (8%), cáncer y enfermedad renal crónica 1%. Los resultados mostraron 54 casos fatales, de los cuales se evidenció la presencia de al menos una comorbilidad.

Un metaanálisis realizado a través de una base de datos llamada “open safely” (Williamson, Walker et al. 2020) utilizó la información de pacientes con COVID-19 hasta la fecha de 1 julio. Se analizaron 17 millones de personas en donde el 33% eran mujeres. El estudio detalla los factores de riesgos para padecer una enfermedad severa o crítica e incluso la muerte.

Según los datos recolectados, los factores de riesgos más relevantes fueron:

- ✓ **Edad:** cuando el paciente tiene más de 80 años es 20 veces más probable que padezca una enfermedad grave o crítica que alguien de 40-59 años, también dice que pacientes entre 18-39 años estas etapas de las enfermedades no suelen presentarse con tanta frecuencia.
- ✓ **Comorbilidades:** diabetes, hipertensión, cáncer, tabaquismo, enfermedad renal crónica, obesidad.

El estudio concluye que el riesgo de padecer COVID-19 severo es de hasta 2-3 veces más por cada una de estas enfermedades crónicas que se padezca en comparación a un paciente que no tiene comorbilidades.

Dado el estudio anterior unos investigadores realizaron un estudio principalmente enfocado en adultos jóvenes. Es estudio contó con 3.222 pacientes que llegaron a hospitalizarse en Estados Unidos, la edad media fue 27 años y el 43% eran mujeres. Los autores describen que los pacientes generalmente cursaban con una enfermedad leve, salvo los que presentaban alguna comorbilidad como obesidad (60,1%), diabetes (18,2%), asma (16,9%) e hipertensión (16,1%). Los pacientes con comorbilidades presentaron una enfermedad severa o crítica y el 10% que presentó desenlace fatal presentó al menos una comorbilidad (Cunningham, Vaduganathan et al. 2020).

En general, se observa que diversos autores demostraron la relación entre padecer comorbilidades y tener un mayor riesgo de enfermedad severa o crítica, destacando principalmente la obesidad, cáncer, diabetes, hipertensión y, además de presentar edad avanzada (Chouw 2020, Harrison, Fazio-Eynullayeva et al. 2020, Lighter and Phillips 2020, Tartof, Qian et al. 2020, Thomas, Lee et al. 2020). De las investigaciones mencionadas, se puede concluir que los pacientes hospitalizados que padecen al menos una comorbilidad tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave o morir durante el transcurso del COVID-19.

Las comorbilidades más comunes se describen a continuación en la

Tabla 7-1-10

Tabla 7-1-10 Comorbilidades y patologías de riesgo en paciente COVID-19

Patologías de base
Hipertensión
Diabetes
Enfermedad cardiovascular
Enfermedad pulmonar
Obesidad
Cáncer
Enfermedad renal crónica

7.2 Manifestaciones clínicas comunes entre los pacientes que padecieron COVID-19

Luego de realizada la búsqueda bibliográfica, se llegó a un total de 9 artículos.

En base al número de población y los síntomas reportados en los estudios, se generó un promedio dando origen a un porcentaje de prevalencia de síntomas.

Tabla 7-2-11 Prevalencias de síntomas y enfermedades ocasionadas por COVID-19

ESTUDIOS CARACTERÍSTICAS	ESTUDIOS									
	Total	Guan	Chen	EWGNERP	Yang	Parag	Wang	Stokes	Liu	Yang, YU
Población (N.º)	144211	1099	99	43707	124	393	138	1251495	137	710
Síntomas/Enfermedad L/S										
Neumonía (%)	27,8	91	---	60	---	---	---	---		100
Fiebre (%)	62,9	43,8	83	70	70	77,1	98,6	43	81	---
Tos seca (%)	53,6	73,8	82	60	29,3	79,4	59,4	50	49	---
Diarrea (%)	7,5	4	---	15	6,5	23,7	---	19	---	---
Mialgia/Fatiga (%)	29,5	---	11	53	40,7	23,8	69,6	36	32	---
Disnea (%)	26,8	---	31	53	43,5	56,5	---	29	19	---
Dolor de cabeza (%)	8,2	---	---	25	6,1	---	---	34	9	---
Dolor de garganta (%)	2,2	---	---	---	---	---	---	20	---	---
Nauseas/Vómitos (%)	6,1	---	---	15	9,5	19,1	---	12	---	---
Anosmia/Angusia (%)	1,4	---	---	3	---	---	---	10	---	---
Enfermedad crítica										
Insuficiencia respiratoria (%)	9,8	---	---	---	---	---	22	---	---	67
Enfermedad renal aguda (%)	5,3	3	---	---	---	---	3	---	19	23
Tromboembolismo (%)	6,1	2	---	---	---	---	24	---	---	29
Arritmias (%)	5,9	---	---	---	---	---	24	---	---	29

Total: Valores extrapolados de los estudios, L/S: Leves / Severos.

En uno de los primeros estudios de cohorte realizado en China por Guan y col., que sirvió como exponente para el resto de las investigaciones, contó con una población de 1.099 pacientes, donde los síntomas más frecuentes fueron tos (73,8%) y fiebre (43,8%), los cuales fueron denominados leves. La diarrea, por

otro lado, se consideró como síntoma infrecuente (4%). En el caso de los síntomas característicos de cuadros críticos, reconocidos como síntomas severos se reportaron la neumonía (91%), la insuficiencia renal aguda (3%) y la coagulación intravascular (2%) (Guan, Ni et al. 2020).

Otro estudio realizado en China con una población de 43.707 pacientes hospitalizados concluyó que los síntomas comunes incluían fiebre (70%), tos seca (60%), dificultad para respirar (53%), fatiga (38%), dolor de cabeza (25%) mialgias (15%), náuseas/vómitos o diarrea (15%), y rinorrea (7%). La anosmia o ageusia fue considerado infrecuente, solo un 3% de los casos lo padecían. Estos síntomas se definieron como síntomas leves, y las manifestaciones clínicas críticas de los pacientes hospitalizados fueron neumonía, insuficiencia renal aguda, sepsis y problemas cardiovasculares como tromboembolismo venoso y arterial, los que en pacientes UCI podían llegar a tasas muy elevadas de aparición (60%) (Epidemiology Working Group for Ncip Epidemic Response and Prevention 2020, Wiersinga, Rhodes et al. 2020).

El estudio de Stokes y col.s, basado en reportes de casos realizado en Estados Unidos y ayudado por el CDC de China, tuvo una duración de 3 meses, donde se estudió una población de 1.251.495 personas. Este estudio entregó información muy detallada sobre la sintomatología de las personas infectadas las cuales eran tos seca (50%), fiebre (43%), mialgia (36%), dolor de cabeza (34%) disnea (29%), dolor de garganta (20%), diarrea (19%), náuseas/vómitos (12%),

anosmia, angustia, dolor abdominal y rinorrea en un 10% cada uno (Stokes and Zambrano 2020). También describen como enfermedad severa a la neumonía con saturación de oxígeno menor a 93%, y caracterizan como enfermedad crítica a distintas complicaciones; como la aparición de tromboembolismo pulmonar, problemas cardiacos o falla renal. Este estudio es utilizado como el máximo referente en cuanto a citas cuando se trata de sintomatología clínica causada por la enfermedad COVID-19.

Diversos autores describen también algunos síntomas menos comunes como conjuntivitis, que suelen presentarse en pacientes añosos cuyo estado de salud se encuentra generalmente comprometido por otra patología de base (Colavita, Lapa et al. 2020, Ma, Li et al. 2020), por ende, son consideradas no relevantes como agravantes en la enfermedad, pero si sería otra puerta de salida para el virus.

Con los datos obtenidos en la **Tabla 7-2-11** se puede interpretar y clasificar las manifestaciones clínicas como se describen a continuación en la **Tabla 7-2-12** y en la **Tabla 7-2-13**.

Tabla 7-2-12 Manifestaciones leves-severas de la enfermedad COVID-19

Tipo de Manifestación	% de aparición en los estudios seleccionados
Fiebre	62,9
Tos seca	53,6
Mialgia/fatiga	29,5
Neumonía	27,8
Disnea	26,8
Dolor de cabeza	8,2
Diarrea	7,5
Nauseas/vómitos	6,1
Tromboembolismo	6,1
Arritmias	5,9
Enfermedad renal aguda	5,3
Dolor de garganta	2,2
Anosmia/angusia	1,4

Se puede interpretar de la tabla anterior, la mayor parte de los pacientes diagnosticados con la enfermedad leve-severa cursan con síntomas los cuales no ponen en riesgo la vida, habiendo predominio de los sistemas respiratorios, digestivos y neurológicos. Sin embargo, no se puede descartar la presencia de manifestaciones clínicas las cuales tengan bajo porcentaje de prevalencia tales

como ERA (enfermedad renal aguda), tromboembolismo y arritmias, estas podrían producir un empeoramiento en el transcurso de la enfermedad o conducir a la muerte del paciente. En conclusión, todo paciente hospitalizado debe ser bien monitorizado, debido a que aún cursando una enfermedad leve-severa podría existir un riesgo de muerte dependiendo de las manifestaciones clínicas que esté cursando.

Tabla 7-2-13 Manifestaciones severas en pacientes críticos con COVID-19

Manifestación	% de aparición en los estudios seleccionados
Neumonía	100
Insuficiencia respiratoria	41,3
Enfermedad renal aguda	10,6
Tromboembolismo	16,2
Arritmias	23,2

Interpretando los resultados de la tabla anterior es importante destacar los elevados porcentajes de complicaciones severas que puede producir la enfermedad COVID-19 en un estado avanzado, cualquiera de las manifestaciones clínicas mencionadas anteriormente debe ser tratada lo más pronto posible, puesto que el riesgo de muerte al padecer al menos una de las manifestaciones severas es elevado. Generalmente al momento de padecer alguna de aquellas manifestaciones, la progresión de la enfermedad es muy

rápida y suele desencadenar otra manifestación clínica grave. La manifestación clínica que se sospecha sería la causante del resto sería el tromboembolismo.

7.3 Tratamientos, eficacia y seguridad en pacientes COVID-19 +

Luego de realizada la búsqueda bibliográfica, se llegó a un total de 40 artículos que incluían aspectos relacionados con los tratamientos utilizados y su efectividad y seguridad.

La **Tabla 7-3-14** recopila los estudios encontrados con los fármacos utilizados.



Tabla 7-3-14 Fármacos, eficacia y seguridad en pacientes COVID-19 +

Fármacos	Estudios (N.º)	Población	Dosis	Resultados	RAM
Antipiréticos 1) ibuprofeno 2) Paracetamol	4	71196	1) 400-800 mg c/6 horas 2) 60 mg/kg/día en 4 dosis	Tanto Paracetamol como Ibuprofeno demostraron ser útiles en el manejo de la fiebre producida por COVID-19 produciendo alivio sintomático en estos pacientes minutos luego de la administración	5% de los pacientes tratados con ibuprofeno presentaron fallas renales o problemas cardíacos durante la terapia Paracetamol mostró un perfil FC más seguro
Corticoides Nasales 1) Mometasona	2	357	1) 100 µg 2 puff al día	Alivio sintomático moderado en anosmia de los pacientes	No hay efectos adversos reportados
Corticoides EV 1) Dexametasona 2) Hidrocortisona 3) Metilprednisolona	14	2350	1) 6-20 mg EV por 10 días 2) 50-100 mg c/6 horas por 7 días 3) 0,5 mg/kg por 5-7 días	Dexametasona demostró una efectividad a dosis bajas (6 mg) como ningún otro corticoide, disminuyendo considerablemente la mortalidad a los 21 días de hospitalización, días con ventilación mecánica y la probabilidad de requerir ventilación mecánica. Hidrocortisona y metilprednisolona no mostraron diferencias significativas con los grupos de control con placebo.	Aumento de glicemia Mayor riesgo de infecciones
Antimaláricos 1) Hidroxicloroquina	10	3396	1) 200-1200 mg/día VO por 7- 10 días	Pacientes presentaron resultados diversos, en la mayoría de los estudios no se estableció un beneficio claro del fármaco para el manejo de la enfermedad al compararse con el grupo de control	Arritmias Torsade de pointes Prolongación de intervalo QT Elevación de enzimas hepáticas
Antibióticos 1) Azitromicina	3	801	1) 250-500 mg/día VO por 5 días	Pacientes no presentaron mejoría clínica en comparación a grupo de control. Asociación con hidroxicloquina demostró resultados similares.	Diarrea Elevación de enzimas hepáticas Prolongación del intervalo QT Arritmias Leucopenia y trombocitopenia Sangrado
Anticoagulantes 1) Heparinas no fraccionadas 2) Heparinas de bajo peso molecular	6	5092	1) Bolo 80 UI/kg + infusión de 15 UI/kg/hora IV 5000 UI SC 2-3 veces día profilaxis 2) 4000-6000 UI c/24 horas 100 UI/kg c/12 horas	La terapia anticoagulante fue muy beneficiosa en pacientes en estado crítico, disminuyendo drásticamente la probabilidad de muerte, como profilaxis disminuyó la probabilidad de ser trasladado a UCI	
Anticuerpos MC 1) Tocilizumab	1	100	1) 8 mg/kg IV infusión c/12 horas por 10 días	Pacientes en estado crítico y con enfermedad leve-intermedia disminuyeron su posibilidad de morir y tuvieron una mejoría rápida.	3% de los pacientes presentaron shock séptico y perforación gastrointestinal

Los tratamientos para la enfermedad COVID-19 depende de los síntomas y/o enfermedades que el paciente este cursando, para ello se habla de grupos farmacológicos utilizados según los síntomas que requieren tratamiento.

Es importante destacar que algunos síntomas no tienen descrito un tratamiento en específico y otros no tienen estudios en específico sobre el tratamiento en la enfermedad (Tos seca, diarrea) y se tratan de la manera tradicional si es que padecen alguno de ellos.



7.3.1 Fiebre

-Antipiréticos

En este grupo farmacológico se encuentran la familia de los Antiinflamatorios no esteroidales (AINES) y el Acetaminofeno los cuales han sido usados para el tratamiento de la fiebre producida por la enfermedad, los resultados se detallan a continuación.

a) Antiinflamatorios no esteroidales (AINES)

Hay datos mínimos que informan los riesgos y beneficios de los antiinflamatorios no esteroidales en el contexto de COVID-19 en adultos.

Los datos clínicos o poblacionales sobre el riesgo de los AINE son limitados. En un estudio observacional de 69.793 pacientes hospitalizados por COVID-19 en Corea del Sur, el uso de AINES como Ibuprofeno 400-800 mg cada 6 horas

durante la hospitalización se asoció con peores resultados en comparación con el no uso, donde se evidenciaba en algunos casos pacientes que luego de tomar el medicamento empezaban a cursar con fallas renales agudas o problemas cardiacos (5% de los pacientes), como resultado no fueron capaces de atribuirles los eventos ocurridos a los pacientes a una RAM o al curso de la enfermedad. (Jeong 2020).

Otros estudios observacionales en poblaciones cercanas a las 1.000 personas no han encontrado asociación entre el uso de AINE y peores resultados en comparación con el uso de acetaminofén o sin uso de antipiréticos, indicando que ya sea tomando ibuprofeno (22%) o paracetamol (35%) ambos tienen un porcentaje similar de disminución de la fiebre (Lund, Kristensen et al. 2020, Rinott, Kozer et al. 2020).

Otro problema sobre la actividad farmacológica de los AINES es que reducen la inflamación y la fiebre, lo que puede disminuir la utilidad de los signos de diagnóstico en la detección de infecciones. Por lo tanto, en base a la información recolectada no se recomienda el uso de AINES para el tratamiento de la fiebre por falta de información, ya que, al existir evidencia no concordante, se prefiere el uso de otros antipiréticos por seguridad, como acetaminofeno a la espera de nuevos estudios y resultados.

Sólo en aquellos casos en que se necesitaron AINES (en caso de no tolerar el acetaminofeno), se utilizó la dosis más baja efectiva dependiendo del

medicamento, el más utilizado fue Ibuprofeno. Estos medicamentos no se deben suspender en pacientes que los toman de forma crónica por otras afecciones, a menos que existan otras razones para detenerlos (Ej., Lesión renal, hemorragia gastrointestinal).

b) Acetaminofeno (paracetamol)

Al igual que con los AINES, existen escasos estudios que informen el riesgo y beneficio del uso de este medicamento en el contexto de COVID-19 en adultos.

En un estudio con 403 pacientes hospitalizados donde comparaban el uso de AINES y el uso de Acetaminofeno, se demostró su efectividad al disminuir los estados febriles de los pacientes que lo utilizaron, por sobre la seguridad del paracetamol; al no influir directamente en complicaciones o apariciones de RAM (reacción adversa a los medicamentos) dentro de la enfermedad como los AINES (principalmente no aumentaría la probabilidad de aparición de problemas renales o cardiacos al no tener efecto sobre la COX-1 y en las plaquetas), sería el fármaco recomendado para el tratamiento de la fiebre en pacientes hospitalizados con y sin comorbilidades (Jeong 2020, Rinott, Kozer et al. 2020).

Además, por su efecto analgésico es el medicamento de elección para síntomas como el dolor de cabeza y mialgias ocasionados por la misma enfermedad.

Diversos organismos también sugieren la administración de acetaminofeno como antipirético de elección, como el Ministerio de Salud de Francia, aunque organismos como la Agencia de medicamentos europea (EMA) han concluido

que aún falta información para la elección de un antipirético (Triggle, Bansal et al. 2020).

La dosis recomendada es de máximo 60mg/k/día o 3g/día dividido en 4 dosis.

En resumen, considerando la información recopilada, se recomienda, el uso de Paracetamol para el tratamiento de la fiebre, al carecer de efectos adversos considerables por su mecanismo farmacológico, en comparación con los AINES, y su seguridad terapéutica.

7.3.2 Diarrea

-Antidiarreicos

Actualmente no existe un tratamiento en específico y no se encontró evidencia para el tratamiento de la diarrea en contexto de COVID-19.

En un metaanálisis realizado por D'Amico y col. en adultos se recomienda mantener siempre hidratado al paciente con sales de rehidratación oral (SRO) hipotónica para mantener el equilibrio hídrico del organismo y a su vez ir monitoreando las concentraciones séricas de Potasio, con el fin de evitar complicaciones en los pacientes, como la falla renal aguda. Por otra parte, también se sugiere la ingesta de probióticos, puesto que muchos pacientes cursan con cuadros de diarrea por la administración de antivirales y antibióticos (D'Amico, Baumgart et al. 2020, Pan 2020).

Por lo tanto, se recomienda la administración de SRO para prevenir futuras complicaciones en pacientes hospitalizados por COVID-19.

7.3.3 Manifestaciones Neurológicas

-Anosmia/Angusia

Estos síntomas no implican un riesgo para la salud del paciente por ser autolimitados, incluso no necesitarían de un tratamiento en específico según un estudio realizado en 417 adultos hospitalizados, existiendo evidencia limitada sobre los tratamientos (Orsucci, Ienco et al. 2020). Aun así, los tratamientos utilizados para recuperar estos sentidos se describen a continuación.



a) Corticoides nasales

La evidencia de su uso es escasa, se describe que son utilizados en la disfunción olfativa. Su uso se ha descrito como seguro al actuar solo de manera tópica y deben utilizarse por 2-3 semanas.

En un estudio realizado Lechien y col. en 357 pacientes concluyó que podría ocasionar una recesión del síntoma en un número 4 de la escala del 0-10, es decir se reduciría moderadamente la anosmia. A su vez describen que su uso junto a sales de irrigación nasal al 0.9 % podrían mejorar la respuesta al tratamiento (Lechien, Chiesa-Estomba et al. 2020). El fármaco utilizado en este estudio es Mometasona Furoato 100 µg 2 puff en cada fosa nasal una vez al día.

Actualmente el estudio se encuentra en fase 3, donde cuentan con 100 personas adultas hospitalizadas con COVID-19 leve.

En base a los datos encontrados, se recomendaría el uso de corticoides nasales asociado a sales de irrigación nasal, sólo si el paciente no es capaz de tolerar el síntoma, ya que, al ser un síntoma autolimitado, y tener una respuesta moderada al tratamiento, no sería de primera necesidad.

b) Suplementos

Para la angusia en un estudio realizado por Lechien y col. en 342 pacientes que estaban cursando con pérdida del sentido del gusto, informó que el 70% de ellos no requerían tratamiento, algunos usuarios consumieron L-Carnitina y Zinc, pero no se llegaron a resultados concluyentes en la desaparición de los síntomas, y no se describieron efectos adversos asociados a la terapia (Lechien, Chiesa-Estomba et al. 2020).

La angusia no requiere tratamiento al ser un cuadro autolimitado de 1-2 semanas, los resultados al no ser concluyentes dejan más dudas que respuestas, faltan mayores estudios que puedan entregar información sobre el tratamiento.

-Mialgia

No existe evidencia clínica relacionada a tratamientos en contexto de COVID-19 para esta sintomatología, faltan estudios a futuro que describan un tratamiento.

Un estudio realizado por Cummings y col. con 40.000 pacientes, utilizó el tratamiento para la lesión del músculo esquelético (el cuál considera el uso de AINES y analgésicos opioides menores) para tratar la mialgia producida por el COVID-19, ya que tanto la mialgia producida por la enfermedad COVID-19 como por la lesión del músculo esquelético presentan biomarcadores similares de destrucción muscular, pero no se describe una terapia en específico, enfatizan que deben realizarse estudios (Cummings, Baldwin et al. 2020).

El uso de agentes inmunosupresores o corticoides para aliviar el dolor es un tema que aún se encuentra en discusión en la enfermedad (Guidon and Amato 2020) ya que podrían empeorar el transcurso de esta por su mecanismo farmacológico.

En base a la escasa evidencia actual es preferible un tratamiento analgésico dependiendo del dolor que describa el paciente para este síntoma. Al no haber estudios concluyentes esto se debe resolver caso a caso.

7.3.4 Náuseas y vómitos

No hay datos que informen los riesgos y beneficios de la terapia antiemética en el contexto de COVID-19 en adultos hospitalizados.

Sólo existe un estudio teórico realizado por Andrews y col. que considera el uso de antieméticos por la experiencia de otras enfermedades. Destaca como sería el tratamiento en base a la fisiopatología de los neurotransmisores involucrados

en COVID-19 que producen las náuseas y vómitos, basada en la experiencia de pacientes con tratamientos para vómitos inducidos por enfermedades virales, quimioterapias entre otros (Andrews, Cai et al. 2020)

Los antieméticos recomendados serían

a) Antagonistas de los receptores 5-HT3

Ondasentrón y Palonosentrón, en las dosis usadas en el tratamiento de diarrea causado por Rotavirus.

b) Antagonista de los receptores de Neurokinina 1

Aprepitant en las dosis utilizadas para la terapia antiemética del cáncer.

c) Corticoides

Dexametasona, su uso está en discusión por el efecto inmunosupresor que podría provocar en el paciente.

Los fármacos nombrados anteriormente no tienen estudios directos en pacientes hospitalizados por COVID-19, se utilizan al ser fármacos estudiados, algunos hasta con 40 años, para la náuseas ocasionadas por enfermedades virales, inflamatorias o cáncer (Andrews, Cai et al. 2020).

Al no haber estudios, no se avala el uso ni su efectividad y seguridad

7.3.5 Tos seca

No hay datos que informen los riesgos y beneficios de la terapia antitusiva en el contexto de COVID-19 en adultos hospitalizados. Se cree que al realizar tratamientos con antivirales o antibióticos se disminuiría la inflamación en la zona pulmonar y así también la tos.

7.3.6 Neumonía bacteriana

Los datos son limitados, pero la sobreinfección bacteriana no parece ser una característica destacada de COVID-19 en la enfermedad leve (<3%), en pacientes críticos esta cifra aumenta considerablemente (10-20%). No se recomienda un tratamiento antibiótico empírico en la neumonía leve al no tener certeza del diagnóstico de esta misma, se requeriría de algunos exámenes de laboratorio antes de iniciar el tratamiento (Guan, Ni et al. 2020, Wang, Hu et al. 2020, Wu, Chen et al. 2020).

En los casos de paciente con enfermedad crítica que desarrollan neumonía, si se recomienda un tratamiento empírico, pero aun así debe esperarse algún hallazgo clínico importante antes de realizarse, es decir, focos de condensación en imagen radiológica o marcadores inflamatorios compatibles con neumonía (procalcitonina).

Solo debe iniciarse un tratamiento empírico en pacientes severamente inmunocomprometidos, estos son los pacientes en quimioterapia para el cáncer,

pacientes con VIH o SIDA, pacientes trasplantados, pacientes con uso prolongado de corticoides, y pacientes que consuman inmunosupresores.

Al no existir evidencia de un estudio con un tratamiento empírico para COVID-19 significativo, se recomienda el uso de guías clínicas para el tratamiento de neumonía en la comunidad (NAC) sólo cuando este sea necesario (Sieswerda, de Boer et al. 2020).

7.3.7 Neumonía viral

a) Corticoides



La mayoría de los estudios relacionados al uso de corticoides en contexto de COVID-19 en adultos están hechos en base a la Dexametasona.

En el metaanálisis realizado por Sterne y col. que consideró un total de 1.703 pacientes de UCI, se utilizó dexametasona en dosis de 6 mg-20 IV (intravenoso) al día durante 10 días o hasta que se consiguió el alta. Con esta dosis propuesta se logró disminuir los parámetros inflamatorios de los pacientes que estaban cursando la enfermedad, y también disminuyó considerablemente la mortalidad a los 28 días en comparación al grupo control que correspondió a los pacientes con placebo.

Los pacientes que reciben glucocorticoides deben ser monitoreados para detectar efectos adversos. En pacientes gravemente enfermos, estos incluyen

hiperglicemia y un mayor riesgo de infecciones (los cuales podrían incluir una sobreinfección bacteriana). Los efectos adversos encontrados fueron categorizados como poco frecuentes en 6 de los 7 estudios que incluyó el metaanálisis, 64 pacientes que estaban con tratamiento cursaron con efectos adversos graves en comparación a los 84 que estaban con placebo, desestimándose la probabilidad del corticoide de provocar efectos adversos graves (Group, Sterne et al. 2020).

En otro metaanálisis realizado por Siemieniuk y col. se evaluó el uso de dexametasona 6 mg al día por 10 días en la enfermedad leve a moderada, los resultados concluyeron que fue capaz de disminuir la mortalidad en un 31%, redujo la probabilidad de necesitar ventilación mecánica en un 28% y acortó la estancia en el hospital en 1-2 días. Además, no se evidenciaron efectos adversos graves (Siemieniuk, Bartoszko et al. 2020).

Diversos estudios y metaanálisis realizados en pacientes gravemente enfermos con hidrocortisona 50-100 mg IV cada 6 horas por 7 días no demostraron una tendencia significativa en la reducción de la mortalidad a los 28 días, tampoco así para la metilprednisolona IV 0,5 mg por kilo por 5-7 días. Para este último estudio, realizado en 647 pacientes, se concluyó que no hubo diferencias entre el fármaco y el placebo en cuando a reducción de mortalidad, necesidad de ventilación

mecánica o ingreso a UCI (Angus, Derde et al. 2020, Dequin, Heming et al. 2020, Prado and Fonseca 2020).

En ninguno de los estudios revisados se recomienda el uso de corticoides para la prevención o el tratamiento de COVID-19 leve (pacientes que no reciben oxígeno)

En caso de no tener disponibilidad del fármaco se recomienda utilizar dosis equivalentes de otros corticoides.

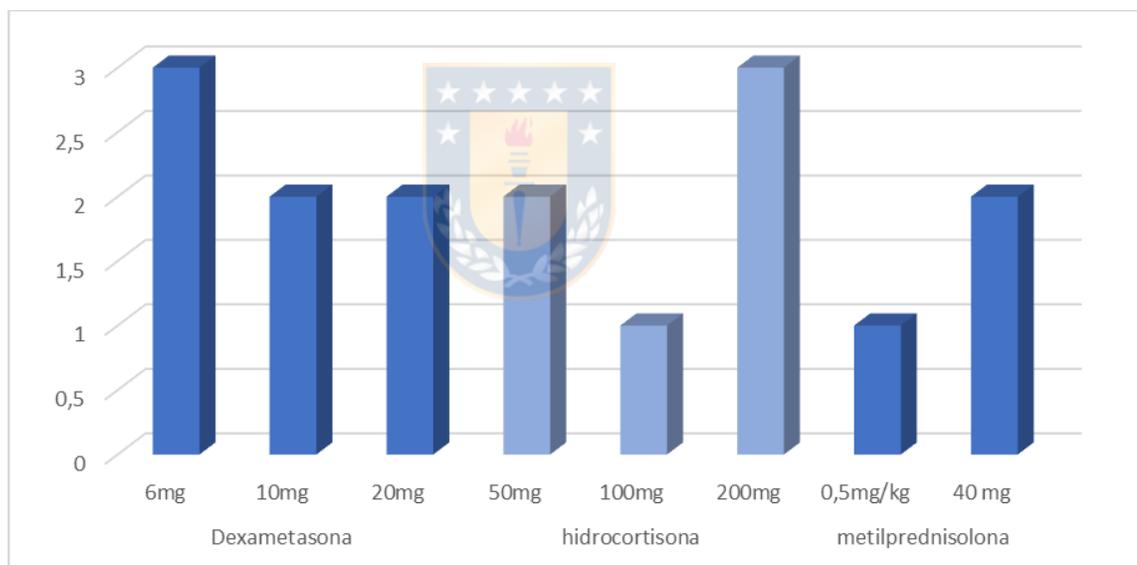


Ilustración 7-4 Dosis utilizadas de corticoides en los estudios revisados

Después de analizar los estudios existentes, se recomendaría el uso de dexametasona 6 mg IV u oral por 10 días por su gran beneficio en el uso de la enfermedad, en base a lo reportado por los 14 estudios de uso con corticoides de los 2 principales metaanálisis encontrados.

b) Antimaláricos

Dentro de este grupo de fármacos se encuentra la hidroxicloroquina y cloroquina como tratamiento para el COVID-19 ya que han demostrado inhibir al virus en estudios *in vitro* (Yao and Zhang 2020). Producto de este estudio, comenzaron a utilizarse de manera empírica asociado a azitromicina pensando en un efecto sinérgico (Pascarella, Strumia et al. 2020), su uso es bastante discutido debido a los riesgos y beneficios reportados. A la fecha existe una mayor cantidad de estudios que descartan su uso.

Un primer metaanálisis con 81 pacientes críticos comparó la eficacia de dosis bajas *versus* altas de hidroxicloroquina, sugiriendo la no administración de ésta a dosis alta, por el riesgo de aumento del intervalo QT (600 mg en dosis de 150 mg cada 6 horas por 10 días). Incluso estudios que utilizaron dosis mayores, de 1200 mg al día (300 mg cada 6 horas) por 10 días, no lograron resultados concluyentes, pero se reportó un mayor porcentaje de muerte que en aquellos pacientes que recibieron el fármaco a dosis bajas, además no se evidenció una disminución en días de la neumonía (Borba, Val et al. 2020). Un estudio de cohorte realizado por Mahevas y col., en 181 pacientes que requerían oxígeno y cursaban con enfermedad leve-moderada, evaluó la eficacia del tratamiento de hidroxicloroquina. Un 46% de los pacientes fueron tratados con 600 mg al día *versus* un 54% que tomaron placebo (grupo de control). Al día 21 ambos grupos tuvieron casi los mismos resultados en cuanto a probabilidad de llegar a UCI

(67% vs 68%) y de mortalidad (69% vs 74%). Un 10% de los pacientes que tomaron el fármaco presentaron alteraciones en los electrocardiogramas lo que obligó a discontinuar los tratamientos. Los autores concluyeron que la hidroxiclороquina no sería efectiva en el tratamiento de la neumonía leve-moderada (Mahevas, Tran et al. 2020).

Otro estudio realizado por Magagnoli y col. relacionado con el uso de hidroxiclороquina en pacientes con neumonía comparó un grupo de 198 pacientes tratados con hidroxiclороquina 400 mg una vez al día *versus* 395 pacientes que no tomaron el medicamento. En el grupo con tratamiento murieron 37 personas y en el grupo sin tratamiento murieron 38, a su vez los pacientes dados de altas de ambos grupos fueron similares, tampoco redujo la probabilidad de requerir ventilación mecánica, a su vez los pacientes tratados con 480 mg presentaron cardiotoxicidad (Magagnoli, Narendran et al. 2020).

Un estudio realizado por Arshad y col. con 2.541 pacientes también comparó el uso de hidroxiclороquina a 200 y 400 mg *versus* pacientes que no recibían el medicamento, los resultados fueron que disminuyeron significativamente el porcentaje de muerte de los pacientes hospitalizados de un 26% de los que no recibieron tratamiento *versus* un 13,5% de los que si recibieron tratamiento, sin embargo, no produjo reducción de la probabilidad de necesitar ventilación mecánica ni de los días hospitalizados en UCI. En el estudio no se informaron

efectos adversos cardiacos, descartan la aparición de arritmias y *torsades de pointes* al utilizar una terapia agresiva al inicio y luego bajar las dosis, es decir, 400 mg dos veces al día por 1 día, y luego 200 mg al día por 2-4 días, y tener protocolos de monitorización de los pacientes (Arshad, Kilgore et al. 2020).

En otros estudios realizados en la enfermedad leve, moderada, severa o crítica, tampoco evidenciaron alguna mejoría a los 14, 15 y 21 días de tratamiento con hidroxiclороquina, con 200-400 mg 2 veces al día por 7-10 días en comparación con los pacientes que cursaban con la enfermedad y que no recibieron tratamiento durante la hospitalización. Además, no disminuyó la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica, o días UCI, y se reportaron efectos adversos como prolongación del segmento QT, *torsade de pointes*, arritmias, elevación de las enzimas hepáticas e infección del tracto respiratorio superior. Los autores finalmente no recomiendan el uso del fármaco durante el transcurso de la enfermedad, al no poseer beneficios claros (Cavalcanti, Zampieri et al. 2020, Cipriani, Zorzi et al. 2020, Rosenberg, Dufort et al. 2020, Self, Semler et al. 2020, Tang, Cao et al. 2020).

Existe un estudio realizado por Yu, Li y col., que evidencia la disminución de la probabilidad de muerte significativamente en pacientes UCI a dosis bajas de hidroxiclороquina, 200 mg cada 12 horas por 7-10 días, logrando reducir de un 44,9% a 18,8% el riesgo de muerte en comparación a pacientes que no recibieron

el tratamiento, y disminuyendo a su vez los parámetros inflamatorios de Interleuquina-6, no obstante informan que la estancia en el hospital se prolongaba para pacientes que estaban cursando con el tratamiento de 30 a 32 días. No describen efectos adversos ocasionados por la hidroxiclороquina en el estudio (Yu, Li et al. 2020).

Este resultado coincide con el resultado del estudio de Arshad y Kilgore al utilizar dosis bajas, la diferencia fue que uno se realizó en la enfermedad leve y moderada, mientras que el anterior en enfermedad crítica.

En resumen, debido a las discrepancias encontradas entre los resultados de los estudios no se recomienda la administración de hidroxiclороquina con o sin azitromicina para el tratamiento de la enfermedad en ninguna de sus etapas, debido al riesgo que le puede ocasionar al paciente por sus efectos adversos reportados en la mayoría de los estudios, donde los beneficios no superan los riesgos de su uso.

c) Antibióticos

En este grupo farmacológico se encuentra la Azitromicina, fármaco ampliamente utilizado junto a la hidroxiclороquina, ya que es sabido desde hace unos años que también posee actividad antiviral, incluso tendría efectos antiinflamatorios e

inmunomoduladores (Pani, Lauriola et al. 2020), existen estudios que informan sobre su uso en monoterapia y/o asociado a Hidroxicloroquina.

Arshad y col. investigaron a 147 personas en tratamiento solo con azitromicina 500 mg 1 vez al día y luego 250 mg por 5 días, y se comparó su efectividad en comparación a pacientes con tratamiento de Hidroxicloroquina y sin medicamentos (grupo control). Durante el tratamiento, los parámetros clínicos no mejoraron, el porcentaje de pacientes que murieron fue mayor en el grupo con Azitromicina que el total de la cohorte (22,4% vs 18,1%), los días hospitalizados se mantuvieron similares en el grupo de control y en los pacientes tratados con Azitromicina, y tampoco se redujo la estadía en UCI, o la probabilidad de requerir ventilación mecánica. No se describieron efectos adversos asociados a la Azitromicina en el estudio (Arshad, Kilgore et al. 2020).

En un estudio realizado en Nueva York también se caracterizó el uso de Azitromicina 500 mg VO por 5 días durante la enfermedad, el estudio contó con 422 pacientes, 221 que fueron tratados solo con Azitromicina y se comparó con 221 pacientes del grupo control. Como resultado, el grupo de pacientes tratados con Azitromicina no presentó mejoría clínica en cuanto a fiebre o dolor, tampoco disminuyó la probabilidad de necesitar ventilación mecánica, entrar a UCI o morir. Además, se reportaron diversos efectos adversos ocasionados por el fármaco, como diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, prolongación del segmento

QT, arritmias y electrocardiogramas anormales, estos fueron considerado como frecuentes (Rosenberg, Dufort et al. 2020).

Cavalcanti y col. investigó la seguridad de la Azitromicina en 50 pacientes. Estos consumieron sólo azitromicina y se comparó con el grupo de control que contó con 177 pacientes que no recibieron tratamiento alguno. Los efectos adversos reportados en el estudio ocurrieron en el 18% de los pacientes y no fueron considerados graves, pero describen la presencia de anemia, elevación de enzimas hepáticas, leucopenia y trombocitopenia (Cavalcanti, Zampieri et al. 2020).



d) Hidroxicloroquina/Azitromicina

Gran parte de los estudios encontrados, utilizan ambos fármacos asociados como primera línea de tratamiento durante los primeros meses de pandemia, a fines del año 2020 se logró recopilar información sobre si eran efectivos o no al utilizarse de manera asociada y cuáles eran sus riesgos.

Un estudio realizado por Magagnoli y col. investigó la administración de 400 mg 2 veces al día de hidroxicloroquina y 500 mg de azitromicina al día por 5 días en 214 pacientes, y los compararon con un grupo de control de 395 pacientes que no recibió ningún fármaco.

Los resultados fueron concluyentes en que el tratamiento no producía una mejoría clínica y tampoco reducía la probabilidad de necesitar ventilación

mecánica (20,5% vs 19,9 del grupo de control) o muerte (22,9% vs 9,4%), además la estadía en hospital fue más duradera para los pacientes que estaban siendo tratados 13 días vs 7 días. Evidenciaron además que la administración concomitante de Hidroxicloroquina/Azitromicina producía un mayor riesgo en la aparición de arritmias, prolongación del intervalo QT y elevación de transaminasas hepáticas (Magagnoli, Narendran et al. 2020).

Otro estudio realizado por Arshad y col. contó con 783 pacientes con neumonía tratados con ambos medicamentos, se compararon con el grupo de control que eran 409 pacientes sin fármacos.

La Hidroxicloroquina se dosificó como 400 mg dos veces al día para 2 dosis el día 1, seguido de 200 mg dos veces al día los días 2-5. La Azitromicina se dosificó en 500 mg una vez al día el día 1 seguido de 250 mg una vez al día durante los siguientes 4 días.

Los resultados encontrados fueron más contradictorios al describir que un mayor número de pacientes requerían ventilación mecánica (29,9% vs 8,3%), también un mayor número de pacientes eran trasladados a UCI (37% vs 15,2%), y la mortalidad disminuía en una cifra poco significativa (20,2% vs 26,4%).

Un 13,8 % de los pacientes sufrieron de efectos adversos durante el tratamiento como arritmias y prolongación del intervalo QT (Arshad, Kilgore et al. 2020).

Cavalcanti y col, investigó el efecto de Hidroxicloroquina a una dosis de 400 mg dos veces al día más Azitromicina a una dosis de 500 mg una vez al día durante 7 días, en 217 pacientes y los comparó con un grupo de control de 227 pacientes que no recibieron tratamiento durante 15 días de hospitalización.

Como resultado del estudio, un 13,8% de los pacientes con medicamentos ingresaron a la UCI, mientras que en el grupo de control solo un 13,2%, el riesgo de muertes en ambos grupos fue similar.

Los efectos adversos de esta terapia estuvieron presentes en un 39,3% de los pacientes, y se describió arritmias, aumento del intervalo QT, náuseas, infarto agudo al miocardio, anemia, aumento de transaminasas, entre otros (Cavalcanti, Zampieri et al. 2020).



Incluso en otros estudios realizados en Estados Unidos se demostró que la terapia dual no presentaba beneficio alguno en el tratamiento contra la enfermedad COVID-19 vs pacientes que no están recibiendo tratamiento, sin embargo, describieron aumento del riesgo de padecer efectos adversos cardiacos graves (Mercurio, Yen et al. 2020, Rosenberg, Dufort et al. 2020).

Dos metaanálisis enfocados en las terapias para el COVID-19 destacan que no existe evidencia segura para administrar esta combinación para el tratamiento de la enfermedad, describen que el interés en usarlo fue por un estudio realizado en el mes de diciembre en 21 pacientes que podrían haber tenido buenos resultados, detallan que el estudio en cuestión carecía de información y lo categorizaron

como una fuente poco confiable, finalmente, desestimaron el beneficio real de la terapia ya que no implicaba diferencias importantes con los grupos de controles de los estudios que se consideraron para realizar los metaanálisis (Siemieniuk, Bartoszko et al. 2020, Xu, Ong et al. 2020).

7.3.8 Enfermedad renal aguda

Pocos estudios hay de tratamientos para esta enfermedad en el contexto COVID-19, existe un metaanálisis que recopiló información de 20 estudios acerca de la necesidad de realizar algún tratamiento para los pacientes, el resultado fue que de 13.137 pacientes solo el 5% necesitó terapia de remplazo renal en la sala de UCI el riesgo de muerte se vio disminuido al ser tratados, pero no está claro si el manejo fue para tratar la lesión renal aguda, o si fue para producir una depleción de volumen, o como tratamiento para una enfermedad renal terminal. Faltan estudios que dilucidan el tratamiento (Robbins-Juarez, Qian et al. 2020).

Otro estudio que comparó la efectividad de terapia de remplazo renal *versus* peritoneo diálisis concluyó que ambas son igualmente efectivas dependiendo del estadio en el que se encuentre el paciente, desde tener una ERA, hasta la etapa 3 en enfermedad renal crónica, es muy conveniente usar el peritoneo diálisis, desde la etapa 4 en adelante es sólo útil la terapia de remplazo renal (TRR) (Sourial, Sourial et al. 2020).

No todos los pacientes con ERA requieren TRR, debe ir acompañado de exámenes imagenológicos y clínicos para justificar su uso.

7.3.9 Arritmias

No existen tratamientos farmacológicos documentados para la arritmia en el contexto COVID-19, su relación está vinculada a la prevención y manejo de medicamentos que podrían ocasionar este efecto adverso, como hidroxiclороquina, azitromicina, antifúngicos, antivirales, levofloxacino, lidocaína, etc (Carpenter, Chambers et al. 2020).



7.3.10 Tromboembolismo

Esta enfermedad es principalmente una de las que más ocasionan otras enfermedades a causa de un aumento significativo del Dímero-D que produce cuadros de hipercoagulabilidad y puede llevar a la enfermedad renal aguda, insuficiencia respiratoria, tromboembolismo pulmonar, enfermedades isquémicas, accidentes cerebro vasculares, y tromboembolismo venoso profundo, etc. Por eso es muy importante tratar y prevenir su aparición en la enfermedad COVID-19 (Thachil 2020).

Anticoagulantes

Se encontraron 6 estudios que informaron de los beneficios del uso de estos fármacos en el contexto de COVID-19, los resultados se describen a continuación

Un estudio realizado en el Hospital Mount Sinai de Estados Unidos, contó con una población de 244 pacientes en UCI, 65,9% recibieron terapia anticoagulante durante 5 días y el 34,1% recibieron tromboprolifaxis.

La dosificación de la anticoagulación se basó en el peso corporal ideal y el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada.

En el tratamiento anticoagulante, se utilizó heparina en infusiones de 15UI/kg/hr o más, con/sin un bolo de heparina de 80 UI/kg con el objetivo de lograr una protrombina activada tiempo de 70-100 segundos. La dosis terapéutica de enoxaparina fue definida como 1 mg/kg dos veces al día si la TFG era > 30 ml/min o una vez al día si la TFG ≤ 30 ml/min. Los niveles de factor Xa no se utilizaron de forma rutinaria para controlar la eficacia de la anticoagulación con enoxaparina durante el estudio. En el grupo de profilaxis, los pacientes recibieron 5000 unidades de heparina por vía subcutánea dos o tres veces al día, o enoxaparina 40 mg dos veces al día si la TFG > 30 ml / min o 40 mg una vez al día si TFG ≤ 30 ml / min. Los resultados fueron que a los 35 días de hospitalización los pacientes que recibieron terapia anticoagulante tuvieron una mayor tasa de supervivencia (14 % más sobre el grupo de profilaxis) y que también permanecieron mayor tiempo en UCI (18 días *versus* 11 días) pero esto tendría relación a la mayor tasa de supervivencia (Trinh, Chang et al. 2020). No se reportaron efectos adversos graves en ninguno de los 2 grupos.

Se concluyó que es necesario en todo paciente que esté en UCI realizar una terapia anticoagulante, mas no profilaxis.

Otro estudio de cohorte realizado en España contó con información de 17 hospitales y 2.075 pacientes que utilizaron heparinas, donde se estudió su eficacia junto a los otros fármacos utilizados para tratar la enfermedad.

Los resultados informaron una disminución considerable del riesgo de muerte en los pacientes e indicaron que su uso debe ser considerado en todo paciente mayor a 60 años (Ayerbe, Risco et al. 2020).

Carfora y col. en su review realizaron un algoritmo de tratamiento en base a los estudios vistos, la que se aprecia en la **Ilustración 7-5 Algoritmo tratamiento anticoagulante en pacientes COVID-19.**



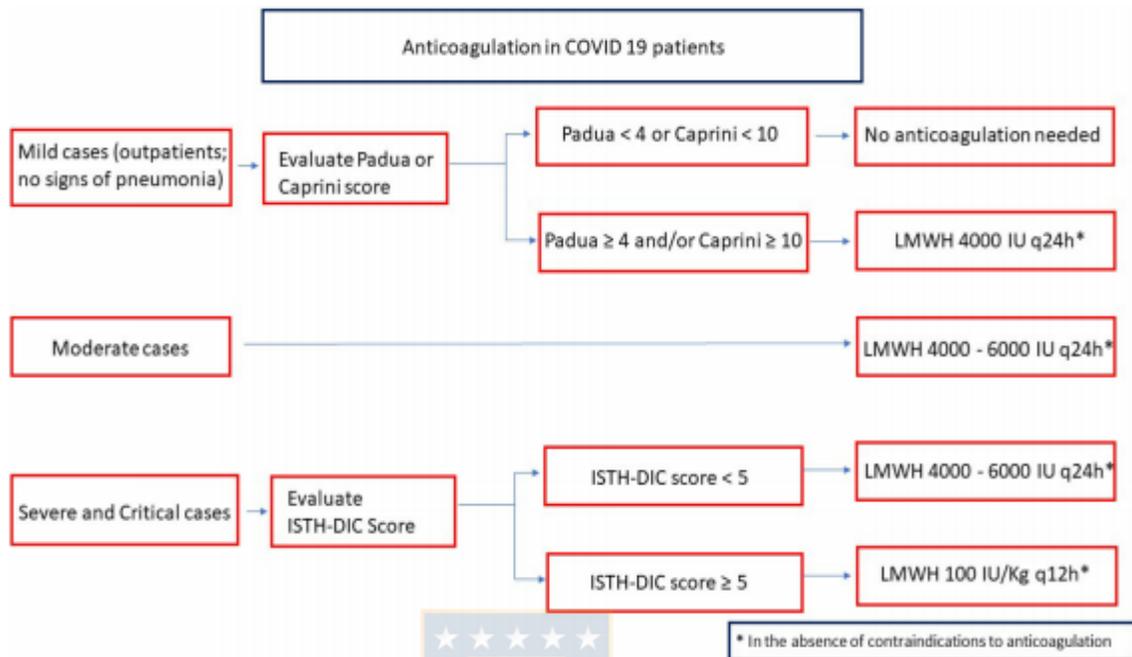


Ilustración 7-5 Algoritmo tratamiento anticoagulante en pacientes COVID-19

Primer algoritmo creado en pacientes enfermos con COVID-19

Fuente: (Carfora, Spiniello et al. 2020)

Ellos recomiendan para los casos leves, evaluar las puntuaciones de Padua o Caprini para el inicio de la tromboprofilaxis. En casos moderados, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) 4000 a 6000 UI cada 24 h debe iniciar independientemente de las puntuaciones de la evaluación del riesgo de TEV. En casos graves y críticos, recomiendan la puntuación ISTH-DIC para la administración de HBPM. Los autores concluyen en que el tratamiento es necesario, siempre y cuando cumplan los requisitos durante el transcurso de la

enfermedad, los cuales son determinados por el score de Padua, Caprini o la puntuación ISTH-DIC.

Paranjpe y col. consideró el riesgo de muerte y probabilidad de necesitar ventilación mecánica en 1.987 pacientes que estaban sin tratamiento anticoagulante *versus* 786 pacientes con tratamiento, el resultado se muestra a continuación.

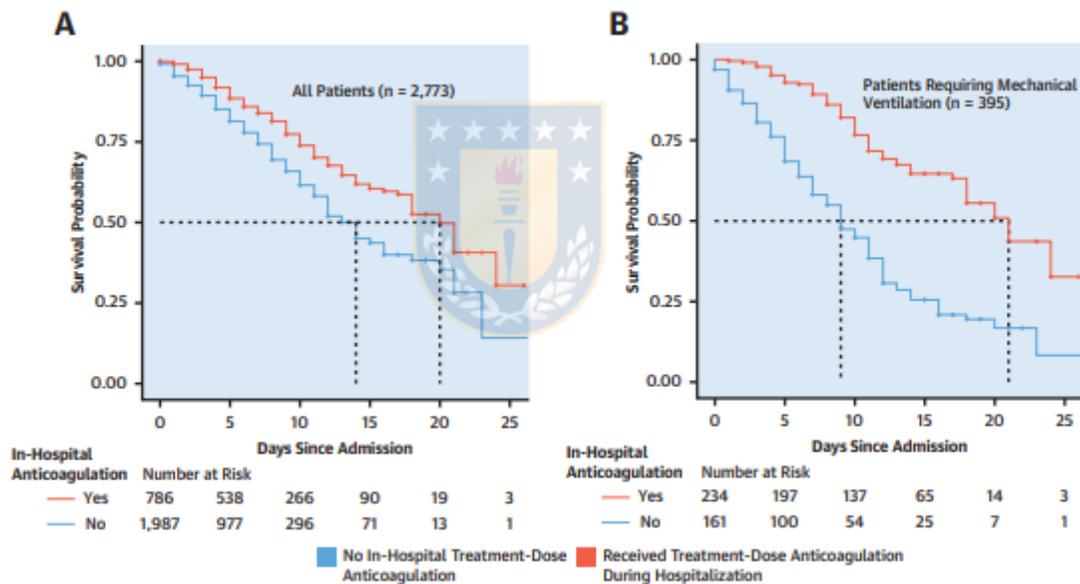


Ilustración 7-6 Probabilidad de supervivencia con anticoagulantes

El estudio de Paranjpe demostró la utilidad de un tratamiento con anticoagulantes

Fuente: (Paranjpe and Fuster 2020)

A: Es la curva Kaplan-Meier en pacientes hospitalizados por COVID-19

B: Los pacientes que requirieron ventilación mecánica durante la hospitalización

La línea roja corresponde a aquellos que si recibieron tratamiento anticoagulante y la línea azul son aquellos pacientes que no recibieron tratamiento. Dentro de los resultados informaron que la probabilidad de sobrevivir con un tratamiento anticoagulante fue considerablemente más alta que no recibir el tratamiento durante 25 días. No reportaron incidencia de efectos adversos.

Sin embargo, existen diversos autores como Flumignan, Russo y Tang que reportaron en sus estudios diferencias mínimas entre el grupo control y los pacientes con tratamiento anticoagulante o profiláctico. Es por esto que concluyen que se necesitan más estudios para determinar la necesidad del tratamiento anticoagulante o un tratamiento profiláctico (Flumignan, Tinôco et al. 2020, Russo, Di Maio et al. 2020, Tang, Bai et al. 2020).

Adicionalmente, en los estudios vistos anteriormente solo en uno de ellos fue informada la presencia de sangrado (37,1% de los pacientes),

7.3.11 Otros

Anticuerpos monoclonales

Su investigación ha crecido recientemente por su efecto inmunomodulador y supresor de factores de inflamación que durante la enfermedad se liberan exacerbadamente. Si bien los primeros grupos estudiados contaban con pequeñas poblaciones, ahora existen algunos estudios con mayor número de

personas que cursaron con SARS a causa de la neumonía, donde estaría indicado su uso.

Tocilizumab (TCZ)

Toniati y col, en Brescia, Italia, realizaron un estudio con TCZ para el tratamiento del SARS causada por la neumonía, la dosis usada fue de 8mg/kilo IV en infusión continua cada 12 horas por 10 días. Su efectividad se evaluó a través de la escala de Brescia para COVID-19. De los 100 pacientes tratados cuya edad media era 62 años, un 57% recibió el tratamiento en sala de medicina general, el restante 43% en la UCI. Del grupo en medicina general, un 65% mejoró y vio suspendida su ventilación no invasiva, un 12% se mantuvo estable con su ventilación no invasiva y un 23% empeoró (10 murieron y 3 fueron trasladados a UCI). Del grupo que estaba en UCI, un 74% mejoró significativamente (un 36% dejaron de necesitar ventilación mecánica), un 16% se mantuvieron estables en UCI y un 10% murió. Solo 3 pacientes presentaron efectos adversos importantes los que fueron shock séptico (2 y murieron) y perforación gastrointestinal.

Finalmente, el resultado de la escala de Brescia como se aprecia en la **Ilustración 4-3** disminuyó de 3-6 a 1-3 entre todos los pacientes, lo que demostró que el tratamiento con TCZ podría ser efectivo y respondería rápido en pacientes estables y críticos.

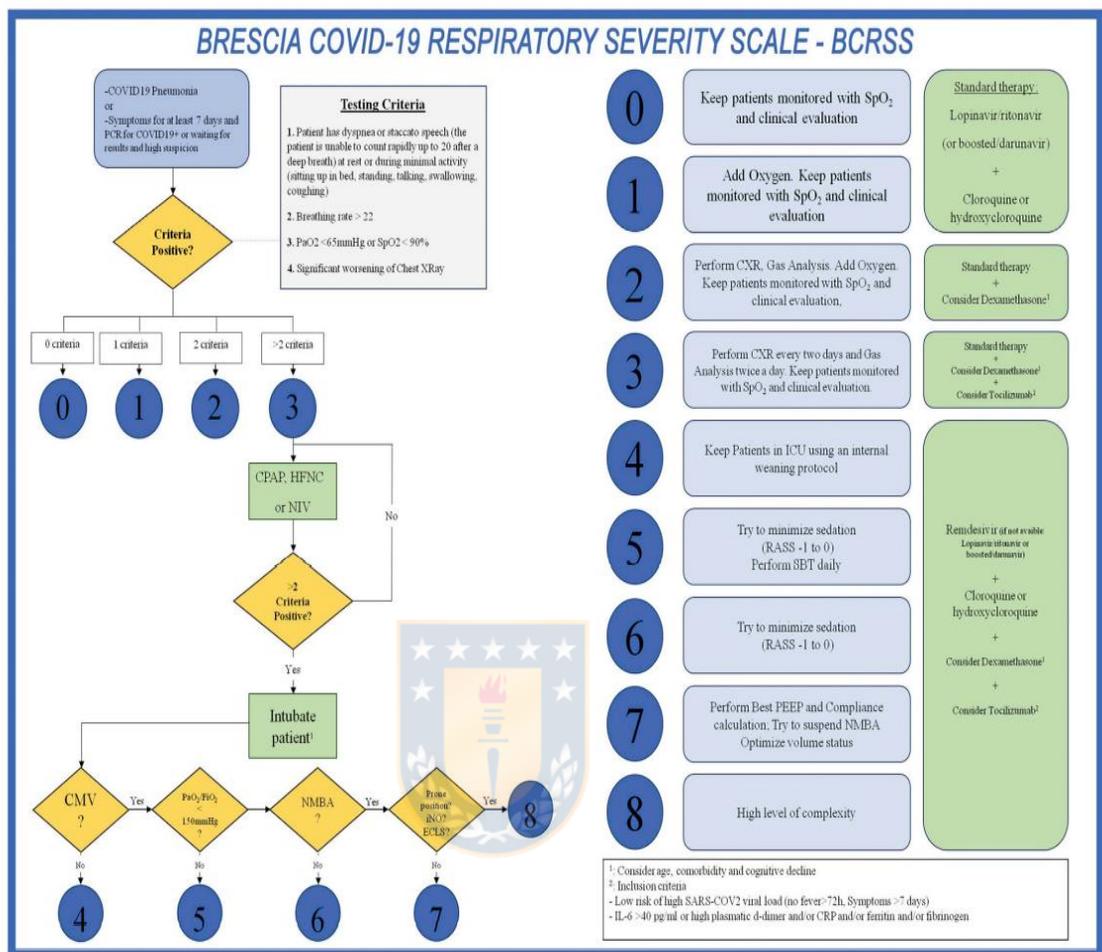


Ilustración 7-7 Escala de Brescia
 Primera escala creada para evaluar la función respiratoria en enfermos con COVID-19

Fuente: (Toniati, Piva et al. 2020)

8 CONCLUSIONES

Las características de los pacientes hospitalizados pueden ser heterogéneas, ya que según los estudios revisados abarcan distintos grupos etarios. Se confirma el vínculo de los pacientes entre padecer una comorbilidad/patología base y agravarse durante la hospitalización por COVID-19, es decir, se considera un factor de riesgo durante el transcurso de la enfermedad.

Existe una relación entre los factores de riesgo y la severidad de los síntomas, incluida la muerte, estos factores de riesgo son principalmente edad avanzada, obesidad, diabetes, hipertensión, inmunosupresión e insuficiencia orgánica, padecer cualquiera de estas patologías previas aumentan hasta 3 veces más la probabilidad de empeorar o morir. El reconocimiento de los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad es importante para determinar las estrategias de prevención, así como para apuntar a las poblaciones de alto riesgo para posibles terapias. Debido a esto es importante que durante la hospitalización el equipo médico no descuide los tratamientos de los pacientes de las enfermedades de base, ya que en la mayoría de los estudios vistos no se menciona si continuaban con sus tratamientos. Ocurre una tendencia a que los pacientes hospitalizados son en su mayoría hombres, lo que indica un factor de riesgo más para el transcurso de la enfermedad. Con relación a la población chilena que tiene un índice de obesidad > 74% en los adultos, este es un factor importante de considerar ya que es un factor de riesgo que podría agravar aún más el progreso de la enfermedad.

La enfermedad COVID-19 incluye un espectro de manifestaciones, desde una infección asintomática, hasta una serie de síntomas y enfermedades que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes, las cuales se pueden clasificar como leves, graves y críticas. Estas dependen de algunos exámenes como la saturación de oxígeno, nivel de gases arteriales y aparición de neumonía principalmente. Es sumamente importante reconocer cuales síntomas, o enfermedades está cursando un paciente para brindar o no un tratamiento oportuno para mejorar su condición de salud, reducir su estancia en el hospital y evitar la muerte.

Los resultados de esta investigación coinciden en la mayoría de los síntomas que padecen los pacientes con relación a los estudios observados. El porcentaje bajo de neumonía que padecen los pacientes es debido a que este estudio considera pacientes enfermos de todos los rangos etarios con y sin patologías de base, por ende, se concluye que la neumonía se presenta más en aquellos pacientes añosos con comorbilidades y/o patologías previas.

Las principales manifestaciones clínicas que padecen los pacientes hospitalizados se pueden categorizar como respiratorias, digestivas, cardiovasculares y del SNC. Las principales manifestaciones leves que se reportan son la tos seca, fiebre y cefalea.

Existe una gamma muy amplia de familias farmacológicas usadas dentro de la enfermedad, aquí encontramos antibióticos, antimaláricos, corticoides,

antipiréticos, anticoagulantes principalmente, aunque muchos estudios que quedaron fuera de esta revisión mencionan otras familias de fármacos que se siguen investigando día a día para evaluar su funcionamiento en la enfermedad.

Todos los días se descubren nuevos fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad, como antiparasitarios, terapia inmunológica, etc. En síntesis, no existe un grupo farmacológico específico para la enfermedad, ya que el manejo depende de las manifestaciones y complicaciones principales que presente cada paciente y éstas son variables.



Al analizar la eficacia de las terapias en la revisión bibliográfica, se logró objetivar que muchos de los tratamientos no tenían un fundamento sólido o que carecían de evidencia clínica, como es el ejemplo del uso de hidroxiclороquina/azitromicina, la cual fue considerada en un inicio, como la terapia de primera línea en la enfermedad. Hoy podemos confirmar que su uso no es beneficioso y más bien llega a ser perjudicial, aun cuando continúa siendo utilizado en algunas zonas del mundo donde se siguen reportando grupos de personas con estos tratamientos. Por otro lado, el tratamiento con otros fármacos reportados logró aumentar la probabilidad de supervivencia a la enfermedad y disminuyeron los síntomas, como el caso de los corticoides, el paracetamol, los anticoagulantes y la terapia con anticuerpos monoclonales.

Existen grupos farmacológicos que podrían ser efectivos como son el ejemplo de los antidiarreicos, antieméticos, broncodilatadores, entre otros y que en base a la evidencia basada en la experiencia en su uso por otras enfermedades pueden ser útiles en el manejo de algunos síntomas de la enfermedad, aunque todavía faltan estudios que dilucidan más al respecto.

La mayoría de los estudios clínicos reportaron un efecto adverso asociado a la administración de un medicamento, evaluaron el riesgo de este efecto adverso *versus* la necesidad de mitigar la enfermedad o síntoma.

El primer fármaco que se presenta como muy seguro para su uso es el paracetamol, ya que dentro de los grupos estudiados ningún paciente reportó efectos adversos importantes. Fármacos como corticoides y anticoagulantes que presentan efectos adversos como inmunosupresión, aumento de la probabilidad de sobreinfección y hemorragias se considerados útiles en la enfermedad ya que, al tener monitorizado a los pacientes, se pueden controlar la aparición de estos efectos adversos, y permitir que a terapia se desarrolle lo más óptimamente posible, evitando así el empeoramiento o muerte del paciente.

En el caso del uso de hidroxicloroquina/azitromicina y AINES, los efectos adversos reportados fueron arritmias, prolongación de intervalo QT, *Torsade de pointes*, insuficiencia renal, entre otros, esto ofrece una idea de que son fármacos poco seguros en su uso de la enfermedad, donde incluso en algunos estudios se le atribuyó un aumento en la probabilidad de empeorar o morir y por eso se debe

descartar su uso para el manejo de la enfermedad al ser considerados fármacos poco seguros y sin un beneficio real en la enfermedad.



9 GLOSARIO

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

CDC: *Center of disease control*

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019

CV: Cardiovascular

EMA: *European Medicine Agency*

EPP: Equipo de Protección Personal

ERA: Enfermedad renal aguda

ERC: Enfermedad renal crónica

Éxito terapéutico: Recesión total o parcial de los síntomas después de la administración de un tratamiento farmacológico.

IM: Intramuscular

IV: Intravenoso

L/S: Leve o severo

Manifestaciones clínicas: Las manifestaciones o cuadros clínicos son la relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad en el paciente enfermo.

MERS: Síndrome respiratorio de oriente medio

MESH: *Medical subject headings*

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

OMS: Organización mundial de la salud

RAMs: Reacción adversa a los medicamentos

SARS: Síndrome respiratorio agudo severo

SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2

SC: Subcutánea

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SRO: Sales de rehidratación oral

TCZ: Tocilizumab

Terapia coadyuvante: Es una terapia que se administra además de la terapia primaria o inicial para maximizar su efectividad, un ejemplo de esta sería en la terapia contra el cáncer, donde los antineoplásicos serían el tratamiento farmacológico principal, el cual va acompañado junto a corticoides, antieméticos, analgésicos, entre otros, estos 3 últimos grupos de fármacos serían los denominados “fármacos coadyuvantes” (Anampa, Makower et al. 2015)

TFG: Tasa de filtración glomerular

TRR: Terapia de reemplazo renal

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VO: vía oral

10 BIBLIOGRAFÍA

Andrews, P. L. R., et al. (2020). "COVID-19, nausea, and vomiting." J Gastroenterol Hepatol.

Angus, D. C., et al. (2020). "Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial." JAMA **324**(13): 1317-1329.

Arshad, S., et al. (2020). "Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19." Int J Infect Dis **97**: 396-403.

Ayerbe, L., et al. (2020). "The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19." J Thromb Thrombolysis **50**(2): 298-301.

Borba, M. G. S., et al. (2020). "Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial." JAMA Netw Open **3**(4): e208857.

Carfora, V., et al. (2020). "Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review." J Thromb Thrombolysis.

Carpenter, A., et al. (2020). "COVID-19 Management and Arrhythmia: Risks and Challenges for Clinicians Treating Patients Affected by SARS-CoV-2." Front Cardiovasc Med **7**: 85.

Cavalcanti, A. B., et al. (2020). "Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19." N Engl J Med **383**(21): 2041-2052.

Chow, N. F.-D., K. (2020). "Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health

Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019."

Cipriani, A., et al. (2020). "Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin." Int J Cardiol **316**: 280-284.

Colavita, F., et al. (2020). "SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection." Ann Intern Med **173**(3): 242-243.

Cummings, M. J., et al. (2020). "Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study." The Lancet **395**(10239): 1763-1770.

Cunningham, J. W., et al. (2020). "Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19." JAMA Intern Med.

D'Amico, F., et al. (2020). "Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management." Clin Gastroenterol Hepatol **18**(8): 1663-1672.

Dequin, P. F., et al. (2020). "Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial." JAMA **324**(13): 1298-1306.

Epidemiology Working Group for Ncip Epidemic Response, C. C. f. D. C. and Prevention (2020). "[The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]." Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi **41**(2): 145-151.

Flumignan, R. L. G., et al. (2020). "Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19." Cochrane Database of Systematic Reviews.

Galvan Casas, C., et al. (2020). "Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases." Br J Dermatol **183**(1): 71-77.

Group, W. H. O. R. E. A. f. C.-T. W., et al. (2020). "Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis." JAMA **324**(13): 1330-1341.

Guan, W. J., et al. (2020). "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China." N Engl J Med **382**(18): 1708-1720.

Guidon, A. C. and A. A. Amato (2020). "COVID-19 and neuromuscular disorders." Neurology **94**(22): 959-969.

Harrison, S. L., et al. (2020). "Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis." PLoS Med **17**(9): e1003321.

Jeong, H. (2020). "Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea A nationwide study".

Jung, S. M., et al. (2020). "Epidemiological Identification of A Novel Pathogen in Real Time: Analysis of the Atypical Pneumonia Outbreak in Wuhan, China, 2019-2020." J Clin Med **9**(3).

Kluytmans-van den Bergh, M. F. Q., et al. (2020). "Prevalence and Clinical Presentation of Health Care Workers With Symptoms of Coronavirus Disease 2019 in 2 Dutch Hospitals During an Early Phase of the Pandemic." JAMA Netw Open **3**(5): e209673.

Lechien, J. R., 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**(8): 2251-2261.

Lighter, K. and M. Phillips (2020). "Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission."

Lu, J., et al. (2020). "On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2." National Science Review **7**(6): 1012-1023.

Lund, L. C., et al. (2020). "Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study." PLoS Med **17**(9): e1003308.

Ma, N., et al. (2020). "Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China." JAMA Ophthalmol **138**(10): 1079-1086.

Magagnoli, J., et al. (2020). "Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19." Med (N Y).

Mahevas, M., et al. (2020). "Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data." BMJ **369**: m1844.

Mercurio, N. J., et al. (2020). "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)." JAMA Cardiol **5**(9): 1036-1041.

Orsucci, D., et al. (2020). "Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review." Drugs Context **9**.

Pan, L. (2020). "COVID digestive Symptoms."

Pani, A., et al. (2020). "Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology." Int J Antimicrob Agents **56**(2): 106053.

Parag, M. D. J., J. (2020). "Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City." The new England journal of medicine.

Paranjpe, I. and V. Fuster (2020). "Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19."

Parasa, S., et al. (2020). "Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis." JAMA Netw Open **3**(6): e2011335.

Pascarella, G., et al. (2020). "COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review." J Intern Med **288**(2): 192-206.

Petrilli, C. M., et al. (2020). "Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study." BMJ **369**: m1966.

Prado, M. and F. Fonseca (2020). "Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial."

Rinott, E., et al. (2020). "Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients." Clin Microbiol Infect.

Robbins-Juarez, S. Y., et al. (2020). "Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis." Kidney Int Rep **5**(8): 1149-1160.

Rodriguez-Morales, A. J., et al. (2020). "Tracing New Clinical Manifestations in Patients with COVID-19 in Chile and Its Potential Relationship with the SARS-CoV-2 Divergence." Curr Trop Med Rep: 1-4.

Rosenberg, E. S., et al. (2020). "Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State." JAMA **323**(24): 2493-2502.

Russo, V., et al. (2020). "Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter observational study." Pharmacol Res **159**: 104965.

Self, W. H., et al. (2020). "Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial." JAMA **324**(21): 2165-2176.

Siemieniuk, R. A., et al. (2020). "Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis." BMJ **370**: m2980.

Sieswerda, E., et al. (2020). "Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline." Clin Microbiol Infect.

Sohrabi, C., et al. (2020). "World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19)." Int J Surg **76**: 71-76.

Sourial, M. Y., et al. (2020). "Urgent Peritoneal Dialysis in Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Single-Center Experience in a Time of Crisis in the United States." Am J Kidney Dis **76**(3): 401-406.

Stokes, K. and L. Zambrano (2020). "Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020."

Tang, N., et al. (2020). "Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy." J Thromb Haemost **18**(5): 1094-1099.

Tang, W., et al. (2020). "Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial." BMJ **369**: m1849.

Tartof, S. Y., et al. (2020). "Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization." Ann Intern Med.

Thachil, J. (2020). "The versatile heparin in COVID-19." J Thromb Haemost **18**(5): 1020-1022.

Thomas, S. K., et al. (2020). "Paracrine and cell autonomous signalling in pancreatic cancer progression and metastasis." EBioMedicine **53**: 102662.

Toniati, P., et al. (2020). "Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy." Autoimmun Rev **19**(7): 102568.

Triggle, C. R., et al. (2020). "COVID-19: Learning from Lessons To Guide Treatment and Prevention Interventions." mSphere **5**(3).

Trinh, M., et al. (2020). "Therapeutic Anticoagulation Is Associated with Decreased Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients."

Wang, D., et al. (2020). "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China." JAMA **323**(11): 1061-1069.

Wang, W., et al. (2020). "Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens." JAMA **323**(18): 1843-1844.

Wiersinga, W. J., et al. (2020). "Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review." JAMA **324**(8): 782-793.

Williamson, E. J., et al. (2020). "Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY." Nature **584**(7821): 430-436.

Wu, C., et al. (2020). "Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China." JAMA Intern Med **180**(7): 934-943.

Wu, Z. and J. McGoogan (2020). "Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention."

Xu, X., et al. (2020). "Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines." Mil Med Res **7**(1): 22.

Yang, B. Y., et al. (2020). "Clinical Characteristics of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Receiving Emergency Medical Services in King County, Washington." JAMA Netw Open **3**(7): e2014549.

Yang, Y., et al. (2020). "SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research." Virology **17**(1): 117.

Yao, X. and M. Zhang (2020). "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)."

Yu, B., et al. (2020). "Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19." Sci China Life Sci **63**(10): 1515-1521.

Zhou, F., et al. (2020). "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." The Lancet **395**(10229): 1054-1062.

