

Journal Pre-proof

Tratamiento farmacológico de la covid-19: revisión narrativa de los grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis (gteis) y del grupo de trabajo de transfusiones y hemoderivados (gtth)

Emili Díaz MD PhD Rocío Amézaga Menéndez Pablo Vidal Cortés
María Gero Escapa Borja Suberviola Ainhoa Serrano Lázaro Pilar
Marcos Neira Manuel Quintana Díaz Mercedes Catalán González



PII: S0210-5691(20)30247-3
DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.medin.2020.06.017>
Reference: MEDIN 1554

To appear in: *Medicina intensiva*

Received Date: 28 April 2020
Accepted Date: 21 June 2020

Please cite this article as: Díaz E, Menéndez RA, Cortés PV, Escapa MG, Suberviola B, Lázaro AS, Neira PM, Díaz MQ, González MC, Tratamiento farmacológico de la covid-19: revisión narrativa de los grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis (gteis) y del grupo de trabajo de transfusiones y hemoderivados (gtth), *Medicina intensiva* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.017>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

ARTÍCULO ESPECIAL

Emili Díaz, Área de Críticos, Corporación Sanitaria i Universitaria Parc Taulí. Univ Autonoma de Barcelona, CIBER de Enfermedades Respiratorias, Sabadell, Barcelona.

Rocío Amézaga Menéndez, Hospital Universitari Son Espases, Palma.

Pablo Vidal Cortés, Complejo Hospitalario Universitario Ourense, Ourense.

María Gero Escapa, Hospital Universitario de Burgos, Burgos.

Borja Suberviola, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Ainhoa Serrano Lázaro, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

Pilar Marcos Neira, Hospital Germans Trias y Pujol, Badalona.

Manuel Quintana Díaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Mercedes Catalán González, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Los autores declaran no tener conflicto de interés con el presente manuscrito.

Los autores no han recibido financiación para la elaboración del presente manuscrito.

Recuento de palabras resumen: 183

Recuento de palabras resumen (inglés): 171

Recuento de palabras texto: 4725

Correspondencia

Emili Díaz MD, PhD

emilio.diaz.santos@gmail.com

Servicio de Medicina Intensiva

Hospital Universitari Parc Taulí

Sabadell

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA COVID-19: REVISIÓN NARRATIVA DE LOS GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SEPSIS (GTEIS) Y DEL GRUPO DE TRABAJO DE TRANSFUSIONES Y HEMODERIVADOS (GTTH)

Resumen

La infección por el virus SARS-CoV-2, denominada COVID-19 (COronaVirus Disease 19), fue detectada inicialmente en China en diciembre 2019, y posteriormente se ha diseminado rápidamente por todo el mundo, hasta el punto de que el 11 de marzo la OMS declaró que el brote podría definirse como pandemia. La COVID-19 presenta un cuadro que oscila desde episodios leves pseudogripales a otros graves e incluso potencialmente mortales debido, sobre todo, a insuficiencia respiratoria aguda. Es frecuente el ingreso de estos pacientes en nuestros Servicios de Medicina Intensiva en relación con un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). La falta de un tratamiento con evidencia científica ha llevado al empleo de diferentes pautas terapéuticas, en muchas ocasiones, con modificaciones rápidas de los protocolos. Recientes revisiones en revistas de prestigio han destacado la falta de terapias probadas y la necesidad de ensayo clínicos que permitan establecer pautas de tratamiento claras y objetivas. Este documento tiene por objeto ofrecer una actualización de la terapia que se está aplicando en la actualidad, y una ayuda en la asistencia diaria, sin pretender sustituir los protocolos adoptados en cada centro.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF COVID-19: NARRATIVE REVIEW OF THE WORKING GROUP IN INFECTIOUS DISEASES AND SEPSIS (GTEIS) AND THE WORKING GROUPS IN TRANSFUSIONS AND BLOOD PRODUCTS (GTTH)

Infection by the SARS-CoV-2 virus, known as COVID-19 (COronaVirus Disease-19) was initially detected in China in December 2019, and has subsequently spread rapidly throughout the world, to the point that on March 11 the World Health Organization (WHO) reported that the outbreak could be defined as a pandemic. COVID-19 disease ranges from mild flu-like episodes to other serious and even life-threatening conditions, mainly due to acute respiratory failure. These patients are frequently admitted to our Intensive Care Units in relation to acute respiratory distress syndrome (ARDS). The lack of a treatment based on scientific evidence has led to the use of different management guidelines, in many cases with rapid changes in the applied protocols. Recent reviews in reputed journals have underscored the lack of proven

therapies and the need for clinical trials to establish clear and objective treatment guidelines. The present study provides an update on the currently applied treatment, and intends to offer help in relation to daily care, without seeking to replace the protocols adopted in each individual center.

Journal Pre-proof

Introducción

La infección por el virus SARS-CoV-2, denominada COVID-19 (COroNaVirus Disease 19), fue detectada inicialmente en China en diciembre 2019 (1), y posteriormente se ha diseminado rápidamente por todo el mundo, hasta el punto de que el 11 de marzo la OMS declaró que el brote podría definirse como pandemia (2). En nuestro país, la SEMICYUC ha elaborado un Plan de Contingencia para organizar la asistencia a los pacientes críticos con COVID-19 (3). SARS-CoV-2 provoca un cuadro que oscila desde episodios leves pseudogripales a otros graves e incluso potencialmente mortales debido, sobre todo, a insuficiencia respiratoria aguda. Es frecuente el ingreso de estos pacientes en nuestros Servicios de Medicina Intensiva en relación a Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) (4–6). La falta de un tratamiento respaldado por suficiente evidencia científica ha llevado al empleo de diferentes pautas terapéuticas y modificaciones rápidas de los protocolos. Recientes revisiones y editoriales han destacado la falta de terapias probadas y la necesidad de ensayo clínicos que permitan establecer pautas de tratamiento basadas en la evidencia (7–9).

Se ha propuesto la teoría de que la enfermedad COVID-19 presenta varias fases evolutivas. La fase inicial estaría caracterizada por una elevada carga viral, por lo que sería el momento ideal para administrar un tratamiento antivírico efectivo. En una segunda fase, predominaría la respuesta inflamatoria (incluso hablándose de tormenta de citoquinas), donde los fármacos antiinflamatorios tendrían mayor importancia (10) (figura 1). Sin embargo, esta teoría no se ha podido confirmar hasta el momento.

Para la elaboración de este documento se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PUBMED con las palabras COVID-19 o SARS-CoV-2 o coronavirus y *treatment* o *therapy* o tratamiento. De los diferentes fármacos que se han utilizado no se han revisado algunos con poco uso actualmente como ribavirina o ivermectina. El objetivo de este documento es aportar una actualización de la terapia que se está aplicando en la actualidad, y una ayuda en la asistencia diaria, sin pretender sustituir los protocolos adoptados en cada centro.

Tratamiento antivírico

1. Lopinavir/ritonavir

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa empleado en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y que presenta actividad in vitro ante el virus SARS-CoV-1, causante en 2003 del Síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SARS) (11). La combinación con ritonavir prolonga su vida media. También presenta actividad contra el coronavirus causante del MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome) (12).

En base a su actividad ante otros coronavirus, se ha postulado que podría ser efectivo frente a SARS-CoV-2. Sin embargo, en el primer ensayo clínico aleatorizado (que incluyó 199 pacientes), publicado recientemente, su uso no muestra mejoría en comparación con el tratamiento estándar (13). Se incluyeron 199 pacientes (alrededor del 15% recibieron oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o ventilación mecánica no invasiva (VMNI), y sólo 2 ventilación mecánica invasiva (VM)) que fueron aleatorizados con una mediana de evolución de 13 días (en el subgrupo de menos de 12 días tampoco se observaron diferencias). En la tabla 1 se presentan los diferentes estudios (13–18).

Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Los pacientes también pueden presentar pancreatitis o prolongación del QT. Se ha de tener presente que los dos componentes son inhibidores de la isoforma CYP3A del P450, lo que favorece las interacciones con diversos fármacos de uso común en UCI.

2. Remdesivir

Remdesivir es un pro-fármaco, perteneciente al grupo de análogos de los nucleótidos, que se metaboliza intracelularmente en un análogo de adenosina trifosfato que inhibe las ARN polimerasas víricas. Presenta amplia actividad contra virus de la familia de los filovirus (virus Ébola, virus de Marburg), coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV) y paramixovirus (virus

respiratorio sincitial) entre otros. Remdesivir se ha evaluado también como profilaxis en modelos animales ante infección por MERS y SARS (19).

Remdesivir presenta menos interacciones que otros antiviricos, con un perfil de seguridad probado en estudios en fase 1 en más de 500 pacientes con infección por virus Ébola.

Se han publicado recientemente varios estudios sobre el uso de remdesivir en COVID-19 (tabla 2). El primero de ellos evalúa el uso compasivo de remdesivir en pacientes con COVID-19 (20). De los 53 pacientes analizados, el 57% recibió VM y el 8% ECMO. La mortalidad global fue del 13%, (18% entre pacientes en VM, 5% entre los no ventilados).

Entre los estudios aleatorizados, Wang et al evaluaron remdesivir vs placebo en 237 pacientes adultos en Hubei (China) (21). Aleatorizaron pacientes con hasta 12 días de evolución desde la aparición de los síntomas (mediana: 11 días), y se permitió el uso concomitante de lopinavir-ritonavir, interferón o corticoides. El tratamiento con remdesivir no se asoció a mejoría clínica.

Beigel et al (22) aleatorizaron 1059 pacientes a recibir remdesivir o placebo, con una mediana de 9 días desde el inicio de síntomas. El tiempo de recuperación fue inferior en los pacientes tratados con remdesivir (11 vs 15 días), aunque esa diferencia no se apreció en los pacientes con VM. La mortalidad a los 14 días fue de 7,1% con remdesivir y 11,9% con placebo (0,47-1,04), quedando pendiente la evaluación de la mortalidad a los 28 días. Por otro lado, un estudio comparando el tratamiento con remdesivir en pautas de 5 o 10 días (en pacientes sin VM) no mostró diferencias en el estado clínico al día 14 (23).

Se han detectado efectos adversos como anemia o descenso del filtrado glomerular hasta en un 28.8% de los pacientes, con similar incidencia en el grupo que recibió placebo. También se ha observado la aparición de hipotensión arterial durante la infusión (22).

Recientemente, el Ministerio de Sanidad ha aprobado su uso en pacientes con COVID-19 hospitalizados con enfermedad grave (24)

3. Hidroxicloroquina y azitromicina

La hidroxicloroquina (HCQ) es una 4-aminoquinolina antipalúdica que ha demostrado tener actividad *in vitro* contra diversos virus de ARN, incluido el SARS-CoV-2 (25). Sin embargo, el potencial efecto del citado fármaco *in vivo* es una incógnita en la actualidad.

Se cree que HCQ actúa a través de múltiples mecanismos (26): inhibición de la entrada viral, inhibición de la liberación viral en la célula huésped, bloqueo de la activación de las proteasas endosómicas, reducción de la infectividad viral y modulación inmune.

En comparación con la cloroquina, en estudios *in vitro*, la hidroxicloroquina ha demostrado ser más potente en la inhibición del COVID-19 (27,28). Se ha demostrado que, empleando una dosis segura de sulfato de hidroxicloroquina (6–6.5 mg/kg por día) se alcanzan niveles séricos de 1.4–1.5 μM en humanos, teóricamente suficientes para inhibir la infección por SARS-CoV-2 (29).

Pese a los beneficios teóricos, los ensayos clínicos publicados hasta la fecha aportan una evidencia aun inconsistente. En varios estudios controlados realizados en hospitales chinos, el tratamiento con cloroquina ha logrado, en comparación con controles, prevenir el desarrollo de neumonía, mejorar la imagen radiológica pulmonar, acelerar la negativización del virus y acortar la duración de la enfermedad (30–32). Sin embargo, estos estudios cuentan con importantes limitaciones metodológicas que provocan que sus resultados sean, al menos, cuestionables.

También se ha empleado azitromicina en asociación a hidroxicloroquina. Un estudio francés con escaso tamaño muestral y otros déficits metodológicos objetivó que el tratamiento con hidroxicloroquina aceleraba la conversión al estado de seronegatividad para el virus y que esta situación mejoraba con la combinación con azitromicina (33).

Un estudio multicéntrico y retrospectivo ha comparado hidroxicloroquina, azitromicina, ambas en combinación o ninguno de ellos (34). En este estudio, con 1438 pacientes hospitalizados, el tratamiento con hidroxicloroquina, azitromicina o la combinación de ambos no se asoció a

mejoría en la mortalidad hospitalaria. Por tanto, es necesario generar más evidencia al respecto, más aún teniendo en cuenta que tanto la hidroxiclороquina como la azitromicina se asocian con la prolongación del intervalo QT.

La eficacia de la hidroxiclороquina se está evaluando actualmente en al menos 30 ensayos clínicos.

Actualmente el Ministerio de Sanidad de España recomienda el empleo de hidroxiclороquina en el contexto de ensayos clínicos (24).

El uso de hidroxiclороquina está contraindicado en tratamiento concomitante con natalizumab (empleado en esclerosis múltiple) y agalsidalsa α ó β (indicado en enfermedad de Fabry). Igualmente debe realizarse ajuste posológico de hipoglucemiantes, digoxina, betabloqueantes y antipsicóticos (clorpromazina, levomepromazina) dado que potencia su efecto. Su administración debe realizarse con precaución en caso de miastenia gravis, porfiria, patología retiniana, epilepsia (disminuye el umbral de convulsión), daño hepático, insuficiencia renal, déficit de 6-P-deshidrogenasa. Se debe extremar la precaución cuando sea administrada en asociación con fármacos que prolongan el intervalo QT. En la tabla 3 se describen algunos estudios del tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina.

Interferón- β 1b

El interferón- β 1b tiene actividad antivírica e inmunorreguladora, siendo un tratamiento empleado en la esclerosis múltiple. Interferón- β 1b ha demostrado presentar actividad in vitro contra SARS-CoV y MERS (35,36). También se ha observado una reducción de la carga viral de MERS en modelos animales (37). Se ha empleado en monoterapia o en combinación con lopinavir/ritonavir. Un ensayo clínico en fase 2 ha comparado la combinación de lopinavir/ritonavir junto a ribavirina e interferón- β 1b vs lopinavir/ritonavir en 127 pacientes en Hong Kong (18), mostrando que la combinación negativizó antes la detección viral mediante

PCR. Este estudio se diseñó para que interferón- β 1b no se administrara en el período de mayor inflamación por sus efectos proinflamatorios.

Se ha descrito que el interferón reduce la actividad del citocromo P450, por lo que hay que tener presente las potenciales interacciones farmacológicas (38). Los efectos adversos más frecuentes son con un cuadro gripal con fiebre, escalofríos, cefalea, artralgia o mialgia. También se ha descrito hipoglucemia, diarrea, aumento de transaminasas, anemia o trombocitopenia entre otros (39).

Tratamiento antiinflamatorio

1. Corticoides

La respuesta inmunitaria del paciente parece jugar un importante papel en la fisiopatología tanto del daño pulmonar agudo como el SDRA. Los pacientes con COVID-19, particularmente aquellos con neumonía y SDRA, tienen niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y otros biomarcadores inflamatorios (40). Este es el motivo por el que algunos autores postulan el empleo de esteroides en este grupo de pacientes. Sin embargo, los resultados obtenidos en otras infecciones virales sugieren que su empleo por vía sistémica puede no sólo no ser beneficioso sino que puede asociarse a un incremento de la replicación y diseminación virales (41–43). Por otro lado, es dudoso que puedan asimilarse los resultados de los estudios de corticoides en pacientes en SDRA a los pacientes COVID-19, dado que estos estudios incluyen también pacientes que presentan SDRA de causas extrapulmonares o no relacionadas con un origen infeccioso(44).

La evidencia actual sobre la utilidad de los corticoides sistémicos en pacientes con infección por COVID-19 es muy limitada. El trabajo de Wu y cols (5) es un estudio retrospectivo de un solo centro que incluyó 201 pacientes con neumonía por COVID-19, de los que 84 presentaron SDRA. En este grupo, el uso de metilprednisolona se correlacionó con una reducción significativa de la mortalidad (HR, 0.38; 95% CI, 0.20-0.72). En la tabla 4 se reseñan otros estudios (45–47).

Respecto a las recomendaciones institucionales, tanto la OMS como los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americanos no recomiendan el empleo de corticoides más allá del entorno de los ensayos clínicos o el tratamiento específico de pacientes con COVID-19 y shock séptico o condiciones basales que los requieran del tipo de exacerbación de EPOC o asma. El comité de expertos de la American Thoracic Society tampoco establece ninguna recomendación acerca del empleo de corticoides (48) Por su parte, las pautas de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) sugieren, en adultos con COVID-19 y SDRA en VM, usar corticoides sistémicos, con un grado de recomendación débil (49).

En cuanto a la dosis a emplear, los regímenes utilizados en China fueron fundamentalmente metilprednisolona 40-80 mg IV diariamente durante un curso de 3-6 días (50). Dosis equivalentes de dexametasona (7-15 mg diarios) podrían tener la ventaja de estimular una menor retención de líquidos, ya que la dexametasona tiene menos actividad mineralocorticoide (51).

Tratamiento inmunomodulador

Al igual que en otras entidades causadas por coronavirus, como pueden ser el SARS, en el que se comprobó la existencia de niveles séricos muy elevados de citoquinas proinflamatorias, como IL-6 (interleucina-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e IL-12 (52); y el MERS, en el que se constató la producción elevada de IL-6, IL-1b e IL-8 (53); la *tormenta de citoquinas* parece ser uno de los principales mecanismos responsables del fallecimiento de los pacientes COVID-19, en los que se han detectado niveles elevados de citoquinas como IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína inducible por interferón- γ (IPI0), proteína inflamatoria de macrófagos 1a (MIP1A), proteína quimioattractiva de monocitos (MCP1) y TNF- α (1). La rápida activación de los monocitos y las células T produce una reacción en la que IL-6 y G-CSF juegan un papel fundamental, provocando una respuesta inflamatoria que podría ser la responsable de la alteración del intercambio gaseoso entre el alveolo y el capilar y

también de la progresión a la fibrosis pulmonar y la disfunción orgánica (54). Los niveles de las citoquinas mencionadas parecen relacionarse con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

Para el diagnóstico de la tormenta de citoquinas podemos basarnos en la presencia de SDRA, junto con la presencia de alteraciones de parámetros analíticos como ferritina, proteína C reactiva (PCR), dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH), recuento de linfocitos e IL-6. Actualmente no existe una escala validada para el diagnóstico de la *tormenta de citoquinas* secundaria a COVID-19, por lo que se recomienda una evaluación seriada de dichos marcadores y de la situación respiratoria de estos pacientes para seleccionar aquellos que puedan beneficiarse de la administración de terapia antiinflamatoria; la escala HScore (Tabla 1 de Material Suplementario) puede ser de ayuda, aunque no es suficientemente sensible ni precoz (55,56).

Entre las opciones terapéuticas que se han propuesto, las más importantes son las siguientes:

1. Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une y bloquea tanto el receptor soluble como el receptor de membrana de la IL-6. Entre sus aplicaciones habituales está el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y también forma parte del tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas tras la terapia CAR-T (*terapia de células T con receptor de antígeno quimérico*)(57). Al actuar sobre el receptor y no sobre la IL-6 circulante, los niveles de IL-6 no son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento, ya que incluso pueden aumentar tras su administración.

Actualmente existen varios ensayos clínicos en periodo de reclutamiento de pacientes COVID-19 con diferentes grados de severidad, pero por el momento, disponemos únicamente de los resultados de dos pequeños estudios retrospectivos.

El primero de ellos consiste en un análisis retrospectivo de 21 pacientes COVID-19 tratados en dos hospitales de China. 17 de ellos cumplían criterios de enfermedad grave (≥ 30 respiraciones/minuto, $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ respirando aire ambiente o relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$) y 4 de enfermedad crítica (necesidad de VM, shock o ingreso en UCI). Los 21 pacientes recibieron lopinavir y metilprednisolona y una dosis de 400 mg iv de tocilizumab, 3 de ellos, además, recibieron una segunda dosis a las 12 horas (por persistencia de la fiebre). Dos de los pacientes recibieron VM, uno más VMNI y 9 pacientes OAF. En los 21 pacientes, que presentaban niveles elevados de IL-6, se observaron resultados clínicos (normalización de la temperatura, alivio sintomático y mejoría de la oxigenación), analíticos (normalización del recuento de linfocitos y de la PCR) y radiológicos favorables. En este estudio no se observaron reacciones adversas al fármaco (58).

En otra serie retrospectiva de pacientes COVID-19 (15 pacientes: 2 con enfermedad moderada, 6 con enfermedad grave y 7 con enfermedad crítica), procedentes de un único centro en China, 8 de los cuales recibieron tratamiento con metilprednisolona y todos ellos con niveles de IL-6 elevados), se observaron también resultados analíticos generalmente favorables (descenso de PCR y de IL-6). Sin embargo, de los 7 pacientes críticos, en 4 de ellos no se obtuvo una respuesta analítica favorable, falleciendo 3 de ellos (59). En la tabla 5 se describen algunos estudios con inmunomoduladores.

La administración de tocilizumab está contraindicada en el contexto de infecciones graves activas. Los efectos secundarios relacionados con mayor frecuencia con la administración de tocilizumab son: infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de transaminasas hepáticas. Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad (60).

Debido a la ausencia de resultados concluyentes, la SSC y el comité de expertos de la *American Thoracic Society* no establecen una recomendación acerca del uso de tocilizumab (48,49), sin

embargo, las recomendaciones de la Comisión Nacional de Salud de China y otros expertos recomiendan su empleo en pacientes críticos con elevación de IL-6 (61,62).

La recomendación actual del Ministerio de Sanidad de España es administrarlo en aquellas fases de la enfermedad en las que resulta más probable que frenar la cascada inflamatoria tenga un efecto sobre la necesidad de ventilación (24) (ver Tabla 2 en Material Suplementario).

Excepcionalmente, se puede valorar una segunda infusión a las 12 horas desde la primera infusión en aquellos pacientes que experimenten un repunte de los parámetros analíticos tras una primera respuesta favorable.

2. Sarilumab

Sarilumab es otro antagonista del receptor de la IL-6, empleado también en el tratamiento de la AR, que está siendo evaluado en pacientes COVID de diferente gravedad en varios ensayos clínicos (NCT04357808, NCT04315298, NCT04327388, NCT04324073, NCT04322773), pero no disponemos de resultados clínicos hasta el momento (63). No se encuentra disponible fuera de ensayos clínicos.

3. Inhibidores de la proteína-quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1)

Baricitinib, fedratinib, sunitinib y erlinitib son inhibidores de la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1), reguladora de la endocitosis mediada por clatrina a través de la cual entran en la célula la mayoría de los virus. De ellos, fedratinib, sunitinib y erlinitib se asocian a serios efectos secundarios que hacen dudar sobre su utilidad en pacientes COVID. Por su parte, baricitinib inhibe también la quinasa asociada a la ciclina G (otro regulador de la endocitosis) y es, además, un inhibidor de janus quinasas (JAK), por lo que se ha sugerido su uso para reducir tanto la entrada del virus en las células como la respuesta inflamatoria (64,65), sin embargo existen dudas acerca de su posible eficacia, dado que, al mismo tiempo, produce un descenso de la respuesta antivírica mediada por interferón (66).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con baricitinib fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y náuseas (2,8%) (67).

A día de hoy no disponemos de resultados del empleo de baricitinib en COVID-19, aunque existen ensayos clínicos en fase de reclutamiento (NCT04390464, NCT04346147) y otros dos a la espera de comenzar el mismo.

4. Anakinra

Anakinra es un antagonista recombinante del receptor de la IL-1, empleado en AR y enfermedad de Still.

El análisis del subgrupo de pacientes con síndrome de activación macrofágica de un ensayo clínico que evaluó la administración de anakinra en pacientes con sepsis y fracaso multiorgánico demostró una reducción de la mortalidad a los 28 días frente a placebo (68). El síndrome de activación macrofágica (MAS), subgrupo de linfohistiocitosis hemofagocítica, se presenta como una tormenta de citoquinas que provoca un fracaso multiorgánico generalmente mortal en poco tiempo, habitualmente está asociada a enfermedades reumatológicas, pero puede ser desencadenado por infecciones víricas. Se han observado niveles elevados de IL-1, IL-6, IL-18, receptor soluble de IL-2, FNT e IFN- γ . Se ha propuesto que anakinra puede formar parte del tratamiento de MAS y algunos autores proponen su empleo también en la tormenta de citoquinas secundaria a COVID-19 (69)

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con anakinra son reacciones locales en el lugar de inyección, aparición de infecciones graves y descenso de neutrófilos (70)

Actualmente existen diferentes ensayos clínicos en pacientes con COVID de diferentes grados de gravedad (NCT04364009, NCT04324021, NCT04357366, NCT04339712, NCT04330638), no

disponemos de resultados clínicos que permitan establecer una recomendación acerca del uso de anakinra.

5. Ruxolitinib (RXT)

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quininas asociadas a Janus (JAK1 y JAK 2), mediadores implicados en la hematopoyesis y la función inmune (participan en la transducción de otras citosinas proinflamatorias y antiinflamatorias). Se utiliza en el tratamiento de la AR, la mielofibrosis y la policitemia vera y se ha postulado su uso para reducir la tormenta de citoquinas inflamatorias (71). Actualmente está siendo evaluado en dos ensayos clínicos en el tratamiento del COVID-19 (NCT04362137, NCT04377620, NCT04334044, NCT04338958, NCT04348695) pero no se dispone todavía de datos.

El Ministerio de Sanidad lo incluye entre las opciones de tratamiento de COVID-19, bien como uso compasivo, bien a través de un ensayo clínico (24). En la Tabla 3 de Material Suplementario se resumen los criterios de empleo y las contraindicaciones de RXT.

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente fueron trombocitopenia, neutropenia y anemia. Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hematomas (21,3%), mareo (15,3%) y cefalea (14,0%). Los pacientes tratados con RXT han sufrido infecciones graves bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virales y otras infecciones oportunistas (72).

6. Siltuximab (STX)

SXT es un inhibidor de la IL-6, empleado en la enfermedad de Castleman en pacientes negativos para VIH y Virus Herpes-8.

Se han publicado los datos de 21 pacientes COVID-19 con neumonía/SDRA en Italia que recibieron SXT. Recibieron una dosis de 11 mg/kg iv (durante una hora), y una segunda dosis a discreción del médico tratante, que recibieron 5 pacientes. De los 21 pacientes, en un 33% se

observó mejoría de su estado clínico, en un 43% su situación se estabilizó y el 24% empeoró, incluyendo un fallecimiento. Debe destacarse que los 21 pacientes recibían soporte respiratorio no invasivo (73).

El Ministerio de Sanidad plantea su uso en las mismas situaciones que RXT (24).

En la Tabla 3 de Material Suplementario se resumen los criterios de empleo y las contraindicaciones de STX.

Los efectos secundarios más frecuentes del empleo de STX son las infecciones (incluyendo las infecciones de las vías respiratorias altas), prurito, erupción, artralgia y diarrea. La reacción adversa más grave asociada al uso de siltuximab fue la reacción anafiláctica (74)

Profilaxis antitrombótica y anticoagulación

Muchos de los enfermos críticos, especialmente los que fallecen, con COVID-19 desarrollan coagulopatía (75–79). Se ha descrito tanto un estado de coagulación intravascular diseminada (CID) (79,80), como un estado de hipercoagulabilidad diferente, descrito mediante tromboelastografía, acompañado de marcadores de inflamación elevados (81). La inmovilización, la respuesta inflamatoria, la hipoxia y el desarrollo de CID aumentan el riesgo trombótico de estos pacientes y se ha especulado sobre el papel que la trombosis microvascular puede jugar en la hipoxemia y el fallo multiorgánico.

La incidencia de complicaciones trombóticas en el paciente crítico oscila entre el 25-100% (82–87) dependiendo de la intensidad de su búsqueda y del tratamiento administrado. Se ha observado mayor mortalidad en los pacientes con trombosis (HR 5.4; 95%IC, 2.4–12) y que la anticoagulación basal previene las complicaciones trombóticas (HR 0,29; 95% IC, 0,091-0,92) (83).

Hasta el momento, sólo 2 estudios observacionales han investigado la asociación de la tromboprofilaxis y la anticoagulación con la mortalidad. Un reciente estudio no encontró

diferencias significativas en la mortalidad valorada a los 28 días, entre pacientes tratados con dosis profilácticas de heparina (40-60 mg/24 h de enoxaparina durante al menos 7 días) respecto aquellos que no la recibieron (30,3% vs 29,7%, $p=0,91$) (79). Sin embargo, en los subgrupos de pacientes con SIC ≥ 4 y con valores de dímeros D superiores a 3000 ng/ml, la mortalidad a los 28 días fue significativamente más baja (40% vs 64,2%, $p=0,029$ y 32,8% vs 52,4%, $p=0,017$, respectivamente) en los pacientes tratados con heparina (88). Paranjpe I et al (89) tampoco encontraron diferencias en la mortalidad intrahospitalaria (22,5% vs 22,8%) de los pacientes que recibían anticoagulación oral, endovenosa o subcutánea respecto a los que no la recibían. Sin embargo, la mortalidad intrahospitalaria disminuía en el subgrupo de pacientes con ventilación mecánica anticoagulados (29% vs 62,7%) y la duración del tratamiento anticoagulante se asociaba a una disminución de la mortalidad (HRa 0,86 por día, IC 95% 0.82-0.89, $p<0.001$). Destacar que no hubo diferencias de sangrado entre los pacientes anticoagulados y no anticoagulados (3% vs 1,9% $p= 0,2$).

Se precisan de estudios aleatorizados para las indicaciones de terapia antitrombótica y anticoagulante en estos pacientes.

En las tablas 6 y 7 se detallan estudios de trombosis, anticoagulación y trombopprofilaxis en pacientes con COVID-19.

Basándonos en la evidencia científica actual y en recomendaciones de otras sociedades internacionales (90–95) se sugieren los esquemas terapéuticos de las tablas 8 y 9.

Tratamiento con plasma convaleciente (PC)

El tratamiento con PC se ha utilizado clásicamente para la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas. Fue utilizado con éxito en el tratamiento de SARS, MERS y la pandemia de H1N1 de 2009. En un metaanálisis de 32 estudios de infección por SARS coronavirus y virus influenza, se demostró una reducción estadísticamente significativa de la

mortalidad de pacientes con tratamiento con PC al compararlo con placebo y sin tratamiento (OR 0,25; 95% CI 0,14-0,45) (96).

Duan et al. miden la efectividad del tratamiento con PC en 10 pacientes con COVID-19 grave (97). Utilizan una transfusión de 200 ml de plasma de pacientes recuperados con títulos de anticuerpos altos (1:640). Los efectos que observaron con la transfusión de PC fueron: 1) mejoría de los síntomas clínicos y en los parámetros de oxigenación, permitiendo desescalar de VM a OAF y de OAF a oxigenoterapia convencional; 2) reducción de las lesiones pulmonares; 3) mejoría de los parámetros de laboratorio (linfopenia, PCR, transaminasas); 4) incremento del título de anticuerpos y desaparición del RNA del SARS-CoV-2; 5) mejor pronóstico (3 altas hospitalarias y 7 pacientes con mejoría clínica) al compararlo con grupo control (3 muertes, 6 casos de estabilización y 1 de mejoría clínica) ($p < 0,001$). No hubo reacciones adversas graves en ningún paciente. Concluyen que el tratamiento con PC podría ser una opción de tratamiento de rescate seguro, y fácilmente accesible para pacientes con COVID grave. La dosis óptima y el momento de transfusión quedan por definir en estudios aleatorizados más potentes. Shen et al, obtuvieron resultados similares en la recogida de 5 casos de pacientes graves con COVID-19 en VM (98). En global las dos series presentan 0% de mortalidad en el grupo de transfusión por un 30% en el grupo control y sin efectos adversos.

En un estudio aleatorizado, Li et al (99), comparando en 103 pacientes tratamiento estándar con o sin la adición de PC, no han demostrado mejoría clínica a los 28 días, ni en la mortalidad (15,7% en grupo tratamiento vs 24% en placebo; OR 0,65, (CI95% 0,29-1,46) ($p=0,3$). Este estudio presenta importantes limitaciones, como un tiempo desde inicio de los síntomas a la aleatorización de unos 30 días, y una finalización precoz, al terminar la pandemia en China, lo que puede limitar la validez de los resultados. Sin embargo, como se apunta en la editorial acompañante puede existir un beneficio en el subgrupo de pacientes más graves (100).

Basándose en las series de Duan (77) y Shen (78), la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomienda la transfusión de PC en el contexto de un ensayo clínico (8).

Las Guías de la SSC (49) señalan que no hay suficiente evidencia para sugerir o recomendar el uso indiscriminado de plasma de pacientes convalescientes.

Inmunoglobulina intravenosa

Se ha utilizado como tratamiento coadyuvante para tratar una variedad de patógenos, ya sea como producto combinado o en una forma concentrada más centrada en el patógeno (hiperinmune). La posibilidad de que los anticuerpos protectores estén presentes en el producto combinado es mayor.

Cao et al, publican una serie de 3 casos que recibieron altas dosis de IgIV al inicio del SDRA, con una recuperación clínica y radiográfica satisfactoria (101). Se utilizaron dosis elevadas de IgIV (0,3-0,5 g/Kg/día) durante 5 días, sin detectarse eventos adversos. En los 3 pacientes se observó una rápida mejoría clínica tras su administración. El momento de la administración de la IgIV es crítico y es posible que no exista beneficio si ya se ha producido un daño sistémico.

Según las Guías de la IDSA (8), en este momento se desconoce la posible utilidad de la Inmunoglobulina intravenosa (IgIV) para el tratamiento del SARS-CoV-2. Las SSC (49) sugiere contra el uso rutinario de las IgIV. Así, no existe suficiente evidencia para sugerir o recomendar el uso indiscriminado de inmunoglobulinas.

Las dosis de los fármacos y las recomendaciones de las principales sociedades y organismos oficiales se encuentran recogidas en el Anexo I y la tabla 4 del Material Suplementario.

Bibliografía

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 15;395(10223):497–506.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2020 Apr 13]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Rascado Sedes P, Ballesteros Sanz MA, Bodí Saera MA, Carrasco Rodríguez-Rey LF, Castellanos Ortega A, Catalán González M, et al. Contingency plan for the intensive care services for the COVID-19 pandemic. *Med Intensiva*. 2020 Apr 23;
4. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24;
5. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13;
6. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 6;
7. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Apr 13;
8. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020 Apr 11 [cited 2020 Apr 15]; Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
9. Estella Á, Garnacho-Montero J. From empiricism to scientific evidence in antiviral treatment in severe cases of coronavirus infection in times of epidemic. *Med Intensiva*. 2020 Apr 22;
10. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405–7.
11. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):252–6.
12. Kim UJ, Won E-J, Kee S-J, Jung S-I, Jang H-C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther (Lond)*. 2016;21(5):455–9.
13. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2020 Apr 10]; Available from:

<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001282>

14. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect.* 2020 Mar 11;
15. Ye X-T, Luo Y-L, Xia S-C, Sun Q-F, Ding J-G, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3390–6.
16. Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect.* 2020 Apr 10;
17. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing).* 2020 Mar 18;
18. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 30;395(10238):1695–704.
19. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020 24;117(12):6771–6.
20. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10;
21. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020 16;395(10236):1569–78.
22. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 May 22;
23. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 27;
24. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [cited 2020 Jun 7]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%91119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
25. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020 Mar 5;177:104762.
26. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 12;105938.
27. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9;

28. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–71.
29. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 4;105932.
30. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 Mar 16;14(1):72–3.
31. CHEN Jun LD, CHEN Jun LD. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci).* 2020 Mar 6;49(1):0–0.
32. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020 Apr 10;2020.03.22.20040758.
33. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20;105949.
34. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020 May 11;
35. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RYT, Lu HT, Fan KW, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol.* 2004 Sep;31(1):69–75.
36. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2018;28(3):e1977.
37. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis.* 2015 Dec 15;212(12):1904–13.
38. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Mar 9;
39. Zaragoza García F, Ibarra Lorente M. [Interferon beta as a therapy for múltiple sclerosis]. *Farm Hosp.* 2002 Oct;26(5):294–301.
40. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 Mar 27;
41. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 15;197(6):757–67.
42. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive

- therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 7;3:CD010406.
43. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Shen Lim W. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med.* 2020 Feb;48(2):e98–106.
44. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):267–76.
45. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust.* 2020;212(9):416–20.
46. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv.* 2020 Mar 12;2020.03.06.20032342.
47. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 21;5(1):18.
48. Wilson KC, Chotirmall SH, Bai C, Rello J. COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. From an American Thoracic Society-led International Task Force. 2020;12.
49. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020 Mar 28;
50. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020 29;395(10225):683–4.
51. Villar J, Belda J, Añón JM, Blanco J, Pérez-Méndez L, Ferrando C, et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016 22;17:342.
52. Li Y, Chen M, Cao H, Zhu Y, Zheng J, Zhou H. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes Infect.* 2013 Feb;15(2):88–95.
53. Lau SKP, Lau CCY, Chan K-H, Li CPY, Chen H, Jin D-Y, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol.* 2013 Dec;94(Pt 12):2679–90.
54. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF⁺ T cells and inflammatory CD14⁺ CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus [Internet]. *Immunology*; 2020 Feb [cited 2020 Apr 10]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.12.945576>
55. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 28;395(10229):1033–4.

56. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ). 2014 Sep;66(9):2613–20.
57. García Roche A, Díaz Lagares C, Élez E, Ferrer Roca R. Cytokine release syndrome. Reviewing a new entity in the intensive care unit. *Med Intensiva*. 2019;43(8):480–8.
58. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Available from: <http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026>
59. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol*. 2020 Apr 6;
60. FICHA TECNICA ROACTEMRA 20 mg/ml, CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT_08492001.html
61. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 28;105954.
62. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) 抗击新冠肺炎 [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: <http://kfyf.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
63. Lu C-C, Chen M-Y, Chang Y-L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc*. 2020 Apr 1;
64. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020 15;395(10223):e30–1.
65. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):400–2.
66. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr 3;
67. CIMA: OLUMIANT 4 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1161170010>
68. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):275–81.
69. Adam Monteagudo L, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Apr 8;
70. FICHA TECNICA KINERET 100 mg/0,67 ml solucion inyetable en jeringa precargada [Internet]. [cited 2020 Apr 11]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/102203006/FT_102203006.html

71. Malavolta M, Giacconi R, Brunetti D, Provinciali M, Maggi F. Exploring the Relevance of Senotherapeutics for the Current SARS-CoV-2 Emergency and Similar Future Global Health Threats. *Cells*. 2020 08;9(4).
72. FICHA TECNICA Jakavi 5 mg comprimidos [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773005/FT_112773005.html
73. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support [Internet]. *Respiratory Medicine*; 2020 Apr [cited 2020 Apr 23]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.01.20048561>
74. CIMA: SYLVANT 100mg polvo para concentrado para solucion para perfusion [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=114928001>
75. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28;
76. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7;
77. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 28;395(10229):1054–62.
78. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 26;368:m1091.
79. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7.
80. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001 Nov;86(5):1327–30.
81. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 17;
82. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Apr 10;
83. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148–50.
84. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High

risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 May 4;

85. Thomas W, Varley J, Johnston A, Symington E, Robinson M, Sheares K, et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thromb Res.* 2020;191:76–7.
86. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May 5;
87. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14.
88. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 Mar 27;
89. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 5;
90. Hunt BJ, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 18]. Available from: <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>
91. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. [cited 2020 Apr 21];n/a(n/a). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14810>
92. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 15;
93. Kreuziger LB, Lee A, Garcia D, Cuker A, Cushman M, Connors JM. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions [Internet]. [cited 2020 Apr 18]. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
94. Lee A, deSancho M, Pai M, Huisman M, Moll S, Ageno W. COVID-19 and Pulmonary Embolism: Frequently Asked Questions [Internet]. [cited 2020 Apr 18]. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-pulmonary-embolism>
95. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 - COVID-19 - Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia [Internet]. [cited 2020 Jun 7]. Available from: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>
96. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-

analysis. *J Infect Dis*. 2015 Jan 1;211(1):80–90.

97. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Apr 6;

98. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020 Mar 27;

99. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jun 3;

100. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski L-A. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19-Potentially Hopeful Signals. *JAMA*. 2020 Jun 3;

101. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Mar;7(3):ofaa102.

102. Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020 May 5;101738.

103. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. 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*. 2020 24;3(4):e208857.

104. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;

105. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 9;

106. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 22;