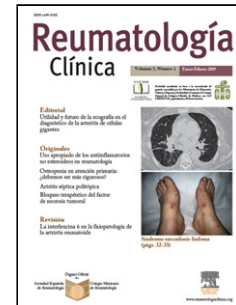


# Journal Pre-proof

## Opciones Terapéuticas En El Manejo De Covid-19 Grave: Una Perspectiva De Reumatología

Claudia Mendoza-Pinto Mario García-Carrasco Pamela Munguía Realpozo Socorro Méndez-Martínez



PII: S1699-258X(20)30108-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.reuma.2020.05.002>

Reference: REUMA 1425

To appear in: *Reumatologia Clinica*

Received Date: 28 April 2020

Accepted Date: 8 May 2020

Please cite this article as: Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Realpozo PM, Méndez-Martínez S, Opciones Terapéuticas En El Manejo De Covid-19 Grave: Una Perspectiva De Reumatología, *Reumatologia Clinica* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.05.002>

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.

## **Opciones Terapéuticas En El Manejo De Covid-19 Grave: Una Perspectiva De Reumatología**

### **Therapeutic options for the management of severe Covid-19: A rheumatology perspective**

#### **Resumen**

El inicio del nuevo coronavirus humano del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-Cov-2) en Wuhan, China, ha desencadenado un brote respiratorio mundial (COVID-19). El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), el fallo multiorgánico y eventos trombóticos están entre las causas que llevan a la muerte en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. Las citocinas inflamatorias elevadas sugieren que una “tormenta de citocinas”, también conocida como síndrome de liberación de citocinas (SLC), puede jugar un papel principal en la patología de COVID-19. Adicionalmente al tratamiento anti-viral y la terapia de apoyo respiratorio en pacientes críticamente enfermos, están en investigación medicamentos únicos para esta condición. En esta revisión sintetizamos la evidencia más actual de opciones terapéuticas, incluyendo anticuerpos anti-citocinas como una estrategia intermedia para la terapia de SARS-Cov-2.

**Palabras clave:** Enfermedad de COVID 2019; coronavirus; síndrome de liberación de citocinas

#### **Abstract**

The novel SARS-CoV-2 human coronavirus in Wuhan, China, has triggered a worldwide respiratory disease outbreak (COVID-19). Acute respiratory distress syndrome (ARDS), multiorgan dysfunction and thrombotic events are among the leading causes of death in critically ill patients with COVID-19. The elevated inflammatory cytokines suggest that a “cytokine storm”, also known as cytokine release syndrome (CRS), may play a major role in the pathology of COVID-19. In addition to anti-viral therapy and supportive treatment in critically ill patients, unique medications for this condition are also under investigation. Here we reviewed therapeutic options, including the antibody therapy that might be an immediate strategy for SARS-CoV-2 therapy

**Keywords:** Coronavirus disease 2019; Coronavirus; Cytokine release syndrome.

#### **Introducción**

Con COVID-19, el grado de la enfermedad varía, pudiendo llegar a casos fulminantes o fatales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la enfermedad grave puede ocurrir alrededor del 13.8% de los casos y 6.1% son críticos <sup>1</sup>. Cuando los casos son fulminantes, los pacientes pueden desarrollar sepsis, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y/o fallo orgánico múltiple los cuales no son exclusivos para coronavirus. El síndrome de liberación de citocinas (SLC) se refiere a una liberación no controlada y exagerada de mediadores pro-inflamatorias en el sistema inmune activado <sup>2</sup>. Dicha

alteración puede estar presente en diversas entidades clínicas incluyendo en el ámbito de la reumatología, como es la Enfermedad de Still, artritis idiopática juvenil sistémica, lupus eritematoso sistémica (LES), síndrome antifosfolípidos (SAF) en su variedad catastrófica. El SLC participa en la inmunopatogénesis de muchos procesos patológicos, como el SIRA, sepsis, síndrome del macrófago activado (SMA), etc., varias de ellas descritas en el síndrome respiratorio agudo grave (SARS por sus siglas en inglés), el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS, por sus siglas en inglés) y también en la nueva infección COVID-19<sup>3</sup>. Mientras que el tratamiento dirigido en contra el virus es lo deseado, el tratamiento de la respuesta sistémica es posiblemente el aspecto más importante para el cuidado del paciente y debe ser visto en forma agresiva. Finalmente, los pacientes con COVID-19 que desarrollan un cuadro grave, pueden presentar un patrón procoagulante<sup>4</sup>. Por lo en esta revisión se sintetiza la evidencia relacionada a terapias con un papel anti-inflamatorio que pueden jugar un papel relevante en el manejo de pacientes con COVID-19 grave, mencionado brevemente el papel de la terapia anti-trombótica en el tratamiento de pacientes complicados.

### **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides (GC) ha sido uno de los agentes anti-inflamatorios más utilizados, son comúnmente prescritos en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (72% en la UCI)<sup>5</sup>. Sin embargo, como ha sido mencionado en las guías Chinas de COVID-19<sup>6</sup>, los médicos necesitan ser cuidadosos en el uso de los GC debido a sus beneficios inciertos en el contexto de la infección respiratoria viral. Varios estudios han reportado resultados inferiores en pacientes con SARS tratados con GC<sup>7</sup>, debido al retraso en la depuración viral. Otra preocupación de los GC son los efectos adversos a corto y largo plazo.

### **Antimaláricos (Cloroquina e Hidroxicloroquina)**

Publicaciones recientes han traído la atención el posible efecto benéfico de hidroxicloroquina (HCQ) y cloroquina (CLQ) en el tratamiento de pacientes infectados con nuevo coronavirus COVID-19. Se ha observado que el crecimiento de varios diferentes virus (incluyendo SARS coronavirus) puede ser inhibido en cultivo celulares tanto por la CLQ como por la HCQ. Además, estos medicamentos son bases débiles que pueden afectar vesículas ácidas e inhibir varias enzimas. Esta característica permite inhibir la entrada viral a la células cuando la endocitosis es dependiente del pH. También inhiben a la enzima glicosil transferasa (inhibición de la glicosilación del virus), modificaciones virales post-transcripción y replicación de algunas familias virales. Como es sabido que la infección COVID-19 puede llevar en algunas ocasiones a tener cuadros graves con síndrome respiratorio agudo grave, el cual puede ser debido en parte al incremento de citosinas pro-inflamatorias como IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). En este contexto, se ha encontrado que los antimaláricos inhiben citocinas pro-inflamatorias como la IL-6 y TNF- $\alpha$ . La CLQ es altamente efectiva en combinación con remdesivir en el control de la infección COVID-19 <sup>8</sup> in vitro. Actualmente existe ya alguna evidencia en seres humanos. En un estudio abierto observacional llevado a cabo en Francia evaluaron el papel de la HCQ en combinación con azitromicina sobre la carga viral respiratoria en 20 pacientes COVID-19 positivos comparado con 16 controles <sup>9</sup>. Se mostró una reducción significativa de la carga viral (70% al séptimo día) comparado con controles. Cuando se añadió azitromicina se encontró una eliminación más eficiente del virus (reducción del 100%). Gao y col., describieron resultados en 100 pacientes de China donde habían demostraron la superioridad de CLQ sobre tratamiento control tomando en cuenta la inhibición de exacerbación de neumonía, mejora en los hallazgos de imagen del pulmón, promoviendo la conversión negativa del virus y el acortamiento en el curso de la enfermedad <sup>10</sup>. Sin embargo, los detalles de este estudio no se conocen con profundidad. En una comunicación reciente se informó resultados de un análisis retrospectivo de 368 pacientes hospitalizados con la infección SARSCov-2

confirmada (Administración de la Salud de Veteranos de Estados Unidos) de la evaluación a la exposición a HCQ sola o en combinación con azitromicina <sup>11</sup>. Las tasas de mortalidad en los grupos de HCQ sola, HCQ combinada y sin HCQ, fueron de 27.8%, 22.1% y 11.4%, respectivamente. Las tasa de ventilación en los grupos de HCQ, HCQ combinada y sin HCQ fueron de 13.3%, 6.9% y 14.1%, respectivamente. En este estudio no se encontró evidencia de que el uso de HCQ sola o combinada reduzca el riesgo de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados con COVID-19 y que los pacientes recibiendo HCQ sola tuvieron la mayor tasa de mortalidad. Estos hallazgos destacan la importancia de esperar los resultados de estudios prospectivos aleatorizados que se están llevando a cabo antes de adoptar ampliamente estos fármacos. Actualmente hay alrededor de 14 ensayos clínicos registrados para probar el beneficio de antimaláricos. Aunque los antimaláricos son fármacos relativamente seguros, recordar que sus efectos más frecuentes son los gastrointestinales, prurito y cambios dérmicos en el 10% de los pacientes. Los efectos más graves son de baja incidencia como la cardiomiotoxicidad, la neuromiopatía y retinopatía irreversible (grandes dosis y a largo plazo).

#### **Tocilizumab, Inhibidor de la Interleucina 6 (IL-6).**

Recientemente, ha surgido mucho interés en la posibilidad de utilizar tocilizumab, un anticuerpos humanizado dirigido al receptor de la interleucina 6 (IL-6), con el argumento de prevenir o tratar la tormenta de citocinas que se ha observado en pacientes que progresa a colapso cardiovascular, disfunción multiorgánico y muerte <sup>12</sup>. Las citocinas inflamatorias y quimiocinas, incluyendo la IL-6, IL-1 $\beta$ , proteína inducida 10 (IP10) y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), se han encontrado significativamente elevadas en pacientes COVID-19, y estando con mayor frecuencia elevados en pacientes graves que en pacientes no graves <sup>13</sup>. En pacientes COVID-19, con citocinas inflamatorias elevadas, la patología post-

mortem reveló necrosis tisular e infiltraciones de macrófagos y monocitos en el pulmón, corazón y mucosa gastrointestinal <sup>14</sup>, lo que sugiere una respuesta inmune descontrolada.

Los estudios han mostrado que SIRA ocurre en algunos pacientes con SARS a pesar de una carga viral disminuida, sugiriendo que una respuesta inmune exuberante mas que la virulencia viral es posiblemente responsable para la patología a nivel tisular. Por lo tanto la terapia antiviral sola pudiera no ser suficiente <sup>15</sup>. Como se mencionó previamente una de las citocinas que juega un papel en la patogénesis en pacientes con COVID-19 grave es la IL-6, además, se ha sugerido como un biomarcador de enfermedad grave <sup>16</sup>, por lo que bloqueo puede ser una estrategia prometedora para el SLC inducido por COVID.

La IL-6 es esencial para la generación de linfocitos T colaboradores 17 (Th17), en la interacción de las células dendríticas-linfocito T <sup>17</sup>. Por lo que la elevación de IL-6 puede explicar la excesiva activación de Th17 observada en pacientes COVID-19, como lo reportó Xu y col. <sup>14</sup>. Aunque no hay disponible datos del bloqueo de IL-6 en SLC inducida por la infección viral, estudios en animales de SARS-CoV han demostrado que inhiben el factor nuclear kappa-B (NF-kB), un factor de transcripción esencial de IL-6, incrementando la supervivencia animal con reducción de los niveles de IL-6 <sup>18</sup>. Tocilizumab que bloquea la IL-6, se une al receptor de IL-6 tanto en forma soluble como unido a la membrana para inhibir señales mediadas por IL-6. Este fármaco ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de SLC asociado a terapia de células CAR-T.

Datos sobre el uso de esta molécula en el tratamiento de la infección SARS-CoV-2 todavía son preliminares pero resultados prometedores han incitado a la Comisión China de Salud a actualizar su guía nacional que incluye el tocilizumab para el tratamiento de COVID-19 grave <sup>19</sup>. Las guías italianas también apoyan el uso de tocilizumab (a dosis de 8 mg/kg, con una segunda dosis 12 horas después de la primera y una posible tercera después de 24-36

horas, de acuerdo a respuesta clínica), en caso de un empeoramiento clínico y/o radiológico rápido, después de excluir contraindicaciones de su uso (niveles de transaminasas > 5 veces por el límite superior de lo normal, recuento de neutrófilos < 50,000 células/ $\mu$ L, presencia de sepsis documentada complicada con bacterias, diverticulitis/perforación intestinal, infección cutánea) <sup>20</sup>.

Hay reportes de casos de mejoría de pacientes con COVID-19 grave después de la administración de tocilizumab <sup>21,22</sup>.

### **Inhibidores de la Interleucina 1B e Inhibidores de las Proteínas-Cinasas JAK1/2**

#### **(Roxolitinib)**

Varios marcadores de laboratorio relacionados al síndrome de macrófago activado (SMA)/linfocitosis hemafagocítica (LHH), se encuentran elevados en la enfermedad por COVID-19 grave <sup>23</sup>. Por lo que tratamientos dirigidos a el control del SMA/LHH han sido sugeridos para el manejo de COVID-19 grave. El antagonista recombinante humano del receptor IL-1, anakinra, ha sido utilizado para el tratamiento del SMA/LHH asociado a enfermedades reumáticas autoinmunes <sup>24</sup>. Datos de un re-análisis de un ensayo controlado fase III se encontró que la anakinra se asoció con mejoría significativa en la supervivencia de pacientes con sepsis con concurrente SMA/LHH <sup>25</sup>.

Los inhibidores de pequeñas moléculas de las cinasas de Janus, como el inhibidor JAK1/2, ruxolitinib <sup>26</sup>, son capaces de bloquear señales de la IL-6, interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y otras citocinas involucradas en el SMA/LHH. Por lo anterior, este fármaco podría tener un potencial en el tratamiento complicaciones graves en pacientes con COVID-19. Más recientemente, se ha contemplado el uso de anticuerpos anti-IFN- $\gamma$  en el manejo de esta grave complicación <sup>27</sup>.

## **Inmunoglobulina Intravenosa y plasma de pacientes recuperados (“plasma convaleciente”)**

Los individuos con un sistema inmune debilitado parecen estar en mayor riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con COVID-19. La inmunoterapia usando IgG en combinación con fármacos anti-virales pudieran ser usadas para tratar o prevenir COVID-19 y fortalecer nuestro sistema inmune en contra de este virus <sup>28,29</sup>. Las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) han sido utilizadas para tratar a pacientes con inflamatorias crónicas y autoinmunes. Además, estas han sido administradas como agentes anti-infecciosos en contra de virus, bacterias, hongos en modelos experimentales y en humanos <sup>30</sup>. Las IVIG pueden modular la respuesta inmune por varios mecanismos, incluyendo el bloqueo de varias citocinas pro-inflamatorias, receptores Fc, y moléculas de adhesión leucocitarias, suprimiendo subtipos de células Th1 y Th17 y neutralizando autoanticuerpos patogénicos <sup>31</sup>. Las IVIG también pueden expandir los linfocitos T reguladores <sup>32</sup>. Sin embargo, las IVIG tienen reacciones adversas. Durante el brote de SARS en 2003, la IVIG fue utilizada extensamente en Singapur. Sin embargo, un algunos pacientes críticamente enfermos desarrollaron tromboembolismo venoso (TEV) incluyendo embolismo pulmonar a pesar del uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica <sup>33</sup>. Esto se debe al incremento de la viscosidad en estados hipercoagulables de pacientes con SARS.

Las muestras de plasma en fase convaleciente ha sido usados para tratar SARS en Hong-Kong y China y pueden ser valiosas porque, a diferencia de las preparaciones IVIG estándares, presentan niveles altos de anticuerpos anti-SARS-CoV <sup>34</sup>. Pyrc y col., mostraron que el suero humano de adultos humanos inhibió la infección por HCoV-NL63 <sup>28</sup>.

Adicionalmente, ellos describieron que las IVIG puede también neutralizar HCoV-NL63. Boukhvalova y col. <sup>35</sup>, demostraron que, en contraste los productos de IgG policlonales terapéuticos comercialmente disponibles, IVIG obtenida de donadores con anticuerpos a



títulos altos en contra del virus sincitial respiratorio (VSR) tienen un gran potencial en mejorar el resultado de VSR en sujetos inmunocomprometidos, no solo controlando la replicación viral pero también reduciendo el daño del parénquima pulmonar y el revestimiento epitelial de las vías respiratorias. El uso de plasma o suero convaleciente fue también sugerido por la OMS bajo la Red de Reguladores de Sangre cuando las vacunas y los fármacos anti-virales no estuvieran disponibles en un virus emergente. En la actual pandemia hay reportes de que el plasma convaleciente ha sido usado en China para tratar pacientes con COVID-19 <sup>36</sup>. En un estudio piloto de 10 pacientes con COVID-19 grave, los investigadores colectaron plasma convaleciente con títulos de anticuerpos neutralizantes de una dilución de 1:640 o más <sup>37</sup>. La transfusión de plasma convalecientes resulto sin eventos adversos serios en los receptores. Todos los 10 pacientes tuvieron mejoría de los síntomas (p.e. fiebre, tos, dificultad para respirar y dolor precordial) con 1-3 días de la transfusión; ellos también mostraron mejora radiológica en las lesiones pulmonares. Igualmente se encontró en la mayoría una carga viral indetectable.

La inmunoterapia con IgG pudiera ser empleada para neutralizar el virus causante de COVID-19. La eficiencia de IgG podría mejorar si estos anticuerpos IgG inmunes fueran colectados de pacientes recuperados de COVID-19 en la misma ciudad, o áreas alrededor, como sujetos donadores que se han enfrentado al virus.

### **Intercambio Plasmático**

La aféresis terapéutica engloba un gran número de técnicas que tienen como principal fundamento procesar la sangre de un paciente a través de un dispositivo extracorpóreo con el objetivo de eliminar anticuerpos e inmunocomplejos preformados para evitar el daño tisular, eliminar mediadores de la inflamación como complemento y citocinas que podrían contribuir al daño, aportar factores deficitarios <sup>38</sup>. Entre los diferentes tipos de aféresis, uno de los más utilizados son el recambio plasmático terapéutico y la inmunoadsorción. El

recambio plasmático terapéutico (RP) es una técnica de depuración de la sangre extracorpórea, mediante la cual se elimina el plasma. Se realiza la extracción de un volumen variable de plasma del paciente que es sustituido por soluciones de reposición que mantengan el volumen y la presión oncótica. El término «plasmaféresis» debe reservarse para las situaciones en las que solo se lleve a cabo la eliminación de plasma sin reposición, como es el caso de la donación de plasma por aféresis para uso transfusional o posterior fraccionamiento industrial del plasma. Este procedimiento extrae menos cantidad de plasma (en torno 600 ml), sin solución de reposición, en menos tiempo y con técnicas de separación más simples que las utilizadas en el RP. La respuesta del huésped a la infección se ha descrito e involucra una interacción compleja de tormenta de citocinas, inflamación, disfunción endotelial, y coagulación patológica. El intercambio plasmático es una vía que ofrece beneficio a múltiples niveles retirando citocinas inflamatorias, estabilizando las membranas endoteliales y reiniciando el estado hipercoagulable.

Busund y col.<sup>39</sup>, mostraron una tendencia hacia mejorar la mortalidad con RP terapéutico como tratamiento adyuvante en adultos con sepsis y fallo orgánico múltiple, en un ensayo clínico controlado, mientras que un meta-análisis por Rimmer también mostró beneficio en la mortalidad en pacientes adultos<sup>40</sup>. Dirigiendo esta información, Patel y col.<sup>41</sup>, utilizaron el RP terapéutico durante la epidemia de influenza A H1N1 2009 en 3 pacientes pediátricos con un cuadro fulminante similar a la pandemia actual. Los 3 pacientes desarrollaron SIRA con compromiso hemodinámico que continuó al deterioro a pesar del tratamiento de rescate para SIRA incluyendo óxido nítrico inhalado y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) veno-venosa. Los 3 pacientes tuvieron una recuperación total de su enfermedad después de recibir RP de rescate. Recientemente se describió a 3 pacientes con COVID-19 en Wuhan, China<sup>42</sup>, caracterizados por una inflamación profunda y tratados con terapias de purificación sanguínea, incluyendo RP y adsorción. Se mostró un efecto potencia en el manejo de tormenta de citocinas y anticuerpos patogénicos. De estos 3

pacientes, 2 se mantuvieron un estado estable y pudieron ser egresados de la Unidad de Terapia Intensivo, mientras que uno desarrolló Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y falleció.

### **Terapia anti-trombótica**

La enfermedad por COVID-19 grave frecuentemente se puede presentar una elevación marcada de dímero D, trombocitopenia y alteraciones en la coagulación que se considera ser reguladas por varias citosinas inflamatorias<sup>43,44</sup> y que correlacionan con mortalidad. Otro biomarcador que se ha encontrado elevado en pacientes con COVID-19 grave es la ferritina<sup>12</sup>, la cual también se encuentra alterado en otras condiciones graves, incluyendo el SAF en su variedad más grave el SAF catastrófico<sup>45</sup>. Recientemente un grupo de China describió 3 casos con COVID-19 y anticuerpos antifosfolípidos<sup>46</sup>. Recientes declaraciones por la ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) y el ASH (American Society of Hematology) sugieren que todos los pacientes hospitalizados con Covid-19 deben recibir tromboprolifaxis, o anticoagulación a dosis plena terapéuticas. Recientemente, se evaluó en forma retrospectiva la eficacia de terapia anticoagulación en pacientes con Covid-19. Se encontró una mortalidad a 28 días más baja en los pacientes que utilizaron heparina (40%) comparado con los que no (64.2%) principalmente en aquellos con coagulopatía inducida por sepsis o con un dímero D marcadamente elevado<sup>47</sup>. En tabla 1 se sintetiza las recomendaciones anti-trombóticas de pacientes con Covid-19.

### **Conclusiones**

El COVID-19 es una infección viral con potencial complicaciones graves que pueden incrementar el riesgo de muerte en los pacientes infectados. Varias de estas alteraciones son secundarias a una respuesta inmune descontrolada donde una tormenta de citocinas juega con papel relevante, en forma similar la prevención de complicaciones trombóticas a los que estos pacientes están expuestos. Aunque un tratamiento anti-viral y terapias de

apoyo respiratorio son fundamentales del tratamiento en casos grave, es necesario ponderar el riesgo beneficio de terapias dirigidas al control de la respuesta inmune para disminuir la tasa.

### **Financiación**

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, del sector comercial o de entidades sin ánimo de lucro.

### **Conflicto de intereses**

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses

### **Bibliografía**

1. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16–24 February 2020.
2. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014 Jul;124(2):188–95.
3. 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;
4. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Apr 10; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146714/>
5. 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;
6. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020 Feb;7(1):4.
  7. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15;395(10223):473–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
  8. 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. Vol. 30, *Cell research*. England; 2020. p. 269–71.
  9. 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;105949.
  10. 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;14(1):72–3.
  11. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.16.20065920. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/21/2020.04.16.20065920.abstract>
  12. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* (London, England). 2020 Feb;395(10223):507–13.

13. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.10.20021832. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/12/2020.02.10.20021832.abstract>
14. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Vol. 8, *The Lancet. Respiratory medicine*. England; 2020. p. 420–2.
15. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet (London, England)*. 2003 May;361(9371):1767–72.
16. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Mar;
17. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016 Jul;8(8):959–70.
18. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, Jimenez-Guardeno JM, Fernandez-Delgado R, Fett C, et al. Inhibition of NF-kappaB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol*. 2014 Jan;88(2):913–24.
19. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. Trial Version 7.
20. SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19.

- Edizione 2.0, 12 marzo 2020. [Internet]. Available from:  
<http://www.simit.org/medias/1569-covid19-vademecum-13-03-202.pdf>
21. Michot J-M, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. England; 2020.
  22. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun* [Internet]. 2020 Apr 10;102452. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291137>
  23. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb;
  24. Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2020 Feb;72(2):326–34.
  25. 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.
  26. Maschalidi S, Sepulveda FE, Garrigue A, Fischer A, de Saint Basile G. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood*. 2016 Jul;128(1):60–71.
  27. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic

- lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood*. 2004 Aug;104(3):735–43.
28. Pyrc K, Bosch BJ, Berkhout B, Jebbink MF, Dijkman R, Rottier P, et al. Inhibition of human coronavirus NL63 infection at early stages of the replication cycle. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jun;50(6):2000–8.
29. Rao S, Sasser W, Diaz F, Sharma N, Alten J. Coronavirus Associated Fulminant Myocarditis Successfully Treated With Intravenous Immunoglobulin and Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Chest* [Internet]. 2016/06/08. 2014 Oct;146(4):336A–336A. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7130250/>
30. Diep BA, Le VTM, Badiou C, Le HN, Pinheiro MG, Duong AH, et al. IVIG-mediated protection against necrotizing pneumonia caused by MRSA. *Sci Transl Med*. 2016 Sep;8(357):357ra124.
31. Maddur MS, Rabin M, Hegde P, Bolgert F, Guy M, Vallat J-M, et al. Intravenous immunoglobulin exerts reciprocal regulation of Th1/Th17 cells and regulatory T cells in Guillain-Barre syndrome patients. *Immunol Res*. 2014 Dec;60(2–3):320–9.
32. Trinath J, Hegde P, Sharma M, Maddur MS, Rabin M, Vallat J-M, et al. Intravenous immunoglobulin expands regulatory T cells via induction of cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 in human dendritic cells. *Blood*. 2013 Aug;122(8):1419–27.
33. Lew TWK, Kwek T-K, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2003 Jul;290(3):374–80.
34. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment



- of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Apr;
35. Boukhvalova M, Blanco JCG, Falsey AR, Mond J. Treatment with novel RSV Ig RI-002 controls viral replication and reduces pulmonary damage in immunocompromised *Sigmodon hispidus*. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jan;51(1):119–26.
36. Xinhua. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy [Internet]. Available from: [http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c\\_138828177.htm](http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm)
37. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.03.16.20036145. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/23/2020.03.16.20036145.abstract>
38. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016 Jun;31(3):149–62.
39. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2002 Oct;28(10):1434–9.
40. Rimmer E, Houston BL, Kumar A, Abou-Setta AM, Friesen C, Marshall JC, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 Dec;18(6):699.
41. Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, Conrad SA, Scott LK. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A--an associated respiratory failure and hemodynamic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Mar;12(2):e87-9.

42. Ma J, Xia P, Zhou Y, Liu Z, Zhou X, Wang J, et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. Vol. 214, *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. United States; 2020. p. 108408.
43. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Apr;
44. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar;506:145–8.
45. Agmon-Levin N, Rosario C, Katz B-SP, Zandman-Goddard G, Meroni P, Cervera R, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus*. 2013 Nov;22(13):1327–35.
46. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. United States; 2020.
47. 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;
48. Bikdeli B, Madhavan M V, 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 [Internet]*. 2020 Apr 17;27284. Available from: <http://www.onlinejacc.org/content/early/2020/04/15/j.jacc.2020.04.031.abstract>