

Tormenta de citoquinas en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Cytokine storm in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection

Rafael Miranda Pedroso^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3036-1865>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente “Doctor León Cuervo Rubio”. Pinar del Río, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mirandapedroso1965@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La tormenta de citocinas es la reacción inmunitaria grave por la que el cuerpo libera muy rápido demasiadas citocinas en la sangre.

Objetivo: Describir las bases teóricas esenciales sobre la tormenta de citoquinas producida por el SARS-CoV-2 (COVID-19).

Adquisición de la evidencia: Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Bibliomed, Scielo, PubMed, Scopus, Wiley Open Access, de marzo a junio de 2020, sobre el concepto de citoquinas, tipos, definición de tormenta de citoquinas, fisiopatología, síntomas, complementarios, diagnóstico y tratamiento. Se emplearon las palabras clave: SARS-CoV-2, factores de riesgo, síntomas, complementarios y tratamiento. Los idiomas consultados fueron el español e inglés. Se seleccionaron 50 artículos publicados entre 2017 y 2020.

Resultados: Se elaboró una monografía sobre tormentas de citoquinas, con los siguientes núcleos de conocimientos: concepto de citoquinas, tipos, definición de tormenta de citoquinas, fisiopatología, factores de riesgo, síntomas, complementarios, diagnóstico y tratamiento.

Conclusiones: La tormenta de citoquinas es un estado de hiperinflamación, muchas veces fatal e irreversible, que se desarrolla fundamentalmente en los pacientes con comorbilidades asociadas. Cuando se detecta precozmente (dímero D, Proteína C, Ferritina elevados), el paciente tiene más posibilidades de

recuperación. Existen diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de esta urgencia médica, pero su eficacia es aún tema de discusión.

Palabras clave: COVID-19; factores de riesgo; síntomas; diagnóstico; tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Cytokine storm is the severe immune reaction whereby the body releases too many cytokines into the blood very quickly.

Objective: To describe the essential theoretical bases of cytokine storm produced by SARS-CoV-2 (COVID-19).

Acquisition of evidence: A bibliographic review was carried out in Bibliomed, Scielo, PubMed, Scopus, Wiley Open Access databases, from March to June 2020, on the concept of cytokines, types, definition of cytokine storm, pathophysiology, symptoms, complementary, diagnosis and treatment. The keywords were used SARS-CoV-2, risk factors, symptoms, complementary and treatment. The languages consulted were Spanish and English. Fifty articles published between 2017 and 2020 were selected.

Results: A monograph on cytokine storms was prepared, using the following knowledge nuclei: concept of cytokines, types, definition of cytokine storm, pathophysiology, risk factors, symptoms, complementary, diagnosis and treatment.

Conclusions: Cytokine storm is a state of hyperinflammation, often fatal and irreversible, that develops mainly in patients with associated comorbidities. patients have better chances of recovery when it is early detected (elevated D-Dimer, Protein C, Ferritin). There are different drugs to treat this medical emergency, but their efficacy is still a matter of debate.

Keywords: COVID-19; risk factor's; symptom; diagnosis; treatment.

Recibido: 22/12/2020

Aprobado: 09/08/2021

Introducción

Se plantea que la sobreestimulación de las citoquinas puede disparar un síndrome peligroso llamado tormenta de citoquinas en la infección por SARS-CoV-2.⁽¹⁾

La invasión de células hematopoyéticas, tales como células dendríticas, monocitos o macrófagos, induce una expresión de bajo nivel de citoquinas antivirales como el interferón (IFN)- $\alpha\beta$ y una sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleukina-6 (IL6).⁽¹⁾

Las quimioquinas inflamatorias [ligando 3 de quimiocina motivo CC (CCL3), ligando 5 de quimiocina motivo CC (CCL5), ligando 2 de quimiocina motivo CC (CCL2) e interferón proteína inducida por gamma-10 (CXCL10)], son la causa que genera la tormenta de citoquinas, la cual tiene una alta mortalidad.⁽¹⁾

¿Existen las bases científicas metodológicas necesarias para el tratamiento de la tormenta de citoquinas en las unidades de cuidados intensivos?

La tormenta de citoquinas constituye uno de los graves problemas de salud mundial al que se enfrentan los médicos que interactúan con los pacientes graves portadores de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).

En su investigación, *Channappanavar* y *Perlman* argumentan que los pacientes con SARS-CoV (estadio severo) muestran muy bajos niveles de citoquinas antiinflamatorias, tales como la IL10, y elevados niveles de IFN- α y IFN- γ , así como de genes estimuladores del IFN (CXCL10 y CCL-2), en comparación con pacientes con enfermedad leve.⁽²⁾ Con lo que se sugiere un posible papel del IFN en la inmunopatogénesis del SARS en humanos.

Para *López Pérez* y otros,⁽³⁾ la infección por SARS-CoV-2 severa se asocia con linfopenia a expensas de caídas de linfocitos T (CD4+ y CD8+), pero no de linfocitos B, hiperproducción de citoquinas IL6, IL2R (receptor soluble de la IL2), IL10, TNF α y CCL2, y descenso en la expresión de IFN- γ en linfocitos T CD4.

Esta investigación permitirá crear las bases científicas metodológicas para el desarrollo de competencias profesionales en los residentes y especialistas de Medicina Intensiva y Emergencias, que interactúan con los pacientes portadores de esta grave complicación, en la mayoría de las ocasiones, mortal.

El objetivo de este trabajo fue describir las bases teóricas esenciales sobre la tormenta de citoquinas producida por el SARS-CoV-2 (COVID-19).

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Para la realización de la investigación, se consultaron las bases de datos Bibliomed, Scielo, PubMed, Scopus, Wiley Open, de marzo a junio de 2020. Las palabras clave utilizadas fueron: SARS-CoV-2, factores de riesgo, síntomas, complementarios y tratamiento.

Se seleccionaron 60 artículos publicados entre 2017-2020, que abordaron el concepto de citoquinas, tipos, definición de tormenta de citoquinas, fisiopatología, síntomas, complementarios, diagnóstico y tratamiento. Los idiomas consultados fueron el español e inglés.

Concepto de citocinas

Las citoquinas son proteínas que elaboran ciertas células inmunitarias y no inmunitarias, y que tienen un efecto en el sistema inmunitario. Son producidas, fundamentalmente, por los linfocitos y los macrófagos activados. Su acción fundamental es la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.⁽⁴⁾

Citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias

La interleucina-1 (IL-1) es producida, principalmente, por macrófagos activados. Se obtiene como respuesta a infecciones o cualquier tipo de lesión o estrés. Es un mediador clave en la respuesta inflamatoria; ocasiona fiebre, neutrofilia y producción de proteínas de fase aguda.⁽⁵⁾

La interleucina-2 (IL-2) es una proteína componente de las citocinas del sistema inmune. Actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T; induce todos los tipos de subpoblaciones de linfocitos y activa la proliferación de linfocitos B.⁽⁶⁾

La interleucina-3 (IL-3) es una interleucina que puede mejorar la respuesta natural del organismo a una enfermedad como parte del sistema inmune.⁽⁷⁾

La interleucina-4 (IL-4) es una de las citocinas, producida por las células T de tipo 2 (Th2), basófilos, mastocitos y eosinófilos activados. Actúa como antiinflamatorio al bloquear la síntesis de IL-1, TNF-alfa, IL-6 y la proteína inflamatoria del macrófago.⁽⁸⁾

La interleucina-6 (IL-6) es secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.⁽⁹⁾

La interleucina-8 (IL-8) es una citocina proinflamatoria. Su síntesis se realiza en fibroblastos, célula endotelial (se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade), monocitos y macrófagos, y la célula dendrítica. Es un potente factor quimiotáctico de neutrófilos; regula la producción de moléculas de adhesión, la formación de lípidos bioactivos; amplifica la inflamación local, y estimula la angiogénesis.⁽¹⁰⁾

La interleucina-10 (IL-10), también conocida como factor de inhibición de la síntesis de citocinas, es una citocina con propiedades antiinflamatorias, capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos.⁽¹¹⁾

La interleucina-12 (IL-12) es una citocina proinflamatoria producida en los macrófagos, monocitos y otras células presentadoras de antígenos. Tiene un efecto sinérgico con el factor de necrosis tumoral- α en la inducción de cantidades de interferón- γ .⁽¹²⁾

Los interferones son proteínas conocidas como citocinas. Presentan varias funciones: activan células del sistema inmune, como las células asesinas naturales y los macrófagos; incrementan las defensas del hospedador al regular el incremento en la presentación de antígeno a través del aumento en la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad.⁽¹³⁾

Las quimiocinas o quimioquinas, también conocidas como citocinas quimiotácticas, son proteínas pertenecientes a la familia de las citocinas. Su función es activar, atraer y dirigir diversas familias de leucocitos circulantes hacia los sitios dañados.⁽¹⁴⁾

Tormenta de citoquinas

Una tormenta de citoquinas o tormenta de citocinas (TC) es una reacción inmunitaria defensiva, potencialmente mortal, que consiste en una retroalimentación positiva entre las citocinas y las células inmunitarias (Leucocitos), con un elevado número de aquellas (citocinas). La tormenta de citocinas puede ser consecuencia de una infección, una afección autoinmunitaria u otra afección.⁽¹⁵⁾ Es producto a una respuesta inflamatoria sistémica no controlada, que resulta de la liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias [interleuquina (IL)-1b, IL-6, IL-10, IL-12, interferón (IFN-*alpha*, IFN-*gamma*, TNF-*alpha*, y/o factor de crecimiento transformante (TGF) *beta*, etc.) y quimioquinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, y/o CXCL10) por células inmunoefectoras].⁽¹⁶⁾

Fisiopatología

Las citocinas son pequeños péptidos que funcionan como mensajeros intercelulares. Como el sistema inmunitario está formado por una extensísima trama de tejidos y células dispuestas por el organismo o en circulación, la red de citocinas que actúa sobre el organismo es muy extensa. Estas citocinas, que son liberadas por leucocitos u otras células (principalmente epiteliales), van a mediar en el ámbito local y de forma autocrina y paracrina en cualquier tipo de cambio en la fisiología de la célula, desde la proliferación hasta la apoptosis, y de la migración celular. Pero hay un grupo de citocinas que se denominan proinflamatorias, que actúan tanto de forma local (con el fin de activar y reclutar células al tejido infectado), como de forma sistémica (para regular el centro termorregulador del hipotálamo posterior y liberar los mediadores inmunológicos por el hígado). Estas citocinas son la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). A la vez que se produce esta respuesta inflamatoria, con el fin de contenerla y permitir la homeostasia inmunitaria, se liberan citocinas inmunorreguladoras como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante *beta* (TGF-*beta*). Para preservar la integridad tisular, o, incluso, la

viabilidad del individuo, es vital que esté bien equilibrado este binomio pro- y antiinflamatorio.^(17,18)

El coronavirus SARS-CoV-2 produce infecciones en el tracto respiratorio y, tras la invasión viral de las células epiteliales respiratorias y los macrófagos alveolares, estos generan alarminas, interferones e inflamación, y activan las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas. Las innatas intentarán, de forma casi inmediata, contener la replicación y diseminación viral, mientras que las segundas necesitarán su tiempo pues precisan de expansiones clonales de células de antígeno específicas. Los anticuerpos neutralizarán la diseminación viral, a la vez que impedirán que nuevos virus infecten células sanas. Por otro lado, los linfocitos citotóxicos destruirán las células infectadas por los virus.

Cuando el virus es persistente y resistente, la respuesta llamada inflamatoria se prolongará demasiado en el tiempo, generará ese bucle que se retroalimenta y resulta en la liberación masiva de citocinas y el daño a los tejidos del huésped. En la sangre se puede cuantificar incrementos de IL-6 hasta de 19 veces, a la vez que drásticas reducciones de IFN- α (que son los responsables de la defensa antiviral innata). Además, los macrófagos, las células dendríticas y neutrófilos reclutados al pulmón producirán excesivas cantidades de IL-1, TNF- α e IFN-*gamma*.⁽¹⁹⁾

En la defensa inmunitaria contra microorganismos patogénicos es muy importante el equilibrio entre señales y respuestas inflamatorias y antiinflamatorias. De esta forma, se consigue erradicar el agente invasor; se destruye la mínima cantidad posible de nuestros propios tejidos. Algunos microorganismos, como SARS-Cov-2, provocan demasiada respuesta inflamatoria que conduce al deterioro de la protección epitelial del tejido pulmonar con dos implicaciones: la posibilidad de infecciones oportunistas y la insuficiencia respiratoria.⁽²⁰⁾

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo se clasifican en:⁽²¹⁾

- a) Tienen un mayor riesgo las personas con:
 - Cáncer
 - Enfermedad renal crónica
 - EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)

- Estado inmunocomprometido del trasplante de órganos sólidos
- Obesidad (índice de masa corporal [IMC] de 30 o más)
- Condiciones cardíacas graves, como insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias o cardiomiopatías
- Anemia drepanocítica
- Diabetes *mellitus* tipo 2

b) Podrían tener un mayor riesgo las personas con:

- Asma (moderada a severa)
- Enfermedad cerebrovascular
- Fibrosis quística
- Hipertensión o presión arterial alta
- Estado inmunocomprometido por trasplante de sangre o médula ósea, deficiencias inmunes, VIH, uso de corticosteroides o el uso de otros medicamentos inmunodebilitantes
- Condiciones neurológicas, como la demencia
- Enfermedad del hígado
- Embarazo
- Fibrosis pulmonar
- Hábito de fumar
- Talasemia
- Diabetes *mellitus* tipo 1

Síntomas

Se clasifican en:⁽²²⁾

- Generales: fiebre, escalofríos, fatiga, debilidad, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, dolores articulares o musculares, rash.
- Corazón y vasos sanguíneos: hipotensión que puede llegar al *shock*, taquicardia, arritmias, edema, palidez, frialdad.
- Cerebro y sistema nervioso: cefalea, confusión, crisis convulsivas, alucinaciones, estupor, coma.
- Pulmones: tos, polipnea, cianosis, trastornos de la ventilación perfusión, arritmias respiratorias.

- Renal: disminución de la diuresis que puede llegar a la anuria.
- Hepático: itero, hepatomegalia.
- Hematología: alteraciones de la coagulación sanguínea caracterizada por hemorragia a diferentes niveles.

Los datos de mal pronóstico son la leucopenia, linfopenia e incremento significativo de la IL-6. Los fallecidos tienen niveles más altos de neutrófilos, dímero D, nitrógeno ureico y creatinina que los supervivientes.⁽²³⁾

No está claro si la cascada de coagulación es activada directamente por el virus o si es el resultado de una inflamación local o sistémica. Como se describió antes, hay desarrollo de altos niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias [interleucina-2, interleucina-6, factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón proteína inducida por gamma-10 (IP10), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa (MIP1A) y factor de necrosis tumoral- α], en pacientes con COVID-19].⁽²⁴⁾

Complementarios

Principales resultados:⁽²⁵⁾

1. Anemia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia.
2. Troponina I o T, péptidos natriuréticos (BN P, NT-proBNP): elevados
3. Interleucina-2, interleucina-6, G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), IP10 (interferón proteína inducida por gamma-10), MCP1 (proteína quimioatrayente de monocitos 1), MIP1a (Proteína inflamatoria de macrófagos 1 Alfa) y factor de necrosis tumoral- α (citocinas proinflamatorias): elevados
4. Proteína C reactiva: positiva
5. Ferritina y procalcitonina: elevadas
6. Enzimas hepáticas: elevadas
7. Creatinina: elevada
8. Dímero D: elevado.
9. Electrocardiograma: arritmias, signos sugestivos de isquemia o hallazgos de aparición reciente respecto a electrocardiogramas previos.
10. Radiografía de tórax: opacidades irregulares de vidrio esmerilado.⁽²⁶⁾

11. Angiotomografía (AngioTAC) pulmonar: se puede detectar trombosis pulmonar en pacientes con tormenta de citoquinas, lo cual puede pasar desapercibido en una tomografía axial computarizada simple de tórax.⁽²⁷⁾
12. Ecografía vascular: permite identificar algunos fenómenos trombóticos; el criterio diagnóstico principal es la ausencia de comprensibilidad del vaso y la no visualización de un coágulo.⁽²⁸⁾
13. Ecocardiograma: permite el diagnóstico de miocarditis fulminante, el cor pulmonale agudo. En situaciones especiales (decúbito prono) con la utilización de una sonda transesofágica o la realización de ecocardiografía transtorácica (ETT), se debe colocar al paciente en posición de nadador con el miembro superior izquierdo estirado por encima de la cabeza.^(29,30,31)

Diagnóstico

Todo paciente que presente infección con SARS-CoV-2 (COVID-19) con: factores de riesgo asociados, evolución tórpida de la enfermedad, síntomas y signos más las afectaciones de laboratorio e imagenológicas antes descritas.⁽³²⁾

Tratamiento

La tormenta de citoquinas se asocia con una marcada elevación de las interleuquinas IL-6 e IL-1. La IL-6 elevada ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en adultos con COVID-19, de ahí que el tratamiento debe ir encaminado a disminuir o inhibir el estado de hiperinflamación.^(33,34)

Medicamentos

A. Modificadores/inhibidores de la respuesta inmune:

- Corticoides
- Anti-IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab, Siltuximab)
- Anti IL-1 (Anakinra)
- Inhibidores de la quinasa Janus (JAK): (Baricitinib, Ruxolitinib)
- Jusvinza (CIGB 258)

B. Hemoderivados:

- Plasma hiperinmune de convalecientes

C. Otros:

- Ozonoterapia (Autohemoterapia mayor)
- Profilaxis antitrombótica y anticoagulación

- Corticoides

Se emplea en el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave o crítico. El principio activo recomendado de forma preferente es la dexametasona a dosis de 6 mg iv (intravenoso) u oral durante 7-10 días, y considera equivalentes la hidrocortisona (50 mg iv cada 8 horas durante 7-10 días), la metilprednisolona (10 mg iv cada 6 horas durante 7-10 días) o la prednisona (40 mg oral durante 7-10 días).⁽³⁵⁾

- Anti-IL-6

1. Tocilizumab⁽³⁶⁾ (TCZ) Roactemra

Mecanismo de acción: Anticuerpo monoclonal (IgG1) recombinante humano específico frente al receptor (transmembrana y soluble) de la IL-6; citoquina proinflamatoria cuyos niveles se elevan de forma evidente en pacientes críticos.

Indicación: Su uso se considera si hay elevación importante de marcadores inflamatorios (elevación absoluta o progresiva de IL-6, ferritina o proteína C reactiva, sin que se hayan estandarizado unos valores límite para dichos parámetros). El momento ideal para su administración es al inicio de los síntomas sugerentes de insuficiencia respiratoria.

Posología: <30 kg: 8 mg/kg/iv (diluir hasta 100 cc SSF); >30 kg: 12 mg/kg/iv (diluir hasta 100 cc SSF y administrar en 1 h). Dosis máx: 800 mg por infusión.

2. Sarilumab^(37,38) Kevzara

Mecanismo de acción: Inhibidor IL-6, AC monoclonal humano que se une a IL-6 soluble e impide su unión a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2); con ello interrumpe la progresión de la tormenta de citoquinas.

Posología: adultos: 200-400 mg iv en una única infusión.

3. Siltuximab⁽³⁹⁾ Silvant®

Mecanismo de acción: Inhibidor IL-6, anticuerpo monoclonal IgG1k quimérico (humano/murino). Forma complejos estables con las formas de IL-6 solubles; impide su unión a los receptores ACE2, y con ello interrumpe la progresión de la tormenta de citoquinas.

Indicación: Neumonía intersticial con IRA grave, empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación mecánica inducida o ventilación mecánica no inducida, fallo orgánico extrapulmonar, criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave [IL-6 >40 pg/mL dímero-D >1500 ng/ml (o 400 ng/ml en pediatría)] o en progresivo aumento. No se recomienda en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Virus del herpes humano (VHH), virus de Epstein-Barr (VEB), tuberculosis (TBC) u otra infección respiratoria no SARCoV-2, neutrófilos $\leq 1,0 \times 10^9$ /L, plaquetas $\leq 50 \times 10^9$ /L, AST/ALT >5X veces, bilirrubina total $\geq 2,0$ veces, embarazo y lactancia.

Posología: Adultos (Primero: dosis 11 mg/kg iv durante 1 h. Segundo: dosis a las 12 h de la previa a 11 ml/Kg iv, en 1 h, si la PCR no ↓. Tercero: dosis a las 24 h de la anterior si PCR no ↓ 11 mg/kg iv en 1 h. Interrumpir si ↓PCR o mejoría clínica significativa). Pediatría: No hay datos de eficacia y seguridad.

-Anti IL-1

Anakinra⁽⁴⁰⁾ Kineret®

Mecanismo de acción: Inhibidor IL-1. El SAR-Cov2 se une a los TLR (receptores tipo Toll), activa el inflamasoma (regula inmunidad innata y adaptativa) y con ello se forma IL-1 β que produce fiebre, inflamación pulmonar y fibrosis.

Indicación: Su uso se considera si hay elevación importante de marcadores inflamatorios (elevación absoluta o progresiva de IL-6, ferritina o proteína C reactiva, sin que se hayan estandarizado unos valores límite para dichos parámetros). El momento ideal para su administración es al inicio de los síntomas sugerentes de insuficiencia respiratoria.

Posología: Adultos: 100 mg/día s/c durante 28 días.

-Inhibidores de la quinasa Janus (JAK)

1. Baricitinib⁽⁴¹⁾ Olumiant®

Mecanismo de acción: Inhibidor selectivo de cinasas Jano JAK1 y JAK2, con gran afinidad por la proteína quinasa 1 asociada al adaptador (AAK1). Con el bloqueo de AAK1, se impediría la endocitosis viral y el ensamblaje intracelular de las partículas víricas. También inhibe la vía de señalización JAK-STAT y limita la tormenta de citoquinas.

Indicación: Su uso se considera si hay elevación importante de marcadores inflamatorios (elevación absoluta o progresiva de IL-6, ferritina o proteína C reactiva, sin que se hayan estandarizado unos valores límite para dichos parámetros). El momento ideal para su administración es al inicio de los síntomas sugerentes de insuficiencia respiratoria.

Posología: La dosis, vía de administración y duración varían según el ensayo clínico: 2 a 4 mg vía oral c/24 h durante 7-14 días. En mayores de 75 años, reducir la dosis a 2 mg/24 h.

2. Ruxolitinib ⁽⁴²⁾ (RXT) Jakavi®

Mecanismo de acción: Inhibidor selectivo JAK1 y JAK2. Su utilización inhibiría la vía (JAK-STAT) y con ello limitaría la tormenta de citoquinas (bloqueando IFN). Sin embargo, su afinidad por AAK1 es menor que la de Baricitinib.

Indicación: Su uso se considera si hay elevación importante de marcadores inflamatorios (elevación absoluta o progresiva de IL-6, ferritina o proteína C reactiva, sin que se hayan estandarizado unos valores límite para dichos parámetros). El momento ideal para su administración es al inicio de los síntomas sugerentes de insuficiencia respiratoria.

Posología: Adultos 5 mg dos veces al día durante 14 días.

-Jusvinza (CIGB 258)⁽⁴³⁾

Mecanismo de acción: Es un péptido inmunomodulador, derivado de la proteína celular de respuesta al estrés, conocida como HSP60; disminuye las concentraciones de citocinas inflamatorias.

Indicación: Tratamiento de pacientes graves y críticos, confirmados por SARS-CoV2; adultos que se encuentren hospitalizados en unidades de cuidados intensivos con neumonía intersticial multifocal confirmada, o signos y síntomas

que indiquen necesidad de oxigenoterapia, con empeoramiento de la función pulmonar, así como con sospecha o identificación de un estado de hiperinflación.

Posología:

- Pacientes con ventilación mecánica: 1 mg cada 12 horas hasta la extubación del paciente. Posteriormente, se continúa con igual dosis y vía cada 24 horas durante tres días. Si a las 12 horas no hay mejoría clínica, gasométrica ni radiológica, se podrá incrementar (a criterio del médico facultativo) la dosis a 2 mg, con una frecuencia de 12 horas. Nunca rebasar los 4 mg diarios.
- Pacientes sin ventilación mecánica: 1 mg cada 24 horas hasta que el paciente revierta su estado (es decir, que no requiera oxigenoterapia y no existan signos y/o síntomas de insuficiencia respiratoria aguda). En caso de evolución desfavorable y necesidad de ventilación mecánica, se modifica el esquema terapéutico de Jusvinza cada 12 horas, detallado en el párrafo anterior.

-Plasma hiperinmune de pacientes convalecientes COVID-19^(44,45)

Mecanismo de acción: Proporciona inmunidad inmediata, mediante la neutralización del virus.

Posología: Se sugiere la administración al quinto día de la enfermedad de 2 unidades de plasma de 200-250 mL, en pacientes entre 50-80 kg; se ajusta el volumen fuera de este rango. Esta pauta se podría repetir a las 24-48 h en los pacientes que hayan demostrado buena tolerancia a la primera infusión.

-Ozonoterapia (autohemoterapia mayor ozonizada)

La autohemoterapia mayor ozonizada (MO-AHT) consiste en la extracción de sangre procedente del sistema venoso, normalmente entre 50 y 225 mL, la cual es mezclada con un volumen de oxígeno-ozono a concentraciones de 15 a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, para luego reinfundirla al organismo por una vía i.v. para que cause sus efectos.⁽⁴⁶⁾

El ozono en los leucocitos puede mejorar la actividad fagocítica de los neutrófilos, dentro de los monocitos y linfocitos. El peróxido de hidrógeno es reconocido como

un compuesto señalizador intracelular, capaz de activar una tirosina quinasa que fosforila al factor de transcripción nuclear *kappa* (NF- κ B), con la consecuente síntesis de diferentes proteínas.

El NF- κ B juega un papel clave en la regulación de la respuesta inmune, debido a la infección. En la respuesta inflamatoria induce la liberación y modulación de interferones y de algunas citocinas que disminuyen la inflamación (IL-4, IL-6, IL-10, TNFB).⁽⁴⁷⁾

Protocolo de administración de autohemoterapia mayor con ozono en la infección por COVID-19

Acceso venoso periférico preferiblemente con una bránula 18 G o una cánula periférica \geq 20 G. Puede hacerse por vía central.

Retirada de sangre: 150-200 mL de sangre

El frasco de vidrio al vacío contiene 12 mL de citrato de sodio a 3,13 % como anticoagulante. Si no llevara anticoagulante, añadir heparina sódica 15-20 UI/mL de sangre recogida.

Dosis inicial: 50 μ g/mL de ozono. Incrementar a 70 μ g/mL si es necesario en días sucesivos. Volumen de la mezcla oxígeno/ozono 200 mL^a

Agitar suavemente la botella una vez el ozono se mezcle con la sangre en el frasco y durante la administración.

Reinfusión en 10-15 minutos

Frecuencia de aplicación: diariamente, aplicar cada 6 horas si es posible hasta que haya mejoría^b

^aEl volumen puede incrementarse en días sucesivos hasta 250 mL.

^bIr reduciendo sesiones en dependencia de la respuesta.

El ozono tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras; contrarresta la liberación de citocinas y estimula la liberación de óxido nítrico; es un vasodilatador con acción antiagregante plaquetario en la microcirculación. El ozono, además, tiene un potencial efecto viricida al actuar sobre las proteínas de la cápside vírica inhibiendo al virus.⁽⁴⁸⁾

Profilaxis antitrombótica y anticoagulación

Muchos de los enfermos críticos, especialmente los que fallecen con COVID-19, desarrollan coagulopatía. Se ha descrito tanto un estado de coagulación intravascular diseminada como un estado de hipercoagulabilidad diferente, descrito mediante tromboelastografía, acompañado de marcadores de inflamación elevado.⁽⁴⁹⁾

En los pacientes con COVID-19, se consideran de mayor riesgo trombótico, los siguientes factores:^(50,51)

Formas de COVID-19 grave con dos o más de las siguientes alteraciones:

- Proteína C reactiva (PCR) >150 mg/L
- Dímero-D >1500 ng/mL (>3 veces el valor normal)
- Ferritina >1000 mg/mL
- Linfocitopenia <800x10⁶/L
- IL-6 >40 pg/mL
- Dímero-D >3000 ng/mL (>6 veces el valor normal)
- Antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica venosa
- Antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial
- Trombofilia biológica conocida
- Cirugía reciente
- Gestación
- Terapia hormonal sustitutiva

Basándonos en la evidencia científica actual y en recomendaciones de otras sociedades internacionales,^(52,53) se sugieren los esquemas terapéuticos:

- En todos los pacientes con COVID-19 en la UCI, sin contraindicación clínica, se recomienda la administración de trombopprofilaxis farmacológica, de elección la HBPM. Se sugiere ajustar la dosis según el peso y la función renal.
- En caso de contraindicación clínica para la trombopprofilaxis farmacológica se recomienda el uso de trombopprofilaxis mecánica (sistemas de compresión neumática intermitente).

- Se consideran contraindicaciones clínicas de tromboprofilaxis: sangrado activo o alto riesgo de sangrado; aclaramiento de creatinina < 15 mL/min; y antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.
- En los casos con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, se sugiere plantear como alternativa la administración de fondaparinux (2,5 mg/24 h por vía subcutánea).
- Se recomienda no suspender la profilaxis antitrombótica por las alteraciones analíticas de la coagulación, a menos que exista sangrado activo o un descenso marcado del recuento plaquetario ($< 30 \times 10^9$ /l).

Conclusiones

La tormenta de citoquinas es un estado de hiperinflamación, frecuentemente fatal e irreversible, que se desarrolla, fundamentalmente, en los pacientes con comorbilidades asociadas. Cuando se detecta precozmente (Dímero D, Proteína C, Ferritina elevados), el paciente tiene más posibilidades de recuperación. Existen diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de esta urgencia médica, pero su eficacia es aún tema de discusión.

Se ha seleccionado la temática antes expuesta dada la novedad, importancia y frecuencia de esta situación clínica en los pacientes portadores de la enfermedad COVID-19, la cual tiene una alta mortalidad. El alto índice de sospecha y el diagnóstico oportuno es lo que permite disminuir la mortalidad, la cual, a pesar del arsenal terapéutico existente, es elevada.

Sobre la base del conocimiento adquirido, se deben desarrollar nuevas investigaciones donde se muestren los factores de riesgo que condicionan la aparición de esta temible complicación, así como los efectos de los medicamentos utilizados en el tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Davidson S, Maini MK, Wack A. Disease promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections. Journal of interferon and cytokine research. 2015;35(4):252-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/jir.2014.0227>

2. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes And consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;(39):529-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
3. López Pérez GT, Ramírez SMLP, Torres AMS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2020;29(1):5-15. Doi: <https://dx.doi.org/10.35366/93321>
4. Sarzi Puttini P, Giorgi V, Sirroti S, Marroto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020 [citado: 15/06/2020];38(2):337-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202240/>
5. 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;395(10223):497-506. Doi: [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30183-5)
6. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(1). Doi: <https://doi.org/10.23812/20-Editorial-Kritas>
7. Moreno Martínez F, Moreno López F, Oroz Moreno R. Repercusión cardiovascular de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *Cor Salud.* 2020 [citado: 15/06/2020];12(1):317. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/588>
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
9. Parra Izquierdo V, Florez Sarmiento C, Romero Sánchez MC. Inducción de “tormenta de citocinas” en pacientes infectados con SARS- CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad? *Rev Colomb Gastroenterol.* 6 de mayo de 2020 [citado: 15/06/2020];35(Supl. 1):21-9. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/539>
10. Noda Albelo A, Castro Pacheco B, López González L, Robaina Castellanos G. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. *Revista*

Cubana de Pediatría. 2020 [citado: 17/06/2020];92:1-16. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1202>

11. Fernandez Sarmiento J, De Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias Lopez M, Palacio G. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente a COVID-19 (PIMS-TS): una revisión narrativa y el punto de vista del Comité de Sepsis de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP). BMJ pediatría abierto 2021;5(1):e000894. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000894>

12. Mc Crindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. Circulation. 25 de abril de 2017 [citado: 17/06/2020];135(17). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000484>

13. González Álvarez R, Zamora Rodríguez Z, Alonso Y. Citocinas inflamatorias, sus acciones y efectos en la sepsis y el choque séptico. Rev Cubana Invest Bioméd. 2007 Dic [citado: 11/06/2020];26(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002007000400008&lng=es.

14. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Summary information on referral opinion following arbitration pursuant to article 30 of Council Directive 2001/83/EC for. Floxyfral and associated names. International NonProprietary Name (INN): fluvoxamine. 2012 [citado: 17/06/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/summary-information-referral-opinion-following-arbitration-pursuant-article-30-council-directive/83/ec-floxyfral-associated-names-international-non-proprietary-name-inn-fluvoxamine-background_en.pdf

15. Solis Cartas U, Martínez Larrarte J. Opciones terapéuticas al síndrome de liberación de citocinas en pacientes con la COVID-19. Revista Cubana de Medicina Militar. 2020 [citado 17/06/2020];49(3) Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/783>

16. Reyes E. Inmunopatogenia en la evolución del paciente grave por la COVID19. Rev. Electron. Zoilo. 2020 [citado: 18/06/2020];45(3). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2274>
17. Cepero Llagar K, Pardo Ramírez I, Gómez León M. Respuesta inmunitaria y trombóticos en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda en la neumonía por SARS-CoV-2. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2020 [citado: 18/06/2020];10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/843>
18. Cañete Villafranca R, Noda Albelo AL, Ferreira Moreno V, Brito Pérez K, García Herrera AL. SARS-Cov-2, el virus emergente que causa la pandemia de COVID-19. Rev. Med. Electrón. 2020 Jun [citado: 18/06/2020];42(3):1862-81. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242020000301862&lng=es
19. Serra Valdés MA. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2020 [citado: 14/06/2020];19(3). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3379>
20. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2020;91. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
21. Accinelli RA, Xu CMZ, Yachachín Chávez JM, Cáceres Pizarro JA, Tafur Bances KB, Flores Tejada RG, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2020 [citado 29/07/2020];37(2). Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5411>
22. Lozada Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas de intervenciones terapéuticas. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2020 [citado: 29/07/2020];37(2):312-9. Doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
23. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin H J, et al. El origen, la transmisión y las terapias clínicas del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una actualización del estado. Military Medical Research, 2020;7(1):11. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

24. Francisco CO, Catai AM, Moura Tonello SCG, Arruda LCM, Lopes SLB, Benze BG, et al. Cytokine profile and lymphocyte subsets in type 2 diabetes. *Braz J Med Biol Res.* 2016 [citado: 29/07/2020];49(4):e5062. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100879X2016000400707&lng=en.
25. Wang X, Xu W, Hu G, Xia Sh, Sun Zh, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike Protein mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9>
26. Rojas Gambasica JA, Urriago GJD, Montaña Villalobos YC, Moreno Araque L, Ahumada Bayuelo E. Enfoque y manejo clínico de pacientes con enfermedad por Sars Cov2 (Covid-19) en unidad de cuidado intensivo. *Rev Med Sanitas.* 2020 [citado: 29/07/2020];23(1). Disponible en: [.https://www.unisanitas.edu.co/Revista/74/02Rev_Medica_Sanitas_231_JARojas_el_at.pdf](https://www.unisanitas.edu.co/Revista/74/02Rev_Medica_Sanitas_231_JARojas_el_at.pdf)
27. Ramírez Truque M, Herrera Morice M. Rol del laboratorio clínico ante la epidemia del COVID-19: revisión de los métodos diagnósticos disponibles y sus limitaciones. *Rev Med Costa Rica.* 2020 [citado: 29/07/2020];85(629). Disponible en: <http://www.revistamedicacr.com/index.php/rmcr/article/viewFile/295/272>
28. Batista Araujo-Filho JA, Yamada Sawamura MV, Nathan Costa A, Guido Cerri G, Higa Nomura C. Neumonía por COVID-19: ¿Cuál es el papel de la imagen en el diagnóstico? *J. bras. pneumol.* 2020 [citado: 29/07/2020];46(2):e20200114. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132020000201003&lng=en
29. Sánchez Hernández E, Cardona Gordo O, Ferrer Castro JE, Pérez Fouces F, Despaigne Bicet A. Variabilidad de los resultados de la PCR evolutiva en pacientes con la COVID-19. *MEDISAN.* 2020 [citado: 29/07/2020];24(4). Disponible en: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3146>
30. Chiumello D, Umbrello M, Sferrazza Papa GF, Angileri A, Gurgitano M, Formenti P, et al. Global and Regional Diagnostic Accuracy of Lung Ultrasound Compared to CT in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2019;47:1599-606. Doi: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003971>.

31. Bouaziz H, Zetlaoui PJ, Pierre S, Desruennes E, Fritsch N, Jochum D, et al. Guidelines on the use of ultrasound guidance for vascular access. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015;34:65-9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2015.01.004>.
32. Manfredi Carabetti JA. Endotelio, inflamación e hipertensión arterial. *Rev Urug Cardiol.* 2012 [citado: 25/04/2020];27(3):413-7. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202012000300021&lng=es
33. Lei T, Xiaoyong Zh, Wang Y, Zeng X. Severe COVID-19 Pneumonia: Assessing Inflammation Burden with Volume-rendered Chest CT. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020;2(2):e200044. Doi: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200044>
34. Fraile Gutiérrez V, Ayuel Azcárate JM, Pérez Torres D, Zapata L, Rodríguez Yakushev A, Ochagavía A. Ecografía en el manejo del paciente crítico con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19): una revisión narrativa [Ultrasound in the management of the critically ill patient with SARS-CoV-2 infection (COVID-19): narrative review]. *Medicina intensiva.* 2020;44(9):551-65. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.016>
35. Mehta D, Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Abr;395. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
36. Shang L. On the use of corticosteroides for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet.* 2020;395(10225):683-4. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
37. Cáceres Bernaola U, Becerra Núñez C, Mendivil Tuchía de Tai S, Ravelo Hernández J. Neumonía por COVID-19 y uso de tocilizumab. *An. Fac. med.* 2020 Abr;81(2):196-200. Doi: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v81i2.17893>
38. Lu CC, Chen, MY, Lee WS, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA.* 2020;83(6):534-6. Doi: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000318>
39. Meira F, Albiach L, Carbonell C, Martín Oterino JA, Martín Ordiales M, Linares L, et al. Experiencia con el uso de Siltuximab en pacientes con infección por SARS-CoV-2. *Revista española de quimioterapia.* 2021;34(4):337-41. Doi: <https://doi.org/10.37201/req/045.2021>

40. Ficha Técnica Kineret®. EMA. [citado: 30/07/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_es.pdf
41. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017 Feb;376(7):652-62. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608345>
42. 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;9(4):909. Doi: <https://doi.org/10.3390/cells9040909>
43. Sánchez González C. Jusvinza. *Revista Cubana de Farmacia.* 2021 [citado: 30/07/2020];54(1). Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/569>
44. Chen L, Xiong, J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infectious.* Abril 2020;20(4):398-400. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
45. Abdelmoneim AH, Mustafa MI, Abdalhaleemv Adlan RH, Ahmed Abdulgader NE, Osman Fadl HA, Kamal Alhassan N, et al. El plasma convaleciente es una terapia potencial en pacientes con Covid-19 en entornos de bajos recursos: revisión rápida. *Sudán Journal of Medical Sciences.* 2020;15(5):20-31. Doi: <https://doi.org/10.18502/sjms.v15i5.7175>
46. World Federation of Ozone Therapy. Revisión WFOT sobre Ozonoterapia Basada en Evidencias. Bolonia: WFOT. 2015 [citado: 30/07/2020]. Disponible en: <https://www.wfoot.org/wp-content/uploads/2016/01/WFOT-OZONE-2015-ESP.pdf>.
47. Rowen RJ, Robins H, Carew K, Kamara MM, Jalloh MI. Rapid resolution of hemorrhagic fever (Ebola) in Sierra Leone with ozone therapy. *Afr J Infect Dis.* 2016;10(1):49-54. Doi: <http://dx.doi.org/10.4314/ajid.v10i1.10>
48. Shanghai Expert Group on Clinical Treatment of New Coronavirus Diseases. Expert Consensus on Comprehensive Treatment of Coronavirus Diseases in Shanghai in 2019 [J /OL]. *Chinese Journal of Infectious Diseases.* 2020 [citado: 30/07/2020];38. Disponible en:

https://cdn.ymaws.com/naturopathic.org/resource/resmgr/documents/covid19/shanghai-consensus_and_guide.pdf

49. Hernández A, Papadacos PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, et al. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. Revista española de anestesiología y reanimación. 2020;67(5):245-52. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004>
50. Scolari MJ. COVID-19: el turno de los anticoagulantes. Rev. OFIL-ILAPHAR. 2020;30(3):260-1. Doi: <https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x2020000300020>.
51. Abuabara Franco E, Serpa Díaz D, Leal Martínez V, Pájaro Galvis N, Correa Guerrero J, Rico Fontalvo J, et al. Anticoagulación en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Rev. Univ. Ind. Santander. Salud. 2020 Dec;52(4):422-30. Doi: <https://doi.org/10.18273/revsal.v52n4-2020009>
52. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 y enfermedad trombótica o tromboembólica: implicaciones para la prevención, la terapia antitrombótica y el seguimiento. JACC. 2020;75(23):2950-73. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
53. Piera Carbonell A, Frías Vargas M, García Vallejo O, García Lerín A, Cabrera Ferriols MA, Peiró Morant J, et al. COVID-19 y tromboprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria [COVID-19 and thromboprophylaxis: Recommendations for our clinical practice in Primary Care]. Semergen. 2020;46(7):479-86. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.07.007>

Conflictos de intereses

El autor declara que no hay ningún conflicto de interés.