

## CAPÍTULO 3

# *Aspectos clínicos y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2*

### **Cómo citar:**

Berrocal J., Carreño T., Arosemena A., Máttar S. Aspectos clínicos y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. En: Máttar S., Gastelbondo-Pastrana B., editores. Lecciones aprendidas del COVID-19: Una mirada interdisciplinaria. Sincelejo (Colombia): Editorial CECAR, 2023. p. 43-57. DOI: <https://doi.org/10.21892/9786287515376.3>

# Aspectos clínicos y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2

José Berrocal; Teresa Carreño; Alejandra Arosemena; Salim Mattar

## Introducción

El 31 de diciembre de 2019 las autoridades sanitarias de Wuhan — provincia de Hubei, China— informaron sobre un conjunto de 27 casos con neumonía de etiología desconocida. Al parecer el inicio de los síntomas del primer caso había sido el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas confirmaron, mediante métodos moleculares, el agente causante de ese brote: un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* y que fue secuenciado en tiempo récord y se denominó SARS-CoV-2 (1). Su nombre se debió a que en 2001 emergió el primer coronavirus respiratorio SARS. En 2012 emergió en el medio oriente otro coronavirus llamado MERS (Middle East Respiratory Syndrome) que causo enfermedades respiratorias similares al SARS.

A pesar de existir conocimiento sobre los coronavirus respiratorios SARS y MERS, la comunidad sanitaria internacional no le dio la importancia que merecían. La situación con el SARS-CoV-2 demostró lo vulnerable y frágiles que somos a pesar de todos los avances tecnológicos y conocimientos acumulados.

El espectro clínico de los pacientes con SARS-CoV-2 es amplio, varía desde formas asintomáticas o paucisintomáticas a condiciones clínicas muy graves, casi siempre caracterizadas por insuficiencia respiratoria que necesita ventilación mecánica y soporte. Usualmente asociada a manifestaciones sistémicas como sepsis, choque séptico y falla orgánica múltiple provocando la muerte del paciente (2–4). La infección por SARS-COV-2 aun cuando el espectro de la enfermedad sintomática abarca desde presentaciones leves a críticas, la mayoría de las infecciones no son graves (5).

La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras (4,6,7).

Los síntomas principales descritos en pacientes infectados por SARS-CoV-2 se muestran en la Tabla 1. Con respecto a la sintomatología gastrointestinal, que parece relacionarse con una gastritis y enteritis ocasionada por el virus, se cree que obedece a una mutación del virus debido a que los primeros casos aparecidos en Wuhan la sintomatología era principalmente respiratoria (8).

**Tabla 1.** Síntomas clínicos en pacientes con infección por SARS.

Síntomas clínicos (%)	Pacientes con COVID-19 grave	Pacientes con COVID-19 no grave
Fiebre	88,4%	81,4%
Tos	71,1%	65,7%
Fatiga	60,3%	44,2%
Disnea	44,2%	5,7%
Expectoración	37,6%	28%
Dificultad respiratoria	35,7%	12,8%
Mialgias	26%	13,1%
Escalofríos	26%	10,9%
Mareos	16,1%	12,1%
Dolor de cabeza	11,3%	13,5%
Dolor de garganta	7,8%	9,7%
Nauseas o vómitos	5,9%	5,7%
Diarrea	5,7%	5,8%
Congestión nasal	2,8%	5,1%

Fuente: Zhao et al., 2020; Fiel-Ozores et al., 2021.

Esta sintomatología puede desencadenar distintas complicaciones. En un estudio de 113 fallecidos por SARS-CoV-2 se observó que las complicaciones principales fueron inflamación pulmonar y sistémica, síndrome de distrés respiratorio, fallo de bomba cardíaca y sepsis que progresa a fallo multiorgánico (9). Así mismo se pueden presentar repercusiones clínicas originadas por invasión del virus al del sistema nervioso periférico como lo son la anosmia, hiposmia, ageusia, hipogeusia, neuralgia y en algunos casos el síndrome de Guillain-Barré (10,11).

Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 (Tabla 2) están la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas y choque séptico (4–7). Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, demuestran que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan anticoagulación temprana. El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina (6).

**Cuadro 1.** *Complicaciones más comunes de la COVID-19.*

Complicaciones médicas del COVID-19
Neumonía
Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)
Miocarditis
Daño renal agudo
Choque séptico
Trastornos de coagulación
Coagulación intravascular diseminada

La clasificación clínica de la gravedad de la COVID-19 se puede realizar teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen en: infección asintomática, infección no complicada, leve, moderada, grave y casos críticos como se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Clasificación de gravedad de la COVID-19 según la AAP.

<b>Infección asintomática</b>	<b>Paciente sin síntomas ni signos clínicos, radiografía normal y PCR positiva para SARS-CoV-2</b>
Infección no complicada	Se presenta con síntomas inespecíficos como fiebre, tos (seca o productiva), odinofagia, congestión nasal, anosmia, hiposmia, malestar general, anorexia, cefalea, mialgias.
Enfermedad leve	Presentan síntomas de vía respiratoria superior, además de fiebre, fatiga, mialgia, tos, escurrimiento nasal. Al examen físico se encuentra congestión faríngea, sin datos anormales a la auscultación. Algunos casos pueden estar afebriles o con síntomas digestivos como náusea, dolor abdominal o diarrea.
Enfermedad moderada	Con neumonía, frecuentemente fiebre, tos que en la mayoría de los casos es de inicio seca, seguida de tos productiva; en algunas ocasiones con disnea, sin datos de hipoxemia, se pueden auscultar crepitantes; otros casos no tienen signos o síntomas clínicos; sin embargo, la tomografía computarizada muestra lesiones pulmonares que son subclínicas.
Enfermedad grave	Tempranamente presentan síntomas como fiebre y tos, quizá acompañada de síntomas gastrointestinales como diarrea. La enfermedad usualmente progresa en alrededor de una semana con disnea y cianosis central, la SpO2 es menor de 92% con manifestaciones de hipoxemia.
Enfermedad crítica	Además de los síntomas de enfermedad grave puede progresar rápidamente a SDRA y choque, encefalopatía, daño miocárdico, disfunción de la coagulación y daño renal.

AAP = American Academy of Pediatrics; PCR = siglas en inglés de reacción en cadena de la polimerasa; SpO2 = saturación de oxígeno; SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda.

En un estudio que incluyó 44.500 casos confirmados (12) (Zhao et al., 2020), a partir de la casuística de China, la gravedad se distribuyó de la siguiente forma:

- Moderados (sin neumonía o neumonía moderada): 81% de los casos.

- Graves (disnea, hipoxia o >50% de afectación pulmonar): 14% de los casos.
- Críticos (insuficiencia respiratoria, shock o fallo multiorgánico): 5% de los casos.

**Tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.** No existe actualmente un tratamiento antiviral que haya mostrado eficacia contrastada para la COVID-19, pero hay varios ensayos clínicos en curso. Estos incluyen agentes análogos de nucleósidos, dirigidos contra la RNA-polimerasa dependiente de RNA para interferir en la replicación del virus. Otros incluyen inhibidores de las proteasas virales, que impiden la escisión de las poliproteínas virales y, por tanto, bloquean la liberación del complejo que interviene en la replicación del genoma viral. Así como también agentes primariamente antiparasitarios, que, por diversos mecanismos, ejercen acción antiviral in vitro frente al SARS-CoV-2 (13).

El tratamiento es sintomático y la oxigenoterapia representa la principal intervención de tratamiento para pacientes con infección grave (14). La ventilación mecánica puede ser necesaria en casos de insuficiencia respiratoria refractaria a la oxigenoterapia (15).

Dada la urgencia del brote de SARS-CoV-2, el tratamiento se enfocó en reutilizar los agentes antivirales existentes aprobados o en desarrollo para tratar infecciones causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y la influenza, según la experiencia terapéutica con otras dos infecciones causadas por coronavirus humanos: SARS-CoV y MERS-CoV (16,17), así como el uso de otras drogas que se mencionan en esta sección.

**Tratamiento antiviral utilizado.** Remdesivir y otros análogos de nucleósidos, así como favipiravir, geldesivir, ribavirina y remdesivir, siendo este último el que ha recibido la mayor atención. Remdesivir, es un profármaco de la adenosina (35), se desarrolló originalmente para el tratamiento de los virus de las fiebre hemorrágicas del Ébola (EBOV) y Marburg y los primeros coronavirus SARSCoV y MERSCoV. El remdesivir, que compete con el

ATP y sustituye a la adenosina durante la síntesis de ARN, inhibe la ARN polimerasa dependiente del ARN viral (RdRp)(18). La RdRp mitocondrial humana muestra una afinidad significativamente menor por remdesivir en comparación con sus contrapartes virales, lo que mitiga los efectos secundarios para la célula huésped (19).

El tratamiento con remdesivir intravenoso mostró una mejora significativa para el primer caso de COVID-19 en EE.UU (20), luego se inició rápidamente un ensayo para evaluar la eficacia y seguridad del remdesivir en pacientes hospitalizados con infección por 2019-nCoV. En una cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave que fueron tratados con remdesivir de uso compasivo, se observó una mejoría clínica en 36 de 53 pacientes (68%)(21).

Con una reducción eficaz de la carga viral pulmonar en modelos animales, un perfil de seguridad aceptable en pacientes con ébola y un pequeño grupo de pacientes con COVID-19, el remdesivir puede ofrecer una opción de tratamiento futura eficaz y viable.

### **Inhibidores de la proteasa Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid).**

Son inhibidores de la proteasa, es un tratamiento antirretroviral de uso frecuente para el VIH. La combinación de dos inhibidores de la proteasa limita la activación de CYP3A4 y el metabolismo del fármaco, que de otro modo serían extensos, lo que resulta en una biodisponibilidad mucho mejor de LPV/r (22). Las proteasas son críticas para la replicación viral, ya que escinden las proteínas estructurales y funcionales de los polipéptidos virales precursores, lo que permite la maduración en una partícula de virión infecciosa. Los inhibidores se metabolizan principalmente en el hígado, por lo que la insuficiencia hepática preexistente se considera una contraindicación relativa (14,22).

Nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa oral que es activo contra MPRO, una proteasa viral que desempeña un papel esencial en la replicación viral al escindir las 2 poliproteínas virales. Ha demostrado actividad antiviral contra todos los coronavirus que se sabe que infectan a los humanos.

Nirmatrelvir está envasado con ritonavir (como Paxlovid), un potente inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4 y agente potenciador farmacocinético que se ha utilizado para potenciar los inhibidores de la proteasa del VIH. Se requiere la coadministración de ritonavir para aumentar las concentraciones de nirmatrelvir hasta el rango terapéutico objetivo. Se ha autorizado el uso potenciado con ritonavir para el tratamiento de COVID-19 leve a moderado en adultos con alto riesgo de progresar a COVID-19 severo (14).

En un estudio de Hong-Kong, en comparación con ribavirina sola, los pacientes tratados con LPV/r más ribavirina tenían un riesgo menor de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o muerte causada por SARS-CoV, 2,4% frente a 28,8%,  $P = 0,001$ ) el día 21 después del inicio de los síntomas (23).

**Molnupiravir.** Es un profármaco oral de la beta-D-N4-hidroxicitidina (NHC), un ribonucleósido que ha demostrado actividad antiviral contra el SARS-CoV-2 in vitro y en algunos ensayos clínicos. Captación de NHC por ARN viral dependiente de ARN polimerasas produce mutaciones virales y mutagénesis letal. El uso de molnupiravir está indicado para el tratamiento de adultos con COVID-19 leve a moderado que dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas, que tienen un alto riesgo de progresar a una enfermedad grave y para quienes las terapias antivirales alternativas no son accesibles. Se espera que molnupiravir sea activo contra la variante Omicron y sus subvariantes (14).

Como agente antiviral ribonucleósido mutagénico, existe un riesgo teórico de que el molnupiravir sea metabolizado por la célula huésped humana y se incorpore al ADN del huésped, lo que provocará mutaciones. Molnupiravir se ha evaluado en 2 ensayos de mutagenicidad en roedores in vivo. La FDA concluyó que, según los datos de genotoxicidad disponibles y la duración del tratamiento de 5 días, molnupiravir tiene un riesgo bajo de genotoxicidad. Además, ha habido preocupación sobre los posibles efectos del molnupiravir en las tasas de mutación del SARS-CoV-2; La FDA ha exigido que el fabricante supervise las bases de datos genómicas para detectar la aparición de variantes del SARS-CoV-2 (14).



**ECA2 soluble recombinante.** Dado que la ECA2 se ha identificado como una molécula clave para la invasión celular, se ha sugerido su bloqueo terapéutico para controlar la enfermedad y ayudar a la eliminación viral (42). Sin embargo, el bloqueo no selectivo de la ECA con los agentes disponibles actualmente puede ser problemático, ya que podría alterar la angiotensina-1 a la -7, que tienen propiedades antiinflamatorias y antifibróticas (24). De hecho, el agotamiento de ECA2 por el SARS-CoV2 puede contribuir potencialmente a un aumento de la actividad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos. En estudios con animales, la ECA2 protege del SDRA (13,25,26), mientras que la angiotensina II contribuye a la patología pulmonar, incluidos el edema y la fibrosis (27). Por tanto, la acumulación de angiotensina II en ausencia de ECA2 puede agravar la enfermedad y el daño orgánico. En consecuencia, recientemente se ha sugerido la inducción de ECA2 para el tratamiento con COVID-19.

**Interferón.** Los interferones son una familia de citoquinas con propiedades antivirales in vitro e in vivo. El interferón beta-1a ha sido aprobado para tratar las formas recurrentes de esclerosis múltiple, y la FDA ha aprobado formulaciones pegiladas de interferón alfa-2a e interferón alfa-2b para tratar la hepatitis B y la hepatitis C. Se han evaluado varios interferones, incluidos el interferón alfa, beta y lambda, para el tratamiento de la COVID-19. Actualmente, el interferón lambda no está aprobado ni autorizado por la FDA para ningún uso (14).

**Interferón Alfa y Beta.** Los primeros estudios que evaluaron el uso de interferones sistémicos para el tratamiento de adultos hospitalizados con COVID-19 se realizaron a principios de 2020, antes del uso generalizado de remdesivir, corticosteroides y otros inmunomoduladores. Además, en estos estudios se administraron interferones con otros medicamentos que desde entonces se ha demostrado que no tienen ningún beneficio clínico en personas con COVID-19, como lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina (14).

Estudios recientes no han demostrado ningún beneficio del uso de interferón beta-1a para tratar a pacientes con COVID-19, y algunos de los ensayos han sugerido que el interferón beta-1a puede causar daño en pacientes

con enfermedad grave. En un estudio controlado aleatorio de pacientes hospitalizados con COVID-19, la combinación de interferón beta-1a más remdesivir no mostró ningún beneficio clínico en comparación con remdesivir solo. De manera similar, no se demostró beneficio con el interferón beta-1a cuando se administró a pacientes hospitalizados, aproximadamente el 50% de los cuales estaban tomando corticosteroides.

También se han evaluado el interferón alfa sistémico y los interferones inhalados en pacientes con COVID-19. Los ensayos que han evaluado el interferón alfa generalmente han sido de tamaño pequeño o moderado y no han tenido el poder estadístico adecuado para evaluar si este agente proporciona un beneficio clínico para los pacientes con COVID-19 (14).

**Plasma de pacientes convalecientes.** Con MERS cercano genéticamente a SARS-CoV-2, se encontró que, en muchos sobrevivientes, los títulos de anticuerpos no eran lo suficientemente altos (28). No obstante, ante la grave situación en pacientes críticos, se intentó usar el plasma de convalecencia, fue considerando como una posible opción de tratamiento (Bloch et al., 2020). No obstante, los resultados no fueron concluyentes.

El plasma de donantes que se han recuperado de COVID-19 (independientemente del estado de vacunación) puede contener anticuerpos contra el SARS-CoV-2 que podrían ayudar a suprimir la replicación viral. En agosto de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) autorizó el uso de emergencia para plasma de convaleciente de COVID-19 para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19. El plasma convaleciente con altos niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 que tienen una enfermedad inmunosupresora o que están recibiendo tratamiento inmunosupresor (14).

**Anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2.** Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales (mAb) que se dirigen a la proteína de spike del SARS-CoV-2 tienen beneficios clínicos en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, los estudios de laboratorio han encontrado que la actividad de los mAb anti-SARS-CoV-2 contra variantes y subvariantes

específicas puede variar drásticamente. Debido a esto, no se espera que estos productos sean tratamientos o preventivos efectivos para COVID-19 en áreas donde las variantes y subvariantes circulantes son resistentes a los mAb.

**Anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 que han recibido autorizaciones de uso de emergencia.** Cuatro productos mAb anti-SARS-CoV-2 (bamlanivimab + etesevimab, casirivimab + imdevimab, sotrovimab y bebtelovimab) han recibido autorizaciones de uso de emergencia para el tratamiento de pacientes ambulatorios con enfermedad leve a moderada COVID-19. Sin embargo, actualmente no se espera una buena acción sobre las subvariantes dominantes de Omicron.

Tixagevimab + cilgavimab (Evusheld) se ha usado como profilaxis previa a la exposición al COVID-19. Estos dos mAb humanos recombinantes se unen a epítomos no superpuestos del dominio de unión al receptor de la proteína de pico del SARS-CoV-2. Sin embargo, no se espera que Tixagevimab + cilgavimab tengan acción sobre las subvariantes de Omicron (14).

**Calmar la tormenta de citocinas mediante la modulación inmunitaria.** Como se mencionó anteriormente, el manejo del COVID-19 es principalmente de apoyo y los tratamientos aprobados basados en evidencia científica no están disponibles. Las principales causas de muerte incluyen SDRA y síndrome de tormenta de citocinas. De hecho, el SDRA se presenta en el 50% de los pacientes con síndrome de tormenta de citocinas.

**Corticoides.** Los primeros datos preliminares del SARS y COVID-19 sugieren que los esteroides en dosis altas no tuvieron efectos beneficiosos sobre la lesión pulmonar (29). Sin embargo, se ha sugerido que los ciclos cortos de corticosteroides en dosis baja o media son beneficiosos en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos (30). En conjunto, los datos aunque limitados sobre la eficacia y seguridad de los corticosteroides en el SDRA son aplicables para el tratamiento precoz de la infección considerada severa en el compromiso pulmonar.

**Las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG).** Se utilizan en afecciones autoinmunes/inflamatorias sistémicas para controlar la inflamación sistémica a través de varios mecanismos, que incluyen la captura de factores del complemento activados, bloqueo de los receptores Fc $\gamma$ , inhibición de la diferenciación y activación de linfocitos B y T, neutralización de citocinas y anticuerpos etc (31).

**El bloqueo de las citocinas.** El bloqueo de las citocinas asociadas con la hiperinflamación durante COVID-19 es un enfoque más dirigido en comparación con el uso de corticosteroides sistémicos, y es una vía terapéutica prometedora. El antagonista del receptor de IL-6 y El antagonista del receptor de IL-1 recombinante son los que mejores resultados muestran (32,33).

**La inhibición de las quinasas Janus.** La inhibición de las quinasas Janus con moléculas pequeñas es un concepto relativamente nuevo utilizado en afecciones autoinmunes / inflamatorias sistémicas. Por tanto, los inhibidores de JAK limitan eficazmente la expresión de citocinas y pueden ayudar a controlar las tormentas de citocinas (34).

**Valoración del paciente sospechoso de COVID-19.** Para realizar una valoración adecuada del paciente sospechoso por COVID-19, es necesario conocer las principales alteraciones que se presentan y enfocarse en evaluarlas exhaustivamente. Iniciando con una entrevista en la que se realicen preguntas al paciente sobre si ha tenido contacto reciente con alguna persona diagnosticada con COVID-19, si ha viajado recientemente y a qué lugar, si ha recibido visitas o ha asistido a reuniones con personas fuera de su círculo de convivencia, además de identificar los síntomas que refiere el paciente y la fecha de inicio de los síntomas; indagar sobre los antecedentes de enfermedades del paciente y los medicamentos que toma, si recientemente ha tomado algún medicamento para tratar los síntomas asociados a COVID-19, con el fin de determinar la gravedad de los síntomas y el paso a seguir en el tratamiento que requiera el paciente sea en casa o en observación hospitalaria (35).

Posteriormente se realiza la valoración de los signos vitales identificando alteraciones en el patrón respiratorio como taquipnea o disnea, observar en el paciente si presenta tirajes intercostales o cianosis, evaluar la saturación

de oxígeno mayor a 90%, valoración de la frecuencia cardíaca identificando presencia de taquicardia, evaluar la temperatura del paciente con el fin de identificar fiebre o hipertermia, sudoración, escalofríos, verificar la tensión arterial y registrar si el paciente presenta hipotensión o hipertensión (18).

La enfermera debe entrenarse en reconocer la alteración de los ruidos respiratorios como la presencia de estertores pulmonares o sonidos respiratorios debilitados para ello es necesario auscultar adecuadamente los pulmones (18). Otros aspectos para evaluar es la presencia de signos de deshidratación, alteraciones gastrointestinales como diarrea o vómito auscultando y palpando el abdomen y verificar la duración del llenado capilar.

Posteriormente a esta valoración inicial se debe realizar el diagnóstico por RT-PCR (18), se ha demostrado la sensibilidad y especificidad de las pruebas de PCR como el mejor método para diagnosticar a los pacientes sospechosos de infección por COVID-19 sin reacción cruzada con otros virus de la familia *Coronaviridae*.

## Referencias

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9.
2. Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. COVID-19 por SARS-CoV-2: La nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr*. 2019;86(6):213–8.
3. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(20):497–506.
4. 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* [Internet]. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
5. Garcia-alamino JM. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
6. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.

7. Novel CPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2020;41(2):145.
8. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002–9.
9. 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 [Internet]*. 2020;368(March):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1091>
10. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(9):1200–3.
11. Zhao H. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information. *Guillain-Barré Syndr Assoc with SARS-CoV-2 Infect causality or coincidence?* 2020;(January):3.
12. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol [Internet]*. 2020 Oct 1;92(10):1902–14. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25884>
13. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(3):313–24.
14. National Institutes of Health. Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Nih [Internet]*. 2021;2019:1–243. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>  
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
15. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Crit Care [Internet]*. 2020;24(1):91. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2818-6>
16. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. COVID 19 treatment. *J Microbiol Immunol Infect [Internet]*. 2020;53(3):436. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32307245>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7129535>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129535/>
17. Li H, Liu S ming, Yu X hua, Tang S lin, Tang C ke. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105951.

18. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2020;295(15):4773–9.
19. Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. Mechanism of inhibition of ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir. *Viruses.* 2019;11(4):1–16.
20. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929–36.
21. 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;382(24):2327–36.
22. Chandwani A, Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: A review. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(5):1023–33.
23. Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Ferguson NM, et al. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: The 2002-2003 epidemic. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2004;359(1447):1091–105.
24. Jakovac H. The Pathophysiology of COVID-19 and SARS-CoV-2 infection: COVID-19: Is the ACE2 just a foe? Vol. 318, *American Journal of Physiology–Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2020. p. L1025–6.
25. Li Y, Cao Y, Zeng Z, Liang M, Xue Y, Xi C, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis prevents lipopolysaccharide-induced apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells by inhibiting JNK/NF- $\kappa$ B pathways. *Sci Rep.* 2015;5:8209.
26. mai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112–6.
27. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, Howell DC, Bottoms SE, Unger T, et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *Am J Physiol–Lung Cell Mol Physiol.* 2004;286(1):156–64.
28. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(9):1554–61.
29. Chang SC. Clinical findings, treatment and prognosis in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Chinese Med Assoc.* 2005;68(3):106–7.
30. Chaolin Huang\*, Yeming Wang\*, Xingwang Li\*, Lili Ren\*, Jianping Zhao\*, Yi Hu\*, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu XG, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo JX, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang† BC. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the

- COVID-19 resource centre—including this ScienceDirect Clinical characteris. *J Formos Med Assoc.* 2020;(January):19–20.
31. Hoffmann JHO, Enk AH. High-dose intravenous immunoglobulin in skin autoimmune disease. *Front Immunol.* 2019;10(JUN):1–7.
  32. Maude S, Frey N, Shaw P, Aplenc R, Barrett D, Bunin N, et al. CAR T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2015;371(16):1507–17.
  33. B. Shakoory, M.D., Washington D, J.A. Carcillo MD, W. W. Chatham MD, R. L. Amdur PD, H. Zhao PD, C.A. Dinarello MD, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial. *Crit Care Med.* 2016;44(2):275–81.
  34. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in COVID-19. *J Rheumatol.* 2020;47(5):639–42.
  35. Siegel D, Hui HC, Doerffler E, Clarke MO, Chun K, Zhang L, et al. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. *J Med Chem.* 2017;60(5):1648–61.