



ORIGINAL

NEUMONÍA SARS-CoV2 EN LA EPOC: Perfil, tratamiento farmacológico y terapia respiratoria.

SARS-CoV2 PNEUMONIA IN COPD: Profile, pharmacological treatment and respiratory therapy

Autores: Carrasco Carrasco CM, Gil Muñoz FL, Pimentel Viseau S, Del Castillo Otero D, Asencio Monteagudo L, Marquez Lagos LC.

Sección Neumología Hospital Universitario Puerto Real

Resumen:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19) a la "neumonía de origen desconocido" reportada en China en 2019. Desde entonces numerosos estudios pretenden describir las características clínicas y comorbilidades subyacentes de los pacientes que la padecen, incluyéndose en ellas las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la hipertensión y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El periodo objeto de estudio ha sido el periodo en el que nuestro hospital se ha visto más colapsado, la "tercera ola", que comprende en nuestro caso desde el 1 de enero de 2021 a 25 de abril 2021. En ese periodo de tiempo ingresaron un total de 518 pacientes por infección por SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) de los que 472 presentaron neumonía SARS-CoV2, siendo 21 de ellos pacientes con EPOC. Este porcentaje, fue muy inferior a la prevalencia en la población general, precisando en comparación con el grupo no EPOC mayor frecuencia de uso de remdesivir y tocilizumab, así como mayor necesidad de cánula nasal de alto flujo (CNAF), si bien, la escalada a ventilación mecánica invasiva (VMI) e ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de los paciente no EPOC fue mayor.

Palabras clave: COVID19, EPOC, Comorbilidades, Características clínicas, tratamiento.

Resume:

The World Health Organization (WHO) named in 2019 the "pneumonia of unknown origin" reported in China as coronavirus disease 2019 (COVID19). Since then, numerous studies have attempted to describe the underlying clinical characteristics and comorbidities of patients who suffer from it, including cardiovascular diseases, diabetes, hypertension, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The period under study has been the period in which our hospital has seen the most collapse, the "third wave", which in our case includes from January 1, 2021 to April 25, 2021. In that period of time they were admitted a total of 518 patients with SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) infection, of which 472 had SARS-CoV2 pneumonia, 21 of them patients with COPD. This percentage was much lower than the prevalence in the general population, requiring a greater frequency of remdesivir and tocilizumab use compared to the non-COPD group, as well as a greater need for a high-flow nasal cannula (CNAF), although the escalation Invasive mechanical ventilation (IMV) and admission to the Intensive Care Unit (ICU) of non-COPD patients was greater.

Keywords: COVID19, COPD, Comorbidities, Clinical characteristics, treatment.

Introducción:

Poco después de que las autoridades sanitarias chinas confirmaran que el grupo de casos de "neumonía de origen desconocido" reportado en diciembre de 2019 estuviera asociado con coronavirus, la enfermedad fue denominada por la OMS como enfermedad por coronavirus 2019 (CORONA VIRUS DISEASE 2019 - COVID19)¹.

El primer estudio, de Huang *et al.*¹, describió las características clínicas de los 41 confirmados, indicando que al menos 13 (32%) presentaban comorbilidades subyacentes, incluyendo las enfermedades

cardiovasculares, la diabetes, la hipertensión arterial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La frecuencia de enfermedades respiratorias crónicas entre los distintos países varía considerablemente.

China e Italia reportaron series de hospitalizaciones en las que los pacientes con EPOC y COVID19 eran inferiores a lo esperado dada su prevalencia^{2,3}. Sin embargo, en EEUU o Reino Unido, la frecuencia era mayor de lo esperado^{4,5}.

En algunas series españolas, la prevalencia de EPOC es similar a la de la población general en nuestro medio (del 8% al 10% de EPOC en mayores de 40 años)^{6,7}.

Estas discordancias en la prevalencia de la EPOC en pacientes hospitalizados por COVID19 en diferentes países junto al requerimiento de mayor información para optimizar su tratamiento ha promovido el análisis de estas características en nuestra zona.

Material y métodos:

Se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo de los pacientes hospitalizados por infección de SARS-CoV2 en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2021 y 25 de abril de 2021 en el Hospital Universitario Puerto Real.

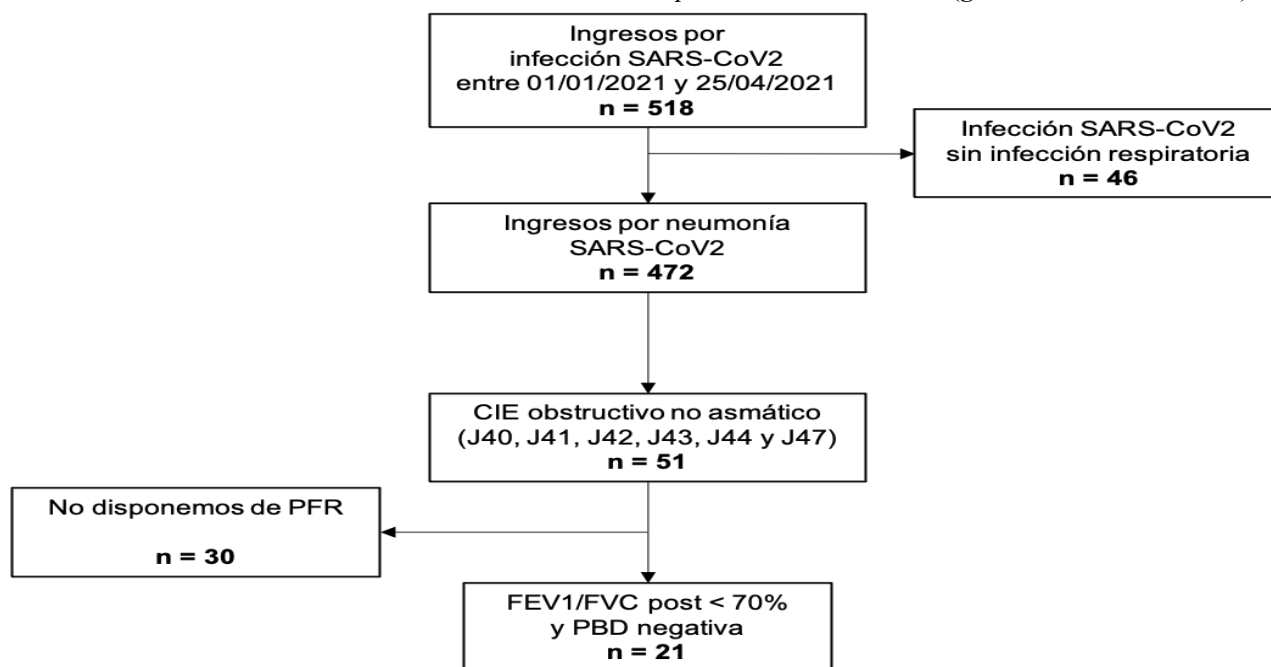
Extracción de datos: La base de datos a estudio ha sido proporcionada por el Servicio de Documentación Clínica del Hospital Universitario Puerto Real extraído del conjunto mínimo básico de datos de hospitalización (CMBD) de los hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). Entre los datos más destacables se encuentran los distintos CIE (clasificación internacional de enfermedades) que forman parte del paciente, entre ellos U07.1 (hospitalización por COVID-19 o enfermedad por coronavirus 2019), J40, J41, J42, J43, J44 y J47 (Patología obstructiva crónica no asmática). Han sido estas dos codificaciones las que nos han permitido realizar un cribaje de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV2 y de entre ellos los que presentan alguna patología obstructiva crónica no asmática.

Posteriormente hemos realizado una ampliación de dicha base de datos, gestionada mediante hoja de cálculo *google sheet*, donde se ha añadido datos de comorbilidad (tabaquismo, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus), tratamiento dirigido al SARS-CoV2 usado durante el periodo de hospitalización (remdesivir y/o tocilizumab), terapia respiratoria utilizada (gafas nasales, ventimask, reservorio, cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica). Además, a los pacientes con CIE obstructivo crónico no asmático, se les ha recogido los datos de función pulmonar (FEV1/FVC y FEV1 en ml y %).

Análisis de datos: El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE. UU.) versión 27.0. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó el estadístico de frecuencias.

Resultados:

El periodo objeto de estudio es aquel en el que nuestro hospital se vio más colapsado, la “tercera ola”. En ese periodo de tiempo ingresaron un total de 518 pacientes por infección por SARS-CoV2 en las distintas especialidades del hospital. De ellos, 472 presentaron neumonía SARS-CoV2. Los 46 restantes ingresaron con PCR para SARS-CoV2 positiva, pero sin clínica respiratoria (gráfica 1).



Gráfica 1: Diagrama para la selección de pacientes EPOC hospitalizados

Los 472 pacientes con neumonía por SARS-CoV2 se distribuyeron inicialmente de la siguiente forma en las distintas especialidades: 199 en Enfermedades

Infecciosas, 137 en Medicina Interna, 112 en Neumología y 24 en Unidad de Cuidados Intensivos.

De los 472 pacientes objeto a estudio, 51 (10,8%) presentaban en su historial los códigos CIE de patología obstructiva crónica no asmática (J40, J41, J42, J43, J44 y J47). De ellos 21 (41,7%) presentaban un patrón espirométrico obstructivo en el postbroncodilatador (FEV1/FVC post menor del 70%) y una prueba broncodilatadora (PBD) negativa, el 31 (60,7%) restante no disponían de pruebas funcionales respiratorias en su historial, aunque la clínica detallada en la anamnesis orientan a presentar patología obstructiva. De esta forma

confirmamos que ingresaron por neumonía SARS-CoV2 un total de 21 pacientes (4,44%) EPOC durante el periodo de estudio.

En las siguientes líneas se detallaran ambos grupos en función del sexo las siguientes características: edad media, tabaquismo, HTA, DM, obesidad y grado GOLD en el caso de los EPOC, soporte respiratorio y tratamiento específico (remdesivir y/o tocilizumab) administrado durante el ingreso (**Tablas 1 y 2**).

Ingresos Neumonía SARS-CoV n = 472		NO EPOC (n = 451)		EPOC (n = 21)	
		Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
n		259 (57,4%)	192 (42,5%)	17 (80,9%)	4 (19%)
Edad media años (rango)		64 (24-95)	68 (21-96)	73 (61-90)	79 (65-86)
Tabaquismo	Si	17 (3,7%)	5 (1,1%)	2 (9,5%)	0
	Ex	101 (22,3%)	28 (6,2%)	15 (71,4%)	2 (9,5%)
	No	141 (31,2%)	159 (35,2%)	0	2 (9,5%)
HTA		139 (30,8%)	112 (24,8%)	13 (61,9%)	1 (4,76%)
DM		59 (13%)	54 (11,9%)	2 (9,5%)	0
Obesidad		104 (23%)	67 (14,8%)	8 (38%)	3 (14,28%)
GOLD EPOC (FEV1 %)	GOLD 1			5 (23,8%)	0
	GOLD 2			8 (38%)	4 (19%)
	GOLD 3			4 (19%)	0
	GOLD 4			0	0

Tabla 1: Pacientes hospitalizados por neumonía SARS-CoV2: Características generales, factores de riesgo cardiovascular y Grado GOLD en los EPOC.

*Grupo NO EPOC (n=451).

En la tabla 1 se puede observar las características generales y de comorbilidad de los 451 pacientes NO EPOC que ingresan por neumonía por SARS-CoV2. Su distribución por sexo fue 57,40% hombres y 42,5% mujeres. La edad media de estos pacientes fue de 64 años para los hombres (rango entre 24-95 años) y 68 años para las mujeres (rango entre 21 y 96 años). En cuanto a la comorbilidad, 33% presentan tabaquismo; el 37,8% obesidad; 55,6% hipertensión arterial y 24,9% diabetes mellitus.

La terapia respiratoria es uno de los principales pilares de tratamiento en los pacientes ingresados por neumonía SARS-CoV2. En la tabla 2 se representa la terapia más alta usada en estos pacientes.

En cuanto al tratamiento de estos pacientes durante la hospitalización, prácticamente a la totalidad de los pacientes se le administró al ingreso corticoides (orales o intravenosos). La administración de remdesivir y tocilizumab se realizó en función de los criterios redactados en los protocolos farmacoclinicos del uso de remdesivir⁸ y tocilizumab⁹ del Ministerio de Sanidad. Recibieron remdesivir el 37,30%, tocilizumab el 28% y 11,5% recibieron ambas terapias.

*Grupo EPOC (n= 21).

De los EPOC que ingresaron en ese periodo de tiempo el 80,9% fueron hombres con respecto al 19% de

mujeres. La media de edad fue menor en los hombres (73 años) con respecto a las mujeres (79 años). El 90,4% de los pacientes tenían historia de tabaquismo. En cuanto a la comorbilidad asociada: 66,6% eran hipertensos, el 52% presentaban obesidad y sólo el 9,5% tenían diabetes mellitus.

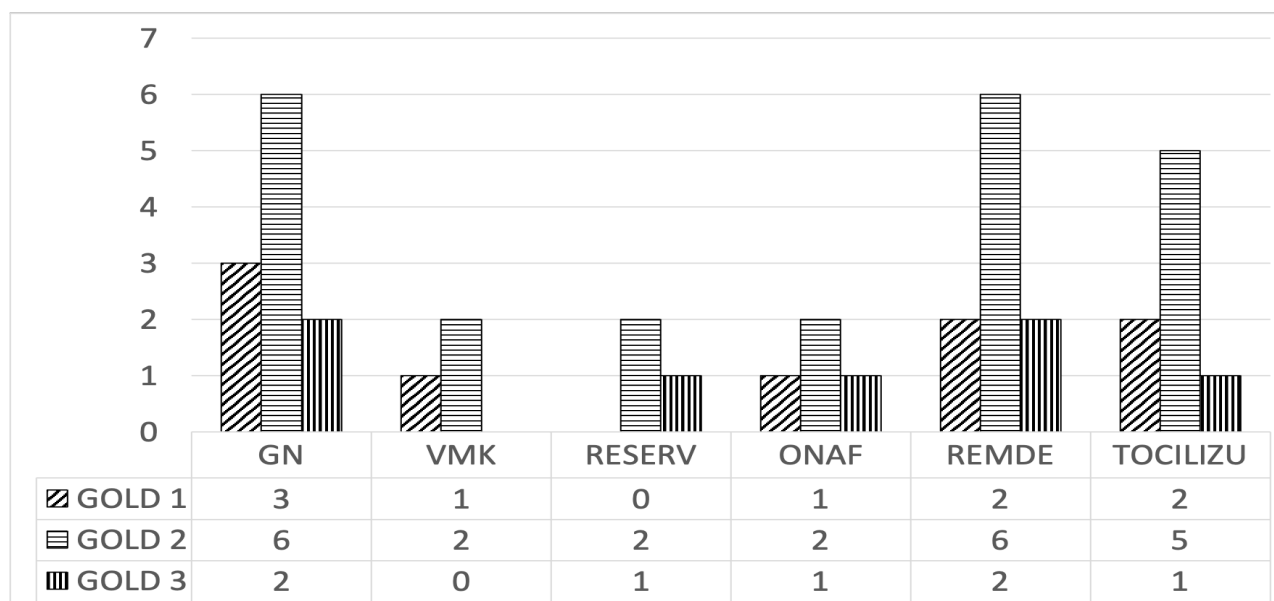
La distribución de la gravedad de los EPOC clasificada por el grado de su FEV1% es la siguiente: 23,8% GOLD 1, 57% GOLD 2 Y 19% GOLD 3. No ingresó ningún EPOC GOLD 4.

Ingresos Neumonía SARS-CoV n = 472		NO EPOC (n = 451)		EPOC (n = 21)	
		Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
n		259 (57,4%)	192 (42,5%)	17 (80,9%)	4 (19%)
Terapia respiratoria	No	44 (9,7%)	39 (8,6%)	0	0
	GN	105 (23,2%)	95 (21%)	8 (38%)	3 (14,2%)
	VMK	31 (6,8%)	19 (4,2%)	3 (14,2%)	0
	Reserv	13 (2,8%)	12 (2,6%)	3 (14,2%)	0
	ONAF	43 (9,5%)	18 (3,9%)	3 (14,2%)	1 (4,7%)
	VMI	23 (5%)	9 (1,9%)	0	0
Tratamiento	Remde	110 (24,3%)	59 (13%)	9 (42,8%)	1 (4,7%)
	Tocilizu	87 (19,2%)	40 (8,8%)	7 (33,3%)	1 (4,7%)

Tabla 2: Pacientes hospitalizados por neumonía SARS-CoV2: Soporte respiratorio y tratamiento administrado durante ingreso. Remde = Remdesivir. Tocilizu = Tocilizumab

En cuanto al tratamiento administrado se refiere, en la **tabla 2** se detalla el soporte respiratorio más alto utilizado durante la hospitalización en función del sexo. En ella se puede observar que las gafas nasales supuso el 52,2% de la terapia utilizada frente al 18,9% de la ONAF. Por otra parte, recibieron remdesivir el 47,5% y tocilizumab el 38%. Sólo 2 (9,5%) pacientes recibieron ambos medicamentos.

En la **gráfica 2** se detalla la distribución del soporte respiratorio utilizado en función del grado GOLD de EPOC. Si nos centramos en el grupo de EPOC más frecuente, los GOLD 2, el soporte respiratorio más frecuente usado ocurrió en 6/21 (28,5%). En la misma gráfica se puede observar que el grupo GOLD2 fue el grupo donde más se usó tanto remdesivir como tocilizumab.



Gráfica 2: Soporte Respiratorio y tratamiento farmacológico utilizado durante ingreso en los pacientes EPOC con Neumonía SARS-CoV2. GN: Gafas nasales, VMK: Ventimask, Reserv = dispositivo reservorio; ONAF: Olivas nasales alto flujo; Remde: Remdesivir; Tocilizu: Tocilizumab.

Discusión:

De los 472 pacientes que ingresaron por neumonía COVID19 en nuestro hospital en “la tercera ola” solo el 4.4% eran pacientes diagnosticados de EPOC, definida esta por presencia de síntomas respiratorios, en particular disnea y limitación persistente del flujo aéreo (FEV1/FVC postBD < 70%).

Dicha cifra, es ligeramente menor a la prevalencia de EPOC en población general, que en nuestro medio oscila en mayores de 40 años en torno al 10%⁷.

Es también inferior a la de las cifras de otras series españolas, por ejemplo, en la de García-Pachón *et al.*⁶, que consta de 168 pacientes ingresados consecutivamente por COVID19, de los que solo 12 (7.1%) presentaban el diagnóstico de EPOC.

Así mismo, en Gómez *et al.*¹⁰ utilizando el registro SEMI-COVID19, registran tras incluir 10420 pacientes, un 7.6% de pacientes diagnosticados de EPOC, describiendo como comorbilidades más frecuentes las cardiovasculares (hipertensión arterial, hiperlipidemia y diabetes mellitus entre otras)

De nuestros 21 pacientes con neumonía COVID19 y EPOC, más de la mitad presentaba otras comorbilidades, la más frecuente la hipertensión arterial (61.9%) seguida de la obesidad (38%) y la diabetes mellitus (9.5%), bien definidas ya, como factores de riesgo para la COVID19 en diversos estudios^{1,2,4,5}.

En cuanto al tratamiento, prácticamente la totalidad de nuestros pacientes con neumonía bilateral por COVID19 recibieron corticoides orales o intravenosos, siendo la estándar dexametasona 6 mg cada 24 horas durante 10 días, si bien las dosis o duraciones de estos tratamientos fueron individualizadas según cada paciente.

El 47.5% de los pacientes EPOC, recibió además Veklury® (remdesivir), autorizado desde julio de 2020 por la Comisión Europea de forma condicional para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes \geq 12 años y de al menos 40 kg con neumonía que requiriera oxígeno suplementario¹¹. En España el acceso se hace a través de la vía de Medicamentos en Situaciones Especiales, con unas condiciones de uso restringidas. Remdesivir es un análogo de nucleótido que presenta actividad in vitro contra SARS-CoV-2, inhibiendo la replicación del RNA. Actualmente la evidencia disponible sobre su eficacia es limitada, siendo los pacientes que presentan mejores resultados los pacientes hospitalizados que requieren oxigenoterapia de bajo flujo¹²⁻¹⁴. Los datos actuales no muestran beneficio en pacientes que han progresado en su enfermedad con requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva o invasiva o ECMO. El objetivo del tratamiento con remdesivir es evitar la progresión de la gravedad de la enfermedad, favorecer la recuperación clínica de los pacientes y, de este modo, reducir de manera indirecta la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con COVID-19^{15,16}.

En nuestro hospital la utilización de remdesivir fue conforme los criterios aportados por el Ministerio de Sanidad.

El 38% de nuestros pacientes EPOC, recibió tocilizumab. Tocilizumab es un agente inmunosupresor, un anticuerpo monoclonal capaz de bloquear el efecto de la interleucina (IL) 6 al unirse a sus receptores solubles y de membrana⁹. El fundamento para su prescripción es que los niveles elevados de IL6 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad^{17,18}. Los primeros estudios y series de casos, como el de Xu *et al.*¹⁹ reportaron resultados imponentes: descenso en la concentración de proteína C reactiva, de la temperatura y de los requerimientos de oxígeno, incremento en la saturación de oxígeno, desaparición de las lesiones tomográficas pulmonares en el 90% de los pacientes y sobrevida del 100%.

El 29 de julio de 2020 se publicaron los resultados preliminares del estudio COVACTA²⁰, en Fase III, en el que tocilizumab no alcanzó su objetivo primario: mejorar el estado clínico de pacientes adultos hospitalizados con neumonía grave asociada a COVID-19. Sí que se observó, que el tiempo hasta el alta

hospitalaria fue más corto en los pacientes tratados con tocilizumab que en los tratados con placebo. A principios de 2021 otros dos ensayos clínicos aleatorizados (REMAP-CAP y RECOVERY) han demostrado resultados muy positivos con la mencionada intervención^{21,22}. En definitiva, tocilizumab parece tener un efecto beneficioso en el subgrupo de pacientes más graves y que tienen un tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas breve²³.

En nuestro estudio, un 11.5% de pacientes del grupo no EPOC recibió ambos medicamentos frente al 9.5% del grupo con EPOC.

En cuanto a las terapias respiratorias, al inicio de la pandemia, surgió una corriente de opinión recomendado su no utilización, basándose esto en el riesgo de dispersión de agentes patógenos que conllevan²⁴, posteriormente, y tras ser utilizadas para tratar pacientes con COVID-19 en China demostrando reducir intubaciones en pacientes con fallo respiratorio agudo grave²⁵, surgieron las primeras guías de recomendaciones^{26,27}.

La CNAF es una alternativa terapéutica contemplada en el manejo del paciente con COVID19 avalada por las directrices de la OMS y múltiples sociedades científicas de todo el mundo y ahora se recomienda como la terapia de oxigenación de elección en pacientes con dificultad respiratoria²⁸.

La CNAF es una terapia de soporte respiratorio y suplemento de oxígeno que emplea la humidificación activa para permitir la entrega de tasas de flujo hasta de 60 l/min, en concentraciones de oxígeno que van desde el 21% hasta el 100%, con una temperatura del gas entregado que oscila de 34-37°C, la CNAF tiene como objetivo principal disminuir la tasa de intubación, minimizando el escalonamiento terapéutico^{29,30}. Reduce el espacio muerto, aplica niveles bajos de presión dinámica y disminuye la frecuencia y el trabajo respiratorio^{31,32}. Frente a la oxigenoterapia convencional, los estudios demuestran que se asocia a un riesgo menos de intubación y necesidad de ingreso en UCI^{29,33}.

En nuestro hospital, nos guiamos por las recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2 publicada por SEPAR²⁷.

En comparación de los no EPOC, los pacientes con EPOC presentaron mayor necesidad de soporte respiratorio, siendo el predominante las gafas nasales de bajo flujo (52.2%), frente a los pacientes no EPOC. Los pacientes con EPOC precisaron en un porcentaje más elevado el uso de CNAF, no ingresando, sin embargo, ninguno de ellos en UCI en esta tercera ola frente al 6.9% de los pacientes no EPOC que precisaron VMI.

Los datos de severidad y mortalidad serán presentados en estudios posteriores.

En definitiva, en “la tercera ola” de nuestro hospital, el porcentaje de pacientes con EPOC que ingresó fue muy inferior a la prevalencia en la población general,

siendo el nivel de clasificación según GOLD más prevalente el nivel GOLD2. Han precisado en comparación con el grupo no EPOC mayor frecuencia de uso de remdesivir y tocilizumab, así como mayor necesidad de CNAF, si bien, la escalada a VMI e ingreso en UCI de los pacientes no EPOC fue mayor.

Finalmente, nos gustaría agradecer a los facultativos de otras especialidades de nuestro hospital, así como al resto del personal sanitario el apoyo y la ayuda prestada en este arduo camino aún sin concluir.

Bibliografía:

- 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: 497-506
- 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. *Int J Infect Dis.* 2020;30136–3:S1201–9712, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region Italy. *JAMA.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, *et al.* Presenting Characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick H, Pius R, Norman L, *et al.* Features of 16,749 hospitalized UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol. *MedRxiv.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>
- García-Pachón E, Zamora-Molina L, Soler-Sempere MJ, *et al.* Asthma and COPD in Hospitalized COVID-19 Patients. *Asma y EPOC en pacientes hospitalizados por COVID-19.* *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020;56(9):604-606. doi:10.1016/j.arbres.2020.05.007.
- Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L, *et al.* Recent trends in COPD prevalence in Spain: A repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J.* 2010;36:758–65, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00138409>.
- Protocolo farmacoclinicos del uso de remdesivir y en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en el sistema nacional de salud. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacologia/valter/med/docs/20200908_Protocolo_farmacoclinico_remdesivir2.pdf
- Protocolo farmacoclinicos del uso de tocilizumab y en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en el sistema nacional de salud. <https://www.segg.es/media/descargas/distribucion-medicamentos-covid-19.pdf>
- Gómez Antúnez M, Muiño Míguez A, Bendala Estrada AD, *et al.* Clinical Characteristics and Prognosis of COPD Patients Hospitalized with SARS-CoV-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;15:3433-3445. Published 2021 Jan 5. doi:10.2147/COPD.S276692.
- Veklury (remdesivir). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
- Wang Y, Zhang D, Du G, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-1578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 21]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.16349. doi:10.1001/jama.2020.16349
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, *et al.* Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-2336. doi:10.1056/NEJMoa2007016
- Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A metaanalysis. *J Med Virol.* 2020;28, 10.1002.
- Zhu J, Pang J, Ji P, Zhong Z, Li H, Li B *et al.* Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;29, 10.1002.
- XuX, Han M, Li T, SunW, Wang D, Fu B, *et al.* Effective treatment of severe COVID19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:10970–5.
- An update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Disponible en: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm>

21. Gordon A, Mouncey P, Al-Beidh F, Rowan K, Nichol A, *et al.* en representación de The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. medRxiv, <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>
22. Horby P, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, *et al.*; en representación del RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv
23. Sancho M, Muñiz J, Cardinal-Fernández P. Tocilizumab in patients infected by SARS-CoV2. Tocilizumab en el paciente con COVID-19. Med Clin (Barc). 2021;156(8):402-406. doi:10.1016/j.medcli.2020.12.003
24. S.A. Namendys-Silva. Respiratory support for patients with COVID-19 infections. Lancet Respir Med, 8 (2020), pp. e18. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30110-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30110-7)
25. K. Wang, W. Zhao, J. Li, W. Shu, J. Duan. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing China. Ann Intensive Care, 10 (2020), pp. 37. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-020-00653-z>
26. W. Alhazzani, M. Hylander Møller, Y.M. Arabi, M. Loeb, M. Ng Gong, E. Fan, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med, 46 (2020), pp. 854-887 <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
27. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, *et al.* Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2 [Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection]. Arch Bronconeumol. 2020;56:11-18. doi:10.1016/j.arbres.2020.03.005
28. Whittle J., Pavlov I., Sacchetti A., Atwood C., Rosenberg M. Respiratory Support for Adult Patients with COVID19. 02 April 2020 <https://doi.org/10.1002/emp2.12071>
29. Sthepan F., Barrucand B., Petit P. *et al.* BiPOP Study Group High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;313(23):2331-2339. doi:10.1001/jama.2015.5213
30. Frat JP, Thille AW, Mercat A, *et al.* High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. The New England journal of medicine. 2015;372(23):2185-2196. doi:10.1056/NEJMoa1503326.
31. Mauri T1,2, Turrini C1,3, Eronia N4, Grasselli G1, Volta CA3, Bellani G4,5, Pesenti A1,2. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med. 2017 May 1;195(9):1207-1215. doi: 10.1164/rccm.201605-0916OC
32. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. Respiratory care. 2016;61(4):529-541. doi:10.4187/respcare.04577.
33. Rochwerg B, Granton D, Wang DX *et al.* (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 45: 563–572.