

## Neumonía grave por COVID-19 y administración de medicamentos biológicos

### Severe pneumonia due to COVID-19 and administration of biological drugs.

José Carlos Herrera-García,<sup>1,5</sup> N Patricia Nuche-Salazar,<sup>3,5</sup> Alfredo Domínguez-Peregrina,<sup>4,5</sup> Roberto Reyes,<sup>4,5</sup> Bertha Arizpe-Bravo<sup>2,5</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** En febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró pandemia por enfermedad COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). En el tratamiento la evidencia sugiere la administración de medicamentos biológicos para contrarrestar la llamada tormenta citoquímica con la finalidad de disminuir la inflamación sistémica y, por consiguiente, reducir la morbilidad y mortalidad.

**CASOS CLÍNICOS:** Seis pacientes (4 varones, 66.6% y 2 mujeres, 33.3%) con promedio de edad de 58.1 años (intervalo: 41-71) con diagnóstico de neumonía grave por COVID-19 y administración de dos tratamientos implicados en la tormenta citoquímica, como tocilizumab y ruxolitinib. Se describe su evolución clínica en una unidad de terapia intensiva de un hospital privado de la ciudad de Puebla, Puebla. Los hallazgos más importantes fueron: mejoría a las 48 horas en los parámetros clínicos y disminución de los marcadores de inflamación tras la aplicación de los biológicos. No se obtuvieron reacciones adversas.

**CONCLUSIONES:** Tocilizumab, ruxolitinib o ambos son medicamentos que alivian la inflamación sistémica en los pacientes con neumonía grave por COVID-19.

**PALABRAS CLAVE:** Neumonía; COVID19; tocilizumab; ruxolitinib.

#### Abstract

**BACKGROUND:** In February 2020 World Health Organization (WHO) declared a pandemic for COVID-19 disease (*coronavirus disease 2019*). In the treatment, the evidence suggests the use of biological medications to counteract the so-called cytochemical storm in order to decrease systemic inflammation and therefore reduce morbidity and mortality.

**CLINICAL CASES:** Six patients (four male, 66.6% and two women, 33.3%) with average age of 58.1 years (range: 41-71) with diagnosis of severe pneumonia due to COVID-19 and the administration of two implied treatments in the cytochemical storm, such as tocilizumab and ruxolitinib. This paper described their clinical evolution in an intensive care unit of a private hospital of Puebla, Puebla. The most important findings were: relieve at 48 hours in the clinical parameters and reduction of inflammation markers after the application of biological drugs. There were not adverse reactions.

**CONCLUSIONS:** The use of tocilizumab, ruxolitinib or both are medications that reduced systemic inflammation in patients with severe pneumonia due to COVID-19.

**KEYWORDS:** Pneumonia; COVID19; Tocilizumab; Ruxolitinib.

<sup>1</sup> Departamento de Neumología, Unidad de Función Pulmonar SC.

<sup>2</sup> Departamento de Infectología. Hospital Ángeles Puebla, Puebla, México.

<sup>3</sup> Unidad de Terapia Intensiva.

<sup>4</sup> Departamento de Neumología Integral. Hospital Christus Muguerza, UPAEP, Hospital Puebla, Puebla, México.

<sup>5</sup> Grupo Médico en contra del Coronavirus (GMECOV2).

**Recibido:** 19 de julio 2020

**Aceptado:** 10 de agosto 2020

#### Correspondencia

José Carlos Herrera García  
jchg10@yahoo.com.mx

#### Este artículo debe citarse como

Herrera-García JC, Nuche-Salazar NP, Domínguez-Peregrina A, Reyes R, Arizpe-Bravo B. Neumonía grave por COVID-19 y administración de medicamentos biológicos. Med Int Méx. 2020; 36 (6): 888-894.  
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i6.4551>

## ANTECEDENTES

A finales del año 2019 se informó al mundo la existencia de una neumonía severa asociada con una nueva cepa de virus en la ciudad de Wuhan, China, denominado el nuevo coronavirus. Esta enfermedad se ha extendió al resto del mundo. En febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la designó pandemia, denominándola enfermedad COVID 19 (*coronavirus disease 2019*), siendo la forma grave la de dificultad respiratoria denominada SARS-CoV-2.<sup>1</sup> La mayoría de los pacientes infectados (81%) padecen un cuadro leve (con neumonía leve o sin ella); 14% de los pacientes padece enfermedad severa con hipoxemia leve, moderada, severa, así como ocupación alveolar de más de 50% del parénquima pulmonar en los estudios de imagen y 5% tiene una enfermedad crítica con síndrome de dificultad respiratoria o SIRA, choque séptico o insuficiencia multiorgánica.<sup>2</sup> Sabemos que la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar coronavirus tiene falsos negativos en porcentajes variables y existe evidencia de que la tomografía de tórax de alta resolución es un dato agregado para establecer el diagnóstico de manera temprana, aunque la PCR resulte negativa. La mayoría de los pacientes manifiestan cambios en el estudio de imagen y positividad de la prueba.<sup>3</sup> En el tratamiento la evidencia sugiere que un subgrupo de pacientes con neumonía grave padece un síndrome de tormenta citoquímica que perpetúa un estado de hiperinflación con elevación de marcadores bioquímicos, como son: interleucina 6, ferritina, proteína C reactiva y dímero D, asociado con un estado de linfopenia variable que actualmente es un factor independiente de mortalidad. Las terapias biológicas proporcionan un bloque específico de moléculas que disminuyen la activación de la citocinas y limitan su actividad citoquímica.<sup>4</sup> La fisiopatología descrita actualmente es una superinflación sistémica asociada con un estado hiperhemofagocítico

normalmente desencadenado por las infecciones por virus y elevación secundaria de citocinas altamente efectivas, como IL-6, proteína C reactiva y ferritina que promueven en el paciente aumento de su morbilidad y mortalidad.<sup>5-9</sup>

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal contra IL-6 ya previamente aprobado para el tratamiento del síndrome anticitocinas y enfermedades de origen autoinmunitario, como la artritis reumatoide en su fase activa, y provee beneficios citoquímicos en pacientes con biomarcadores muy elevados que determinen la persistencia de la gravedad del paciente.<sup>10-15</sup> El ruxolitinib es un potente inhibidor JAK cinasa 1 y 2 recientemente aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de la miofibrosis primaria, policitemia vera con actividad antiinflamatoria contra los padecimientos mieloproliferativos donde están implicadas las siguientes citocinas y factores de crecimiento: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, IFN, GM-CSF, característicamente el mismo ambiente citoquímico que en el paciente con neumonía grave por COVID-19, particularmente aun sin esclarecer los mecanismos implicados en la infección por el virus. Muchos pacientes con dificultad respiratoria grave por COVID-19 manifiestan hiperestimulación de la vía JAK/STAT y es la postura hipotética que los inhibidores de JAK puedan servir en el tratamiento contra este síndrome.<sup>16-20</sup>

## CASOS CLÍNICOS

Se describe el tratamiento estándar combinado con tocilizumab, un bloqueador de IL-6, y de ruxolitinib, un bloqueador de JAK, en seis pacientes con neumonía grave por COVID-19. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de recibir tocilizumab y aprobar la publicación de esta serie de casos. Los datos se recogieron a partir de las historias clínicas en la unidad de terapia intensiva del Hospital Puebla. Los seis pacientes fueron tratados con

tocilizumab entre el 1 de mayo y el 2 de julio de 2020. Eran procedentes del servicio de urgencias y fueron trasladados a la unidad de terapia intensiva del hospital. Todos los pacientes incluidos cumplían con los criterios de gravedad según las guías de tratamiento y diagnóstico de neumonía por el nuevo virus de coronavirus según la Organización Mundial de Salud, la Sociedad Respiratoria Europea (*European Respiratory Society, ERS*), la Sociedad Española de Neumología, SEPAR) y el índice COVID-19.<sup>21-24</sup>

El diagnóstico se estableció mediante el frotis nasofaríngeo con medidas asépticas y evaluadas en tiempo real con la prueba de reacción de cadena de polimerasa reversa transcriptasa (RT-PCR). El diagnóstico de neumonía grave se estableció cuando se cumplían cualquiera de las siguientes condiciones: Frecuencia respiratoria  $\geq 35$  respiraciones/minuto,  $SpO_2 \leq 80\%$  con  $O_2$  21%,  $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  mmHg u ocupación alveolar de más de 50% del parénquima pulmonar, insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica, choque, insuficiencia de otro órgano y necesidad de ser admitido en la UCI. Todos los pacientes recibieron atención estándar de acuerdo con el protocolo de tratamiento y diagnóstico de neumonía por coronavirus por las guías internacionales y locales, que incluyó: hidroxycloroquina, azitromicina, metilprednisolona, anticoagulación y otros sintomáticos, así como oxigenoterapia; a este tratamiento se agregó tocilizumab a dosis de 4-8 mL/kg administrados en una solución salina 0.9% 100 cc para administrar en una hora. En el caso de ruxolitinib se estableció dosis entre 10-15 mg/VO cada 12 horas en pacientes graves durante 15 días hasta el egreso o seguimiento en domicilio a criterio del grupo de trabajo.

### Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 58.1 años (intervalo: 41-71), 4 varones (66.6%) y 2

mujeres (33.3%). El 100% de los pacientes tenía diagnóstico de hipertensión arterial, 83.3% diabetes y 16.6% enfermedad coronaria. Tres pacientes (50%) recibieron tocilizumab una vez, dos pacientes (33.3%) recibieron ruxolitinib solo durante 15 días y un paciente (16.6%) recibió la combinación tocilizumab/ruxolitinib. Dos pacientes (33%) tenían antecedentes de tabaquismo activo. Los 6 pacientes (100%) tenían sobrepeso, fatiga y disnea en reposo. Todos fueron llevados a ventilación mecánica invasiva con protocolo de protección alveolar; 4 pacientes (66.6%) tenían saturación entre 50-70% y dos pacientes (33.3%) oxigenación menor de 50%. En los marcadores de inflamación se observaron los siguientes hallazgos: promedio de linfocitos (684 células), PCR (252 mg/dL), IL-6 (98 pg/dL), ferritina (1178 ng/mL) y dímero D (3.2  $\mu$ g/mL). Todos los pacientes tenían una tomografía anormal de inicio. Las principales anomalías de la tomografía inicial fueron imágenes similares a placas, opacidades en vidrio esmerilado y consolidación bilateral periférica (**Cuadro 1**).

### Después del tratamiento

Dentro de las primeras 48 horas de ventilación mecánica tras la aplicación de los dos biológicos en diferentes estrategias y dosificación los pacientes tuvieron disminución del índice de oxigenación, saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca (**Cuadro 2**). En cuanto a marcadores de inflamación, el 100% de los pacientes mostró disminución de las concentraciones. La radiografía de tórax mostró mejoría en el 100% de los pacientes con disminución de opacidades. Se extubó el 100% de los pacientes con promedio de estancia en la terapia intensiva de  $7 \pm 5$  días. El promedio del tiempo de hospitalización fue de  $10 \pm 3$  días después del tratamiento con tocilizumab o ruxolitinib. Un paciente tuvo neumonía asociada con ventilador que se curó con tratamiento dirigido combinado con tocilizumab/ruxolitinib. No se reportaron eventos adversos

**Cuadro 1.** Características clínicas de los pacientes con neumonía severa por COVID-19 (SARS-CoV-2)

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Edad (años)	71	70	41	55	52	60
Diabetes	+	+	+	+	+	+
Hipertensión arterial	+	+	+	+	+	+
Enfermedad coronaria	-	+	-	-	-	-
Tabaquismo	-	-	+	+	-	-
Sobrepeso	+	+	+	+	+	+
Radiografía de tórax	ANL	ANL	ANL	ANL	ANL	ANL
Síntomas						
Disnea	+	+	+	+	+	+
Fatiga	+	+	+	+	+	+
Oxigenación	1	1	2	2	2	2
Estudios de laboratorio	3.4	3.8	2.8	3.0	2.9	3.8
Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	568	745	545	459	600	830
PCR (mg/dL)	345	250	265	230	123	300
IL-6 (pg/mL)	80	70	86	109	90	153
Ferritina (ng/mL)	900	1200	850	1300	1200	1620
Dímero D (µg/mL)	3.4	3.8	2.8	3.0	2.9	3.8

+: presente; -: ausente.

ANL: imágenes similares a placas, opacidades en vidrio deslizado y consolidación heterogénea bilateral periférica.

1: < 50%

2: 50-70%

PCR: proteína C reactiva.

durante el tiempo de hospitalización o durante la administración de los biológicos. El 100% de los pacientes fue egresado con oxígeno suplementario a dosis de 2 L por minuto continuo y tratamiento por el servicio de Neumología por los siguientes 15 días, todos los pacientes recibieron tratamiento por rehabilitación pulmonar durante los siguientes 30 días (**Cuadro 2**).

## DISCUSIÓN

La única evidencia disponible de la administración de tocilizumab en pacientes infectados con COVID-19 proviene de una pequeña serie de casos recogidos de manera retrospectiva. Un total de 21 pacientes con neumonía por

COVID-19 en estado grave o crítico recibieron tratamiento convencional y una dosis de tocilizumab de 400 mg. Concluyeron que la adición de tocilizumab a la terapia convencional en los casos graves y críticos de neumonía por COVID-19 puede ofrecer un beneficio clínico al aliviar los síntomas, reducir la hipoxemia y mejorar las imágenes de tomografía. Sin embargo, estos datos se consideran muy preliminares debido al pequeño número de pacientes. Se han desarrollado protocolos de aplicación de tocilizumab en pacientes críticos en series pequeñas y casos aislados y existe aún controversia en su prescripción, el momento de administrarlo y la dosis correcta, así como poco acceso por el costo del tratamiento en un país de tercer mun-

**Cuadro 2A.** Características clínico-químicas de los pacientes tras la aplicación de los biológicos<sup>1</sup>

Parámetro	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Antes de tocilizumab	Después de tocilizumab (48 horas)	Antes de tocilizumab	Después de tocilizumab (48 horas)	Antes de tocilizumab	Después de tocilizumab (48 horas)
Pacientes en ventilación mecánica invasiva y parámetros de protección alveolar						
Índice de oxigenación (paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	87	150	90	145	70	130
PEEP	11	10	12	11	11	10
Volumen tidal	360	380	420	480	480	520
Saturación FiO <sub>2</sub> 100%	50	80	50	83	75	90
Frecuencia cardiaca	125	90	110	95	115	88
Dosis de tocilizumab (mg/mL)	400		400		700	
Estudios de laboratorio						
Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	568	700	545	685	600	830
PCR (mg/dL)	345	65	265	120	123	30
IL-6 (pg/mL)	80	75	86	50	90	53
Ferritina (ng/mL)	900	500	850	300	1200	620
Dímero D (µg/mL)	3.4	3.0	2.8	2.3	2.9	2.8

**Cuadro 2B.** Características clínico-químicas de los pacientes tras la aplicación de los biológicos<sup>2</sup>

Parámetro	Paciente 4		Paciente 5		Paciente 6	
	Antes de tocilizumab	Después de tocilizumab (48 horas)	Antes de tocilizumab	Después de tocilizumab (48 horas)	Antes de tocilizumab	Después de tocilizumab (48 horas)
Pacientes en ventilación mecánica invasiva y parámetros de protección alveolar						
Índice de oxigenación (paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	80	150	95	130	75	130
PEEP	11	10	12	11	11	10
Volumen tidal	640	700	720	800	490	520
Saturación FiO <sub>2</sub> 100%	78	90	85	95	75	90
Frecuencia cardiaca	90	85	110	90	132	88
Dosis de tocilizumab (mg/mL)	10 mg cada 24 horas		10 mg VO cada 24 horas		10 mg VO cada 24 horas	
Estudios de laboratorio						
Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	459	820	600	860	830	1210
PCR (mg/dL)	230	35	123	90	300	230
IL-6 (pg/mL)	109	101	90	85	153	82
Ferritina (ng/mL)	1300	250	1200	120	1620	800
Dímero D (µg/mL)	3.0	2.9	2.9	2.0	3.8	3.0

do como México, pero ya se han registrado en varias ciudades de la República Mexicana casos exitosos de la administración de este biológico. En diferentes series estadounidenses, chilenas y guatemaltecas se ha definido a favor de la administración de tocilizumab en el paciente crítico por la buena evolución que muestran. Con respecto a ruxolitinib, estamos más limitados en evidencia científica, cabe mencionar que fue el grupo de Hematólogos de México quienes nos influyeron en su administración (Dr. Ovilla y colaboradores) por evidencia científica paralela a su administración en este campo porque no existe la indicación como se ha mostrado con otros biológicos, sabemos que el fin es común y que la fisiopatología descrita ya por múltiples reportes no arroja un bloqueo específico en el uso de la molécula, al parecer es un tratamiento prometedor en una enfermedad grave, como lo es la neumonía grave por COVID-19. La poca evidencia es clínica, con fuerte sustento científico por las revisiones, existen reportes de mejoría clínica tras su administración con pocos o nulos efectos adversos y disminución de biomarcadores de inflamación sistémica que reducen la morbilidad y mortalidad del paciente. Esta serie de casos mostró mejoría ventilatoria asociada con disminución de marcadores de inflamación.

## CONCLUSIONES

Los estudios de la patogénesis de la infección por varios virus respiratorios con casos severos, incluyendo el actual COVID-19, muestran que ocurre gran producción de citocinas, como la IL-6 y otros mediadores inflamatorios, denominada tormenta de citocinas. Estas observaciones han llevado a sugerir que el tocilizumab y el ruxolitinib son factores esenciales en la interrupción de este estado hiperinflamatorio. Las guías de CDC y OMS mencionan que no existe evidencia importante para recomendarlos por no tener evidencia robusta proveniente de ensayos clínicos controlados publicados que hayan evaluado la seguridad y

eficacia de la administración de tocilizumab y de ruxolitinib para el tratamiento contra la neumonía grave por COVID-19 que permitan sustentar una recomendación. Se mantiene expectativa en los resultados de los ensayos clínicos en curso, pero esta serie de casos documentados demuestra la mejoría clínica de 6 pacientes críticos que mejoraron su calidad de vida con la administración de estos dos biológicos (tocilizumab y ruxolitinib) agregados al tratamiento estándar que hasta el momento se ha establecido.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [Online].; 2020 [cited 2020 March 20]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [UpToDate]; 2020.
3. Tao A, Zhenlu Y. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
5. Zhang C, Wu Z, Li J, Zhao H, GQ W. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
6. Fu B, Xu X, We H, et al. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med* 2020; 18 (164). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>
7. Misra D, Agarwal V, Gasparyan A, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol* 2020. DOI: 10.1007/s10067-020-05073-9
8. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, Gambassi G, Landi F, Visconti E, Zileri Dal Verme L, Bernabei R, Tamburri E, Cauda R, Gasbarrini A. Off-label use of tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 infection *J Med Virol* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25897
9. Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related. *ARDS J Transl Med* 2020; 18 (1): 165. DOI: 10.1186/s12967-020-02333-9

10. Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z, Wang J, Zheng C. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Case Reports Blood Adv* 2020; 4 (7): 1307-1310. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001907
11. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, Chang Y, Tantisattamo E, Ivaturi K, Park E, Nguyen L, Wang B, Tonthat S, Rhee CM, Reddy U, Lau WL, Huang SS, Gohil S, Amin AN, Hsieh L, Cheng TT, Lee RA, Kalantar-Zadeh K. A case of novel coronavirus disease 19 in a chronic hemodialysis patient presenting with gastroenteritis and developing severe pulmonary disease. *Am J Nephrol* 2020; 1-6. DOI: 10.1159/000507417
12. Zhao JP, Hu Y, Du RH. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia (in Chinese). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43: E007. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007
13. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; 395 (10225): 683-684. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5
14. Kim AY, Gandhi RT. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in adults [UpToDate].; 2020.
15. Tang N, Bai H, Chen X, GJ, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020. DOI: 10.1111/jth.14817
16. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N. Engl J Med* 2012;366:787-98.
17. Lussana F, Rambaldi A. Inflammation and myeloproliferative neoplasms. *J Autoimmun* 2017;85:58-63.
18. Moore, BJB, June, CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
19. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, Kehr A, Hochhaus A, Birndt S, Fellhauer M, Henkes M, Kumle B, Russo SG, La Rosée P. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation: *Leukemia* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0891-0>
20. Zhang Y. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19), *China CDC Weekly*; 2020.
21. World Health Organization. (2020). Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV): interim guidance, 31 January 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330857>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
22. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2 – SEPAR and other scientific societies [Spanish].
23. Fumar em momentos do COVID-19 - Documento para profissionais de saúde [Portuguese] / Smoking in COVID-19 times - Document for healthcare providers [English] – Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), Unión Internacional contra la tuberculosis y enfermedades respiratorias (La Unión), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), et al.
24. COVID-GRAM Risk Score - Predicts risk of critical illness in hospitalized COVID-19 patients. <https://www.mdcalc.com/covid-19>.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.