

Neumonía organizada por SARS-CoV-2: ¿Ha habido un fracaso generalizado para identificar y tratar esta condición prevalente en el COVID-19?

Kory Pierre, Kanne Jeffrey P.

¹Advocate Aurora Critical Care Service, Aurora St Luke's Medical Center, Milwaukee, Wisconsin, USA

²School of Medicine and Public Health, University of Wisconsin–Madison, Madison, Wisconsin, USA

BMJ Open Respiratory Research, [doi:10.1136/bmjresp-2020-000724](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000724), 7 de septiembre, 2020.

RESUMEN

Las revisiones de imágenes tomográficas con COVID-19 junto con las biopsias de pulmón post mortem y las autopsias indican que la mayoría de los pacientes con afectación pulmonar por COVID-19 tienen neumonía organizativa (OP) secundaria o su variante histológica, la neumonía fibrinoide organizada aguda (AFOP), ambas, complicaciones bien conocidas de las infecciones virales. Además, muchas publicaciones sobre el COVID-19 han debatido las desconcertantes características clínicas de la "hipoxemia silenciosa", los "hipoxémicos felices" y el "SDRA atípico", todas características consistentes con la OP. El reciente anuncio que RECOVERY, un ensayo controlado aleatorio que compara la dexametasona con placebo en el COVID-19, se suspendió tempranamente debido al exceso de muertes en el grupo de control, sugeriría que los pacientes presentan OP, dado que la terapia con corticosteroides es el tratamiento de primera línea. Aunque RECOVERY, junto con otros estudios de cohortes, informa los efectos positivos con los corticosteroides en la morbilidad y la mortalidad del COVID-19, los enfoques de los tratamientos podrían hacerse más eficaces, dado que la OP secundaria a menudo requiere una duración prolongada y / o una cuidadosa y monitoreada disminución gradual de la dosis de los corticosteroides, con dosis en "pulso" para el subtipo fulminante. El mayor reconocimiento de este diagnóstico conducirá, por lo tanto, a un diagnóstico más apropiado, y más eficaces estrategias de tratamiento en el COVID-19, pudiendo conducir a una mayor reducción de la necesidad de soporte ventilatorio y a la mejoría de la supervivencia.

INTRODUCCIÓN

Desde los primeros informes del nuevo virus SARS-CoV-2, que causa una enfermedad respiratoria (COVID-19), los médicos observaron una desconcertante discordancia entre el grado de hipoxemia y un modesto esfuerzo respiratorio observado. Los primeros informes describieron esta combinación como "hipoxemia silenciosa," a y tales pacientes, como "hipoxémicos felices"^{1,2}. Del mismo modo, poco después de que se instituyó la ventilación mecánica, grados inesperadamente altos de compliance pulmonar junto con hipoxemia severa fueron considerados un nuevo fenotipo "L" de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda, atribuida a una fase de "pulmón seco" con "hiperperfusión de tejido no aireado" en contraposición al significativo edema alveolar y a la vasoconstricción hipóxica resultante, que se observa en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) "tradicional."³ Creemos que los médicos no han considerado la condición de "neumonía organizativa secundaria inducida por el virus (OP)", en gran parte debido al hecho de que la OP en su forma idiopática, llamada neumonía organizada criptogénica (COP), es una enfermedad rara y clínicamente única, a menudo incomprendida y poco reconocida incluso por los neumólogos. La OP es un patrón histológico de lesión pulmonar, caracterizado por el relleno de los alvéolos y los conductos alveolares con fibroblastos y miofibroblastos en forma de huso, que luego forman tejido de granulación.⁴ Sin embargo, la OP más comúnmente resulta de infecciones (especialmente virales), drogas o autoinmunidad, aplicándose el término OP secundaria. La COP y la OP secundaria tienen hallazgos clínicos y radiográficos indistinguibles, lo mismo que similares tasas de recaída y de mortalidad, y robusta respuesta a la terapia con corticosteroides.⁵ La OP inducida por virus, durante las pandemias virales del SARS, del MERS) y de la gripe H1N1 han sido bien descritas.^{6,7} Con el SARS, la OP y su variante histológica, la neumonía organizada y fibrinosa aguda (AFOP, acute fibrinous and organising pneumonia), se informó en el 30% -60% de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos.⁷ Los hallazgos informados por TC del COVID-19, sugieren que la OP secundaria, la AFOP, o ambas, pueden ocurrir incluso con mayor frecuencia.⁸⁻¹⁰

En esta perspectiva, revisamos las características clínicas, radiográficas, histopatológicas y del tratamiento que apoyan la conclusión de que la OP y/o AFOP inducida por el SARS-COV-2, es la causa subyacente de la enfermedad respiratoria por el COVID-19, en la mayoría de los pacientes.

PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LA OP Y DEL COVID-19

La OP tiene una presentación clínica única, generalmente reconocida solo por los médicos experimentados.¹¹ La falta generalizada de conocimiento sobre la presentación clínica de la OP puede explicar los títulos de publicaciones recientes sobre COVID-19 como como “¿Es el SDRA típico del COVID-19?”, “El misterio de la “ la pandemia de la hipoxia feliz” y “¿Por qué la hipoxemia silenciosa por COVID-19 es desconcertante para los médicos”, incluyendo un debate donde se teorizó si el COVID-19 es similar al edema pulmonar por altura.^{1,12,13} Aunque la OP puede presentarse de manera similar a la neumonía infecciosa leve, los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, a menudo son marcadamente elevados, similar al COVID-19.¹¹

Las descripciones de los pacientes con COVID-19 que presentan con "hipoxemia silenciosa" (niveles bajos de oxígeno en ausencia de dificultad respiratoria) son sorprendentemente similares a las descripciones de la OP, donde un informe indicó que la "hipoxemia alveolar con shunt de derecha a izquierda puede ser bien tolerada."¹¹ Otra descripción decía que “las anomalías en el intercambio de gases son extremadamente comunes, siendo una reducción en la capacidad de difusión del oxígeno, y la hipoxemia en reposo, hallazgos casi universales” y “La OP típicamente se presenta con disnea leve, aunque ocasionalmente puede ser severa, especialmente en el caso de una enfermedad de progresión rápida, que ocurre más comúnmente con la AFOP.”^{11,14} Más específicamente, un estudio evaluó más de 1100 pacientes prehospitalarios con COVID-19 y encontraron una relación SpO₂/frecuencia respiratoria significativamente mayor en comparación con pacientes pre-COVID-19, lo que demuestra tasas respiratorias mucho más bajas por grado de hipoxemia que las típicas de otras causas de hipoxemia aguda. Por lo tanto, el curso clínico de COVID-19 y su OP secundaria tienden a seguir el de una enfermedad respiratoria subaguda, aunque en ambas condiciones se ha descrito una progresión de inicio rápido a insuficiencia respiratoria fulminante e incluso muerte por fibrosis extensa, y se ha informado que tales casos ocurren en aproximadamente 5% -8% de las OP secundaria. Esos casos fulminantes pueden estar contribuyendo a los rangos de las tasas de mortalidad informadas en Estados Unidos entre los pacientes infectados por COVID-19, antes de la adopción reciente de la terapia con corticosteroides.¹⁴⁻¹⁶

EVIDENCIA RADIOGRÁFICA DE OP EN EL COVID-19

Han sido descriptos tanto patrones de imagen habituales como infrecuentes en la OP. Sin embargo, en aproximadamente el 60% -90% de los pacientes con OP, los hallazgos radiográficos y de TC a menudo son tan característico que sugieren el patrón de lesión.¹⁵ Los "hallazgos tomográficos arquetípicos" son (1) consolidación bilateral, periférica, con predominio pulmonar inferior o incluso una aparición frecuente en todas las zonas pulmonares, y / o (2) consolidación peribroncovascular, que puede extenderse a las regiones subpleurales en los lóbulos inferiores, asociadas con parches opacidades en vidrio esmerilado (GGO, ground-glass opacities).¹⁵ El más convincente apoyo para la OP como el patrón subyacente de lesión pulmonar del COVID-19, proviene de una revisión de un panel de expertos, publicada en marzo del 2020, que informó "el hallazgo de la TC más común en los pacientes con COVID-19, es el patrón típico de lesión pulmonar de la neumonía organizada," que es el patrón que ahora se describe en prácticamente todos los casos publicados.⁸⁻¹⁰ Además, en un estudio de la exactitud diagnóstica de la TC en las neumonías intersticiales idiopáticas, el diagnóstico correcto de COP fue el más alto, en el 79% de los casos, lo que respalda que las imágenes de TC son tan características, que pueden ser diagnosticadas por un médico experimentado.¹⁷ Aunque los hallazgos radiográficos variables en AFOP se han descrito, los pacientes que experimentan un curso rápidamente progresivo exhiben hallazgos de imagen similares al daño alveolar difuso (DAD, diffuse alveolar damage), con consolidaciones y opacidades en vidrio esmerilado difusas, pero predominantemente bibasales.¹⁸ Aquellos con una forma más subaguda puede tener hallazgos radiológicos similares a la OP criptogénica, con alteraciones parenquimatosas focales o difusas.¹⁸

EVIDENCIA PATOLÓGICA DE LA OP EN EL COVID-19

Aunque innumerables agentes y organismos son capaces de lesionar el pulmón, las respuestas histológicas a la lesión aguda generalmente toman 3 formas: DAD, OP o AFOP, y neumonía eosinofílica (EP), con la EP aún no descrita en el COVID 19.

En el DAD, "difuso" se refiere a la lesión tanto del alveolo como de capas de células endoteliales, lo que hace que el líquido y las proteínas se filtren y se acumulen en el alvéolo. Los 2 fenotipos destacados son el agudo / exudativo, y el organizado / proliferativo, el primero refiriéndose a la fase temprana donde las proteínas filtradas forman membranas hialinas que recubren las paredes del alvéolo y provocan la no resolución del edema, mientras que el último se caracteriza por la resolución del edema con infiltración intersticial por miofibroblastos y el depósito precoz de colágeno. En algunos pacientes, esta etapa progresa a fibrosis caracterizada por la obliteración de la arquitectura pulmonar. En la OP y la AFOP, la

lesión del epitelio alveolar causa la fuga de las proteínas coagulantes, que acumulan fibrina debido a la actividad fibrinolítica disminuida.

En la OP, sigue la activación y proliferación de fibroblastos, produciendo una matriz de tejido conectivo en el alvéolo y los conductos (**figura 1**). En la AFOP, aunque ocurre una "organización" similar, un alto grado de "bolas de fibrina" acumuladas son las características histológicas dominantes hallazgo.¹⁹ Del mismo modo, en el DAD, después de la fase aguda / exudativa, sigue una fase organizativa / proliferativa del DAD. Aunque las membranas hialinas y el edema todavía están presentes, la ubicación intersticial y la proliferación de los fibroblastos es el sello distintivo de esta fase. Los focos de DAD, AFOP y OP pueden resolverse o resultar en una fibrosis pulmonar permanente.

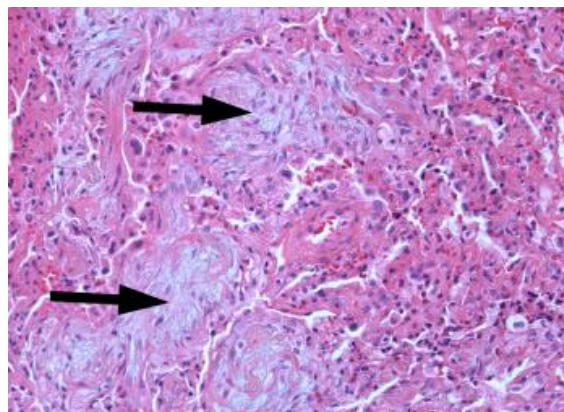
Inicialmente, la AFOP se consideró una variante de DAD, debido a un comportamiento agresivo y una tasa de mortalidad similares; sin embargo, estudios más recientes han encontrado que el curso clínico y el pronóstico de la AFOP son mejores y más cercanos a los de la OP. Algunos patólogos pulmonares han argumentado que la AFOP es una variante histológica de la OP, pero esta no es una categoría aceptada de manera uniforme, por lo que es probable que se comprenda mejor la AFOP y la OP como entidades distintas, que pueden ocurrir a partir de insultos similares, y responder a terapias similares. Además, ambas pueden seguir un curso fulminante.^{19,20} El patrón histológico de la AFOP en los pacientes con COVID-19 se informó en una serie de biopsias pulmonares post mortem, realizadas en seis pacientes con COVID-19.²¹ El patrón histopatológico en los 5 pacientes que fallecieron aproximadamente 20 días después del inicio de los síntomas fue de AFOP. Aunque AFOP fue diagnosticada, la cantidad incierta de tejido examinado puede haber pasado por alto la presencia de membranas hialinas que habría apoyado el diagnóstico de DAD. Otro informe de 5 autopsias en pacientes con COVID-19 grave, también encontró la acumulación significativa de fibrina con lesión microvascular, sin evidencia de las membranas hialinas que definen el diagnóstico de DAD.²² Una revisión sistemática reciente de todos los hallazgos en el COVID-19 informó que en el 59% de las muestras había hallazgos de lesión microvascular, de AFOP o ambos, que a menudo coexisten con lesión "epitelial" (DAD) o con "fibrosis".²³ A pesar de que los patrones podían coexistir, no se veía el patrón fibrótico hasta al menos 3 semanas desde el inicio de los síntomas, y se pensó que representan una OP fibrosante en al menos un caso.

Desafortunadamente, hasta la fecha, no se han realizado biopsias de tejido antes de morir en la fase temprana de la enfermedad; sin embargo, un estudio de autopsias de 12 sujetos que murieron dentro de los primeros 14 días después del inicio de los síntomas (5 pacientes murieron dentro de 1 semana de la aparición de los síntomas) informó "curiosamente, la "fase organizativa" del DAD en pacientes con un curso breve desde los síntomas hasta la muerte, lo que contrasta al SARS, donde se observó

predominantemente en aquellos con hospitalizaciones más largas.”²⁴ Los autores pensaron que era sorprendente que la fase de "organización" del DAD estuvo presente tan pronto como al inicio de los síntomas, y postuló que la fase "exudativa" de DAD debe haber sido subclínica, dado que todos los pacientes asintomáticos tenían "hallazgos anormales en la TC," como se informó en un artículo que recopiló los resultados de la TC de una cohorte de pacientes que eran presintomáticos.²⁵ Sin embargo, los hallazgos de la TC en esta cohorte fue consistente con OP y no con DAD, por lo tanto sugieren que la OP fue probablemente la respuesta inicial a la lesión, con el DAD que se produce más tarde, quizás como resultado de una microangiopatía trombótica, el efecto citopático, o la subsiguiente lesión pulmonar inducida por el ventilador, de la cual el DAD es el sello distintivo. Esta progresión está respaldada además por el hecho de que la OP es conocida por presentar anomalías radiográficas a pesar de síntomas mínimos o nulos.¹⁹

En última instancia, la secuencia exacta de progresión es actualmente desconocida, debido a la falta de biopsias precoces de tejido antes de morir, en los pacientes con COVID-19, junto con el sesgo inherente que resulta de clasificar la lesión pulmonar por COVID-19 solo entre los más gravemente afectados, dado que la mayoría de las autopsias se realizaron en pacientes después de una prolongada ventilación que, como era de esperar, demostró DAD.

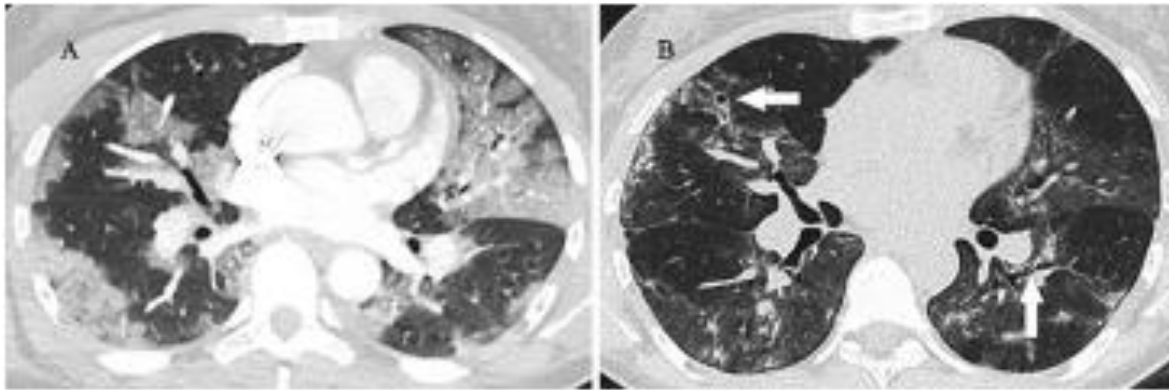
Por lo tanto, en las primeras fases de la enfermedad, los hallazgos radiológicos y la evaluación clínica deben tener más peso en la determinación del tipo de lesión pulmonar que se produce. La prevalencia exacta de la OP o de la AFOP se determinará en última instancia con el tiempo, a medida que el cuerpo de estudios patológicos post mortem (y potencialmente antes de morir) se acumulen.



Microfotografía que muestra colágeno inmaduro tapones o cuerpos de Masson (flechas) llenando los espacios aéreos. Allí es una inflamación intersticial crónica leve.

RESPUESTA TERAPÉUTICA A LOS CORTICOSTEROIDES EN LA OP Y EL COVID-19

La terapia con corticosteroides es el tratamiento de primera línea para la OP y la AFOP, y a menudo resulta en la mejoría rápida de los síntomas, hallazgos radiográficos y de la necesidad de oxígeno (**figura 2**).^{18,19} Recientemente, el ensayo RECOVERY informó reducciones drásticas de la mortalidad cuando se administró dexametasona, iniciada temprano en el tratamiento de los pacientes con COVID-19 hospitalizados que requerían oxígeno o ventilación mecánica.²⁶ Los resultados son consistentes y añaden validación a múltiples estudios aleatorizados y de cohortes publicados recientemente de Italia, España y Estados Unidos muestran una asociación del tratamiento con los corticoides y una disminución de la mortalidad y la necesidad de ventilador.^{27,29}



Mujer de 37 años con COVID-19 que requiere FiO₂ de 100% administrado a través de cánula nasal de alto flujo humidificado y calentado durante 8 días. El día 8, inicio del tratamiento con 1000 mg de metilprednisolona en "dosis de pulso" por vía intravenosa, durante 3 días, evolucionando con una reducción abrupta en su necesidad de oxígeno. (A) Imagen de TC de alta resolución con contraste, 6 días después del inicio de los síntomas mostrando opacidad en vidrio esmerilado en ambos pulmones periféricos y peri-bronquiales, típica de patrón de lesión pulmonar compatible con neumonía organizada (B). Imagen de TC sin contraste 2 semanas después del alta, se observa un marcado aclaramiento de la opacidad en vidrio esmerilado con pequeños focos de consolidación pulmonar y bronquiectasia de tracción mínima (flechas) que sugiere leve fibrosis

CONCLUSIÓN

En nuestra opinión, basándonos en las presentaciones clínicas similares, anomalías radiográficas, patrones histopatológicos en la autopsia, junto con los estudios que informan que los pacientes son "sensibles a los esteroides," la enfermedad respiratoria por COVID-19 se comprende mejor principalmente como una "OP secundario inducida por el SARS-CoV-2". Dada esta probable alta prevalencia de la OP, la AFOP o de ambas en el COVID-19 temprano, una preocupación es que el cada vez más adoptado Protocolo del ensayo RECOVERY (6 mg de dexametasona al día, hasta por 10 días) puede ser insuficiente, dado que el tratamiento de la OP secundaria a menudo requiere dosis más altas, una duración más prolongada del tratamiento, y una reducción cuidadosa y controlada.⁹ Por lo tanto, deben realizarse estudios adicionales que comparen el tipo de corticosteroide, la dosificación y la duración, junto con la opción del uso de otros agentes inmunosupresores. La dosificación inicial y de mantenimiento de los corticosteroides debe ser similar a la recomendada para tratar la OP, aunque los pacientes con la OP secundaria normalmente requiere una duración más corta.³⁰ Los médicos deben tener en cuenta que dosis más altas, en "pulso," son necesarias en el tratamiento exitoso de los casos fulminantes de OP o de AFOP.

Aunque la terapia crónica con macrólidos ha demostrado su eficacia como agente ahorrador de esteroides en el tratamiento de la OP, no hay datos suficientes para respaldar una recomendación para su uso en OP secundaria al COVID-19.³¹⁻³³

REFERENCIAS

1 Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:356–60.

2 Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'. *Science* 2020;368:455–6.

3 Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, *et al.* COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46:1099–102.

4 Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics* 2013;33:1951–75.

5 Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, *et al.* Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest* 2011;139:893–900.

- 6 Cornejo R, Llanos O, Fernández C, *et al.* Organizing pneumonia in patients with severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. *BMJ Case Rep* 2010;2010:bcr0220102708–5.
- 7 Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, *et al.* Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol* 2005;18:1–10.
- 8 Kanne JP, Little BP, Chung JH, *et al.* Essentials for radiologists on COVID-19: an update—*Radiology* Scientific Expert Panel. *Radiology* 2020;296:E113–4.
- 9 Fu F, Lou J, Xi D, *et al.* Chest computed tomography findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Eur Radiol* 2020;91.
- 10 Hani C, Trieu NH, Saab I. *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.*
- 11 Cordier J-F. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:422–46.
- 12 Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care* 2020;24:1–5.
- 13 Kyle-Sidell C. COVID-19 lung injury and “typical” ARDS: the danger of presumed equivalency. *Ann Am Thorac Soc* 2020;0:2–5.
- 14 King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992;102:8S–13.
- 15 Torrealba JR, Fisher S, Kanne JP, *et al.* Pathology–radiology correlation of common and uncommon computed tomographic patterns of organizing pneumonia. *Hum Pathol* 2018;71:30–40.
- 16 NYC Department of Health. COVID-19: data. Available: <https://www1.nyc.gov/site/doh/COVID/COVID-19-data.page>
- 17 Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, *et al.* Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999;211:555–60.
- 18 Kim JY, Doo KW, Jang H-J. Acute fibrinous and organizing pneumonia: Imaging features, pathologic correlation, and brief literature review ☆. *Radiol Case Rep* 2018;13:867–70.
- 19 Feinstein MB, DeSouza SA, Moreira AL, *et al.* A comparison of the pathological, clinical and radiographical, features of cryptogenic organising pneumonia, acute fibrinous and organising pneumonia and granulomatous organising pneumonia. *J Clin Pathol* 2015;68:441–7.
- 20 Dai J-H, Li H, Shen W, *et al.* Clinical and radiological profile of acute fibrinous and organizing pneumonia: a retrospective study. *Chin Med J* 2015;128:2701–6.
- 21 Copin M-C, Parmentier E, Duburcq T, *et al.* Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 2020;46:1124–6.

22 Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020;220:1–13.

23 Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, *et al.* A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Modern Pathol* 2020;579.

24 Bradley BT, Maioli H, Johnston R, *et al.* Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections. *medRxiv* 2020. 25 Shi H, Han X, Jiang N, *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020.

26 Horby P, Lim WS, Emberson J, *et al.* Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *medRxiv* 2020.

27 Corral L, Bahamonde A, delas RFA, *et al.* GLUCOCOVID: a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020.

28 Fadel R, Morrison AR, Vahia A, *et al.* Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa601. [Epub ahead of print: 19 May 2020].

29 Salton F, Confalonieri P, Santus P, *et al.* Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020.

30 Basarakodu KR, Aronow WS, Nair CK, *et al.* Differences in treatment and in outcomes between idiopathic and secondary forms of organizing pneumonia. *Am J Ther* 2007;14:422–6.

31 Ding Q-L, Lv D, Wang B-J, *et al.* Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: a case report and literature review. *Exp Ther Med* 2015;9:829–34.

32 Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, *et al.* Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA* 2020;323:2493.

33 Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, *et al.* Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2019014. [Epub ahead of print: 23 Jul 2020].

Traducción: Dr. Daniel Samolski/Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)

