



Recomendaciones de diagnóstico y manejo farmacológico en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Sociedades Chilenas de Infectología, Rama de intensivos pediátricos SOCHIPE y Sociedad Neumología pediátrica.

Elaborado por:

- 1) Comité de Antimicrobianos Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF): Dra. Daniela Pavez, QF. Claudio González, QF. Fernando Bernal, Dra. Regina Pérez, Dra. Mirta Acuña, QF. Ruth Rosales, Dra. Luz María Fuenzalida, Dr. Jorge Pérez, Dr. José Miguel Arancibia, Dra. María Eugenia Pinto.
- 2) Presidente Rama de Cuidados intensivos pediátricos, SOCHIPE: Dr. Christian Scheu
- 3) Sociedad de Neumología Pediátrica: Dr. José Perillán.
- 4) Dra. Paulina Quijarro, Hematóloga Hospital San Juan de Dios.
- 5) Colaboradores: QF. Leslie Escobar, QF. Roxana Santana (QF. HEGC), QF. Milka Darlic, QF. Paula Impellizzeri.

Introducción (1–10):

En pediatría, los datos actuales de casos publicados de infección por COVID-19 provienen inicialmente del brote en China; en la medida en que se ha expandido la pandemia se ha agregado información de Europa y Estados Unidos (EE.UU.). El centro de control de enfermedades de China y en Italia se reporta que el 1% de los casos del brote correspondió a niños menores de 10 años. Según los datos aportados por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y por la Organización Mundial de Salud (OMS), de los casos confirmados por laboratorio en EE.UU. y China, un 1,7% y 2,4% ocurrieron en menores de 18 años, respectivamente. La edad de presentación promedio del inicio de la enfermedad en las distintas series publicadas fluctúa entre 3 a 7 años (rango 0,5 meses a 17 años), reportándose casos de infección neonatal (el más precoz a las 30 horas de vida), sin evidencia actual de transmisión vertical por leche materna y con reportes de casos aislados que sugieren transmisión intrauterina.

La gran mayoría de los casos en niños ocurren dentro del círculo familiar, muchos de ellos han sido diagnosticados como parte de estudio de contactos sin manifestaciones clínicas, no obstante, en países con implementación de cuarentenas tardías no se observa este patrón. En la enfermedad aguda manifiestan menos síntomas, más leves comparado con adultos y pueden permanecer asintomáticos o presentar fiebre (40-76% de los casos), tos seca (52- 62%), compromiso del estado general; pocos pacientes tienen síntomas respiratorios altos (congestión nasal, coriza), los neonatos y lactantes pueden presentar con mayor frecuencia náuseas, vómitos y diarrea. En casos severos los niños evolucionan con dificultad respiratoria (14,6%), cianosis y rechazo alimentario, sin embargo, muy pocos progresan con infección respiratoria baja. El pronóstico es muy bueno, con resolución dentro de 1 a 2 semanas desde el inicio de los síntomas. En comparación con los adultos, la gran parte de los pacientes no requieren hospitalización (20-30% vs 5,7-18%, respectivamente). Se han reportado muy pocos casos críticos con necesidad de ingreso a UCI (1,4-4,5% adultos vs 0,5-2,8% niños). Especialmente vulnerables son los lactantes (7% de ingreso a UCI), sobre todo recién nacidos y niños con enfermedades de base, principalmente inmunosuprimidos, enfermedades cardiológicas, respiratorias y obesidad (en promedio 18-57,1% de los niños diagnosticados con COVID tienen enfermedades de base, el 77% de los pacientes hospitalizados y entre 24-100% de aquellos ingresados a UCI). Se han informado pocos casos con desenlace fatal.

Sin embargo, desde abril se han descrito en población europea y estadounidense, la ocurrencia de manifestaciones inusuales de enfermedad inflamatoria multisistémica en niños, tipo shock tóxico y enfermedad de Kawasaki, denominado PIMS o MIS-C, según distintas nomenclaturas. Los reportes han ido en

aumento y contemplan un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que afectan a niños de edades mayores y con mayor compromiso cardiovascular, además de agregarse un componente clínico gastrointestinal, que en los casos más graves se asocia a linfopenia y trombocitopenia, todo lo anterior no se encuentra descrito clásicamente en la Enfermedad de Kawasaki. Destacan como elementos diferenciadores de esta última enfermedad la linfopenia, trombocitopenia y alta frecuencia de shock. Este PIMS sería una manifestación post-infecciosa, según las observaciones de las curvas epidemiológicas y la presencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en la mayoría de los pacientes. Se sugiere revisar documento “Recomendación para la sospecha diagnóstica y manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2(11)” emitido por la Sociedad Chilena de Infectología.

Las recomendaciones de terapia en pediatría provienen de estudios descriptivos con bajo número de casos, experiencias clínicas y extrapolación de datos en población adulta. Hasta que no se disponga de resultados de estudios clínicos, actualmente en curso, con mayor calidad metodológica, no existe evidencia definitiva para basar el tratamiento de niños infectados con COVID-19. Es por esto que estas recomendaciones pueden variar a la luz de nueva evidencia.

1.- Estratificación de riesgo pacientes pediátricos (12).

- Asintomático: paciente sin síntomas o signos clínicos y radiografía de tórax normal (si es que se le tomó), con reacción de polimerasa en cadena (RPC) SARS-CoV-2 positiva.
- Leve: síntomas respiratorios altos que pueden incluir fiebre, fatiga, mialgias, tos, odinofagia o coriza. Al examen físico tiene auscultación pulmonar normal. En ocasiones puede no haber fiebre o tener solo síntomas digestivos como diarrea, vómitos y dolor abdominal. Si se toma radiografía de tórax, ésta es normal.
- Moderado: con neumonía. Frecuentemente fiebre y tos. Sin dificultad respiratoria ni hipoxemia.
- Severo: Puede iniciar con fiebre y síntomas respiratorios como tos, además es posible que se acompañe de síntomas gastrointestinales como diarrea. La enfermedad progresa generalmente a la semana, apareciendo disnea, cianosis, hipoxia (saturación menor de 92%).
- Crítico: Falla respiratoria, síndrome de distress respiratorio agudo, shock, encefalopatía, injuria miocárdica, alteración de la coagulación e injuria renal aguda.

2.- Pacientes con factores de riesgo de Neumonía grave por COVID-19 (12).

Tabla N°1: Factores de riesgo de neumonía grave por COVID-19

Inmunosupresión severa	<p>Trasplante de precursores hematopoyéticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 100 días post trasplante alogénico o < 30 días post trasplante autólogo • RAL < 300/mm³ • Terapia anti linfocitaria reciente (ej. ATG <3 meses o Alemtuzumab < 6 meses) o TPH con depleción células T ex vivo < 6 meses • GVHD en terapia inmunosupresora sistémica
	<p>Trasplante órganos sólidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante reciente o alto nivel de inmunosupresión (riesgo asociado a tiempo post trasplante y grado de inmunosupresión variable según órgano) • Tratamiento con ATG < 3 meses o alemtuzumab < 6 meses • Tratamiento inmunosupresor reciente por rechazo órgano trasplantado (<3 meses)
	<p>Quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia linfoblástica en inducción o recibiendo terapia para recaída o enfermedad refractaria (especialmente si RAL <100/mm³) • Otro cáncer incluyendo: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda en remisión, linfomas B y T, tumores sólidos/SNC y recibiendo quimioterapia con RAL <100/mm³
	<p>Inmunodeficiencias primarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia combinada severa y otros desordenes congénitos asociados con disfunción T profunda o deficiencia, o historia de infecciones oportunistas previas.
	<p>VIH con CD4 < 15% o < 200/mm³</p> <p>Medicamentos inmunosupresores y otras condiciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab < 6 meses • ATG < 3 meses • Coestimulación con inhibidores para mantención de inmunosupresión (ej. belatacept, abatacept) • Corticoides altas dosis (Prednisona ≥2 mg/kg/día por >2 semanas o equivalente) • Disfunción linfocitos T profunda o RAL < 300/mm³
Enfermedad pulmonar severa	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente en lista para trasplante de pulmón • Oxigenoterapia mediante ventilación no invasiva, diurno o nocturno, para enfermedad pulmonar, cardíaca o hipertensión pulmonar • Enfermedad pulmonar crónica severa (fibrosis quística, displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar intersticial o difusa, bronquiectasias, escoliosis, hernia diafragmática congénita, hipoplasia pulmonar) con ≥ 3 hospitalizaciones en los últimos 12 meses • Enfermedad neuromuscular severa con alteración de clearance vía aérea/mecanismo de tos (atrofia espinal, Enfermedad de Duchenne y otras distrofias musculares) • Asma severo persistente
Enfermedad cardiovascular severa	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardiopatías • Insuficiencia cardíaca etapa II-IV (clasificación New York Heart Association) • Cardiopatía congénita cianótica no reparada • Fisiología ventrículo único

	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipertensión arterial
Otros	<ul style="list-style-type: none"> ● Aún no existe evidencia de que en niños la obesidad y la diabetes mellitus sean un factor de riesgo por sí mismo para desarrollar neumonía grave, excepto que se asocien a comorbilidad ● Otros autores consideran, además: Diálisis, drepanocitosis, malnutrición severa, intestino corto, epidermólisis bulosa y errores congénitos del metabolismo

ATG: Timoglobulina; GVHD: enfermedad injerto contra huésped; RAL: recuento absoluto linfocitos; SNC: sistema nervioso central; TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos

3.- Criterios de hospitalización pacientes pediátricos COVID-19 positivo:

Se debe considerar caso a caso, pero se recomienda en las siguientes situaciones:

- Paciente con neumonía y requerimientos de oxígeno.
- Pacientes menores de 1 año con neumonía.
- Pacientes con neumonía y factores de riesgo de tener neumonía grave (tabla N°1).
- Rechazo alimentario que impida hidratación.
- Neumonía complicada.
- Compromiso hemodinámico, miocárdico, coagulopatía.
- Sospecha de PIMS.
- Causa social.

4.- Estudio inicial de niños COVID-19 que se hospitalizan:

- Panel viral respiratorio completo idealmente (por inmunofluorescencia o RPC según disponibilidad) o acortado (Influenza A/B y VRS).
- Solicitar hemocultivos periféricos.
- Solicitar hemograma, Proteína C reactiva (PCR). Para evaluar estado de coagulación se sugiere tomar también Dímero D, protrombina y fibrinógeno.
- Radiografía de tórax AP/lateral.
- A aquellos que no evolucionan satisfactoriamente, muestran signos de progresión o tengan sospecha de enfermedad inflamatoria multisistémica, se sugiere agregar gases arteriales, electrolitos plasmáticos, procalcitonina, LDH, pruebas hepáticas, glicemia, creatinina, CK total, pruebas de coagulación. Idealmente tomar ferritina, fibrinógeno, troponina y péptido natriurético. En estos casos, solicitar además ECG, ecocardiograma y ecotomografía abdominal(13).
- TC de tórax: No se recomienda el uso rutinario de la tomografía de tórax. Considerar si el resultado determinará un cambio de conducta clínica, ante sospecha de complicación infecciosa o en búsqueda de otra causa de hipoxemia (ej. tromboembolismo pulmonar) teniendo en cuenta además los riesgos de la irradiación y el traslado de un paciente grave COVID-19.
- Ante cuadro clínico muy sugerente de COVID-19 con RPC inicial negativa, ésta debe repetirse a las 48-72 horas para aumentar sensibilidad, idealmente de tracto respiratorio inferior.
- Si se decide intubar, preferir esta muestra.

5.- Estudio específico:

Tabla N°2: Métodos diagnósticos SARS CoV2 (14–30).

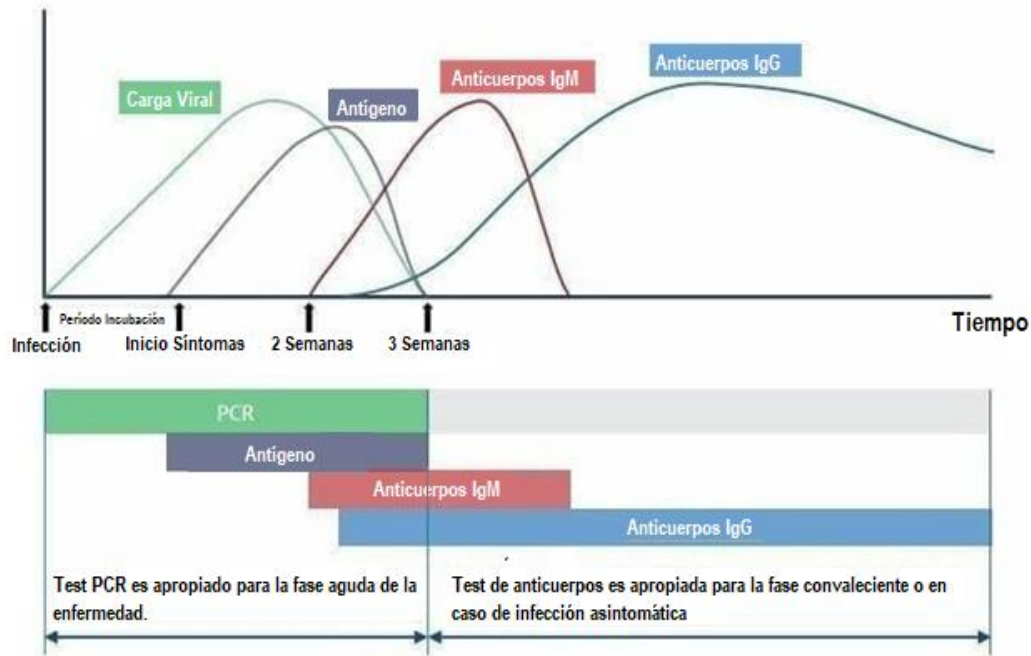
	AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS (TAAN)	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS
¿Qué detecta?	Presencia de material genético (ARN) del virus en la muestra.	Anticuerpos (Ac) principalmente contra proteína spike (S) y nucleocápside (N) de SARS-CoV-2 (IgA, IgM e IgG)
Tipo de muestra	<p><u>Tracto respiratorio superior:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo - Hisopado nasofaríngeo - Hisopado orofaríngeo - Hisopado nasal <p><u>Tracto respiratorio inferior:</u> (Ideal en IRA grave por mayor sensibilidad, pero presenta mayor riesgo de generar aerosoles)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espujo no inducido - Aspirado endotraqueal - Lavado broncoalveolar 	<ul style="list-style-type: none"> - Sangre total (venopunción) - Sangre capilar (punción digital) - Suero o plasma
Métodos disponibles	rRT-PCR, rRT-PCR POCT, RT-LAMP, CRISPR	ELISA, Quimioluminiscencia, Inmunocromatografía (ICG)
Positividad según días de evolución y severidad (valores muy variables según estudios disponibles)	<ul style="list-style-type: none"> - Peak de positividad: 5-6 días desde iniciado los síntomas - Se negativiza a partir del día 8 de iniciado los síntomas - Desde el día 8 al 22 sería positiva en muestras de espujo o heces (Figura N°1) 	<p>Mediana de seroconversión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgM: día 10-12 - IgG: día 12-14 <p>La detección de Ac después de la 1^{ra} semana es de sólo un 30%, 70% durante la 2^{da} y más de 90% en la 3^{ra} semana.</p>
Utilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Técnica de referencia y de elección para el diagnóstico de COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> - Como estudio complementario en pacientes sospechosos con PCR negativa, presentación tardía o complicación secundaria (Ej. PIMS) o pacientes sin PCR realizados. Ideal 2 a 3 semanas después del inicio de síntomas. - Estudios epidemiológicos de prevalencia poblacional o comunitarios. - Estudios de prevalencia puntual como personal de salud, adultos mayores o embarazadas. - Detección de pacientes expuestos al virus y posibles donantes de suero hiperinmune. - Evaluación de vacunas. <p>Limitaciones de la serología SARS-CoV-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pueden existir falsos positivos por reactividad cruzada con otros coronavirus. - Se desconoce si una serología positiva otorga inmunidad o protección contra una reinfección. - No está claro cuánto tiempo permanecen detectables los anticuerpos IgM e IgG en el tiempo. - Algunas personas no desarrollan anticuerpos detectables después de la infección por COVID-19. - La interpretación debe ser realizada en base a la clínica, epidemiología, prevalencia de la enfermedad, S, E y VPP.

S: Sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo.

CRISPR: clustered regularly interspaced short palindromic repeats; RT-LAMP: reverse transcription loop-mediated isothermal amplification; rRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real; rRT-PCR en sistema POCT (*point of care testing*); SIM: Síndrome Inflamatorio Multisistémico.

Figura N°1

Métodos diagnósticos SARS CoV2 (adaptada de "Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2"(31))



6.- Manejo inicial (32,33)

- Precauciones para el manejo de los pacientes: Precauciones estándar (higiene de manos) + precaución de contacto (delantal manga larga y guantes) + precaución de gotitas (mascarilla quirúrgica) y uso de antiparras o escudos faciales.
Frente a procedimientos productores de aerosoles: kinesioterapia, intubación, ventilación con bolsa y mascarilla autoinflable, reanimación cardiopulmonar, ventilación mecánica no invasiva, traqueostomía, broncoscopia, aspiración abierta de vía aérea: cambiar mascarilla quirúrgica por una N95 o equivalente.
Se debe ajustar a protocolo de IAAS de cada institución.
- Oxígeno según requerimientos.
- En caso de presentar neumonía:
 - Ante la sospecha de sobreinfección bacteriana, iniciar tratamiento antibiótico. Si esta se descarta, suspender tratamiento precozmente para evitar inducción de resistencia.
 - En neumonía grave: Iniciar Oseltamivir, en dosis estándar en la medida que en la vigilancia de virus respiratorio se observe aumento de circulación de Influenza. Suspender si test de Influenza es (-).
- No utilizar broncodilatadores nebulizados, preferir inhalador de dosis medida con aerocámara.
- No suspender terapia corticoidal ni inhaladores con corticoides en pacientes que tienen indicación por patología crónica.
- Analgésicos y/o antipiréticos: Preferir como primera opción paracetamol 10-15 mg/kg/dosis cada 6 horas. No hay evidencia que contraindique el uso de Ibuprofeno u otros AINES en COVID-19.
- Evitar sobrecarga de volumen.
- En caso de deterioro clínico se podría utilizar cánula nasal de alto flujo (CNAF), tomando todas las precauciones de protección al personal por mayor aerosolización, con uso de mascarilla N95 e

idealmente sala con presión negativa, si está disponible. Lo mismo con ventilación mecánica no invasiva, teniendo en consideración que estas medidas nunca deben retrasar el manejo en caso de mayor deterioro.

- No existen estudio de pronóstico en pacientes pediátricos.

RECOMENDACIONES TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PACIENTES COVID-19 (9,12,32,34–37) (Ver algoritmo de manejo)

Se presenta a continuación la evidencia de las diferentes terapias utilizadas como tratamiento específico de SARS-CoV-2. La gran mayoría de esta evidencia corresponde a estudios en adultos, existiendo mínima información en pacientes pediátricos.

- I. Asintomático: No requiere terapia, sólo observación y control ambulatorio si es necesario.
- II. Leve: Es decir, infección respiratoria aguda (IRA) alta: requiere tratamiento sintomático y manejo ambulatorio.
- III. Moderado: Paciente con neumonía, sin requerimientos de oxígeno ni dificultad respiratoria: requiere tratamiento sintomático y manejo ambulatorio.

En pacientes con neumonía menores de 1 año o que presenten factores de riesgo de realizar neumonía grave por COVID-19, se sugiere hospitalización para observación.

- IV. Severo y crítico: Dada la falta de eficacia y potenciales toxicidades de las terapias antivirales disponibles en nuestro país, las estrategias farmacológicas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 están basadas en soporte, anticoagulación y corticoides en casos seleccionados.

Tratamientos Coadyuvantes

1. Corticoides sistémicos

Hasta ahora no se había recomendado su uso de rutina en las diversas guías clínicas publicadas sobre COVID-19. Hay datos negativos respecto a su efecto en otras infecciones por coronavirus como el SARS y el MERS con empeoramiento clínico, clearance viral más lento y efectos adversos, por lo que se había restringido su uso para casos de COVID-19 asociados a síndrome de distrés respiratorio agudo o shock refractario. Sin embargo, esta situación se ha modificado luego de la liberación de los datos del estudio RECOVERY de la Universidad de Oxford (38). En este estudio se randomizaron pacientes adultos con COVID-19 para recibir dexametasona 6 mg al día por 10 días (o hasta el alta) versus tratamiento estándar, con 2104 pacientes en el grupo dexametasona y 4321 en grupo control. El estudio muestra una mortalidad de 22,9 % en el grupo dexametasona versus 25,7 % en el grupo control (RR: 0,83; IC 95%, 0,75 – 0,93, $p < 0.001$). El efecto más importante se observó en el grupo con ventilación mecánica invasiva (VMI), con una reducción de la mortalidad a los 28 días de un 12,3 % (NNT de 8) mientras que en el grupo con oxigenoterapia sin VMI la disminución fue de un 4,2 % (NNT de 25), ambas significativas. En el subgrupo de pacientes sin insuficiencia respiratoria no se encuentra diferencia significativa.

En base a estos datos la Sociedad Americana de Infectología ha recomendado su uso en pacientes adultos con insuficiencia respiratoria.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis que recopila datos de 7 estudios aleatorizados (39), demostrando que el uso de corticoides disminuye la mortalidad a 28 días con un OR 0.7 IC [0.48-1.1]. En el análisis por subgrupo o tipo de corticoides, se observa que, los datos son favorables tanto para Dexametasona como Hidrocortisona con un OR 0.64 y 0.69, respectivamente. Sin embargo, el uso de Metilprednisolona estuvo asociado a un menor efecto con un OR de 0.91. Los datos publicados no consideraron el estudio MetCovid (40), un estudio aleatorizado, doble ciego placebo-controlado, que incluyó 647 pacientes, utilizando 0.5 mg/kg de Metilprednisolona 2 veces al día por 5 días en pacientes hospitalizados con sospecha/confirmación de COVID-19, en donde no se observó una reducción en la mortalidad a 28 días. No obstante, en los datos suplementarios del metaanálisis, se realizó esta consideración, y se reajustó el OR a 0.8 IC 95% [0.-1.63] $p=0.5$, sin perjudicar los datos finales publicados, más solo reduciendo la inconsistencia.

No se cuenta con estudios en niños con COVID-19 pero extrapolando los resultados en adultos se podría considerar el uso de dexametasona en niños con COVID-19 e insuficiencia respiratoria (requerimientos de oxígeno) en dosis de 0,15 mg/kg/cada 24 horas por 10 días.

No existe evidencia aún para apoyar su uso en pacientes sin soporte ventilatorio.

En concordancia a nuestras recomendaciones, la OMS sugiere el uso de corticoides en pacientes con enfermedad severa, con un fuerte nivel de recomendación, pero no así en pacientes con enfermedad no severa, principalmente debido al bajo nivel de certeza de los estudios disponibles (41).

En caso de no disponer de Dexametasona, se recomienda utilizar Hidrocortisona o Metilprednisolona en dosis equivalente, por vía oral o intravenosa:

- Hidrocortisona 4 mg/Kg/día, administrado en 3 dosis diarias.
- Metilprednisolona: 1 mg/Kg/día

2. Terapia antitrombótica en pacientes pediátricos SARS-CoV-2 (+) o sospecha de COVID-19 (42–45)

En pacientes SARS-CoV-2 positivo o sospecha, se debe realizar desde el punto de vista hematológico: Dímero D (DD), Tiempo de Protrombina (TP), recuento de plaquetas y fibrinógeno. Si estos están normales, se sugiere en un paciente hospitalizado, no grave, se realice control de éstos cada 2 días para monitorización estrecha.

No se recomienda realizar estudio con imágenes basal en ausencia de clínica sugerente de tromboembolismo. En presencia de clínica sugerente se debe iniciar terapia anticoagulante y no retrasar en espera de estudio con imagen.

Se debe evaluar inicialmente y en forma seriada factores de riesgo de tromboembolismo (TE), como historia personal de TE o trombofilia, historia familiar de primer grado, presencia de catéter venoso central, adolescente post puberal, movilidad reducida, malignidad, infección sistémica no controlada, obesidad, deshidratación, cirugía, trauma o quemaduras.

En presencia o sospecha de COVID-19 los exámenes que orientan a compromiso de la hemostasia son: DD elevado, prolongación de TP (cerca al 50%) y trombocitopenia.

Se sugiere inicio de profilaxis de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM), en dosis de profilaxis en pacientes con DD > 1000 ng/dl y sobre todo en aumento. (Enoxaparina 1mg/kg/dosis una vez al día, Dalteparina 100 UI/kg/dosis una vez al día).

En sospecha de trombosis o embolia ya sea arterial o venosa se debe ajustar o iniciar terapia anticoagulante a igual dosis, pero aumentar frecuencia de la HBPM a dos veces al día.

Se debe hacer control de anti-factor Xa en lactantes, obesos y pacientes con alteración de la función renal (48 a 72 horas posterior a inicio de HBPM). En caso de tratamiento, alcanzar un nivel de Anti-Xa a las 4 horas post dosis entre 0.5 y 1 UI/mL. Si es posible realizar ECO doppler venoso de extremidades y/o angio TAC, según sospecha clínica.

Frente a compromiso pulmonar brusco o deterioro de éste, se debe sospechar tromboembolismo pulmonar (TEP) como complicación (independiente de estar con terapia profiláctica), éste se reflejará en un aumento de DD. En este caso, si no es posible realizar estudio de imágenes se debe iniciar terapia completa de anticoagulación.

En pacientes con recuento plaquetario bajo $25.000 \times 10^9/L$ no iniciar terapia antitrombótica por riesgo de sangrado.

En presencia de sangrado no utilizar profilaxis ni tratamiento antitrombótico.

3. Uso y soporte con hemoderivados

Se debe revisar y adecuar uso y umbral de transfusiones de acuerdo con posibilidades de suministro local, fuertemente afectado por medidas de control de pandemia.

En niños asintomáticos el umbral seguro de transfusión de glóbulos rojos es $Hb < 7 \text{ g/dL}$. El umbral de transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes sin factores de riesgo de hemorragia es $10 \times 10^9/L$, para procedimientos invasivos y punción lumbar diagnóstica es $50 \times 10^9/L$, $20 \times 10^9/L$ para punciones lumbares subsecuentes, instalación y/o retiro de catéter venoso central, biopsia de médula ósea y $10 \times 10^9/L$ para aspirado de médula ósea.

En relación con procedimientos quirúrgicos el requerimiento varía según la intervención y debe ser revisado con el equipo quirúrgico.

En trombocitopenia crónica, estable y sin sangrado (mielodisplasias, aplasias, fallas medulares congénitas) la indicación es transfundir de acuerdo con clínica, no en forma profiláctica.

En pacientes con COVID-19, puede observarse el TTPA prolongado en un porcentaje de casos. Puede deberse a presencia de un anticoagulante lúpico transitorio. Se sugiere como mínimo realizar una prueba de mezcla de TTPA 1:1 y 4:1 para orientar su sospecha antes de decidir transfundirlo de plasma. El compromiso de TTPA por déficit de factores indicara una coagulación intravascular diseminada CID como complicación tardía de la enfermedad con una clínica clásica en un paciente en estado grave. La presencia de un TTPA prolongado por anticoagulante lúpico presente no contraindica terapia antitrombótica profiláctica.

Medicamentos con acción antiviral

1. Remdesivir

Es un análogo de nucleótido en investigación con un espectro antiviral amplio. In vitro inhibe todos los coronavirus animales y humanos, incluyendo SARS-CoV-2, y en animales tiene actividad in vivo contra patógenos como MERS-CoV y SARS-CoV-1. Remdesivir recibió la autorización de uso de emergencia por la FDA en mayo 2020, basado en la información de dos ensayos clínicos aleatorizados que compararon el uso de Remdesivir por 10 días versus placebo (Wang y cols.(46) y ACTT-1(47)). El primer estudio, no demostró beneficio, reclutando solo a 237 pacientes de la población estimada en su diseño, siendo un estudio de poca

potencia(46). El segundo estudio (47) asignó al azar a 1063 pacientes y encontró que aquellos que recibieron 10 días de Remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación 4 días más corto, 11 días para Remdesivir v/s 15 días en comparación al placebo, sin demostrar beneficios en mortalidad a 14 días, datos que fueron presentados el 21 de mayo 2020, encontrándose hasta la fecha, los datos de mortalidad a 28 días aún sin publicar. Un tercer estudio aleatorizado (ECA), doble ciego, publicado recientemente por Spinner y cols.(48) reclutó a 584 pacientes que fueron aleatorizados 1:1:1 a Remdesivir por 10 días (n=193) ó 5 días (n=191) o un grupo control con atención estándar (n=200). El criterio de valoración primario original fue la proporción de pacientes dados de alta al día 14, pero el criterio de valoración se cambió al inicio del estudio a una escala ordinal de 7 puntos de estado clínico (rango: muerte = 1 a alta = 7) evaluados el día 11 del estudio. Los outcomes secundarios incluyeron el tiempo hasta la recuperación, el tiempo hasta la mejoría clínica, la duración de la estancia hospitalaria, los eventos adversos y la mortalidad. El estudio de Spinner y cols. informó beneficio con un tratamiento de 5 días, pero, al igual que el estudio de Wang y cols. no informó ningún beneficio con la rama de 10 días que había demostrado ser beneficioso en ACTT-1. Por lo tanto, existen 3 ECA en pacientes hospitalizados con diferentes resultados, lo que plantea un cuestionamiento respecto a si estas discrepancias son resultado del diseño de los estudios, incluidas las poblaciones de pacientes, o si en realidad, el fármaco es menos eficaz de lo esperado.

Es plausible que la terapia antiviral sea más eficaz si se inicia precozmente y, por lo tanto, su uso en pacientes con enfermedad moderada es un enfoque razonable. Sin embargo, la gravedad y la duración no son sinónimos: tanto en el estudio de Spinner como en el ACTT-1, los pacientes informaron una mediana de 9 días de síntomas antes del reclutamiento. El uso de un enfoque de escala ordinal está respaldado por la Organización Mundial de la Salud y es común en los ECA de COVID-19. Sin embargo, esta escala es un outcome recién creado y aún en validación. Por otra parte, aunque algunos pacientes en los diferentes estudios recibieron corticosteroides, no hubo una aleatorización cruzada formal. Spinner y cols. entregan información sobre la potencial eficacia de Remdesivir en pacientes con COVID-19 moderado y sugiere un beneficio clínico modesto con un tratamiento de 5 días en comparación con el cuidado estándar, aunque, la importancia clínica de este hallazgo es incierta. Es necesario considerar el perfil de efectos adversos en los ECA han llevado a un alto porcentaje de interrupciones de tratamiento (12%)(46), y eventos adversos serios grado 3 o 4 en un 21-28% en la rama de Remdesivir (46,47). Tanto la población objetivo, la duración óptima del tratamiento y el efecto sobre los resultados clínicos modestos aún no quedan claros. Por último, es importante disponer de nuevos ECA que valoren el efecto relativo del Remdesivir cuando se administra en presencia de dexametasona u otros corticosteroides.

Tabla N° 3: Estudios clínicos Remdesivir

Resumen evidencia in vitro o previa para el uso de Remdesivir			
Autor	País	Tipo	Comentarios
Wang(49)	China	Actividad in-vitro	Potente actividad contra SARS-CoV-2 con una EC50 a 48 h de 0.77 µM en células Vero E6
Sheahan(50)	USA	Modelos animales	Modelos animales infectados con MER-Cov. Títulos virales en pulmón y score de lesión pulmonar. Mejor resultado con inicio precoz
Midgley(51)	USA	Reportes de casos	3 pacientes de origen americano con COVID-19 lo recibieron por uso compasivo con evolución adecuada, aunque sin una relación clara con el medicamento
Humenuk(52)	Miami, USA	Voluntarios Sanos	Se lograron altas concentraciones intracelulares del trifosfato activo (aproximadamente 220 a 370 veces más altas que la CE50 in vitro contra el

									aislado clínico de SARS-CoV-2) después de la infusión de formulación liofilizada de 75 mg o 150 mg durante 30 minutos o 2 horas.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Estudio	País/Hospital	Diseño	# ptes	Intervencion	Control	Outcome	Resultado	Valor p o RR ó Dif porcentual
Goldman(53)	Multicentrico	ECA, abierto	397	Remdesivir 5 días (n=200)	Remdesivir 10 días (n=197)	Estado clínico día 14	Sin diferencia con curso de 5 o 10 días de remdesivir	P= 0.14
						Mejoría clínica (mediana en días)	5d: 10 v/s 10d: 11	Diferencia: 0.79 (IC95% 0.61-1.01)
Wang (46)	China	ECA, doble ciego	237	Remdesivir 200mg día 1, luego 100mg/día por 9 días (n=158)	Placebo (n=79)	Tiempo mejoría clínica (días)	21 (13-28) RDS v/s placebo 23(15-28)	HR 1.23 (IC95%: 0.87-1.75)
Beigel (47)	Multicéntrico	ECA, doble ciego	1062	Remdesivir 200mg día 1, luego 100mg/día por 9 días (n=541)	Placebo (n=521)	Tiempo de recuperación	11 días (IC 95% 9-12) RDS v/s 15 (IC 95% 13-19) Placebo	HR 1.32 (IC95%: 1.12-1.55), P<0.001
						Mortalidad 14 días	7,1% RDS v/s 11,9% Placebo	HR 0.7 (IC95%: 0.47-1.04)
						Eventos adversos	21.1% RDS v/s 27% Placebo	N/D
Grein (54)	Multicéntrico	Cohorte	53	Remdesivir 200mg día 1, luego 100mg/día por 9 días (n=53)	Sin grupo control	Mejoría clínica (nº ptes)	36/53 ptes (68%)	Sin cálculos estadísticos
						Mortalidad 14 días	VMI 18%, No-VMI 5%	
Spinner (48)	Multicéntrico	ECA, abierto	584	Remdesivir 200mg día 1, luego 100mg por 4 días (n=191)	Cuidado estándar (n=200)	Mejoría clínica al día 11	5-días v/s Cuidado estándar	OR 1.65 (1.09-2.48) P= 0.02
				Remdesivir 200mg día 1, luego 100mg por 9 días (n=193)			10-días v/s Cuidado estándar	P=.018
				Evento adverso		5-días 51% v/s 10-días 59% v/s 47% cuidado estándar	N/A	

ECA= Ensayo clínico aleatorizado; HR= Hazard ratio; IC95%=Intervalo de confianza del 95%; N/D= No determinado; OR= Odd ratio; RDS= Remdesivir; VMI= Ventilación mecánica

Dada la evidencia actual disponible, se recomienda evaluar individualmente el potencial beneficio del uso de Remdesivir -una vez se encuentre disponible- en pacientes con enfermedad severa o moderada, considerando, además, el eventual costo beneficio de dicha intervención.

2. Favipiravir

Es un fármaco antiviral de administración oral, inhibidor in vitro de la RNA polimerasa de algunos virus ARN (influenza, hantavirus, norovirus y coronavirus (55)), aprobado en Japón el año 2014 para uso en influenza resistente a otros antivirales y actualmente ha sido autorizado por Rusia y otros países en pacientes COVID-19, debido a información de su actividad in vitro e in vivo.

Dentro de la información científica disponible destaca: Un estudio aleatorizado efectuado en China en 29 pacientes COVID-19(56), no mostró beneficios en la reducción de la carga viral o en el tiempo desde la randomización a la mejoría clínica, comparado con Baloxavir y contra tratamiento usual. Otro estudio aleatorizado en pacientes con neumonía por COVID-19 (n=236) (57), logró mayor mejoría clínica a los 7 días que Umifenovir (Arbidol) y hubo menor tiempo en resolución de tos y fiebre, aunque sólo en el subgrupo de neumonía moderada. En este estudio destacó un perfil de seguridad con elevación de enzimas hepáticas, síntomas psiquiátricos y afectación gastrointestinal igual en ambos grupos, mientras que el grupo de Favipiravir hubo elevación de ácido úrico de forma más frecuente. Datos preliminares de un estudio aleatorio ruso que probó 2 esquemas de dosificación de Favipiravir contra tratamiento usual (58), mostró una mayor proporción de aclaramiento viral al 5º y 10º día en comparación al tratamiento usual (aunque sólo significativo para el 5º día), y una mediana de normalización de temperatura alta menor para el antiviral.

Existe discusión de si las dosis utilizadas en los estudios podrían ser insuficientes para lograr los objetivos farmacodinámicos en pacientes críticos (59), proponiendo esquemas con dosis más altas a partir de modelaciones farmacocinéticas, aun sin evaluación (60).

Además, por tratarse de un medicamento aún sometido a estudios clínicos en esta nueva indicación, recién se está conociendo su perfil de seguridad, y su capacidad de interactuar con otros medicamentos. También se ha observado elevación del ácido úrico y prolongación de QT (57,61) y ya han reportado 2 casos de síndrome neuroléptico maligno (62).

Por lo tanto, la evidencia actual, con pocos estudios publicados y bajo número de pacientes, no permite definir el valor de Favipiravir en el tratamiento de pacientes con COVID-19, y no se recomienda por ahora su uso de rutina. Buena parte de los estudios están en desarrollo, pre publicación o corresponden a informes preliminares.

Tabla N° 4: Estudios clínicos Favipiravir

Estudio (Link)	Lugar	Intervención	Control	Outcome	Resultado	valor p o RR
Lou	China Pacientes hospitalizados ECA Tratamiento usual: lopinavir/ritonavir ó darunavir/cobicistat, arbidol e interferón	1600 ó 2200 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 600 mg/dosis cada 8 horas hasta como máximo 14 d + tratamiento usual (n=9)	Baloxavir + tratamiento usual (n=10) vs tratamiento usual (n=9)	% con carga viral (-) día 14	FVP 70% v/s BAL 77% vs Control 100%	-
				Tiempo desde la randomización a la mejoría (días)	FVP 14 v/s BAL 14 vs Control 15	-
				Seguridad	↑ Trig; Hepatotoxicidad, rash, diarrea (igual en todos)	-
Chen	China, ECA	1600 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 600 mg/dosis cada 12	UMI + tratamiento usual (n=120)	Recuperación clínica al 7º día (todos los pacientes)	FVP 61.2% v/s UMI 51.6%	P= 0.1396

		horas día 7- 10 d + tratamiento usual (n=116)		Recuperación clínica al 7° día (no UCI- neumonía moderada)	FVP 71.4% v/s UMI 55.9%	P= 0.0199
Ivashchenko	Rusia, ECA (Preliminar)	1600 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 600 mg/dosis cada 12 horas día 2- 14 d (n=20) + 1800 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 800 mg/dosis cada 12 horas día 2- 14 d tratamiento usual (n=20) Total 40 pacientes	Tratamiento usual (n=20)	Aclaramiento viral al día 5	FVP 62.5% vs control 30%	P=0.018
				Aclaramiento viral al día 10 (outcome principal)	FVP 92.5% vs control 80%	P=0.155
				Mediana de normalización de temperatura (<37°C), días	FVP 2 días vs control 4 días	p=0.007
				Mejoría imágenes al día 15	FVP 90% vs control 80%	P=0.283

3. Hidroxicloroquina

Ha sido usada desde hace años como antimalárico y como antiinflamatorio en enfermedades autoinmunes, como lupus y artritis reumatoidea. También es conocida su acción antiviral bloqueando la entrada de muchos virus a la célula, elevando el pH del endosoma, previniendo la fusión y evitando la replicación viral (63,64).

Durante los primeros meses de la pandemia se evaluó el efecto de hidroxicloroquina mediante estudios observacionales y algunos ensayos clínicos aleatorizados de poco tamaño muestral (65–67). Los outcomes fueron diversos, incluyendo mortalidad, progresión a ventilación mecánica, cambios radiológicos, cura virológica, estadía hospitalaria, entre otros. Muchos de estos trabajos por todas las limitaciones metodológicas impuestas por sus diseños, no permitían establecer beneficio ni riesgo de esta intervención terapéutica, tanto en pacientes hospitalizados como en ambulatorios. Durante julio 2020 han aparecido los resultados de nuevos ensayos clínicos aleatorizados, todos con un tamaño muestral alto. Uno de ellos muestra que hidroxicloroquina como profilaxis post-exposición es igual a placebo en prevención de la enfermedad (68). Otro muestra que en pacientes ambulatorios con síntomas leves, y duración de síntomas menor a 5 días, no es distinto al placebo en efecto sobre la carga viral, hospitalización o duración de los síntomas (69). En contexto de pacientes hospitalizados y terapias contra SARS-CoV-2 uno de los estudios más importantes ha sido RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 theERapY) que, entre varios medicamentos, evaluó hidroxicloroquina contra los cuidados estándar en mortalidad y tiempo de estadía hospitalaria, no encontrando diferencias para estos importantes outcomes (70)

A continuación, se muestran los principales estudios existentes a la fecha:

Tabla N° 5: Estudios clínicos aleatorizados (ECA) Hidroxicloroquina

Estudio (Link)	Lugar	Intervención	Control	Outcome	Resultado	valor p o RR
Chen (71)	China Hospital of Wuhan University Pacientes hospitalizados	HCQ 400mg/día x 5 días + Cuidado estándar (n=31)	Cuidado estándar (n=31)	Días de fiebre	HCQ 2.2 vs 3.2 Control	0.0008
				Días de tos	HCQ 2.0 vs 3.1 Control	0.0016
				Cambios radiológicos día 0-6 (Absorción neumonía)	HCQ 80.6% vs 54.8% Control	N/D
				Progresión de la enfermedad	HCQ 0% vs 12.9 Control	N/D

Chen (72)	China Shanghai Public Health Clinical Center Pacientes hospitalizados	HCQ 400 mg/día x 5 días + Cuidado estándar (n=15)	Cuidado estándar (n=15)	Cura virológica día 7	HCQ 86.7% vs 93.3 Control	P>0.05
				Eventos adversos (diarrea)	HCQ 26.7% vs 20% Control	P>0.05
				progresión radiológica	HCQ 33.3% vs 46.7% Control	N/D
Tang(73)	China Multicéntrico Pacientes hospitalizados	HCQ 1200 mg/día por 3 días, luego 800 mg/día (duración total 2 o 3 semanas según severidad) + Cuidado estándar (n=75)	Cuidado estándar (n=75)	Cura virológica día 28	HCQ 85.4 % vs 81.3%	NS
				Mejoría de síntomas día 28	HCQ 59.9% vs 66.6% control	NS
				Eventos adversos	HCQ 30% vs 8.8% Control	0.001
Skipper (74)	USA/Canadá Multicéntrico Pacientes sintomáticos confirmados adultos ambulatorios	HCQ 800 mg/día x 1 vez, luego 600 mg a las 6-8 h y luego 600 mg/día x 4 d más (n= 212)	Placebo (n= 211)	Cambios en una escala visual de síntomas (1-10) 14 días	Diferencia -0.27 puntos (IC 95%, -0.61 a 0.07 puntos)	P = 0.117
				Síntomas al día 14	HCQ 24% (49/201) vs 30% (59/194) placebo	P=0.21
				Eventos adversos	HCQ 43% vs 22% placebo	P<0.001
Mitjà(69)	España Multicéntrico Pacientes ambulatorios confirmados recientemente (<5 días síntomas)	HCQ 800 mg/día x 1 vez, luego 400 mg/día x 6 d + cuidado estándar (n= 136)	Cuidado estándar (n=157)	Reducción carga viral a 7 días (Log10 copies/mL)	HCQ -3.44 vs Control -3.37	Diferencia: -0.07 [IC95%: - 0.44;0.29]
				Riesgo hospitalización	HCQ 5.9% vs 7.1% control	RR 0.75 [IC 95% 0.32; 1.77]
Boulware (68)	USA/Canadá Multicéntrico Prevención Adultos con exposición ocupacional o domiciliaria a caso	Dentro de 4 días postexposición: 800 mg/dosis, luego 600 en 6 a 8 h y luego 600 mg/día x 4d (n=414)	Dentro de 4 días postexposición Placebo (n=407)	Nueva enfermedad	HCQ 11.8% vs 14.3% placebo	Diferencia: -2.4 (IC 95% -7-2.2)
Abd- Elsalam (75)	3 Centros Egipto	HCQ 400 mg q 12 h día 1, luego 200 mg cada 12 x15d + cuidado estándar (n= 97)	Cuidado estándar (n=197)	Mortalidad	HCQ 6/97 versus 5/97 control I	p= 0.77
				Progresión a ventilación mecánica	HCQ 4/97 versus 5/97 control	p= 0.75
Kamran (76)	Un solo centro Pakistan	HCQ 400 mg q 12 h día 1, luego 200 mg cada 12 x4d + cuidado estándar (n= 349)	Cuidado estándar (n=151)	Progresión enfermedad	HCQ 3.2% versus 3.4% control	p=0.865
				Negatividad PCR día 14	HCQ 69.9% versus 72.8% control	p= 0.508
RECOVERY (70)	UK	HCQ 800 mg/dosis a hora 0 y 6, 12 h después 400 mg cada 12 h por 9 días más o hasta el alta + Cuidado estándar (n=1542)	Cuidados estándar (n=3132)	Mortalidad a 28 días	HCQ 26.8% vs 25% Control	RR 1.09 (IC 95% 0.96-1.23)
				Alta hospitalaria a los 28 días	HCQ 60.3% vs 62.8% Control	RR 0.92 (IC 95% 0.85-0.99)

HCQ= Hidroxicloroquina; N/D= No determinado; NS= No significativo; RR= Riesgo relativo; IC 95%= Intervalo de confianza del 95%

Dada la evidencia actual hidroxicloroquina NO debe ser usada como tratamiento ni prevención de la enfermedad producida por coronavirus SARS-CoV-2.

4. Combinación Hidroxicloroquina y Azitromicina

Con respecto al uso combinado de estos dos fármacos, estudios iniciales mostraban nulo efecto de esta asociación (66,77–80) y en julio 2020 se publicó en la revista New England Journal of Medicine un ensayo clínico aleatorizado que ratificó este hallazgo(81).

Tabla N° 6: Estudios clínicos Hidroxicloroquina y Azitromicina

Estudio (Link)	País/Hospital	intervención	Control	Outcome	Resultado
Cavalcanti (81)	Brasil Adultos hospitalizado s leve- moderado	1. CE + HCQ 400 mg q 12 h vo x 7d (n=221) 2.CE + HCQ 400 mg q 12 h + AZT 500 mg/día vo x 7d (n=217)	Cuidados estándar (n=227)	Empeoramiento en una escala visual de síntomas (1-7) a 15 días	HCQ vs CE: OR 1.21 (IC95% 0.69-2.11) HCQ+ AZT vs CE: OR 0.99 (IC95% 0.57-1.73) HCQ+ AZT vs AZT: OR 0.82 (IC95% 0.47-1.43)
				Duración hospitalización (días)	HCQ+ AZT 10.3 vs HCQ 9.6 vs CE 9.5†
				Uso de ventilación mecánica (%)	HCQ +AZT 11% vs HCQ 7.5% vs CE 6.9†
				Muerte intrahospitalaria	HCQ +AZT 2.9% vs HCQ 4.4% vs CE 3.5%†

AZT= Azitromicina; CE= Cuidados estándar; HCQ= Hidroxicloroquina; OR= Odds ratio; †= La comparación de cada rama entre sí muestra que no hubo diferencias significativas; vo= vía oral

Adicionalmente, existen potenciales riesgos electrocardiográficos de la asociación, que han sido revisado por distintos grupos y que demuestran más riesgos que beneficios con esta asociación(67).

Dada la evidencia actual la combinación de hidroxicloroquina más azitromicina NO debe ser usada como tratamiento ni prevención de la enfermedad producida por coronavirus SARS-CoV-2.

5. Lopinavir/ritonavir:

Los inhibidores de proteasa inhiben la replicación viral al actuar a nivel de la proteinasa mayor del Coronavirus. Ensayos en animales y humanos han demostrado su efectividad en SARS-CoV-1 y MERS-CoV (82,83).

En un estudio randomizado en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2 publicado en el NEJM, el uso de Lopinavir/Ritonavir asociado a tratamiento de soporte, no se asoció a mejoría clínica o a disminución de mortalidad en pacientes severamente enfermos (84). Posteriormente, el estudio RECOVERY replicó estos hallazgos (85).

Dada la evidencia actual, Lopinavir/Ritonavir NO debe ser usada como tratamiento ni prevención de la enfermedad producida por coronavirus SARS-CoV-2.

Tabla N° 7: Estudios clínicos aleatorizados Lopinavir/ritonavir

Estudio (Link)	País/Hospital	# pctes	Intervención	Control	Outcome	Resultado	Valor p o RR ó Dif porcentual
Cao (84)	Jin Yin-Tan Hospital, Wuhan, Hubei Province, China	n=199	Lopinavir-ritonavir (LPV/r)(400/100 mg) cada 12 h por 14 días (n=99)	Cuidado estándar (n=100)	Tiempo para la recuperación clínica	Mediana LPV/r 16 d (13 a 17) vs control 16 d (15 a 18)	Hazard ratio: 1.24 (IC95% :0.90 a 1.72)
					Mortalidad	LPV/r 19.2% vs. Cuidado estándar 25.0%	Diferencia %: -5.8 %; (IC95%: -17.3 a 5.7)
					Seguridad	Gastrointestinales más frecuentes en LPV/r	N/D
RECOVERY trial(85)	USA, Multicéntrico	(n=11800)	Lopinavir-ritonavir (LPV/r)(400/100 mg) cada 12 h por 14 días (n=1596)	Cuidado estándar (n=3376)	Mortalidad 28 días	22,1% LPV/r vs Cuidado estándar 21,3%	RR 1.04 (IC95% 0.91-1.18) p =0.58

6. Ivermectina

Antiparasitario con actividad in vitro potente contra SARS-CoV-2 (86), aunque se ha estimado farmacocinéticamente que las concentraciones necesarias para esta actividad implican dosis excesivamente altas en humanos (87). Un estudio no aleatorizado(88) comparó la adición de Ivermectina a Hidroxicloroquina y Azitromicina versus HCQ/AZT, mostró una menor longitud de hospitalización en el grupo con Ivermectina (7.62 versus 13.22 días; $p < 0.001$). En otro estudio observacional de 173 pacientes hospitalizados con Ivermectina y 107 controles (Estudio ICON: Ivermectin in COvid Nineteen) (89) se observó una mortalidad significativamente más baja en el grupo con el antiparasitario (25.2% versus 15.0%, respectivamente OR 0.52, 95% CI 0.29-0.96), asociación que se mantuvo ajustando por algunas covariables, siendo más alto su efecto en pacientes ventilados o con mayor necesidad de oxígeno. A pesar de esta evidencia prometedora, los resultados no han sido sometidos a revisión de pares y es necesario contar con más estudios de efectividad y seguridad, sobre todo clínicos aleatorizados, para recomendarla como una alternativa válida contra COVID-19. Por lo tanto, **no existe aún evidencia para recomendar su uso.**

7. Interferón alfa

No existe evidencia suficiente para recomendar el uso habitual de este medicamento como terapia para el COVID-19 (90–92). Podría disminuir la carga viral en etapa precoz, aliviar síntomas y acortar la enfermedad, de acuerdo a extrapolaciones de otras infecciones virales.

Se deben tener en cuenta las posibles reacciones adversas que este fármaco puede provocar, dentro de las que destacan alteraciones hematológicas, hepáticas, neuropsiquiátricas y alteraciones del crecimiento en niños y adolescentes.

Inmunoterapia

1. Tocilizumab

Debido al conocimiento actual de los mecanismos involucrados en la cascada inflamatoria producida por el virus y donde la interleucina-6 (IL-6) circulante podría tener un importante rol (93,94), se ha propuesto Tocilizumab (un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de IL-6) como alternativa terapéutica.

Se han publicado varios estudios observacionales que no permiten establecer la eficacia y seguridad de Tocilizumab en COVID-19 (95–97). A la fecha de la construcción de este protocolo, se publicaron resultados preliminares del ensayo clínico aleatorizado COVACTA (98) que comparaba Tocilizumab a placebo. Tocilizumab no logró demostrar diferencias en la mejoría clínica en pacientes adultos hospitalizados con neumonía grave ($p=0,36$; $OR=1,19$ IC95% [0,81; 1,76]. Adicionalmente, no hubo diferencias significativas en el número de días sin ventilador (mediana de 22 días v/s 16.5 con placebo, $p=0,3202$), aunque si en la duración de la hospitalización y la estadía en UCI, con una reducción de 8 días y 5.7 días, respectivamente. Respecto a seguridad, a 28 días las tasas de infecciones fueron 38.3% para Tocilizumab y 40.6% placebo, y las tasas de infecciones graves fueron 21.0% y 25.9%, respectivamente. Actualmente, están en marcha varios ensayos clínicos aleatorizados como REMDACTA que compara Tocilizumab + Remdesivir versus Remdesivir (99) o MARIPOSA (100), que estudia 2 esquemas de dosificación de Tocilizumab, entre otros.

Debido a que COVACTA evaluó los resultados de los pacientes en un día específico y los criterios de inclusión fueron amplios y parecen no estratificar según signos clínicos de hiperinflamación, el estudio podría haber pasado por alto diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de pacientes. En el contexto de una tormenta de citoquinas inducida por COVID-19, el tratamiento anti-IL-6 podría ser más útil en una etapa temprana de la enfermedad: después del inicio de la enfermedad grave pero antes de la insuficiencia respiratoria florida. Tocilizumab continúa en evaluación bajo el estudio RECOVERY con más de 850 pacientes enrolados hasta la fecha, esto representa casi el doble de la población reclutada en COVACTA y proporcionará datos críticos para confirmar o refutar los resultados de COVACTA.

Hasta no tener más información, la evidencia no es suficiente para establecer una recomendación a favor o en contra de Tocilizumab.

Su uso en pacientes graves con neumonía por SARS-CoV-2 grave debe evaluarse caso a caso. Adicionalmente, debe recordarse que su uso está contraindicado en pacientes con: sobreinfección bacteriana, valores de AST/ALT mayores a 10 veces el límite superior de normalidad, neutrófilos menores a 500 cel/mm^3 , plaquetas menores a 50.000 cel/mm^3 .

Dosis recomendada:

<30 kg: 12 mg/kg/ dosis por una vez EV

≥30 kg: 8 mg/kg/dosis por una vez EV

Dosis tope de 800 mg/dosis.

Diluir en suero fisiológico y administrar en 1 hora

Tabla N° 8: Estudios clínicos Tocilizumab

Resumen evidencia in vitro tocilizumab			
Zhang et al. (93)	China	Revisión	Las características clínicas analizadas en estudios publicados muestran que en los pacientes con COVID-19 el recuento de linfocitos se redujo significativamente en pacientes con neumonía, especialmente aquellos con neumonía severa, mientras numerosas citocinas (como IL-6, IL-10, IL-2 y TNF y IFN- γ) se incrementaron significativamente, siendo los niveles de IL-6 y otras citocinas in vivo las principales causas de la tormenta de citoquinas.

Resumen estudios clínicos aleatorizados Tocilizumab								
Estudio (Link)	País/Hospital	Diseño	# ptes	Intervención	Control	Outcome	Resultado	valor p o RR
COVACTA Trial (98)	Multicéntrico	RTC, fase III	n=450	TCZ 8 mg/kg, hasta un máximo de 800 mg dosis	Placebo	Mejoría status clínico a 28 días, por una escala de 1 a 7	OR 1.19 (IC95% 0.81-1.7)	p = 0.36
						Mortalidad a la a 28 días	19,7% TCZ v/s placebo 19,4%	p = 0.941
						Tiempo hasta el alta hospitalaria	20 días TCZ v/s 28 días placebo	p = 0.0370
						Duración UCI	9.8 días TCZ v/s 15.5 días placebo	p = 0.045
						Días sin ventilador	22 días TCZ v/s 16.5 días placebo	p = 0.3202
						Tasas de infecciones a 28 días	38.3% TCZ vs 40.6% placebo	N/D
						Tasa infecciones graves	21.0% TCZ vs 25.9% placebo	N/D

IC95%= Intervalo de confianza del 95%; N/D= No determinado; OR= Odd ratio; TCZ= Tocilizumab

2. Inmunoglobulina endovenosa (IGIV)

No hay evidencia clínica para su uso ni fundamento teórico que lo avale. Se ha empleado en casos graves, pero sin evidencia de utilidad en este momento. **Indicado solo en caso de hipogammaglobulinemia o sospecha de Síndrome inflamatorio multisistémico (PIMS).**

3. Plasma de convalecientes COVID-19 (PC)

Su mecanismo de acción sería la transferencia de inmunidad pasiva (anticuerpos), en un esfuerzo por restaurar el sistema inmune durante la enfermedad crítica y la neutralización viral por supresión de la viremia.

Actualmente, la evidencia publicada sobre el uso de Plasma Convaleciente (PC) en pacientes con infección por SARS-CoV-2 es limitada y con un bajo nivel de evidencia(101,102). Si bien, su uso en otras enfermedades infecciosas (influenza y ébola) ha tenido resultados mixtos, tres estudios randomizados en influenza grave no demostraron beneficios significativos(103–105).

La FDA tiene regulado el PC como un producto para investigación, sugiriendo como criterios de elegibilidad para estudios clínicos, la enfermedad severa o que ponga en riesgo la vida en forma inmediata. Sin embargo,

existe controversia, ya que se ha planteado que su mayor utilidad sería en fases más precoces. Esto sería debido a que el mecanismo de acción más aceptado es la reducción de la viremia. Esto ocurre generalmente en forma natural entre los 10 a 14 días de infección, por lo que, en teoría, administrarlo en etapas precoces, cuando aún hay viremia, maximizaría en teoría su eficacia.

Existe un estudio multicéntrico randomizado(106), que incluyó 103 pacientes con COVID-19 confirmados, con enfermedad severa o con riesgo vital; 52 pacientes recibieron PC más tratamiento estándar y 51 pacientes sólo tratamiento estándar. Este estudio no mostró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de mejoría a los 28 días ni en mortalidad. Cabe destacar que este estudio fue terminado tempranamente, debido a la imposibilidad de reclutar más pacientes como consecuencia de la disminución de casos en la zona, y que la mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la administración de plasma fue 30 días, siendo la administración en el 93% de los casos posterior al día 14 de síntomas.

Recientemente se publicó en Cochrane una revisión sistemática de PC (107), el cual concluye resultados inciertos con respecto a efectividad en mortalidad o mejoría clínica.

Por lo tanto, la evidencia actual es aún de baja calidad y queda pendiente determinar la utilidad del plasma administrado en fases más tempranas.

Con respecto a la seguridad, Joyner y cols.(108) reportaron 5000 pacientes con enfermedad severa o con riesgo vital por COVID-19, enrolados en el U.S. FDA Expanded Access Program for COVID-19 CP study, encontrando menos de un 1 % de eventos adversos severos durante las primeras 4 horas de administración de plasma de convalecientes. Se informaron 15 muertes (0.3% de todas las transfusiones) y sólo cuatro de ellas, se consideraron relacionadas. Esto podría indicar que el PC es seguro en el tratamiento de pacientes severamente enfermos por COVID-19.

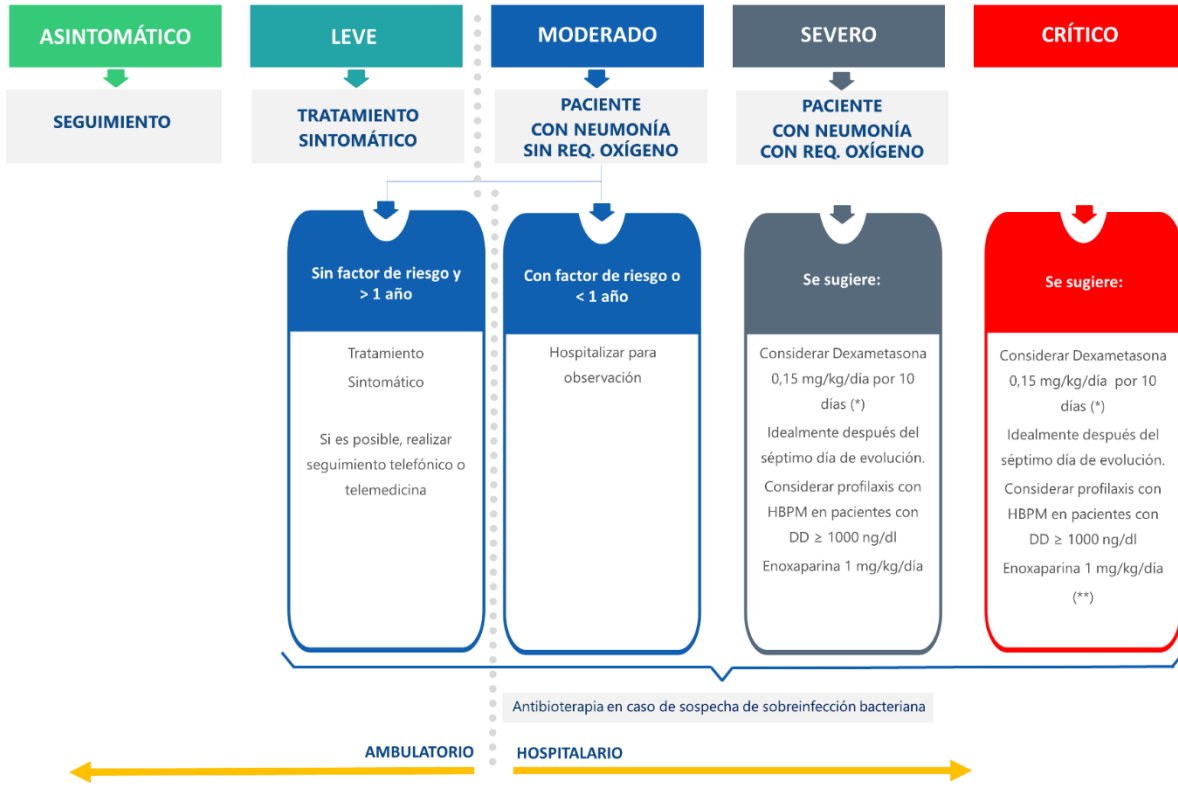
Existe una actualización de este estudio, en que se reportan datos de seguridad de 20.000 pacientes sometidos a transfusión de PC (incluidos los 5.000 previos). En este estudio el reporte de eventos adversos serios relacionados a la transfusión de PC continúa siendo menor al 1%.

Por lo tanto, con la evidencia actual no es posible establecer una recomendación a favor o en contra del uso de plasma de convalecientes, por falta de estudios que demuestren eficacia. Sin embargo, pareciera ser seguro. Si es usado, idealmente debiera hacerse dentro de un estudio clínico y, eventualmente, dentro de los primeros 7 a 10 días desde el inicio de los síntomas de la enfermedad.

Consideraciones en el escenario de uso de terapias específicas

Frente al caso de elegir el uso de alguna terapia específica de las mencionadas en el documento, se recomienda fuertemente informar a la familia los riesgos y beneficios para obtener consentimiento para su uso.

Algoritmo manejo de paciente pediátrico con infección por COVID-19



(*) Equivalencia en corticoides:
 - Hidrocortisona 4 mg/kg/día en 2 a 3 dosis
 - Metilprednisolona 1 mg/kg/día
 (**) Considerar gammaglobulina endovenosa solo en sospecha de PIMS

Tabla N° 11: Recomendaciones Locales e Internacionales

	HCQ +/- Azitromicina	LPV/r	Plasma	Tocilizumab	Remdesivir	Terapia antitrombótica	Corticoides
IDSA	No recomendado	Sí, solo en el contexto de un estudio clínico			Sí, solo enfermedad severa *	Sin recomendación	Sí, solo en enfermedad severa*
NIH	No recomendado en hospitalizados (AI) Ambulatorio solo en contexto de estudio clínico (AI)	No recomendado en hospitalizados (AI)	Sin info para recomendar a favor o en contra	No recomendado, excepto en contexto clínico (BI).	Sí, solo en pcte que requieren O2, pero no VM, alto flujo o ECMO (BI) Enf. Leve o moderada: Sin info para recomendar a favor o en contra	SI	Sí, solo en enfermedad severa*
SOCHINF/SOCHIMI/SER/ SOCHINEP/ Rama Intensivo SOCHIPE	No recomendado	No recomendado	Sin info para recomendar a favor o en contra, excepto en el contexto de un estudio clínico	Sin info para recomendar a favor o en contra	Sí, bajo evaluación individual del potencial costo/beneficio	SI	Sí, en enfermedad severa*

Bibliografía

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020 Mar 16;58(4):712–713.
2. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1663–5.
3. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 25;20(6):689–696.
4. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center’s observational study. *World J Pediatr*. 2020 Mar 19;1–9.
5. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809–15.
6. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr*. 2020 Mar 16;8:104.
7. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants under 1 Year of Age in China. *J Am Med Assoc*. 2020 Feb 14;323(13):1313–4.
8. Zheng F, Liao C, Fan Q hong, Chen H bo, Zhao X gong, Xie Z guo, et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. 2020 Apr 1;40(2):275–80.
9. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 May;39(5):355–68.
10. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):187–90.
11. Cofré F, Izquierdo G, Tapia L, Poli C, Delpiano L, Conca N. Sociedad Chilena de Infectología “Recomendación para la sospecha diagnóstica y manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2” [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Sep 23]. Available from: http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2020/Recomendaciones_Sindrome_Inflamatorio_Multisistemico_SARS-CoV-2.pdf
12. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Apr 22;pii:aa045.
13. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug 28;100:75–81.
14. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329?locale-attribute=es&>
15. World Health Organization. Laboratory Guidelines for the Detection and Diagnosis of COVID-19 Virus Infection [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329?locale-attribute=es&>
16. Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein (preprint). *medRxiv*. 2020 Mar 13;2020.03.07.20032524.
17. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020 Apr 13;
18. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-

- 19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 6]. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas_diagnosticas_de_laboratorio_de_covid_vfinal.pdf
19. Sociedad Española de Inmunología. Utilidad de la Determinación De Anticuerpos anti SARS-CoV-2 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/5/2/1520.pdf>
20. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus-2. *Ann Intern Med.* 2020 Apr 13;
21. Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología. Respuesta inmune contra SARS-CoV-2 (COVID-19) y utilidad de las pruebas serológicas [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 May 6]. Available from: <http://www.colegiomedico.cl/wp-content/uploads/2020/04/Comunicado-SCAI-COVID-19.-18-abril-2020.pdf>
22. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28;ciaa344.
23. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *J Am Med Assoc.* 2020 Mar 11;323(18):1843–1844.
24. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1177–9.
25. SEIMC. Recomendaciones institucionales documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19. [Internet]. [cited 2020 Sep 5]. Available from: https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf
26. SEIMC. Reflexiones de SEIMC sobre el uso de la detección de antígenos y anticuerpos para diagnóstico de COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Sep 5]. Available from: https://seimc.org/contenidos/noticias/2020/seimc-nt-2020-Reflexiones_deteccion_Ag_y_AC_COVID-19.pdf
27. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, George KS, et al. Report from the American Society for Microbiology Covid-19 International summit, 23 march 2020: Value of diagnostic testing for sars-cov-2/covid-19 (preprint). *MBio.* 2020 Mar 1;
28. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr 1;20(4):411–2.
29. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan 1;9(1):747–56.
30. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of Novel Antigen-Based Rapid Detection Test for the Diagnosis of SARS-CoV-2 in Respiratory Samples. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr 15;99:328–333.
31. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 May 6;323(22):2249–51.
32. Calvo C, López-Hortelano MG, Vicente JC de C, Martínez JLV. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. *An Pediatría.* 2020 Apr 25;92(4):241.e1-241.e11.
33. HEGC. Protocolo terapéutico manejo hospitalario infecciones por COVID-19.
34. Shen K-L, Yang Y-H, Jiang R-M, Wang T-Y, Zhao D-C, Jiang Y, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts’ consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr.* 2020 Apr 24;
35. MINSAL. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia CORONAVIRUS/COVID-19. [Internet]. 2020. [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>
36. Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. *Indian J Pediatr.* 2020 Jun 1;87(6):433–42.
37. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 6]. Available from:

- <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
38. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Dexamethasone for COVID-19- Preliminary Report Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19-Preliminary Report (preprint). *N Engl J Med*. 2020 Jun 17;
 39. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Sep 2;
 40. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 12;
 41. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
 42. Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Sep 18;e28485.
 43. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul 1;50(1):72–81.
 44. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow’s triad. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep 1;39(9):2529–43.
 45. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020 Jun 18;24(1):360.
 46. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 Apr 29;395(10236):1569–78.
 47. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 May 22;
 48. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 21;324(11):1048–57.
 49. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar 1;30(3):269–71.
 50. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1).
 51. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley CM, et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med*. 2020 Jun 1;26(6):861–8.
 52. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, Osinusi A, Shen G, Chng E, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clin Transl Sci*. 2020 Jun 26;13(5):896–906.
 53. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 27;
 54. 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 Apr 10;382(24):2327–36.
 55. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smeed DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res*. 2013 Nov;100(2):446–54.
 56. Lou Y, Liu L, Qiu Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial (preprint). medRxiv. 2020 May 5;2020.04.29.20085761.
 57. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial (preprint). medRxiv. 2020 Apr 15;
 58. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova N V, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for

- Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 9;
59. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, Ikesue H, et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020 Jun 29;13(5):880–5.
 60. Eloy P, Solas C, Touret F, Mentré F, Malvy D, Lamballerie X, et al. Dose Rationale for Favipiravir Use in Patients Infected With SARS-CoV-2. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Apr 29;108(2):188.
 61. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2020 May 6;9(3):215–21.
 62. Soh M, Hifumi T, Isokawa S, Shimizu M, Otani N, Ishimatsu S. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 May 22;
 63. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Apr;42(2):145–53.
 64. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9;71(15):732–9.
 65. Shamshirian A, Hessami A, Hadara K, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, YIP GW, et al. The Role of Hydroxychloroquine in the Age of COVID-19: A Periodic Systematic Review and Meta-Analysis (preprint). *medrxiv* [Internet]. 2020 Jul 24 [cited 2020 Aug 5]; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20065276v5>
 66. Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, Kamal A, Beshir H, Moursi A, et al. Effectiveness and Safety of Chloroquine or Hydroxychloroquine as a mono-therapy or in combination with Azithromycin in the treatment of COVID-19 patients: Systematic Review and Meta-Analysis (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2020 Aug 5]; Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/07/28/2020.07.25.20162073.abstract>
 67. Patel TK, Barvaliya M, Kevadiya BD, Patel PB, Bhalla HL. Does Adding of Hydroxychloroquine to the Standard Care Provide any Benefit in Reducing the Mortality among COVID-19 Patients?: a Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020 Jun 9;15(3):350–8.
 68. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;383:517–25.
 69. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;
 70. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2020 Aug 5]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>
 71. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2020 May 6];7:2020.03.22.20040758. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
 72. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* [Internet]. 2020 Mar 6 [cited 2020 May 6];49(February):1–10. Available from: <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
 73. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial (preprint). *medRxiv*. 2020 Apr 14;2020.04.10.20060558.
 74. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 Jul 16;M20-4207.
 75. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Aug 14;tpmd200873.
 76. Kamran S mehmood, Mirza Z e H, Naseem A, Saeed F, Azam R, Ullah N, et al. Clearing the fog: Is HCQ

- effective in reducing COVID-19 progression: A randomized controlled trial (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2020 Sep 6];2020.07.30.20165365. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.30.20165365>
77. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020 Mar 30;50(4):384.
 78. Dahly D, Gates S, Morris T. Statistical review of Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Zenodo [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2020 May 6];18. Available from: <https://zenodo.org/record/3724167#.XrNjj55Kipo>
 79. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 May 11;323(24):2493–502.
 80. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhuiya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med*. 2020 Apr 24;26(6):808–9.
 81. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;
 82. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020 Feb 27;(6).
 83. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):252–6.
 84. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18;382(19):1787–99.
 85. University of Oxford. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on lopinavir-ritonavir [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Aug 6]. Available from: www.recoverytrial.net.
 86. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun 1;178:104787.
 87. Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2020 May 19];2020.04.11.20061804. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061804v1>
 88. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, AlMashhadani MM, Aljabory AM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial) (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Jul 8 [cited 2020 Sep 6];2(December 2019):2020.07.07.20145979. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/07/08/2020.07.07.20145979.abstract>
 89. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19 (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Jun 10 [cited 2020 Sep 6];2020.06.06.20124461. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461>
 90. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020 Apr 7;40(5):416–37.
 91. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open forum Infect Dis*. 2020 Apr;7(4):ofaa105.
 92. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854–87.
 93. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig*. 2020 Apr 26;40(6):511–8.
 94. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033–4.

95. Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, Granone V, Protti A, Gregoretti C, et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. *Pulmonology*. 2020 Jul 20;
96. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jul 23;56(3).
97. Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrín I, Yllescas M, et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug 26;
98. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia (preprint). *medRxiv [Internet]*. 2020 Sep 1 [cited 2020 Sep 6];2020.08.27.20183442. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>
99. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Participants With Severe COVID-19 Pneumonia [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409262>
100. ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate Intravenous Tocilizumab in Participants With Moderate to Severe COVID-19 Pneumonia (preprint) [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363736>
101. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study (preprint). *medRxiv [Internet]*. 2020 May 22 [cited 2020 Sep 15];2020.05.20.20102236. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236>
102. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 28;117(17):9490–6.
103. Davey RT, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Nov 1;7(11):951–63.
104. Beigel JH, Tebas P, Elie-Turenne MC, Bajwa E, Bell TE, Cairns CB, et al. Immune plasma for the treatment of severe influenza: an open-label, multicentre, phase 2 randomised study. *Lancet Respir Med*. 2017 Jun 1;5(6):500–11.
105. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, Cho J, Tebas P, Clark CL, et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Nov 1;7(11):941–50.
106. Li L, Li L, Zhang W, Zhang W, Hu Y, Tong X, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc [Internet]*. 2020 Aug 4 [cited 2020 Sep 15];324(5):460–70. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766943>
107. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2020 Jul 10 [cited 2020 Sep 15];2020(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013600.pub2>
108. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients (preprint). *medRxiv [Internet]*. 2020 May 14 [cited 2020 Sep 15]; Available from: [/pmc/articles/PMC7274247/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC7274247/?report=abstract)