



## 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, Dra. Regina Pérez, QF. Claudio González, Dra. Mirta Acuña, QF. Ruth Rosales, QF. Fernando Bernal, 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) Colaboradores: QF. Leslie Escobar, QF. Roxana Santana.

Versión 2 Fecha 21 Mayo 2020

CONTROL DE REVISIONES Y MODIFICACIONES			
Nº Revisión	Fecha	Descripción de modificaciones	Página
1	24 marzo 2020	Edición inicial	
2	21 mayo 2020	Se explicita cifras de patologías de base asociadas a hospitalización	2
		Se agrega: Pacientes con factores de riesgo de Neumonía grave por COVID-19	3
		Se agrega: Estudio inicial de niños COVID-19 que se hospitalizan	4
		Se agrega: Estudio específico: Métodos diagnósticos SARS CoV2	5
		Para hidroxiclороquina se agrega momento de inicio en relación a evolución de síntomas, cambio en duración y dosis	7
		Cambia inicio de terapia en paciente crítico, ahora frente a confirmación	7
		Cambia dosis de hidroxiclороquina	8
		Se agrega: Evidencia hidroxiclороquina, tabla 3	9, 10, 11
		Se agrega: Evidencia de tocilizumab, tabla 4	13, 14
		Se agrega: Evidencia de lopinavir/ritonavir, tabla 5	15
Se agrega: Evidencia de plasma de convalecientes	16-17		

## Introducción (1–9):

En pediatría, los datos actuales de casos publicados de infección por COVID-19 provienen en su mayoría del brote en China, especialmente de la Provincia de Hubei. El centro de control de enfermedades de ese país reporta que menos del 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 es de 7 años (rango 1,5 meses a 17 años), reportándose casos de infección neonatal (el más precoz a las 30 horas de vida), sin evidencia actual de transmisión vertical.

La gran mayoría de los casos en niños provienen de un círculo familiar, muchos de ellos han sido diagnosticados como parte de estudio de contactos sin manifestaciones clínicas. Presentan menos síntomas, más leves comparado con adultos y pueden permanecer asintomáticos o presentar fiebre (40-75% de los casos), tos seca, 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 disnea, 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 (10-30% vs 5,7%, respectivamente). Se han reportado muy pocos casos críticos con necesidad de ingreso a UCI (1,4 - 4,5% adultos vs 0,5 - 2% niños). Especialmente vulnerables son los lactantes menores de 1 año (10,6% casos críticos) y niños con enfermedades de base (77% de los pacientes hospitalizados presentaron enfermedades de base y 100% de aquellos ingresados a UCI). Se han descrito muy pocos casos con desenlace fatal.

Recientemente 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 (10–12).

**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 (13).

- Asintomático: paciente sin síntomas o signos clínicos y radiografía de tórax normal (si es que se le tomó), con 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 (13).

Tabla N°1

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cardiopatía congénita cianótica no reparada</li> <li>● Fisiología ventrículo único</li> <li>● Hipertensión arterial</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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</li> <li>● Otros autores consideran además: Diálisis, drepanocitosis, malnutrición severa, intestino corto, epidermólisis bulosa y errores congénitos del metabolismo</li> </ul>

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

### 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.
- Causa social.

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

- Panel viral respiratorio completo idealmente (por inmunofluorescencia o PCR según disponibilidad) o acortado (Influenza A/B y VRS).
- Solicitar hemocultivos periféricos (al menos 1 hemocultivo con volumen según peso).
- Solicitar hemograma, Proteína C reactiva (PCR).
- Radiografía de tórax AP/lateral.
- A aquellos que no evolucionan satisfactoriamente, muestran signos de progresión o tengan sospecha de enfermedad inflamatoria multisistémica (shock tóxico/enfermedad de Kawasaki) se sugiere agregar gases arteriales, electrolitos plasmáticos, procalcitonina, LDH, pruebas hepáticas, glicemia, creatinina, CK total, pruebas de coagulación. Idealmente tomar ferritina, dímero D, fibrinógeno y troponina. En estos casos, solicitar además ecocardiograma y ecotomografía abdominal.
- TAC tórax: No se recomienda uso sistemático del TAC de tórax y debe evaluarse caso a caso. Considerar si el resultado determinará un cambio de conducta clínica, teniendo en cuenta además los riesgos del traslado de un paciente grave COVID-19.
- Ante cuadro clínico muy sugerente de COVID-19 con reacción de polimerasa en cadena (PCR) 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: Métodos diagnósticos SARS CoV2 (14–30).

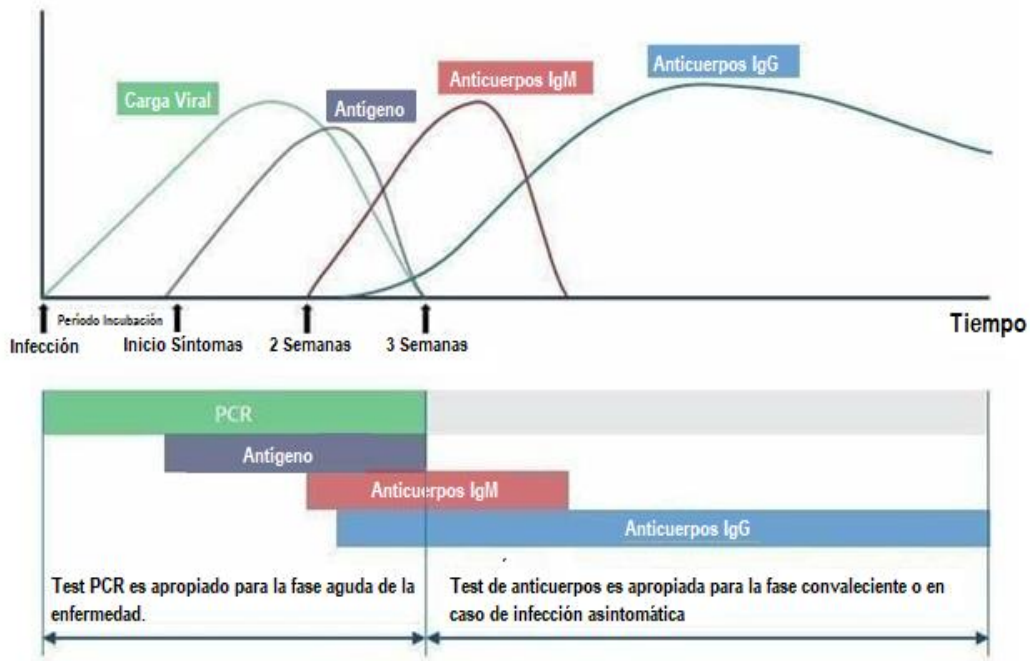
Tabla N°2

	AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS (TAAN)	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS
<b>¿Qué detecta?</b>	Presencia de material genético (ARN) del virus en la muestra.	Anticuerpos principalmente contra proteína spike (S) y nucleocápside (N) de SARS-CoV-2 (IgA, IgM e IgG)
<b>Tipo de muestra</b>	<p><u>Tracto respiratorio superior:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo</li> <li>- Hisopado nasofaríngeo</li> <li>- Hisopado orofaríngeo</li> <li>- Lavado nasofaríngeo</li> <li>- Aspirado nasofaríngeo</li> </ul> <p><u>Tracto respiratorio inferior:</u> (ideal en IRA grave por mejor sensibilidad pero tiene riesgo de generar aerosoles)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espujo no inducido</li> <li>- Aspirado endotraqueal</li> <li>- Lavado broncoalveolar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sangre total (venopunción)</li> <li>- Sangre capilar (punción digital)</li> <li>- Suero o plasma</li> </ul>
<b>Métodos disponibles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rRT-PCR</li> <li>- rRT-PCR POCT</li> <li>- RT-LAMP</li> <li>- CRISPR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ELISA</li> <li>- Quimioluminiscencia</li> <li>- Inmunocromatografía (ICG)</li> </ul>
<b>Tiempo de respuesta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rRT-PCR: 4 horas (mínimo)</li> <li>- rRT-PCR POCT: 1 hora</li> <li>- RT-LAMP: 30 minutos</li> <li>- CRISP: 30 minutos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ELISA: variable (manual v/s automatizado)</li> <li>- ICG: 15 minutos</li> </ul>
<b>Positividad según días de evolución y severidad (valores muy variables según estudios disponibles) Figura N°1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peak de positividad: 5-6 días de iniciado los síntomas</li> <li>- Se negativiza a partir del día 8 de iniciado los síntomas</li> <li>- Desde el día 8 al 22 sería positiva en muestras de esputo o heces</li> <li>- Casos leves: 10% después de los 10 días es positiva.</li> <li>- Casos severos: 100% después de los 10 días es positiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mediana de seroconversión:</li> <li>- IgM: día 10-12 desde el inicio de los síntomas</li> <li>- IgG: día 12-14 desde el inicio de los síntomas</li> </ul> <p>La sensibilidad y especificidad de dichos métodos varía en función del antígeno utilizado y del sistema de lectura utilizado.</p>
<b>Utilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Técnica de referencia y de elección para el diagnóstico de COVID-19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes sospechosos con más de 7 días de síntomas</li> <li>- Pacientes sospechosos y PCR (-)</li> <li>- Estudio de inmunidad en personal de salud</li> <li>- Estudios epidemiológicos</li> <li>- Detección de pacientes expuestos al virus y posibles donantes de suero hiperinmune.</li> <li>- Evaluación de vacunas</li> </ul> <p>Puntos en discusión dada la variable sensibilidad de estos test y la probabilidad de reacción cruzada con otros coronavirus.</p>

		Es fundamental, dada la gran diversidad de marcas o procedencia de test de detección de anticuerpos en la actualidad, que su desempeño sea evaluado rigurosamente con población nacional antes de su aplicación masiva y que su interpretación se realice a la luz de la clínica y epidemiología de los pacientes o población estudiada.
--	--	--

- rRT-PCR : reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real
- RT-LAMP : reverse transcription loop-mediated isothermal amplification
- CRISPR : clustered regularly interspaced short palindromic repeats
- MTU : Medio de transporte universal
- MTV : Medio de transporte viral
- FIA : Inmunofluorescencia de flujo lateral, con equipo lector
- GICA : Inmunocromatografía con detección de oro coloidal

**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 veamos aumento de circulación de Influenza. Suspender si test de Influenza es (-).
- No utilizar broncodilatadores nebulizados, preferir inhalador de dosis medida con aerocámara.
- 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.
- 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.

#### **RECOMENDACIONES TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PACIENTES COVID-19 (9,13,32,34–36) (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: 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. Con respecto a la terapia, podría considerarse hidroxicloroquina en forma individualizada, su administración debe “considerarse caso a caso” y si decide utilizarse, se sugiere hacerlo precozmente: durante la 1ª semana de síntomas y/o diagnóstico y no en pacientes que hayan sido diagnosticados o sintomáticos más de 1 semana.

- IV. Severo y crítico: Frente a paciente confirmado:
  - 1) Terapia antibiótica frente a sospecha de sobreinfección bacteriana según epidemiología local.
  - 2) En paciente crítico: Oseltamivir hasta descartar Influenza
  - 3) **Hidroxicloroquina: Considerar hidroxicloroquina en forma individualizada, su administración debe “considerarse caso a caso” y si decide utilizarse, se sugiere hacerlo precozmente: durante la 1ª semana de síntomas o diagnóstico y no en pacientes que hayan sido diagnosticados o sintomáticos más de 1 semana.**

En caso de utilizarse:

- Tratamiento oral por 5 días.
- Ideal usar preparación magistral para dosis menores a 200 mg.
- Dosis: 6,5 mg/Kg/dosis cada 12 horas el primer día por 2 dosis.  
Dosis de mantención a partir de la tercera dosis de 3,25 mg/Kg/dosis cada 12 horas.  
Dosis máxima: 400 mg cada 12 horas el primer día por 2 dosis, luego 200 mg cada 12 horas.
- Considerar especialmente los riesgos versus potencial beneficio en lactantes pequeños, en que hay poca experiencia en su uso.
- Previo a la administración requiere: Normalizar electrolitos plasmáticos, suspender dentro de lo posible medicamentos que prolonguen el QTc (verificar en: <http://www.crediblemeds.org> o en documento [Interacciones fármaco-fármaco de hidroxicloroquina/cloroquina en pacientes COVID-19\(37\)](#)).
- Idealmente solicitar electrocardiograma basal y tener uno al menos a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento. No usar en caso de intervalo QTc prolongado (>450 ms).
- Considere ajuste de dosis según función renal: Existen dos recomendaciones de adultos que pueden ser adaptadas para la pediatría:
  - Española (38):
    - ClCr: 30-50 ml/min: 75% dosis
    - ClCr10-30 ml/min: administrar 50% de la dosis
    - ClCr < 10 ml/min: administrar entre el 25-50% de la dosis
  - FDA(39): para clearance estimado < 10 ml/minuto, hemodiálisis o diálisis peritoneal, se sugiere reducción de la dosis de mantención del 50%.

**La hidroxicloroquina- cloroquina**, han sido usadas desde hace años como antimaláricos y como antiinflamatorios en enfermedades autoinmunes, como por ejemplo lupus y artritis reumatoidea. También es conocida su acción antiviral en el bloqueo de la entrada de muchos virus hacia la célula, elevando el pH del endosoma previniendo la fusión y bloqueando la infección. Además, estudios in vitro encontraron que la cloroquina bloquea la infección por SARS-CoV-2. La mejor evidencia disponible actualmente no permite demostrar o excluir un efecto benéfico de hidroxicloroquina sobre la progresión clínica de la infección por SARS-CoV-2. La certeza de la evidencia es baja debido al tamaño muestral de los estudios, al sesgo de selección de pacientes y otras limitaciones metodológicas.

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



Artículo versión pre-print

Artículo versión final

Tabla N° 3

Estudios hidroxiclороquina

Resumen evidencia in vitro o previa para el uso de hidroxiclороquina/clороquina			
<a href="#">Ben-Zvi, 2012 (40)</a>	Israel	Revisión	Alcalinización intracelular inhibe pasos de replicación viral dependiente de pH, impidiendo la entrada por glicosilación del receptor. Efectos inmunomoduladores como la reducción de la producción de citoquinas especialmente IL-1 e IL-6.
<a href="#">Yao, 2020 (41)</a>	China	Estudio in vitro	Actividad in vitro contra SARS-CoV con una EC50 de 0.72 $\mu$ M en células Vero E6, mayor que cloroquina (EC50 de 5.47 $\mu$ M).
<a href="#">Colson, 2020(42)</a>	China	Revisión	Una evaluación preliminar de 100 pacientes participantes de varios estudios clínicos de cloroquina en China, posicionaron los antimaláricos como parte de las guías de manejo de este país, aunque sin publicación transparente de estos resultados.

Resumen evidencia, estudios randomizados y observaciones para el uso de hidroxiclороquina								
Estudio (Link)	País/Hospital	Diseño	N° ptes	intervención	Control	Outcome	Resultado	valor p o RR
<a href="#">Chen et al.(43)</a>	China/Hospital of Wuhan University	RCT	n=62	HCQ 400mg/día x 5 días (n=31)	Cuidado estándar (n=31)	Cambios radiológicos día 0-6 (Absorción neumonía)	HCQ 80,6% v/s 54,8% Control	N/D
						Progresión de la enfermedad	HCQ 6,5% v/s 12,9 Control	N/D
						Eventos adversos	HCQ 6,4% v/s 0% Control	N/D
<a href="#">Magagnoli et al.(44)</a>	USA/United States Veterans Health Administration medical centers	Cohorte retrospectivo	n=368	HCQ (n=97), HCQ + AZT (n=113)	Cuidado estándar (n=158, AZT sola=32%)	Mortalidad	27,8% HCQ v/s 22,1% HCQ+AZT v/s 11,4% control	0.003
						Progresión a ventilación mecánica	13,3% HCQ v/s 6,9 % HCQ+AZT v/s 14,1% control	0.547
<a href="#">Gautret et al 2020 (45)</a>	Francia/ The Méditerranée Infection University Hospital	No RCT, observacional	N=36	HCQ 200mg cada 8 hrs (n=20)	Sin detalles del tratamiento del control (n=16)	Cura virológica día 6 (PCR hisopado nasofaríngeo)	HCQ 70% v/s Control 12,5%	0.001

<a href="#">Chen et al. 2020 (46)</a>	China/Shanghai Public Health Clinical Center	RCT	n=30	HCQ 400 mg/día x 5 días (n=15)	Cuidado estándar (n=15)	Cura virológica día 7	HCQ 86,7% v/s 93,3 Control	>0.05
						Eventos adversos (diarrea)	HCQ 26,7% v/s 20% Control	>0.05
						progresión radiológica	HCQ 33,3% v/s 46,7% Control	N/D
Barbosa J. et al. 2020 (47)	USA/ Michigan SARS-CoV-2 Cohort	No RCT (Cohorte retrospectivo)	n=63	HCQ 400 mg/día 1er día, luego 200mg cada 12 horas por 4 días (n=32)	Cuidado estándar (n=32)	Cambio en el nivel de soporte respiratorio (1 a 4)	HCQ (+0,63 ± 0,79) vs/ (+0,16 ± 0,64) Control	0.013
						Cambio recuento linfocitos (×103/u)	HCQ (-0,16 ± 0,52) vs/ (-0,61 ± 0,38) Control	0.413
						Cambios relación de neutrófilos a linfocitos	HCQ (+9,55 ± 21,5) vs/ (+1.58 ± 6,26) Control	0.051
						Mortalidad	HCQ 12,9% v/s 3,13 Control	0.196
<a href="#">Esper et al. (48)</a>	Brasil/ pacientes ambulatorios seguidos telemetría	No RCT, Cohorte	n=36	HCQ 800 mg/día 1er día, luego 400 mg/día por 6 días y AZT 500 mg/día x 5d (n=412)	Control (rechazar on recibir tto) (n=224)	Necesidad hospitalización	HCQ 1,9% v/s 5,4% control	<0,0001
							Inicio precoz HCQ (<7d) 1,17% v/s Inicio tardío (>7d) 3,2% v/s 5,4% control	<0,0001
<a href="#">Tang et al. (49)</a>	China/multicéntrico	RCT abierto, multicéntrico	n=150	HCQ 1200mg/día por 3 días, luego 800mg (duración total 2 o 3 semanas según severidad) (n=75)	Cuidado estándar (n=75)	Cura virológica día 28	HCQ 85,4 % v/s 81,3%	0.341
						Mejoría de síntomas día 28	HCQ 50% v/s 43,6% control	0.965
						Normalización PCR (mg/L)	HCQ 6,986 v/s 2,723 Control	0.045
						Normalización Recuento	HCQ 0,062 v/s 0,008 Control	0.547

						linfocitos ( $\times 10^9/L$ )		
						Eventos adversos	HCQ 30% v/s 8,8% Control	0.001
<a href="#">Mahevas M et al.</a> (50)	Francia/multicéntrico	No RCT, observacional	n=181	HCQ 600mg/día (n=84)	Cuidado estándar (n=97)	Muerte o ingreso a UCI 7 días después de ingreso	HCQ 20,5% v/s 22,1% Control	RR 0.93 (0.48-1.81)
						Mortalidad a 7 días	HCQ 2,8% v/s 4,6% control	RR 0.61 (0.13-2.90)
						Síndrome distrés respiratorio agudo	HCQ 27,7% v/s 24,1% Control	RR 1,15 (0.66-2.01)
<a href="#">Bo Yu et al.</a> (51)	China/ Tongji Hospital, Wuhan	No-RCT, retrospectivo	n=568	HCQ 200mg cada 12 hrs (n=48)	Cuidado estándar (n=520)	Mortalidad	HCQ 18,8% v/s 45,8% Control	<0.001
						Estadía hospitalaria	15(10-12) días v/s 8(4-14)días	<0.05
						Disminución niveles plasmáticos IL-6	HCQ 22,2 (8,3-118,9) pg/mL v/s 5,2 (3,0-23,4) pg/mL Control	<0.05
<a href="#">Novales et al.</a> (52)	España/Central Defense Hospital "Gómez Ulla"	No-RCT, retrospectivo	N=166	HCQ 800 mg/día 1er día, luego 400 mg/día (N=123)	Cuidado estándar (n=43)	Mortalidad	HCQ 22% v/s Control 48,8%	0.002
<a href="#">Geleris J. et al.</a> (53)	Estados unidos/New York	No-RCT, observacional	N=1376	HCQ (n= 811)	No-HCQ (n=565)	Intubación o muerte	HCQ 32,3% v/s Control 14,9	HR 1,04 (0,82-1,32)
<a href="#">Rosenberg E. et al.</a> (54)	Estados Unidos/ New York	No-RCT, retrospectivo	N=1438	HCQ (n=735) HCQ+Azitro (n=271) Azitro (n=211)	Cuidado estándar (n=221)	Mortalidad hospitalaria	HCQ 25,7% HCQ + Azitro 19,9% Azitro 10% Control: 14%	HR 1,35 HR 1,08 HR 0,56 -
						Alteración ECG	HCQ 27,15% HCQ + Azitro 27,3% Azitro 16,1% Control 14%	OR 1,5 OR 1,55 OR 0,95 -
						Paro cardiaco	HCQ 15,5% HCQ + Azitro 13,7% Azitro 6,2% Control 6,8%	OR 1,91 OR 2,13 OR 0,64 -

- 4) **Combinación Hidroxicloroquina y Azitromicina:** Con respecto al uso combinado de estos dos fármacos, existe incertidumbre sobre los riesgos y beneficios de dicha asociación (55–61). Factores tales como el inicio precoz de tratamiento parecen ser más relevantes a la hora de evaluar la efectividad antiviral de hidroxicloroquina por sí sola, más que una potencial asociación con Azitromicina. Diversos estudios han descrito una prolongación significativa del intervalo QT (>500 ms) con interrupción del tratamiento cuando se utilizan en conjunto o por sí solos, en particular hidroxicloroquina. (62).

Dado que el efecto sobre la conducción cardiaca es acumulativo, la utilización de una terapia asociada debería estar supeditada a la monitorización del ECG basal y de un seguimiento sistemático de su toxicidad. Así también, de la estratificación del riesgo de sufrir la prolongación del QT, como la verificación de otros medicamentos con efectos sinérgicos sobre el QT en la farmacoterapia del paciente (verificar siempre en [www.crediblemed.org](http://www.crediblemed.org)).

**En resumen: La información científica para respaldar el uso asociado de hidroxicloroquina y azitromicina para SARS-CoV-2 continúa siendo limitada y no concluyente. Los diseños y metodologías de los estudios publicados no permiten establecer un efecto benéfico sobre la progresión clínica de SARS-CoV-2 o en el clearance viral mediante PCR ni descartarla. Finalmente, el potencial daño por la prolongación del intervalo QT, debe ser considerado cuidadosamente, en especial en aquellas unidades o establecimientos donde no es factible la monitorización frecuente del ECG.**

- 5) **Inmunoterapia:**

- 5.1 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, se ha propuesto tocilizumab (un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de IL-6) como alternativa terapéutica. Sin embargo, a pesar de su fundamento teórico su utilidad clínica no se ha respaldado con evidencia científica sólida y solo existen publicaciones de series de casos de pacientes COVID-19 tratados y sin grupo control asociado para comparar resultados clínicos. Mientras se evalúa su uso en estudios clínicos randomizados, algunos centros y grupos indican que el tratamiento con este medicamento debe ser precoz para evitar que la cascada inflamatoria comprometa la evolución del paciente y debe idealmente acompañarse de una determinación de niveles de IL-6 u otro fundamento de que el paciente está cursando el síndrome de liberación de citoquinas. Su uso en pacientes graves con neumonía por SARS-CoV-2 grave debe evaluarse caso a caso, dado que su beneficio no se ha demostrado aún y se basa en estudios pequeños y de baja calidad metodológica. Es necesario considerar que la información de su uso en niños para esta indicación es casi nula.

**Por lo tanto, sin evidencia suficiente. Considerar en sospecha de síndrome de liberación de citoquinas.** Precaución en caso de sobreinfección bacteriana.

Dosis:

<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.

**Tabla N°4**

**Estudios Tocilizumab**

Resumen evidencia in vitro tocilizumab			
<a href="#">Zhang, 2020 (63)</a>	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 evidencia clínica tocilizumab								
Estudio (Link)	País/Hospital	Diseño	# ptes	Intervención	Control	Outcome	Resultado	valor p o RR
<a href="#">Luo (64)</a>	Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China	Series de pacientes	n=15	TCZ 80 mg a 400 mg/dosis; 5 recibieron 2 o más dosis	NA	Muerte, agravamiento o mejoría clínica	3 murieron, 2 agravaron enfermedad. En 10 hubo mejoría clínica	N/D
						IL-6	La IL-6 tendió a aumentar en primer lugar y luego disminuyó después de la terapia en 10 pacientes	N/D
<a href="#">Xu (65)</a>	The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital) and Anhui Fuyang Second People's Hospital, China	Series de pacientes	n=21	4-8 mg/kg (máximo de 800 mg). En caso de fiebre a las 12 horas se dió una dosis adicional	NA	Necesidad O2	5 d post-TCZ, 15 de los 20 pacientes (75.0%) redujeron necesidad O2 y 1 paciente no requirió	N/D
						Linfocitos	El % de linfocitos en sangre periférica, que disminuyó en el 85.0% de los pacientes (17/20) antes del tratamiento, volvió a la normalidad en el 52,6% de los pacientes	N/D
						PCR elevada	Decrece en 16/19	N/D

						imágenes	Se resuelven en 20/21 pacientes	N/D
						Seguridad	No se registran EA	N/D
<a href="#">Roumier (66)</a>	Hôpital Foch, F-92151 Suresnes, France	Cohorte con control pareado	n=30	8 mg/kg, a juicio del clínico una segunda dosis	Control (pareado por edad, género y evolución de la enfermedad)	Requerimiento posterior de VM	0.42; 95%CI[0,20-0,89]	0.025
						Ingreso UCI (análisis en 23 pacientes del grupo TCZ y 16 del grupo control)	OR: 0.17; 95%CI[0,06-0,48]	0.001
						PCR elevada	Decrece en 16/19	
						Seguridad	En grupo TCZ elevación pruebas hepáticas y NAVM. No comparados con control	N/D

**5.2 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 Enfermedad de Kawasaki asociado a COVID-19.**

## 6) Antivirales:

**6.1 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 actividad in vivo en animales contra patógenos como MERS-CoV y SARS-CoV-1. Actualmente, la eficacia y seguridad de remdesivir en el tratamiento de COVID-19 está siendo evaluada en ensayos clínicos fase 3. Uno de los primeros estudios multicéntricos donde se utilizó remdesivir como tratamiento compasivo se observó mejoría clínica en un 68% de los pacientes (67).

Wang Y y cols realizaron un estudio en China, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado y multicéntrico que no demostró diferencias estadísticas entre ambos grupos, aunque fue terminado precozmente por falta de enrolamiento (68).

Los resultados preliminares del estudio de la NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) conocido como ACTT (Adaptive COVID-19 Treatment Trial), demostraron que pacientes hospitalizados con enfermedad avanzada por COVID-19 (n=1063 pacientes) recibiendo remdesivir se recuperaron más rápido que aquellos con placebo, específicamente la mediana de recuperación fue de 11 días versus 15 días en pacientes tratados con remdesivir comparados con placebo (69). En relación a la óptima duración de tratamiento, Gilead anunció vía prensa que los resultados de mejoría clínica fueron similares en pacientes recibiendo remdesivir por 5 y 10 días en enfermedad severa y moderada, y el análisis exploratorio mostró mejor resultado en aquellos que recibieron remdesivir antes de los 10 días del inicio de los síntomas comparado con aquellos que recibieron después de los 10 días (70). Evidentemente, **se requiere mayor información para una recomendación basada en la evidencia de este medicamento y actualmente no se encuentra disponible en el país.**

**6.2 Lopinavir/ritonavir:** Los inhibidores de proteasa inhiben la replicación viral al actuar a nivel de la proteinasa mayor del Coronavirus, de acuerdo a ensayos en animales y humanos que han demostrado su efectividad en SARS-CoV-1 y MERS-CoV. Sin embargo, la evidencia de su uso en niños proviene de estudios no randomizados, basados en la experiencia clínica. Se ha recomendado en pacientes pediátricos con patología de base, inmunocomprometidos y niños graves en UCI. La solución oral no debe ser usada en menores de 14 días, por la toxicidad asociada a los excipientes de la solución oral, principalmente propilenglicol, y en niños mayores no se recomienda fraccionar el comprimido ya que puede producir problemas de biodisponibilidad y se debe preferir la solución oral. Se deben considerar además, efectos adversos como mala tolerancia gástrica y prolongación del QT, y las interacciones con otros medicamentos, como por ejemplo las producidas con corticoides inhalados o sistémicos. En un estudio randomizado en adultos publicado en el NEJM, se encontró que lopinavir/ritonavir asociado a tratamiento de soporte no se asoció a mejoría clínica o a disminución de mortalidad en pacientes severamente enfermos.

**Por lo tanto, evidencia de baja calidad y controversial en la actualidad. No hay evidencia robusta para recomendar su uso en este momento.**

Tabla N°5

Estudios Lopinavir/ritonavir

Resumen evidencia in vitro Lopinavir/ritonavir			
<a href="#">Yao, 2020 (71)</a>	China	Revisión	EC50 de LPV:6 µg/ml. El índice de selectividad (SI) de LPV es de 8 a 32. La actividad in vitro contra el SARS-CoV para lopinavir se demostró a concentraciones de 4 µg/ml después de 48 horas de incubación
<a href="#">Chun, 2020 (72)</a>	China	Serie en pacientes con SARS	41 ptes (grupo control Ribavirina 111 ptes). Rama LPV/r ↓carga viral y ↑ linfocitos

Resumen evidencia clínica lopinavir-ritonavir								
Estudio (Link)	País/Hospital	Diseño	# ptes	Intervención	Control	Outcome	Resultado	Valor p o RR ó Diferencial porcentual
<a href="#">Cao, 2020 (73)</a>	Jin Yin-Tan Hospital, Wuhan, Hubei Province, China	RCT	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

**6.3 Interferón alfa: No existe evidencia suficiente para recomendar el uso habitual de este medicamento como terapia para el COVID-19 (74,75).** Podría disminuir la carga viral en etapa precoz, aliviar síntomas y acortar la enfermedad, de acuerdo a extrapolaciones de otras infecciones virales. Se ha usado ampliamente en el brote en China, asociado a otros antivirales (ribavirina o Lopinavir/ritonavir), principalmente en casos severos o críticos. 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.

## OTRAS TERAPIAS:

### 7) Tratamientos coadyuvantes

**7.1 Corticoides:** Existen controversias en la utilización de corticoides. **Su uso no está recomendado de rutina. Se podría considerar en pacientes con Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) en etapas tardías (después de la primera semana), manejo de shock séptico severo, descompensación severa de asma.**

- Shock séptico refractario: Hidrocortisona 25 – 100 mg/mt2/día o su equivalente.
- En caso de otras indicaciones, como crisis asmática, las dosis de corticoides son las habituales y deben ocuparse como en otros escenarios clínicos.

**7.2 Plasma de convalecientes COVID-19 (PC):** Actualmente la evidencia publicada sobre el uso de Plasma Convaleciente (PC) en pacientes con infección por SARS-CoV-2, cuyo mecanismo propuesto es la transferencia de inmunidad pasiva en un esfuerzo por restaurar el sistema inmune durante la enfermedad crítica y la neutralización viral por supresión de la viremia, es limitada y con un bajo nivel de evidencia. 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(76–78).

Su uso en pacientes graves con neumonía por SARS-CoV-2 grave debe evaluarse caso a caso, dado que su beneficio se basa en estudios pequeños y de baja calidad (79–82).

La Comisión Nacional de Salud de China (NHC) ha publicado su 7ma edición de la guía para el diagnóstico y tratamiento de COVID-19, lo incorpora con una estrategia adecuada solo para pacientes graves y severos con rápida progresión de su enfermedad(83).

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

Hay controversias ya que se ha planteado teóricamente que su mayor utilidad debería ser en fases más precoces.

Existe una revisión sistemática que incluye 5 estudios en que se ha utilizado plasma de convalecientes COVID-19 (84). Estos cinco estudios, incluyen un total de 27 pacientes, entre 28 y 75 años. El plasma fue administrado entre el día 6 y 50 desde el inicio de los síntomas o ingreso al hospital. Es decir, son pocos pacientes y los estudios, heterogéneos. En esta revisión sistemática, se plantea que el plasma de convalecientes podría reducir la mortalidad en pacientes críticos. Se observó un aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes y la desaparición del ARN del SARS-CoV-2 en casi todos los pacientes después de la terapia con PC y además tendría un efecto beneficioso sobre los síntomas clínicos después de su administración.

**Por lo tanto, según los datos científicos, que aún son limitados, la administración de plasma parece ser segura, clínicamente efectiva y podría disminuir la mortalidad. Sin embargo, son necesarios más estudios de mejor calidad para establecer la eficacia de esta terapia y es importante destacar que ninguno de los estudios mencionados incluye pacientes pediátricos.**



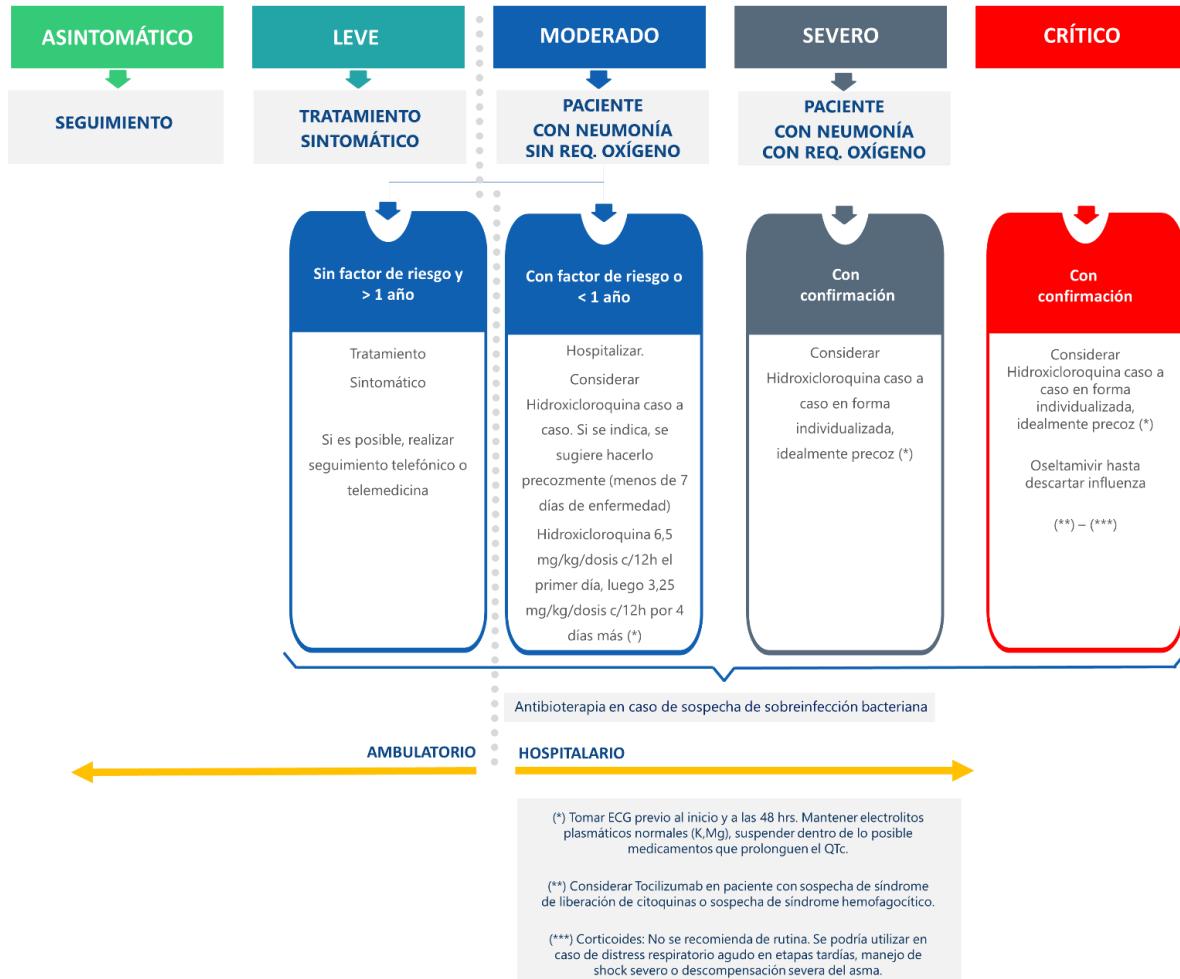


Se encuentra en curso un protocolo en el Hospital John Hopkins para uso de PC en pacientes de 1 mes a 18 años con factores de riesgo de neumonía grave y que tiene dentro de sus objetivos, evaluar seguridad y mejoría de síntomas con plasma administrado entre 3 a 4 días de iniciado los síntomas.

### **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





## 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;e20200702.
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;
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;
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.
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. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020 Feb 14;
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* [Internet]. 2020 May [cited 2020 May 6];39(5):355–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32310621>
10. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2020 May 14];369. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m1710>
11. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 14]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-20200501.pdf>
12. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020 Apr 7;pii: hpeds.2020-0123.
13. 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;
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. *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 Feb 27;
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](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;
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. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020 Mar 11;
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. Vol. 382, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020. p. 1177–9.
25. SEIMC. Recomendaciones institucionales documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19. [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: [https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento\\_SEIMC\\_diagnostico\\_microbiologico\\_COVID19.pdf](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 May 5]. Available from: [https://seimc.org/contenidos/noticias/2020/seimc-nt-2020-Reflexiones\\_deteccion\\_Ag\\_y\\_AC\\_COVID-19.pdf](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. Vol. 11, *mBio*. American Society for Microbiology; 2020.
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. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2020 May 5]; Available from: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3569871](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3569871)
31. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2020 May 6 [cited 2020 May 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32374370>
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* (English Ed. 2020 Apr 25;
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 Jun 5]. 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. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020 Feb 7;
  37. Sociedad Chilena de infectología D de farmacia clínica de la SC de MIC de QF y B de C. Interacciones fármaco-fármaco de hidroxycloquina/cloroquina en pacientes COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 15]. Available from:  
[http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2020/interacciones\\_COVID\\_hidroxycloquina\\_cloroquina.pdf](http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2020/interacciones_COVID_hidroxycloquina_cloroquina.pdf)
  38. Sociedad Española de Cardiología. Implicaciones de la pandemia por COVID-19 para el paciente con insuficiencia cardiaca, trasplante cardiaco y asistencia ventricular. Recomendaciones de la Asociación de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología [Internet]. 2020 [cited 2020 May 7]. Available from: [https://secardiologia.es/images/secciones/insuficiencia/Implicaciones\\_de\\_la\\_pandemia\\_por\\_COVID-19\\_para\\_el\\_paciente\\_con\\_insuficiencia\\_cardiaca\\_trasplante\\_cardiaco\\_y\\_asistencia\\_ventricular.pdf](https://secardiologia.es/images/secciones/insuficiencia/Implicaciones_de_la_pandemia_por_COVID-19_para_el_paciente_con_insuficiencia_cardiaca_trasplante_cardiaco_y_asistencia_ventricular.pdf)
  39. FDA. EUA Hydroxychloroquine sulfate Health Care Provider Fact Sheet FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE SUPPLIED FROM THE STRATEGIC NATIONAL STOCKPILE FOR TREATMENT OF COVID-19 IN CERTAIN HOSPITALIZED PATIENTS [Internet]. 2020 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136537/download>
  40. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Apr;42(2):145–53.
  41. 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;
  42. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Apr 1;55(4):105932.
  43. 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>
  44. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19 (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2020 May 6];2020.04.16.20065920. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>



45. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;105949.
46. 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>
47. Barbosa J, Kaitis D, Freedman R, Kim Le XL. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A QuasiRandomized Comparative Study (preprint) [Internet]. 2020. Available from: [https://www.sefq.es/\\_pdfs/NEJM\\_Hydroxychloroquine.pdf](https://www.sefq.es/_pdfs/NEJM_Hydroxychloroquine.pdf)
48. Esper RB, Silva RS da, Teiichi F, Oikawa C, Castro MM, Razuk-Filho A, et al. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine (preprint) [Internet]. Available from: <https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf>
49. 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.
50. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial (preprint). *medRxiv*. 2020 Apr 14;2020.04.10.20060699.
51. Yu B, Wang DW, Li C. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 May 6]; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
52. Novales FJM de, Ramírez-Olivencia G, Estébanez M, Dios B de, Herrero MD, Mata T, et al. Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study (preprint). *preprints* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 May 7]; Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
53. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 7 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379955>
54. 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* [Internet]. 2020 May 11 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392282>
55. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme 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;
56. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen RB, Barbhaya C, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2020 May 6]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2>



57. Morgan ND, Patel S V, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 May 6];19(5):286–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872551>
58. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol*. 2006 Apr 1;44(2):173–5.
59. Yelve K, Phatak S, Patil MA, Pazare AR. Syncope in a patient being treated for hepatic and intestinal amoebiasis. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2012 Nov 30 [cited 2020 May 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23203174>
60. Stas P, Faes D, Noyens P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine. *Int J Cardiol*. 2008 Jul 4;127(2):e80–2.
61. 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>
62. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1881–90.
63. 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;
64. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020 Apr 6;
65. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2020 May 6]; Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.2005615117>
66. Roumier M, Paule R, Groh M, Valee A, Ackerman F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19 (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020 Apr 22 [cited 2020 May 6]; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.20.20061861v1>
67. 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;
68. 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* [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2020 May 6]; Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext)
69. National Institutes of Health (NIH). NIH clinical trial shows Remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
70. Gilead. Gilead Announces Results From Phase 3 Trial of Investigational Antiviral Remdesivir in Patients With Severe COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>
71. 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. *Journal of Medical*



- Virology. John Wiley and Sons Inc.; 2020.
72. 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.
  73. 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;
  74. 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;
  75. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open forum Infect Dis [Internet]*. 2020 Apr [cited 2020 May 6];7(4):ofaa105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32284951>
  76. 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.
  77. 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.
  78. 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.
  79. 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*. 2020 Apr 6;202004168.
  80. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;
  81. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020 Apr 15;
  82. FDA. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Guidance for Industry Preface Public Comment [Internet]. 2020 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136798/download>
  83. Chinese National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from: <http://kfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
  84. Rajendran K, Narayanasamy K, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol [Internet]*. 2020 May 1 [cited 2020 May 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32356910>