

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

Documento conjunto de Sociedad Chilena de Infectología, Rama de Intensivo Sociedad Chilena de Pediatría y Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica. Octubre 2020

Recommendations for diagnosis and pharmacological management in pediatric patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection



Elaborado por:

- 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. Paulina Quijarro, Dra. María Eugenia Pinto.
- Presidente Rama de Intensivo, SOCHIPE: Dr. Christian Scheu.
- Sociedad de Neumología Pediátrica: Dr. José Perillán.
- Colaboradores: QF. Leslie Escobar, QF. Roxana Santana, QF. Milka Darlic, QF. Paula Impellizzeri

Un documento similar referido a esta patología en adultos se publica en forma paralela.

Introducción¹⁻¹⁰

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 de América (E.U.A.). El Centro de Control de Enfermedades de China, e Italia, reportan que 1% de los casos del brote correspondió a niños bajo 10 años de edad. Según los datos aportados por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de E.U.A., y por la Organización Mundial de Salud (OMS), de los casos confirmados por laboratorio en E.U.A. y China, 1,7 y 2,4% ocurrieron en personas bajo 18 años, respectivamente. La edad de presentación promedio del inicio de la enfermedad en las distintas

series publicadas fluctúa entre 3 y 7 años (rango 0,5 meses a 17 años), reportándose casos de infección neonatal (el más precoz a las 30 h de vida), sin evidencia actual de transmisión vertical por leche materna; ha habido reportes de casos aislados que sugieren transmisión intrauterina.

La gran mayoría de los casos en niños ocurre dentro del círculo familiar, muchos de ellos han sido diagnosticados como parte del estudio de contactos sin manifestaciones clínicas; no obstante, en países con implementación de cuarentenas tardías no se observa este patrón. En la enfermedad aguda, los niños manifiestan escasos y leves síntomas, en comparación con los adultos o, incluso pueden permanecer asintomáticos. Sin embargo, el curso es febril en 40 a 76% de los casos, acompañado de compromiso del estado general, y tos en 52-62% de ellos. Pocos pacientes tienen síntomas respiratorios altos (congestión

Correspondencia:

Información para correspondencia al final del texto.

nasal, coriza). Los neonatos y lactantes pueden presentar con mayor frecuencia náuseas, vómitos y diarrea. En casos graves 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 requiere hospitalización (20-30% y 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 inmunocomprometidos, enfermedades cardiológicas, respiratorias y obesidad (en promedio, 18-57,1% de los niños diagnosticados con COVID tienen enfermedades de base, 77% de los pacientes hospitalizados y entre 24 y 100% de aquellos ingresados a UCI). Se han informado pocos casos con desenlace fatal.

No obstante, desde abril de 2020 se ha 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 (abreviaturas en inglés, 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* cardiovascular. 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-2¹¹” emitido por Sociedad Chilena de Infectología (2 de julio de 2020).

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. Estas recomendaciones pueden variar a la luz de nueva evidencia.

Estratificación de riesgo en pacientes pediátricos¹²

- **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, la auscultación pulmonar es normal. En ocasiones puede no haber fiebre o tener sólo 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.
- **Grave:** 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, hipoxemia (saturación menor de 92%).
- **Crítico:** Falla respiratoria, síndrome de distress respiratorio agudo, *shock*, encefalopatía, injuria miocárdica, alteración de la coagulación e injuria renal aguda.

Pacientes con factores de riesgo para adquirir neumonía grave por COVID-19¹²

Ver Tabla 1.

Criterios de hospitalización en pacientes pediátricos con COVID-19

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

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

Estudio inicial de niños con COVID-19 que se hospitalizan

- Efectuar panel viral respiratorio completo idealmente (por inmunofluorescencia directa o reacción de polimerasa en cadena-RPC, según disponibilidad) o acortado (influenza A/B y VRS).
- Solicitar hemocultivos periféricos.

Tabla 1. Factores de riesgo para adquirir neumonía grave por COVID-19

Inmunosupresión profunda	<p><i>Trasplante de precursores hematopoyéticos</i></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 <i>ex vivo</i> < 6 meses • EICH en terapia inmunosupresora sistémica <p><i>Trasplante de órganos sólidos</i></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 del órgano trasplantado (< 3 meses) <p><i>Quimioterapia</i></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><i>Inmunodeficiencias primarias</i></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><i>Infección por VIH con LT CD4 < 15% o < 200/mm³</i></p> <p><i>Medicamentos inmunosupresores y otras condiciones</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab < 6 meses • ATG < 3 meses • Co-estimulación con inhibidores para mantenimiento de inmunosupresión (ej. belatacept, abatacept) • Corticosteroides en altas dosis (prednisona ≥ 2 mg/kg/día por > 2 semanas o equivalente) • Disfunción de linfocitos T profunda o RAL < 300/mm³
Enfermedad pulmonar grave	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente en lista de espera para trasplante de pulmón • Oxigenoterapia mediante ventilación no invasiva, diurno o nocturno, para enfermedad pulmonar, cardíaca o hipertensión pulmonar • Enfermedad pulmonar crónica grave (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 grave con alteración de la vía aérea/mecanismo de tos (atrofia espinal, enfermedad de Duchenne y otras distrofias musculares) • Asma grave persistente
Enfermedad cardiovascular grave	<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 • 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 asocian a co-morbilidad • Otros autores consideran, además: diálisis, drepanocitosis, malnutrición intensa, intestino corto, epidermolisis bulosa y errores congénitos del metabolismo

ATG: timoglobulina; EICH: enfermedad injerto contra hospedero; RAL: recuento absoluto linfocitos; SNC: sistema nervioso central; TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos.

- Solicitar hemograma, proteína C reactiva (PCR). Para evaluar su estado de coagulación se sugiere tomar también dímero D, protrombina y fibrinógeno.
- Radiografía de tórax PA/lateral.
- A aquellos que no evolucionan satisfactoriamente, muestran signos de progresión o tengan sospecha de enfermedad inflamatoria multisistémica, se sugiere solicitar, además, gases arteriales, electrolitos plasmáticos, procalcitonina, LDH, pruebas de función hepática, glicemia, creatinina, CK total, pruebas de coagulación. Idealmente tomar ferritina, fibrinógeno,

- troponina y péptido natriurético. En estos casos, solicitar además ECG, ecocardiograma y ecotomografía abdominal¹³.
- Tomografía de tórax (TC): No se recomienda el uso rutinario de TC de tórax. Considerar su indicación si el resultado determinará un cambio de conducta clínica, ante la sospecha de complicación infecciosa o en búsqueda de otra causa de hipoxemia (ej. tromboembolismo pulmonar-TEP), teniendo en cuenta, además, los riesgos de la irradiación y el traslado de un paciente grave con COVID-19.

- Ante cuadro clínico muy sugerente de COVID-19 con RPC inicial negativa, ésta debe repetirse a las 48-72 h para aumentar sensibilidad, idealmente de tracto respiratorio inferior.
- Si se decide proceder a la intubación del paciente, prefiera el aspirado endotraqueal.

Manejo inicial³²

- 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,

Estudio etiológico

Ver Tabla 2.

Tabla 2. Métodos diagnósticos de la infección por SARS-CoV-2¹⁴⁻³⁰

	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 <i>spike</i> (S) y nucleocápside (N) de SARS-CoV-2 (IgA, IgM e IgG)
Tipo de muestra	<p><i>Tracto respiratorio superior:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo - Hisopado nasofaríngeo - Hisopado orofaríngeo - Hisopado nasal <p><i>Tracto respiratorio inferior:</i> (Ideal en IRA grave por mayor sensibilidad, pero presenta mayor riesgo de generar aerosoles)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esputo 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 gravedad (valores muy variables según estudios disponibles)	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Peak</i> de positividad: 5-6 días desde iniciados los síntomas - Se negativiza a partir del día 8 de iniciados los síntomas - Desde el día 8 al 22 sería positiva en muestras de esputo o heces (Figura 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 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 RPC negativa, presentación tardía o complicación secundaria (Ej. PIMS) o pacientes sin RPC 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 mujeres embarazadas - Detección de pacientes expuestos al virus y posibles donantes de suero hiperinmune - Evaluación de vacunas <p><i>Limitaciones de la serología SARS-CoV-2:</i></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 cuántos días 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 predictor positivo. CRISPR: *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*; RT-LAMP: *reverse transcription loop-mediated isothermal amplification*; rRT-PCR: reacción de la polimerasa en cadena con transcriptasa inversa en tiempo real; POCT (*point of care testing*); IM: síndrome inflamatorio multisistémico.

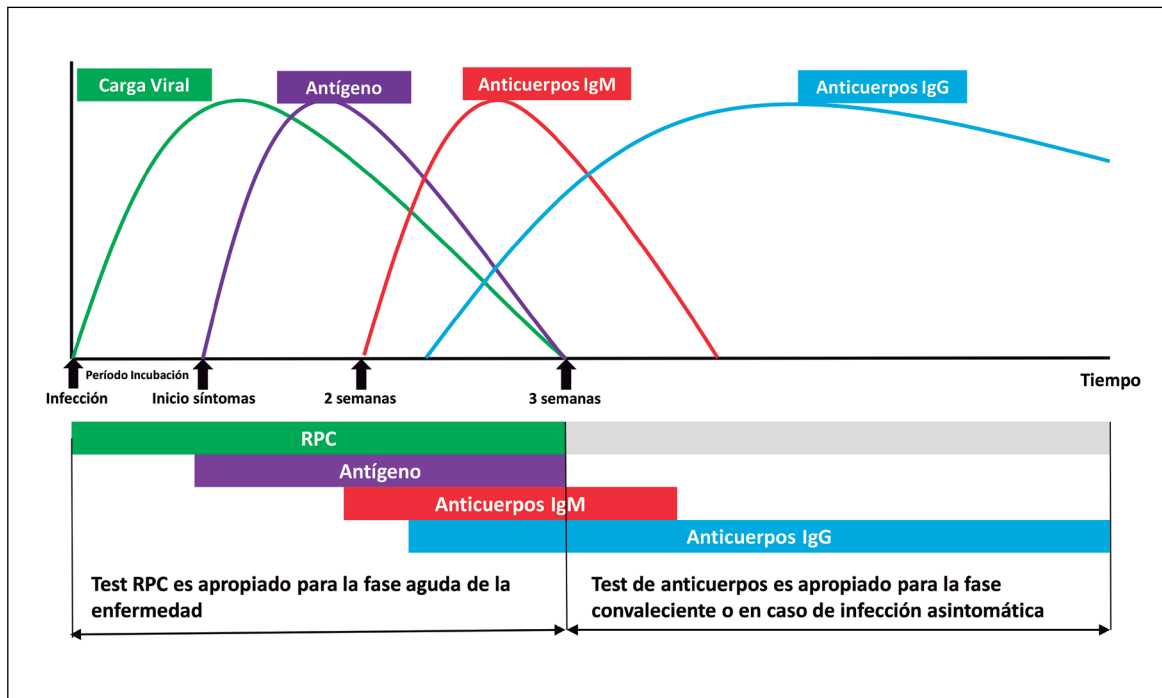


Figura 1. Métodos diagnósticos para la infección por SARS CoV2 (adaptada de "Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2"³¹).

broncoscopia, aspiración abierta de vía aérea: cambiar la 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 antimicrobiano. Si ésta se descarta, suspender tratamiento precozmente para evitar la 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 el test de influenza es (-).
- No utilizar broncodilatadores nebulizados, preferir inhalador de dosis medida con aerocámara.
- No suspender terapia corticosteroidal 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 h. No hay evidencia que contraindique el uso de ibuprofeno u otros AINES en COVID-19.
- Evitar la sobrecarga de volumen.
- En caso de deterioro clínico se podría utilizar una cánula nasal de alto flujo (CNAF), tomando todas las precauciones de protección al personal por mayor aerosolización, con el 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 para el tratamiento farmacológico pacientes con COVID-19^{9,12,32-36}

Ver algoritmo de manejo (Figura 2).

Se presenta a continuación la evidencia de las diferentes terapias utilizadas como tratamiento etiológico de la infección por 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, bajo 1 año de edad o que presenten factores de riesgo de realizar neumonía grave por COVID-19, se sugiere la hospitalización para su observación.

IV. *Grave 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 corticosteroides en casos seleccionados.

Tratamientos coadyuvantes

Corticosteroides 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, más lento *clearance* viral 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 Oxford³⁷. 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 2.104 pacientes en el grupo dexametasona y 4.321 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; IC95%, 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 12,3% (NNT de 8) mientras que en el grupo con oxigenoterapia sin VMI la disminución fue de 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 Enfermedades Infecciosas (IDSA) ha recomendado su uso en pacientes adultos con insuficiencia respiratoria.

Recientemente se ha publicado un meta-análisis que recopila datos de siete estudios aleatorizados³⁸, demostrando que el uso de corticosteroides disminuye la mortalidad a 28 días con un OR 0,7 IC [0,48-1,1]. En el análisis por subgrupo o tipo de corticosteroides, 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

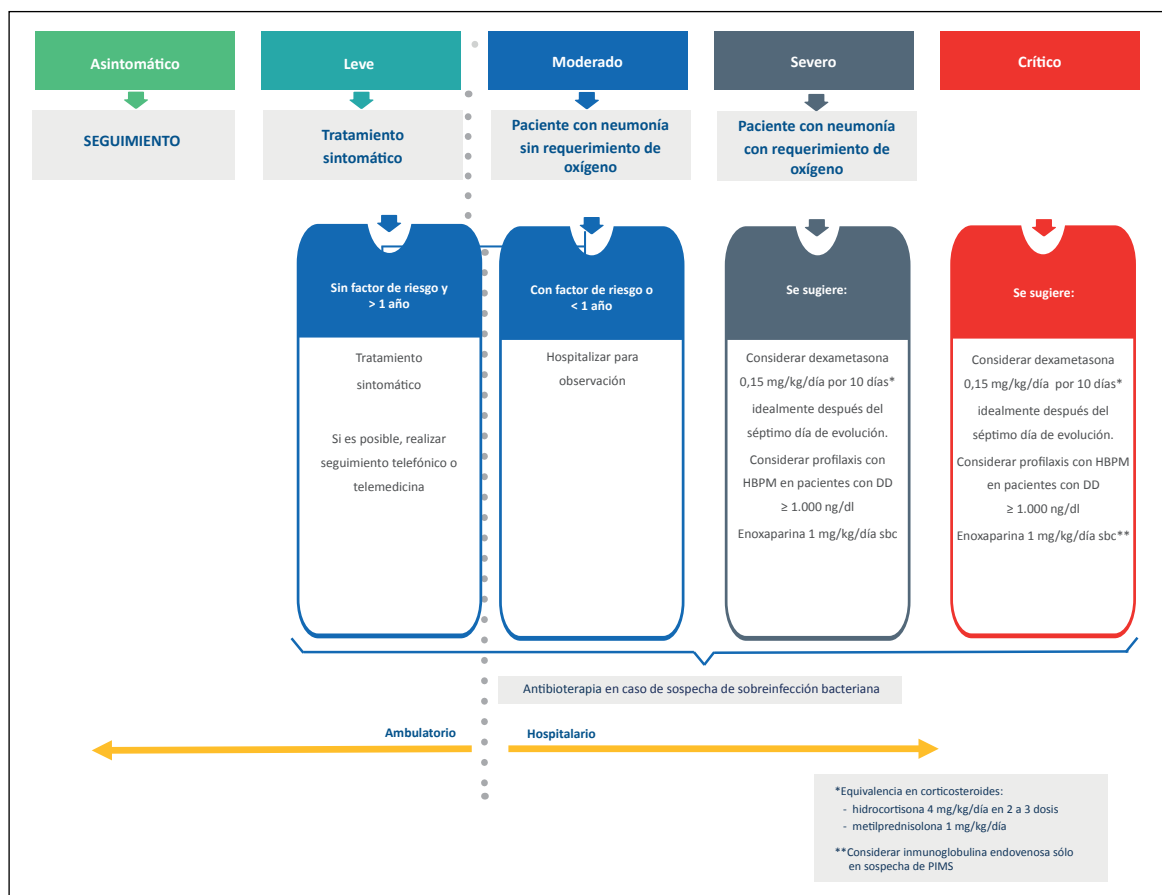


Figura 2. Algoritmo de manejo de paciente pediátrico con infección por COVID-19.

a un menor efecto con un OR de 0.91. Los datos publicados no consideraron el estudio MetCovid³⁹, 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, donde no se observó una reducción en la mortalidad a 28 días. No obstante, en los datos suplementarios del meta-análisis, se realizó esta consideración, y se reajustó el OR a 0,8 IC95% [0,40-1,63] $p = 0,54$, sin perjudicar los datos finales publicados, más sólo 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 h 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 corticosteroides en pacientes con enfermedad grave, con un fuerte nivel de recomendación, pero no así en pacientes con enfermedad no grave, principalmente debido al bajo nivel de certeza de los estudios disponibles⁴⁰.

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.

Terapia anti-trombótica en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 o sospecha de COVID-19⁴¹⁻⁴⁴

En pacientes con infección por SARS-CoV-2 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 que en un paciente hospitalizado, no grave, se realice control de éstos cada dos días para su estrecha monitorización.

No se recomienda realizar estudio de manera inicial con imágenes en ausencia de clínica sugerente de tromboembolismo (TE). En presencia de expresión clínica sugerente de lo anterior, se debe iniciar terapia anticoagulante y no retrasarla en espera de estudio con imagen.

Debe evaluarse en forma inicial y seriada aquellos factores de riesgo para desarrollar TE, como historia personal (o familiar de primer grado) de TE o trombofilia, presencia de catéter venoso central, adolescencia

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 de 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 > 1.000 ng/dl, sobre todo en aumento: enoxaparina 1 mg/kg/dosis una vez al día, daltaparina 100 UI/kg/dosis una vez al día sbc.

Ante la sospecha de trombosis o embolia, 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 h tras el inicio de HBPM). En caso de tratamiento, alcanzar un nivel de anti-Xa a las 4 h post dosis entre 0,5 y 1 UI/mL. Si es posible, realizar ECO doppler venoso de extremidades y/o angio TC, según sospecha clínica.

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

En pacientes con recuento plaquetario bajo 25.000 x 10⁹/L no iniciar terapia antitrombótica por riesgo de sangrado.

En presencia de sangrado no utilizar profilaxis ni tratamiento anti-trombótico.

Uso y soporte con hemoderivados

Es necesario revisar y adecuar el uso y umbral para indicar transfusiones, de acuerdo con las posibilidades de suministro local, fuertemente afectado por medidas de control de pandemia.

En niños asintomáticos, el umbral seguro para indicar transfusión de glóbulos rojos es Hb < 7 g/dL. El umbral para transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes sin factores de riesgo de hemorragia es 10 x 10⁹/L, para procedimientos invasivos y punción lumbar diagnóstica es 50 x 10⁹/L, 20 x 10⁹/L para punciones lumbares subsecuentes, instalación y/o retiro de catéter venoso central, biopsia de médula ósea y 10 x 10⁹/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 el estado clínico del paciente, 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 una transfusión de plasma. El compromiso de TTPA por déficit de factores indicará 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 una terapia anti-trombótica profiláctica.

Medicamentos con acción antiviral

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.⁴⁵ y ACTT-1⁴⁶). El primer estudio no demostró beneficio, reclutando sólo a 237 pacientes de la población estimada en su diseño, siendo un estudio de poca potencia⁴⁵. El segundo estudio⁴⁶ asignó al azar a 1.063 pacientes y encontró que aquellos que recibieron 10 días de remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación 4 días más corto, 11 días para remdesivir vs 15 días en comparación al placebo, sin demostrar beneficios en mortalidad a 14 días. Los datos finales de mortalidad a 29 días fueron publicados en octubre del 2020 estimándose una mortalidad de 11,4 vs 15,2% para remdesivir versus placebo, respectivamente, con un hazard ratio 0,73 (IC95% 0,52-1,03). Un tercer ensayo clínico aleatorizado (ECA), doble ciego, publicado recientemente por Spinner y cols.⁴⁷ reclutó a 584 pacientes que fueron aleatorizados 1:1:1 a remdesivir por 10 días (n = 193) o 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 beneficio alguno con la rama de 10 días que había demostrado ser beneficioso en ACTT-1. Por lo tanto, existen tres 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 y cols., 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 OMS 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 sugieren 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 que el perfil de efectos adversos en los ECA han llevado a un alto porcentaje de interrupciones de tratamiento (12%)⁴⁵ y eventos adversos serios grado 3 o 4 en 21 a 28% en la rama de remdesivir^{45,46}. Tanto la población objetivo, la duración óptima del tratamiento, como el efecto sobre los resultados clínicos modestos aún no quedan claros. Por último, es importante disponer de nuevos ECA que valoren el efecto relativo de remdesivir cuando se administra en presencia de dexametasona u otros corticosteroides (Tabla 3).

Conclusión: 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 grave o moderada, considerando, además, el eventual costo beneficio de dicha intervención.

Favipiravir

Es un fármaco antiviral de administración oral, inhibidor *in vitro* de la ARN polimerasa de algunos virus ARN (influenza, hantavirus, norovirus y coronavirus⁵⁴), 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-19⁵⁵, no mostró beneficios en la reducción

Tabla 3. Estudios clínicos de remdesivir

Resumen de la evidencia *in vitro* o previa para el uso de remdesivir

Autor	País	Tipo	Comentarios
Wang y cols. ⁴⁸	China	Actividad <i>in-vitro</i>	Potente actividad contra SARS-CoV-2 con una CE ₅₀ a 48 h de 0,77 μM en células Vero E6
Sheahany cols. ⁴⁹	E.U.A.	Modelos animales	Modelos animales infectados con MERS-CoV. Títulos virales en pulmón y score de lesión pulmonar. Mejor resultado con un inicio precoz
Midgley y cols. ⁵⁰	E.U.A.	Reportes de casos	Tres pacientes de origen americano con COVID-19 lo recibieron como uso compasivo con evolución adecuada, aunque sin una relación clara con el medicamento
Humeniuk y cols. ⁵¹	Miami, E.U.A.	Voluntarios sanos	Se lograron altas concentraciones intracelulares del trifosfato activo (aproximadamente 220 a 370 veces más altas que la CE ₅₀ <i>in vitro</i> contra el aislado clínico de SARS-CoV-2) después de la infusión de formulación liofilizada de 75 mg o 150 mg durante 30 min o 2 h

CE: concentración efectiva

Estudio	País/Hospital	Diseño	# pacientes	Intervención	Control	Outcome	Resultado	Valor p o RR o diferencia porcentual
Goldman y cols. ⁵²	Multicéntrico	ECA, abierto	397	Remdesivir 5 días (n = 200)	Remdesivir 10 días (n = 197)	Estado clínico día 14 Mejoría clínica (mediana en días)	Sin diferencia con curso de 5 o 10 días de remdesivir 5d: 10 vs 10d: 11	p = 0,14 Diferencia: 0,79 (IC95% 0,61-1,01)
Wang y cols. ⁴⁵	China	ECA, doble ciego	237	Remdesivir 200 mg día 1, luego 100 mg/día por 9 días (n = 158)	Placebo (n = 79)	Tiempo mejoría clínica (días)	21 (13-28) RDS vs placebo 23 (15-28)	HR 1,23 (IC95%: 0,87-1,75)
Beigel y cols. ⁴⁶	Multicéntrico	ECA, doble ciego	1.062	Remdesivir 200 mg día 1, luego 100 mg/día por 9 días (n = 541)	Placebo (n = 521)	Tiempo de recuperación Mortalidad 14 días Eventos adversos	11 días (IC95% 9-12) RDS vs 15 (IC95% 13-19) Placebo 7,1% RDS vs 11,9% placebo 21.1% RDS vs 27% placebo	HR 1,32 (IC95%: 1,12-1,55), p < 0,001 HR 0,7 (IC95%: 0,47-1,04) N/D
Grein y cols. ⁵³	Multicéntrico	Cohorte	53	Remdesivir 200 mg día 1, luego 100 mg/día por 9 días (n = 53)	Sin grupo control	Mejoría clínica (nº pacientes) Mortalidad 14 días	36/53 pacientes (68%) VMI 18%, No-VMI 5%	Sin cálculos estadísticos
Spinner y cols. ⁴⁷	Multicéntrico	ECA, abierto	584	Remdesivir 200 mg día 1, luego 100 mg por 4 días (n = 191) Remdesivir 200 mg día 1, luego 100 mg por 9 días (n = 193)	Cuidado estándar (n = 200)	Mejoría clínica al día 11 Efecto adverso	5-días vs cuidado estándar 10-días vs cuidado estándar 5-días 51% vs 10-días 59% vs 47% cuidado estándar	OR 1,65 (1,09-2,48) p = 0,02 p = 0,018 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 invasiva.

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)⁵⁶, 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 dos esquemas de dosificación de favipiravir contra tratamiento usual⁵⁷, 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 críticos⁵⁸ proponiendo esquemas con dosis más altas a partir de modelaciones farmacocinéticas, aún sin evaluación⁵⁹.

Además, por tratarse de un fármaco 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^{56,60} y ya han reportado dos casos de síndrome neuroléptico maligno⁶¹ (Tabla 4).

Conclusión: 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.

Hidroxicloroquina

Ha sido usada desde hace años como antimalárico y como antiinflamatorio en enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso diseminado 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^{62,63}.

Tabla 4. Estudios clínicos de favipiravir

Estudio (Link)	Lugar	Intervención	Control	Outcome	Resultado	Valor p o RR
Lou y cols. ⁵⁶	China Pacientes hospitalizados ECA Tratamiento usual: lopinavir/ritonavir o darunavir/cobicistat, arbidol e interferón	1.600 o 2.200 mg/ dosis cada 12 h día 1, seguido por 600 mg/ dosis cada 8 h hasta como máximo 14 d + tratamiento usual (n = 9)	Baloxavir + tratamiento usual (n = 10) vs tratamiento usual (n = 9)	Porcentaje con carga viral (-) día 14	FVP 70% vs BAL 77% vs control 100%	-
				Tiempo desde la randomi- zación a la mejoría (días)	FVP 14 vs BAL 14 vs control 15	-
				Seguridad	↑ Triglicéridos, hepato- toxicidad, rash, diarrea (igual en todos)	-
Chen y cols. ⁵⁷	China, ECA	1.600 mg/dosis cada 12 h día 1, seguido por 600 mg/dosis cada 12 h día 7- 10 d + tratamiento usual (n = 116)	UMI + tratamiento usual (n = 120)	Recuperación clínica al 7º día (todos los pacientes)	FVP 61,2% vs UMI 51,6%	p = 0,1396
				Recuperación clínica al 7º día (no UCI- neumonía moderada)	FVP 71,4% vs UMI 55,9%	p = 0,0199
Ivashchenko y cols. ⁵⁸	Rusia, ECA (Preliminar)	1.600 mg/dosis cada 12 h día 1, seguido por 600 mg/dosis cada 12 h día 2- 14 d (n = 20) + 1800 mg/ dosis cada 12 h día 1, seguido por 800 mg/ dosis cada 12 h 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 de imágenes al día 15	FVP 90% vs control 80%	p = 0,283

FVP: favipiravir. BAL: baloxavir UMI: umifenovir.

Durante los primeros meses de la pandemia se evaluó el efecto de hidroxycloroquina mediante estudios observacionales y algunos ensayos clínicos aleatorizados de poco tamaño muestral⁶⁴⁻⁶⁶. 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 de 2020 han aparecido los resultados de nuevos ensayos clínicos aleatorizados, todos con un tamaño muestral alto. Uno de ellos muestra que hidroxycloroquina como profilaxis post-exposición es igual a placebo en prevención de la enfermedad⁶⁷. 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 síntomas⁶⁸. En el 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 hidroxycloroquina contra los cuidados estándar en mortalidad y tiempo de estadía hospitalaria, no encontrando diferencias para estos importantes *outcomes*⁶⁹.

A continuación, se muestran los principales estudios existentes a la fecha (Tabla 5).

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

Combinación hidroxycloroquina y azitromicina

Con respecto al uso combinado de estos dos fármacos, estudios iniciales mostraban nulo efecto de esta asociación^{65,76-79} y en julio de 2020 se publicó en la revista *New England Journal of Medicine* un ensayo clínico aleatorizado que ratificó este hallazgo⁸⁰ (Tabla 6).

Adicionalmente, existen potenciales riesgos electrocardiográficos de la asociación, que han sido revisado por distintos grupos y que demuestran más riesgos que beneficios con esta asociación⁶⁶.

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

Lopinavir/ritonavir

Los inhibidores de proteasa inhiben la replicación viral al actuar a nivel de la proteinasa mayor de los coronavi-

rus. Ensayos en animales y humanos han demostrado su efectividad en SARS-CoV-1 y MERS-CoV^{81,82}.

En un estudio randomizado en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 publicado en *New England Journal of Medicine*, el uso de lopinavir/ritonavir asociado a tratamiento de soporte, no se asoció a mejoría clínica o a disminución de mortalidad en pacientes gravemente enfermos⁸³. Posteriormente, el estudio RECOVERY replicó estos hallazgos⁸⁴ (Tabla 7).

Conclusión: Dada la evidencia actual, lopinavir/ritonavir NO debe ser usado como tratamiento ni prevención de la enfermedad producida por coronavirus SARS-CoV-2.

Ivermectina

Antiparasitario con potente actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2⁸⁵, aunque se ha estimado farmacocinéticamente que las concentraciones necesarias para esta actividad implican dosis excesivamente altas en humanos⁸⁶. Un estudio no aleatorizado⁸⁷ que comparó la adición de ivermectina a hidroxycloroquina 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)⁸⁸ se observó una mortalidad significativamente más baja en el grupo con el antiparasitario (25,2% versus 15,0%, respectivamente OR 0,52, 95% IC 0,29-0,96), asociación que se mantuvo ajustando por algunas co-variables, 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 ECA, para recomendarla como una alternativa válida contra COVID-19.

Conclusión: Por lo tanto, no existe aún evidencia para recomendar su uso.

Interferón alfa

No existe evidencia suficiente para recomendar el uso habitual de este medicamento como terapia para el COVID-19⁸⁹⁻⁹¹. 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.

Tabla 5. Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de hidroxiclороquina

Estudio (Link)	Lugar	Intervención	Control	Outcome	Resultado	Valor p o RR
Chen y cols. ⁷⁰	China Hospital of Wuhan University Pacientes hospitalizados	HCQ 400 mg/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 y cols. ⁷¹	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 y cols. ⁷²	China Multicéntrico Pacientes hospitalizados	HCQ 1.200 mg/día por 3 días, luego 800 mg/día (duración total 2 o 3 se- manas 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 y cols. ⁷³	E.U.A./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 (IC95%, -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 y cols. ⁶⁸	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 de carga viral a 7 días (Log10 copias/mL)	HCQ -3,44 vs control -3,37	Diferencia: -0,07 [IC95%: -0,44; 0,29]
Riesgo de hospitalización	HCQ 5,9% vs 7,1% control	RR 0,75 [IC95% 0,32; 1,77]				
Boulware y cols. ⁶⁷	E.U.A./Canadá Multicéntrico Prevención Adultos con exposición ocupacional o domiciliaria a caso	Dentro de 4 días post- exposición: 800 mg/dosis, luego 600 en 6 a 8 h y luego 600 mg/día x 4 d (n = 414)	Dentro de 4 días post- exposición Placebo (n = 407)	Nueva enfermedad	HCQ 11,8% vs 14,3% placebo	Diferencia: -2,4 (IC95% -7-2,2)
Abd-Elsalam y cols. ⁷⁴	Egipto Tres centros	HCQ 400 mg q 12 h día 1, luego 200 mg cada 12 x 15 d + cuidado estándar (n = 97)	Cuidado estándar (n = 197)	Mortalidad	HCQ 6/97 vs 5/97 control	p = 0,77
Progresión a ventilación mecánica	HCQ 4/97 vs 5/97 control	p = 0,75				
Kamran y cols. ⁷⁵	Pakistán Un solo centro	HCQ 400 mg q 12 h día 1, luego 200 mg cada 12 x 4 d + cuidado estándar (n = 349)	Cuidado estándar (n = 151)	Progresión de enfermedad	HCQ 3,2% vs 3,4% control	p = 0,865
				Negatividad de RPC día 14	HCQ 69,9% vs 72,8% control	p = 0,508
RECOVERY ⁶⁹	Reino Unido	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 = 1.542)	Cuidado estándar (n = 3.132)	Mortalidad a 28 días	HCQ 26,8% vs 25% control	RR 1,09 (IC95% 0,96-1,23)
				Alta hospitalaria a los 28 días	HCQ 60,3% vs 62,8% control	RR 0,92 (IC95% 0,85-0,99)

HCQ = hidroxiclороquina; N/D = no determinado; NS = no significativo; RR = riesgo relativo; IC95% = intervalo de confianza del 95%. RPC: reacción de polimerasa en cadena.

Tabla 6. Estudios clínicos hidroxicloroquina y azitromicina

Estudio (Link)	País/Hospital	Intervención	Control	Outcome	Resultado
Cavalcanti y cols. ⁸⁰	Brasil Adultos hospitalizados Leve-moderado	1. CE + HCQ 400 mg q 12 h vo x 7d (n = 221)	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)
		2. CE + HCQ 400 mg q 12 h + AZT 500 mg/ día vo x 7d (n = 217)		Duración de la 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 mostro que no hubo diferencias significativas; vo = vía oral.

Tabla 7. Estudios clínicos aleatorizados de lopinavir/ritonavir

Estudio (Link)	País/Hospital	# pacientes	Intervención	Control	Outcome	Resultado	Valor p o RR o diferencia porcentual
Cao y cols. ⁸³	China Jin Yin-Tan Hospital, Wuhan, Hubei Province	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)	<i>Hazard ratio</i> : 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 ⁸⁴	E.U.A. Multicéntrico	n = 11.800	Lopinavir-ritonavir (LPV/r)(400/100 mg) cada 12 h por 14 días (n = 1.596)	Cuidado estándar (n = 3.376)	Mortalidad a 28 días	22,1% LPV/r vs cuidado estándar 21,3%	RR 1,04 (IC95% 0,91-1,18) p = 0,58

Inmunoterapia

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^{92,93}, 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-19⁹⁴⁻⁹⁶. A la fecha de la construcción de este protocolo, se publicaron resultados preliminares del ensayo clínico aleatorizado COVACTA⁹⁷ 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 vs 16,5 con placebo, p = 0,3202), aunque sí en la duración de la hospitalización y la estadía en UCI, con una reducción de 8 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 remdesivir⁹⁸ o MARIPOSA⁹⁹, que estudia dos 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 (Tabla 8).

Conclusión: 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 céls/mm³, plaquetas menores a 50.000 céls/mm³.

Dosis recomendada:

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

≥ 30 kg: 8 mg/kg/dosis EV por una vez

Dosis tope de 800 mg/dosis.

Diluir en solución fisiológica (NaCl 9%) y administrar en 1 h.

Immunoglobulina 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 sólo en caso de hipogammaglobulinemia o sospecha de síndrome inflamatorio multisistémico (PIMS).**

Plasma de convalecientes COVID-19

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^{100,101}. Si bien, su uso en otras enfermedades infecciosas (influenza y ébola) ha tenido resultados mixtos, tres estudios randomizados en influenza grave no demostraron beneficios significativos¹⁰²⁻¹⁰⁴.

La *Food and Drug Administration* (FDA) de E.U.A., tiene regulado el PC como un producto para investigación, sugiriendo como criterios de elegibilidad para estudios clínicos, la enfermedad grave 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

Tabla 8. Estudios clínicos de tocilizumab

Resumen de evidencia *in vitro* con tocilizumab

Zhang y cols. ⁹²	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 grave, mientras numerosas citoquinas (como IL-6, IL-10, IL-2 y FNT y IFN-γ) se incrementaron significativamente, siendo los niveles de IL-6 y otras citoquinas <i>in vivo</i> las principales causas de la tormenta de citoquinas.
-----------------------------	-------	----------	--

Resumen de estudios clínicos aleatorizados con tocilizumab

Estudio (Link)	País/Hospital	Diseño	# pacientes	Intervención	Control	Outcome	Resultado	valor p o RR
COVACTA Trial ⁹⁷	Multicéntrico	ECA, fase III	n = 450	TCZ 8 mg/kg, hasta un máximo de 800 mg dosis	Placebo	Mejoría <i>status</i> clínico a 28 días, por una escala de 1 a 7	OR 1,19 (IC95% 0,81-1,7)	p = 0,36
						Mortalidad a 28 días	19,7% TCZ vs placebo 19,4%	p = 0,941
						Tiempo hasta el alta hospitalaria	20 días TCZ vs 28 días placebo	p = 0,0370
						Duración UCI	9,8 días TCZ vs 15,5 días placebo	p = 0,045
						Días sin ventilador	22 días TCZ vs 16,5 días placebo	p = 0,3202
						Tasas de infecciones a 28 días	38,3% TCZ vs 40,6% placebo	N/D
						Tasa de infecciones graves	21,0% TCZ vs 25,9% placebo	N/D

ECA: ensayo controlado aleatorizado. IC95% = intervalo de confianza del 95%; N/D = no determinado; OR = *odds ratio*; TCZ = tocilizumab.

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 randomizado¹⁰⁵ que incluyó 103 pacientes con COVID-19 confirmados, con enfermedad grave 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 93% de los casos posterior al día 14 de síntomas.

Recientemente se publicó en Cochrane una revisión sistemática de la experiencia con PC¹⁰⁶, el que 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.¹⁰⁷ reportaron 5.000 pacientes con enfermedad grave o con riesgo vital

por COVID-19, enrolados en el U.S. FDA Expanded Access Program for COVID-19 CP Study, encontrando menos de 1 % de eventos adversos graves durante las primeras 4 h 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 gravemente 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 a 1%.

Conclusión: 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 (Tabla 9).

Tabla 9. Recomendaciones Locales e internacionales							
	HQ +/- Azitromicina	LPV/r	Plasma	IL-6	Remdesivir (RDV)	Terapia antitrombótica	Corticoides
IDSA	No recomendado	Sí, sólo en el contexto de un estudio clínico	Sí, sólo en el contexto de un estudio clínico	No recomendado	Sí, sólo en enfermedad grave* Curso de 5 días de RDV en pacientes con O ₂ suplementario sin VM o ECMO y 10 días para pacientes en VM o ECMO.	Sin recomendación	Sí, sólo en enfermedad grave*
NIH	No recomendado en hospitalizados (A) Ambulatorio sólo en el contexto de estudio clínico (A)	Sí, sólo en el contexto de un estudio clínico	Sin información para recomendar a favor o en contra	No recomendado, excepto según el contexto clínico (B)	a. Ambulatorio u hospitalizado sin soporte de O ₂ : sin información para recomendar a favor o en contra b. Hospitalizado con soporte de O ₂ sin VM, VMNI, o ECMO: a favor de remdesivir con o sin corticosteroides c. Hospitalizado con soporte de O ₂ a través de CNAF o VMNI: a favor de remdesivir con o sin corticosteroides d. Hospitalizado en VM o ECMO: remdesivir + dexametasona	Si	Sí, sólo en enfermedad grave*
SOCHINF	No recomendado	No recomendado	Sin información para recomendar a favor o en contra, excepto en el contexto de un estudio clínico	Sin información para recomendar a favor o en contra	Sí, bajo evaluación individual del potencial costo/beneficio	Si	Sí, sólo en enfermedad grave*

*Enfermedad grave: SpO₂ ≤94% ambiental o que requieran O₂ suplementario, VM o ECMO.

Autores**Daniela Pavez Azurmendi**

Pediatra Infectóloga
Hospital San Juan de Dios, Clínica Alemana de Santiago
Universidad de Chile
pavezdanita@gmail.com

Claudio González Muñoz

QF. Clínico
Hospital Exequiel González Cortez
claudio.gonzalezm@redsalud.gov.cl

Fernando Bernal Ortiz

QF. Clínico
Hospital San Juan de Dios
fernando.bortiz@gmail.com

Regina Pérez Pérez

Pediatra Infectóloga
Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología
Pediátrica, División de Pediatría
Pontificia Universidad Católica de Chile
rperezp@med.puc.cl

Mirta Acuña Ávila

Pediatra Infectóloga
Unidad de Infectología Hospital Roberto del Río
Universidad de Chile
mirta.i.acuna@gmail.com

Ruth Rosales Chacón

QF. Clínico
Hospital Barros Luco-Trudeau
ruth.rosales@redsalud.gov.cl

José Perillán Torres

Broncopulmonar infantil
Hospital San Juan de Dios
Universidad de Chile, Universidad Finis Terrae
joseperillan@gmail.com

Paulina Quijarro Santibáñez

Hemato oncóloga infantil
Hospital San Juan de Dios
pquijarro@gmail.com

Christian Scheu Goncalves

Pediatra Intensivista
Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico UC
Profesor asistente, División de Pediatría. Pontificia
Universidad Católica de Chile.
cscheu@gmail.com

Luz María Fuenzalida

Médico Microbiólogo
Hospital del Salvador, Fundación Arturo López Pérez.
luzmafuenzalida@yahoo.com

Jorge Pérez Godoy

Médico Infectólogo
Hospital Padre Hurtado, Clínica Alemana de Santiago
Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad
del Desarrollo
jperez@alemana.cl

José Miguel Arancibia

Médico Infectólogo UPC Hospital San Juan de Dios
Profesor Instructor Departamento de Medicina Interna,
Universidad de Chile
jmarancibia77@gmail.com

Paula Impellizzeri

QF. Clínica
Complejo asistencial Dr. Sótero del Río. Unidad de Paciente
Crítico Pediátrico y docente Universidad Andrés Bello.
pfimpell@uc.cl

María Eugenia Pinto Claude

Microbióloga Clínica
Hospital Clínico Universidad de Chile
mpintoc@hcuch.cl

Agradecimientos a: QF. Lelie Escobar, Q.F. Roxana Santana, QF. Milka Darlic

Referencias bibliográficas

- 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* [Internet]. 2020; 58 (4): 712-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266747/> [citado el 14 de mayo de 2020].
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y Y, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(17):1663-5. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2005073> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 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* [Internet]. 2020;20(6):689-96. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30198-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30198-5/fulltext) [citado el 6 de mayo de 2020].
- Sun D, Li H, Lu X X, Xiao H, Ren J, Zhang F R, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* [Internet]. 2020;1-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7091225/> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 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* [Internet]. 2020; 395 (10226): 809-15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620303603> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 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* [Internet]. 2020; 8: 104. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.00104/full> [citado el 6 de mayo de 2020].
 - 7.- Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* [Internet]. 2020; 323 (13): 1313. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761659> [citado el 14 de mayo de 2020].
 - 8.- Zheng F, Liao C, Fan Q, Chen H, Zhao X, Xie Z, et al. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci* [Internet]. 2020; 40 (2): 275-80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11596-020-2172-6> [citado el 6 de mayo de 2020].
 - 9.- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2020; 39 (5): 355-68. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002660> [citado el 6 de mayo de 2020].
 - 10.- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with COVID-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; 383 (2): 187-90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007617> [citado el 23 de septiembre de 2020].
 - 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. Available from: http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2020/Recomendaciones_Sindrome_Inflamatorio_Multisistemico_SARS-CoV-2.pdf [citado el 23 de septiembre de 2020].
 - 12.- Chiotos K, Hayes M, Kimberlin D W, Jones S B, James S H, Pinninti S G, et al. Multicenter Initial guidance on use of antivirals for children with coronavirus disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2020; pii:045. Available from: <https://academic.oup.com/jpids/advance-article/doi/10.1093/jpids/piaa045/5823622> [citado el 6 de mayo de 2020].
 - 13.- Torres J P, 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* [Internet]. 2020; 100: 75-81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220306913> [citado el 23 de septiembre de 2020].
 - 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* [Internet]. 2020; 2020.03.07.20032524. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.20032524v2> [citado el 6 de septiembre de 2020].
 - 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* [Internet]. 2020; 92 (9): 1518-24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25727> [citado el 6 de mayo de 2020].
 - 18.- Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas_diagnosticas_de_laboratorio_de_covid_vfinal.pdf [citado el 6 de mayo de 2020].
 - 19.- Sociedad Española de Inmunología. Utilidad de la determinación de anticuerpos anti SARS-CoV-2 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/5/2/1520.pdf> [citado el 6 de mayo de 2020].
 - 20.- Cheng M P, 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* [Internet]. 2020; 172 (11): 726-34. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1301> [citado el 6 de mayo de 2020].
 - 21.- Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología. Respuesta inmune contra SARS-CoV-2 (COVID-19) y utilidad de las pruebas serológicas [Internet]. 2020. Available from: <http://www.colegiomedico.cl/wp-content/uploads/2020/04/Comunicado-SCAI-COVID-19.-18-abril-2020.pdf> [citado el 6 de mayo de 2020].
 - 22.- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; ciaa344. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa344/5812996> [citado el 6 de mayo de 2020].
 - 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* [Internet]. 2020; 323 (18): 1843-4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997> [citado el 6 de mayo de 2020].
 - 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* [Internet]. 2020; 382 (12): 1177-9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001737> [citado el 5 de mayo de 2020].
 - 25.- SEIMC. Recomendaciones institucionales documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19. [Internet]. Available from: https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf [citado el 5 de septiembre de 2020].
 - 26.- SEIMC. Reflexiones de SEIMC sobre el uso de la detección de antígenos y anticuerpos para diagnóstico de COVID-19 [Internet]. Available from: https://seimc.org/contenidos/noticias/2020/seimc-nt-2020-Reflexiones_deteccion_Ag_y_AC_COVID-19.pdf [citado el 5 de septiembre de 2020].
 - 27.- Patel R, Babady E, Theel E S, Storch G A, Pinsky B A, St. George K, 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. *MBio* [Internet]. 2020; 11 (2). Available from: <https://mbio.asm.org/content/11/2/e00722-20> [citado el 5 de septiembre de 2020].
 - 28.- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon L L M, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020; 20 (4): 411-2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920301134> [citado el 5 de mayo de 2020].
 - 29.- Loeffelholz M J, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020; 9 (1): 747-56. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/22221751.2020.1811111>

- com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1745095 [citado el 6 de mayo de 2020].
- 30.- Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita J M, 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;99:328-333. Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3569871>
- 31.- Sethuraman N, Jeremiah S S, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2020; 323 (22): 2249-51. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837> [citado el 15 de mayo de 2020].
- 32.- Calvo C, López-Hortelano M G, Vicente J C de C, Martínez J L V. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. *An Pediatría* [Internet]. 2020; 92 (4): 241.e1-241.e11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2341287920300521> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 33.- 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* [Internet]. 2020; 16 (3): 232-9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12519-020-00362-4> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 34.- MINSAL. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia CORONAVIRUS/COVID-19. [Internet]. 2020. 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/> [citado el 15 de septiembre de 2020].
- 35.- Sankar J, Dhochak N, Kabra S K, Lodha R. COVID-19 in children: clinical approach and management. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2020; 87 (6): 433-42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12098-020-03292-1> [citado el 2 de octubre de 2020].
- 36.- National Institutes of Health (NIH). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines [Internet]. 2020. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> [citado el 6 de agosto de 2020].
- 37.- Horby P, Lim W S, 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* [Internet]. 2020; Available from: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436) [citado el 6 de septiembre de 2020].
- 38.- Sterne J A C, Murthy S, Díaz J V, Slutsky A S, Villar J, Angus D C, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020; 324 (13): 1330. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279> [citado el 15 de septiembre de 2020].
- 39.- Jeronimo C M P, Fariás M E L, Val F F A, Sampaio V S, Alexandre M A A, Melo G C, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomized, double-blind, phase Ib, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1177/5891816> [citado el 15 de septiembre de 2020].
- 40.- World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> [citado el 15 de septiembre de 2020].
- 41.- Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020; 67 (9). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28485> [citado el 2 de octubre de 2020].
- 42.- Barnes G D, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark N P, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020; 50 (1): 72-81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11239-020-02138-z> [citado el 2 de octubre de 2020].
- 43.- Ahmed S, Zimba O, Gasparyan A Y. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020; 39 (9): 2529-43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-020-05275-1> [citado el 2 de octubre de 2020].
- 44.- Iba T, Levy J H, Connors J M, Warkentin T E, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* [Internet]. 2020; 24 (1): 360. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03077-0> [citado el 2 de octubre de 2020].
- 45.- 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; 395 (10236): 1569-78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620310229> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 46.- Beigel J H, Tomashek K M, Dodd L E, Mehta A K, Zingman BS, Kalil A C, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19-final report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; NEJMoa2007764. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007764> [citado el 6 de agosto de 2020].
- 47.- Spinner C D, Gottlieb R L, Criner G J, Arribas López J R, Cattelan A M, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020; 324 (11): 1048. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769871> [citado el 6 de septiembre de 2020].
- 48.- 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* [Internet]. 2020; 30 (3): 269-71. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 49.- Sheahan T P, Sims A C, Leist S R, Schäfer A, Won J, Brown A J, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* [Internet]. 2020; 11 (1): 222. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-019-13940-6> [citado el 6 de agosto de 2020].
- 50.- Kujawski S A, Wong K K, Collins J P, Epstein L, Killerby M E, Midgley C M, et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* [Internet]. 2020; 26 (6): 861-8. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0877-5> [citado el 6 de agosto de 2020].
- 51.- 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* [Internet]. 2020; 13 (5): cts.12840. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cts.12840> [citado el 6 de agosto de 2020].
- 52.- Goldman J D, Lye D C B, Hui D S, Marks K M, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; NEJMoa2015301. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2015301> [citado el 6 de agosto de 2020].
- 53.- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Díaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; 382 (24): 2327-36. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007016> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 54.- Furuta Y, Gowen B B, Takahashi K, Shiraki K, Smee D F, Barnard D L. Favipiravir

- (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* [Internet]. 2013; 100 (2): 446-54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354213002635> [citado el 16 de agosto de 2020].
- 55.- 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* [Internet]. 2020; 2020.04.29.20085761. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.29.20085761v1> [citado el 16 de agosto de 2020].
- 56.- 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* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v1.full.pdf> [citado el 16 de agosto de 2020].
- 57.- Ivashchenko A A, Dmitriev K A, Vostokova N V, Azarova VN, Blinow A A, Egorova A N, 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* [Internet]. 2020; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1176/5890024> [citado el 16 de agosto de 2020].
- 58.- 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* [Internet]. 2020; 13 (5): cts.12827. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cts.12827> [citado el 16 de agosto de 2020].
- 59.- 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* [Internet]. 2020; 108 (2): 188. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1877> [citado el 16 de agosto de 2020].
- 60.- Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit T B. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care* [Internet]. 2020; 9 (3): 215-21. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2048872620922784> [citado el 16 de agosto de 2020].
- 61.- Soh M, Hifumi T, Isokawa S, Shimizu M, Otani N, Ishimatsu S. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675720303843> [citado el 16 de agosto de 2020].
- 62.- Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2012; 42 (2): 145-53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-010-8243-x> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 63.- 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* [Internet]. 2020; 71 (15): 732-9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/732/5801998> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 64.- Shamshirian A, Hessami A, Hadara K, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh M A, Yip G W, et al. The role of hydroxychloroquine in the age of COVID-19: a periodic systematic review and meta-analysis (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20065276v5> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 65.- Ghazy R M, 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; Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/07/28/2020.07.25.20162073.abstract> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 66.- Patel T K, Barvaliya M, Kevadiya B D, Patel P B, 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* [Internet]. 2020; 15(3):350-8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11481-020-09930-x> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 67.- Boulware D R, Pullen M F, Bangdiwala A S, Pastick K A, Lofgren S M, Okafor E C, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; 383 (6): 517-25. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2016638> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 68.- 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* [Internet]. 2020; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 69.- Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell J L, Staplin N, Emberson J R, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 70.- 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; 7: 2020.03.22.20040758. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 71.- 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; 49 (February): 1-10. Available from: <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 72.- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020; 2020.04.10.20060558. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v2> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 73.- Skipper C P, Pastick K A, Engen N W, Bangdiwala A S, Abassi M, Lofgren S M, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020; M20-4207:M20-4207. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 74.- Abd-El salam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo E F, Medhat M A, Abd El Ghafar M S, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020; 103 (4): 1635-9. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0873> [citado el 6 de septiembre de 2020].
- 75.- Kamran S M, Mirza, Zill-e-H, Naseem A Azam R, Ullah N, Saeed F, et al. Clearing the fog: Is HCQ effective in reducing COVID-19 progression: A randomized controlled trial (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020; 2020.07.30.20165365. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.30.20165365> [citado el 6 de septiembre de 2020].
- 76.- Molina J M, 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. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 2020; 50(4):384. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/>

- S0399077X20300858 [citado el 6 de mayo de 2020].
- 77.- 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;18. Available from: <https://zenodo.org/record/3724167#.XrNjj55Kipo> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 78.- Rosenberg E S, Dufort E M, Udo T, Wilberschied L A, 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; 323 (24): 2493. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117> [citado el 12 de mayo de 2020].
- 79.- Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhayia C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Nat Med [Internet]. 2020; 26 (6): 808-9. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0888-2> [citado el 6 de agosto de 2020].
- 80.- Cavalcanti A B, Zampieri F G, Rosa R G, Azevedo L C P, Veiga V C, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. N Engl J Med [Internet]. 2020; NEJMoa2019014. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2019014> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 81.- Yao T, Qian J, Zhu W, Wang Y, Wang G. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. J Med Virol [Internet]. 2020; 92 (6): 556-63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25729> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 82.- Chu C M. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax [Internet]. 2004; 59 (3): 252-6. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thorax.2003.012658> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 83.- 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 [Internet]. 2020; 382 (19): 1787-99. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001282> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 84.- University of Oxford. Statement from the chief investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 tHERapY (RECOVERY) Trial on lopinavir-ritonavir [Internet]. 2020. Available from: www.recoverytrial.net [citado el 6 de agosto de 2020].
- 85.- Caly L, Druce J D, Catton M G, Jans D A, Wagstaff K M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res [Internet]. 2020; 178: 104787. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354220302011> [citado el 19 de mayo de 2020].
- 86.- Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view (preprint). medRxiv [Internet]. 2020; 2020.04.11.20061804. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061804v1> [citado el 19 de mayo de 2020].
- 87.- Gorial F I, Mashhadani S, Sayaly H M, Dakhil B D, AlMashhadani M M, Aljabory A M, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (Pilot Trial) (preprint). medRxiv [Internet]. 2020; 2 (December 2019): 2020.07.07.20145979. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/07/08/2020.07.07.20145979.abstract> [citado el 6 de septiembre de 2020].
- 88.- Rajter J C, Sherman M S, 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; 2020.06.06.20124461. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461> [citado el 6 de septiembre de 2020].
- 89.- Barlow A, Landolf K M, Barlow B, Yeung S Y A, Heavner J J, Claassen C W, et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther [Internet]. 2020; 40 (5): 416-37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/phar.2398> [citado el 15 de mayo de 2020].
- 90.- McCreary E K, Pogue J M. Coronavirus disease 2019 Treatment: a review of early and emerging options. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020; 7 (4): ofaa105. Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofaa105/5811022> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 91.- Alhazzani W, Möller M H, Arabi Y M, Loeb M, Gong M N, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med [Internet]. 2020; 46 (5): 854-87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06022-5> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 92.- Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Clin Drug Investig [Internet]. 2020;40(6):511-8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-020-00917-3> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 93.- Mehta P, McAuley D F, Brown M, Sánchez E, Tattersall R S, Manson J J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet [Internet]. 2020; 395 (10229): 1033-4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620306280> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 94.- 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 [Internet]. 2020; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531043720301537> [citado el 5 de septiembre de 2020].
- 95.- 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 [Internet]. 2020; 56 (3): 106103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920302867> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 96.- Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalá 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 [Internet]. 2020 Aug 26; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20304924> [citado el 6 de septiembre de 2020].
- 97.- Rosas I O, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter B D, Bhagani S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (preprint). medRxiv [Internet]. 2020;2020.08.27.20183442. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> [citado el 6 de septiembre de 2020].
- 98.- 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. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409262> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 99.- ClinicalTrials.gov. A study to investigate intravenous tocilizumab in participants with moderate to severe COVID-19 pneumonia (preprint) [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363736> [citado el 5 de agosto de 2020].
- 100.- Liu S T H, Lin H-M, Baine I, Wajngberg A, Gumprecht J P, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study (preprint). medRxiv [Internet]. 2020;2020.05.20.20102236. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236>.

- org/10.1101/2020.05.20.20102236 [citado el 15 de septiembre de 2020].
- 101.- 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* [Internet]. 2020; 117 (17): 9490-6. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.2004168117> [citado el 15 de septiembre de 2020].
- 102.- Davey R T, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker A G, 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* [Internet]. 2019; 7 (11): 951-63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221326001930253X> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 103.- Beigel J H, Tebas P, Elie-Turenne M-C, Bajwa E, Bell T E, Cairns C B, et al. Immune plasma for the treatment of severe influenza: an open-label, multicentre, phase 2 randomised study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2017;5(6):500-11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260017301741> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 104.- Beigel J H, Aga E, Elie-Turenne M-C, Cho J, Tebas P, Clark C L, 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* [Internet]. 2019; 7 (11): 941-50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260019301997> [citado el 6 de mayo de 2020].
- 105.- Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020; 324 (5): 460. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766943> [citado el 15 de septiembre de 2020].
- 106.- Piechotta V, Chai K L, Valk S J, Doree C, Monsef I, Wood E M, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020; 2020 (7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013600.pub2> [citado el 15 de septiembre de 2020].
- 107.- Joyner M, Wright R S, 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; Available from: </pmc/articles/PMC7274247/?report=abstract> [citado el 15 de septiembre de 2020].