

Recomendaciones para el estudio y manejo farmacológico en pacientes adultos con sospecha de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Sociedades Chilenas de Infectología, Medicina Intensiva y Enfermedades Respiratorias.

Elaborado por:

- Comité de antimicrobianos Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF): Dr. Jorge Pérez, QF. Ruth Rosales, QF. Fernando Bernal, Dr. José Miguel Arancibia, Dra. Daniela Pavez, QF. Claudio González, Dra. Luz María Fuenzalida, Dra. Regina Pérez, Dra. Mirta Acuña, Dra. María Eugenia Pinto.
- Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI): Dra. Cecilia Luengo, Dr. Tomás Regueira, QF. Mariana Arias, QF. Paula Impellizzeri, QF. Cristian Paredes, QF. Rubén Hernández.
- Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias: Dr. Francisco Arancibia, Dr. Raúl Riquelme.
- Colaborador: Dr. Leonardo Chanqueo.

Estas recomendaciones pueden variar según evolucione nuestro conocimiento acerca de la enfermedad y la situación epidemiológica. La evidencia actual es limitada y sujeta a cambios y actualizaciones.

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades de la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei, China, reportaron 27 casos de síndrome respiratorio agudo de etiología desconocida. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas informaron la identificación de un nuevo coronavirus, denominado “Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2)”, como agente etiológico de este síndrome (1). El 3 de marzo se diagnosticó el primer caso de infección por virus SARS-CoV-2 en Chile. El 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la infección por SARS-CoV-2, denominada “COVID-19”, una pandemia, la cual se ha convertido en una emergencia sanitaria a nivel mundial.

La COVID-19 produce un cuadro respiratorio que se manifiesta en el 80% de los casos como una infección respiratoria alta leve (2). Sin embargo, en un 20% puede producir una neumonía con distintos grados de hipoxemia que requiere hospitalización o bien, descompensación de una patología crónica del paciente infectado que también deba hospitalizarse. De este grupo, un 5% a 16% requerirá ingresar a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), principalmente por hipoxemia grave, con necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI). Si bien se ha estimado la letalidad global de la COVID-19 entre 2 y 7%, dependiendo de los factores de riesgo de la población y la capacidad de respuesta del sistema sanitario, la mortalidad en los pacientes que requieren VMI puede sobrepasar el 60%.

La emergencia y excepcionalidad de esta situación conllevan que, actualmente, no exista ningún medicamento específico aprobado para el tratamiento de COVID-19, basando su manejo en medidas de soporte precoz. No obstante, la elevada letalidad de los casos más graves ha llevado a buscar alternativas potenciales de tratamiento en fármacos con otras indicaciones. Hasta la fecha, se han publicado varios reportes de casos y protocolos de manejo farmacológico de países europeos y asiáticos que ya han sido afectados por esta pandemia, y últimamente, están apareciendo los reportes preliminares de estudios aleatorizados utilizando algunos de estos fármacos en pacientes en diferentes etapas y con distintos niveles de gravedad de la enfermedad.

Dado que la administración de estos fármacos a pacientes con COVID-19 constituye un uso “fuera de indicación”, los profesionales de las Sociedades de Infectología (SOCHINF), Medicina Intensiva (SOCHIMI) y Enfermedades Respiratorias (SER), creemos que es importante analizar cuidadosamente la evidencia publicada respecto de dichos fármacos y el balance riesgo-beneficio durante su utilización, para ofrecer a quienes manejan este tipo de pacientes una recomendación que sea potencialmente beneficiosa, cuyos riesgos sean mínimos y que sea factible de aplicar en la mayor parte de los centros asistenciales de nuestro país.

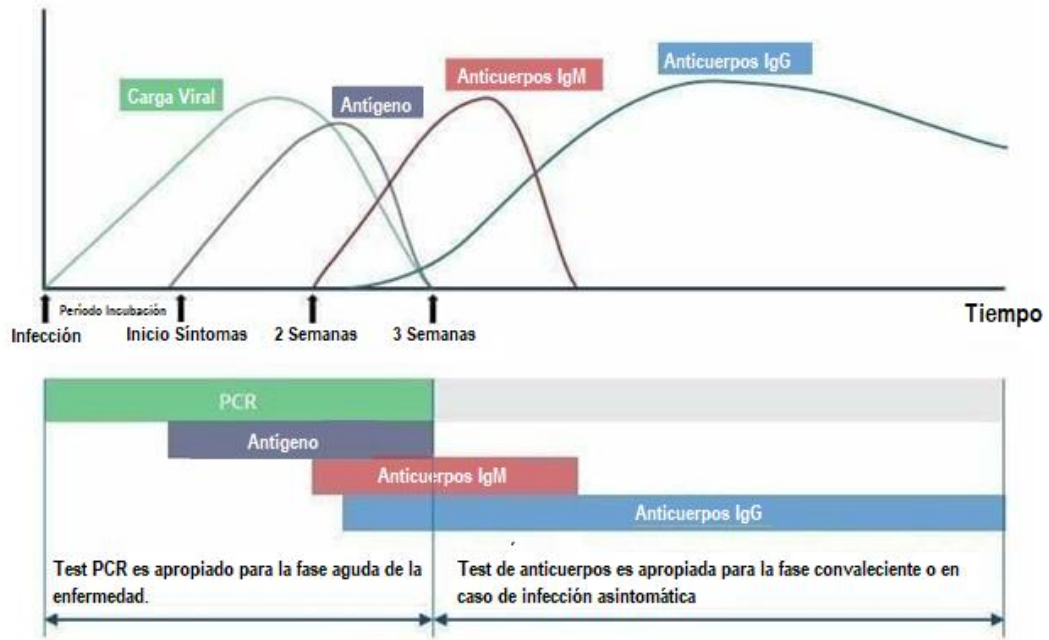
Métodos diagnósticos SARS-CoV-2 (3–19)

Tabla N° 1: Métodos diagnósticos

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

S: Sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo. rRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real; POCT: point of care testing; RT-LAMP: reverse transcription loop-mediated isothermal amplification; CRISPR: clustered regularly interspaced short palindromic repeats; PIMS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico.

Figura N°1: Métodos diagnósticos para SARS CoV2 (adaptada de “Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2”(20))



Criterios de Hospitalización, estudio y manejo general inicial

Criterios de Hospitalización

- Paciente COVID-19 positivo con reagudización de alguna comorbilidad con o sin neumonía.
- Paciente con neumonía y requerimientos de oxígeno:
- Se pueden utilizar criterios CURB-65 (mayor a 2) para decidir hospitalización. (Anexo 1)
- Sala básica: En caso de estabilidad clínica y requerimientos de oxígeno hasta 4 lt/min.
- Unidad de Cuidados Intermedios: Altos requerimientos de oxígeno, necesidad de soporte ventilatorio.
- Unidad de Cuidados Intensivos: Necesidad de Ventilación Mecánica invasiva y/o con inestabilidad hemodinámica.
- También puede utilizarse para evaluar la gravedad al ingreso, los criterios de NAC grave de IDSA/ATS. (Anexo 2)
- Se sugiere considerar hospitalización en pacientes con neumonía al momento de la evaluación, que se sospeche puedan agravarse, porque presenten factores de riesgo tales como edad > 65 años y/o comorbilidad relevante (patología cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria crónica, inmunosupresión).

Tabla N° 2: Factores de riesgo de paciente de Neumonía grave por COVID-19

EPIDEMIOLOGIA	CLÍNICA	LABORATORIO
Edad > 65	Frecuencia respiratoria (FR) >30 (CURB-65) (anexo 1) FR > 25 en < 50 años o > 30 en > 50 años. (SMART-COP)	Dímero D > 1000 ng/ml
Enfermedad pulmonar	Frecuencia cardíaca > 125 lpm	Proteína C reactiva > 100 mg/L
Enfermedad renal crónica	SatO ₂ < 90% con O ₂ ambiental en > 50 años o < 93% en < 50 años	LDH > 245 U/L
Diabetes mellitus	Confusión	Troponina elevada
HTA	Mala perfusión distal	Linfopenia
Enfermedad Cardiovascular	CURB - 65 ≥ 2 (anexo 1)	Creatinina kinasa > 2 veces valor de referencia
Uso de Biológicos	Obesidad IMC ≥ 30	Ferritina > 300 ug/L
Transplantado o inmunosuprimido		Imagen de neumonía multifocal o presencia de derrame pleural

Estudio inicial de pacientes COVID-19 que cumplen criterios de HOSPITALIZACIÓN (21,22):

- Panel viral respiratorio completo o acortado (Influenza A/B y VRS), si la situación epidemiológica lo amerita.
- Hemocultivos periféricos (2) en caso de sospecha de sobreinfección bacteriana.
- Gases arteriales, electrolitos plasmáticos, hemograma, Proteína C reactiva (PCR), LDH, pruebas hepáticas, glicemia, creatinina, CK total, dímero D (DD). En caso de tener disponible: ferritina, fibrinógeno y troponina.
- Radiografía de tórax AP/lateral.

- TAC tórax: Si radiografía es normal, y existe alta sospecha diagnóstica, se recomienda realizar TAC de tórax de estar disponible. Priorizar TAC de tórax en pacientes hospitalizados o sintomáticos con factores de riesgo.
En pacientes que ingresan a la unidad de paciente crítico se recomienda realizar TAC de tórax.
- Estudiar otras etiologías de infección respiratoria: Antígenos urinarios para *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* (neumonía grave) de estar disponibles, si el paciente se encuentra en Unidad de Cuidados intensivos o con sospecha de sobreinfección bacteriana.
- Baciloscopías (2) y cultivo para micobacterias según clínica.
- Serología VIH.
- Ante cuadro clínico muy sugerente de COVID-19 con reacción de polimerasa en cadena (PCR) inicial negativa, ésta debe repetirse para aumentar sensibilidad, idealmente de tracto respiratorio inferior.
- Considerar serología en paciente con alta sospecha clínica, PCR negativa y sintomático más de 10 días.

Manejo inicial de pacientes hospitalizados:

- Precauciones para el manejo de los pacientes: Precauciones estándar (higiene de manos) + precaución de contacto (delantal manga larga y guantes) + precaución de gotitas (mascarilla quirúrgica) y uso de antiparras o escudos faciales.
Frente a procedimientos productores de aerosoles: Kinesioterapia, intubación, ventilación con bolsa y mascarilla autoinflable, reanimación cardiopulmonar, ventilación mecánica no invasiva, traqueostomía, broncoscopia, aspiración abierta de vía aérea: Cambiar mascarilla quirúrgica por una N95 o equivalente.
Se debe ajustar a protocolo de IAAS de cada institución.
- Oxígeno según requerimientos.
- En caso de neumonía:
 - Ante sospecha de sobreinfección bacteriana, iniciar tratamiento antibiótico empírico para NAC según corresponda. Si ésta se descarta, suspender tratamiento precozmente para evitar inducción de resistencia.
 - Iniciar Oseltamivir si vigilancia de virus respiratorio muestra aumento de circulación de Influenza:
 - 75 mg c/12 h, en pacientes con clearance de creatinina ≥ 60 ml/min por 5 a 10 días.
 - 30 mg c/12 h en clearance de creatinina ≥ 30 y < 60 ml/min.
 - 30 mg c/24 h, en clearance de creatinina < 30 y ≥ 10 ml/min.
 - En pacientes en hemodiálisis trisemanal: 30 mg los días de diálisis post procedimiento.
 - Suspender si test de Influenza es (-)
- No utilizar nebulizaciones, sólo inhaladores de dosis fija con cámara espaciadora.
- No suspender terapia corticoidea ni inhaladores con corticoides en pacientes que tienen indicación por patología crónica.
- No cambiar o suspender antihipertensivos ARA 2 o IECA si el paciente es usuario.
- En pacientes con requerimiento de O₂ y uso de musculatura accesoria, se recomienda intentar estrategia de prono vigil, y cánula nasal de alto flujo (CNAF) + mascarilla quirúrgica. Esto permite manejar adecuadamente a un porcentaje de pacientes con hipoxemia, evitando llegar a la ventilación mecánica invasiva (VMI) o bien, dar un manejo apropiado a pacientes en que se define como desproporcionada la VMI.

Recomendaciones Tratamiento Farmacológico Pacientes COVID-19 (Ver algoritmo de manejo) (22–30)

A) Ambulatorio:

Sin neumonía o neumonía sin necesidad de oxigenoterapia:

- Manejo sintomático.
- **Recomendamos NO indicar tratamiento específico en forma ambulatoria.**

B) Hospitalizados:

Neumonía por SARS-CoV-2, y/o requerimiento de oxigenoterapia:

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

Tratamientos coadyuvantes

1. Corticoides: La racionalidad de su uso se basaría en un efecto inmunomodulador, atenuando la elevación masiva de citoquinas inflamatorias observada en los pacientes con neumonía severa por COVID-19, y de este modo, potencialmente mejorar su desenlace. Sin embargo, los corticoides tienen efectos adversos, incluyendo el riesgo de nuevas infecciones. Por esto, en general, su uso no está recomendado en forma rutinaria en el tratamiento de neumonías virales en fases tempranas, ya que podría aumentar la replicación viral y disminuir su clearance. En este sentido, y hasta hace muy poco, se recomendaba considerar su uso sólo en 3 situaciones: SDRA severo en pacientes que mantuvieran inflamación clínica y de laboratorio, asociado a compromiso pulmonar importante, en shock séptico severo y en descompensación severa de asma o enfermedad pulmonar Obstructiva crónica (EPOC).

Sin embargo, en los últimos meses han aparecido estudios que podrían agregar otras indicaciones (31):

El estudio RECOVERY (32) es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado, desarrollado por la Universidad de Oxford. Resultados preliminares de una de sus ramas, recientemente publicados, mostraron que el uso de dexametasona en dosis de 6 mg diarios por 10 días, por vía oral o intravenosa, se asoció con disminución de la mortalidad a 28 días en pacientes hospitalizados con COVID-19 que requerían oxígeno o ventilación mecánica invasiva ([RR], 0.83; 95% CI, 0.74-0.92; $P < .001$). En pacientes sin requerimientos de oxígeno, el uso de dexametasona no sólo no mostró reducción de la mortalidad, sino que incluso podría ser perjudicial, aunque esta observación no alcanzó significancia estadística (RR, 1.22; 95% CI, 0.93-1.61; $P = 0.14$).

Recientemente, se ha publicado un meta-análisis que recopila datos de 7 estudios aleatorizados (33), demostrando que el uso de corticoides disminuye la mortalidad a 28 días con un OR 0.7 IC [0.48-1.1]. En el análisis por subgrupo o tipo de corticoides, se observa que los datos son favorables tanto para Dexametasona como Hidrocortisona con un OR 0.64 y 0.69, respectivamente. Sin embargo, el uso de Metilprednisolona estuvo asociado a un menor efecto con un OR de 0.91. Los datos publicados no consideraron el estudio MetCovid (34), un estudio aleatorizado, doble ciego placebo-controlado, que incluyó 647 pacientes, utilizando 0.5 mg/kg de Metilprednisolona 2 veces al día por 5 días en pacientes hospitalizados con sospecha/confirmación de COVID-19, en donde no se observó una reducción en la mortalidad a 28 días. No obstante, en los datos suplementarios del meta-análisis, se realizó esta consideración, y se reajustó el OR a 0.8 IC 95% [0.-1.63] $p = 0.5$, sin perjudicar los datos finales publicados, más sólo reduciendo la inconsistencia.

Dado que no existe otro medicamento que haya mostrado beneficios relacionados a la sobrevida de los pacientes con COVID-19, que es un medicamento de bajo precio, altamente disponible, y que las dosis probadas son relativamente bajas, **se sugiere el uso de Dexametasona 6 mg/día en pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieran oxígeno o se encuentren en ventilación mecánica invasiva, y en quienes se haya descartado sobreinfección y/o tromboembolismo pulmonar (TEP) como causa de estos requerimientos. No se recomienda el uso de corticoides en aquellos pacientes sin insuficiencia respiratoria.**

Equivalencia de dosis glucocorticoide:

- Hidrocortisona 150 mg al día, administrado en 3 dosis.
- Metilprednisolona 30 mg al día, administrado en 1 o 2 dosis

En concordancia a nuestras recomendaciones, la OMS sugiere el uso de corticoides en pacientes con enfermedad severa, con un fuerte nivel de recomendación, pero no así en pacientes con enfermedad no severa, principalmente debido al bajo nivel de certeza de los estudios disponibles (35).

2.- Anticoagulación: Diferentes reportes y estudios clínicos de China, Europa y más tarde Estados Unidos, han mostrado una importante incidencia de complicaciones trombóticas y trombo-embólicas, principalmente venosas, pero también arteriales, en pacientes con COVID-19 (36–38). Estas complicaciones reflejarían un estado protrombótico, producto de injuria o disfunción endotelial producida por el SARS-CoV-2, que se manifiesta en el laboratorio con aumento importante de Dímero-D, fibrinólisis, y disminución del recuento de plaquetas, y en la clínica con microtrombosis de pequeños vasos, embolia pulmonar, y trombosis venosas en extremidades, entre otras (39). Estas complicaciones parecen a su vez ser más frecuentes en los pacientes más graves y se asocian a peores desenlaces.

Estos hallazgos enfatizan la importancia de la profilaxis anticoagulante en pacientes con COVID-19. En un estudio en pacientes en ventilación mecánica (40), la administración de profilaxis anticoagulante se asoció con menor mortalidad hospitalaria en comparación con pacientes que no la recibieron (29,1 y 62,7%, respectivamente). Sin embargo, cuando se consideran todos los pacientes hospitalizados, incluidos aquellos que no requirieron ventilación mecánica, no se encontró diferencia en la mortalidad intrahospitalaria. Otro estudio retrospectivo de 499 pacientes con COVID-19 grave (41), mostró una diferencia significativa en la mortalidad de pacientes con Dímero-D elevado (> 6 veces valor normal) que recibieron heparina de bajo peso molecular (HBPM) en comparación con aquellos que no la recibieron (32,8 y 52,4%, respectivamente).

En este contexto, la “International Society of Thrombosis and Haemostasis” (ISTH)(42) ha propuesto una categorización que identificaría pacientes con una "coagulopatía inducida por sepsis" (SIC). Los pacientes con puntaje SIC ≥ 4 , o con Dímero-D notablemente elevado, se beneficiarían de tratamiento anticoagulante. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para respaldar un tratamiento anticoagulante basado sólo en este puntaje o en un valor umbral de Dímero-D, el cual no está uniformemente establecido.

No obstante, considerando el riesgo de eventos trombo-embólicos asociados a COVID-19, se recomienda (42–46):

- **Profilaxis anticoagulante farmacológica en TODO paciente hospitalizado con COVID-19 que no tenga contraindicación formal para su uso.** Si existe contraindicación, debe implementarse profilaxis mecánica compresión neumática intermitente.
- Utilizar heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con aclaramiento de creatinina estimado ≥ 30 ml/min, mientras que en aquellos con clearance de creatinina estimado < 30 mL/min, se recomienda profilaxis anticoagulante con heparina convencional. También se recomienda heparina no fraccionada (HNF) en pacientes con peso mayor de 150 Kg o IMC mayor a 40.

- **Dosis estándares:** Enoxaparina 40 mg/día sc, Dalteparina 5.000 U/día sc o Heparina no fraccionada 5.000 U c/8 horas sc.
- Medir DD al ingreso y en forma seriada para estratificar el riesgo potencial y considerar la toma de imágenes.
 - a. En pacientes con DD <1.000 µg/L al ingreso y sin aumento significativo en seguimiento, debe mantenerse profilaxis con HBPM.
 - b. En pacientes con Dímero D < 1.000 µg/L al ingreso, pero que aumenta significativamente durante la hospitalización (> 2.000 - 4.000 µg/L), considerar imágenes en busca de TVP y/o TEP, especialmente si hay deterioro clínico o aparecen signos sugerentes de congestión venosa o hipercoagulabilidad.
 - c. En pacientes con DD elevado al ingreso (2.000 - 4.000 µg/L), se recomienda repetir a diario y considerar imágenes para detectar o descartar TVP y/o TEP.
- Actualmente, no existe evidencia que apoye el uso de dosis mayores de tromboprofilaxis, en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, se sugiere una evaluación individualizada, teniendo en consideración el riesgo de trombosis y sangrado de cada paciente. Algunos factores a considerar son: PaFi < 300 mmHg, puntaje SIC ≥4, Dímero D elevado y alto requerimiento de oxígeno.
- En pacientes con riesgo intermedio-alto, considerar dosis de Enoxaparina 0.5 mg/kg c/12 hrs o dosis equivalentes de Dalteparina subcutánea.
- Mantener un nivel alto de sospecha de complicación trombo-embólica, y realizar pruebas diagnósticas adecuadas (AngioTAC de tórax) frente a signos de descompensación del paciente, tales como: deterioro repentino de la oxigenación, disminución súbita de la presión arterial, taquicardia de inicio súbito y persistente sin etiología clara, hemoptisis, sobrecarga ventricular derecha, cambios en el ECG sugerentes de TEP, o síntomas /signos de TVP tales como aumento de volumen, temperatura y/o coloración de extremidades, etc.
- Si bien el uso de dosis terapéuticas de anticoagulación como prevención primaria, no está recomendada, recomendamos considerar el inicio de anticoagulación en pacientes con alta sospecha clínica de complicación trombo-embólica (taquicardia o deterioro gasométrico sin causa aparente), en quienes su nivel de inestabilidad impida realizar diagnóstico por imágenes.
- En caso de tener disponible, considerar monitorizar anticoagulación con niveles de anti-Xa, en pacientes con pesos extremos (<50 kg o > de 100kg), y/o disfunción renal aguda que no contraindique el uso de HBPM. La toma de muestra para factor anti-Xa se debe realizar 4 a 6 h posteriores a la administración de la HPBM y el valor objetivo para anticoagulación es de 0,5-1 U/ml para dosificación cada 12 h y 1-1,5 U/ml para dosificación cada 24 h. Los valores para tromboprofilaxis son 0,1-0,25 U/ml.
- No hay estudios que evalúen la tromboprofilaxis extendida en pacientes con COVID-19. Sin embargo, dada la elevada incidencia de trombosis, frecuente necesidad de UCI, intubación, sedación y ventilación prolongadas, lo que implica desacondicionamiento y movilidad reducida al alta, se recomienda considerar tromboprofilaxis extendida en pacientes con bajo riesgo de sangrado y factores de riesgo tanto basales como asociados a la neumonía por SARS-CoV-2 (edad avanzada, cáncer, tromboembolismo venoso previa, trombofilia, inmovilidad severa, DD > 2 veces el valor normal; estadía en UCI, VMI), de acuerdo a algún score como el IMPROVE Bleed (IMPROVE score mayor o igual a 4 puntos) (Tabla N° 5). En este caso, se recomienda el uso de HBPM o anticoagulante de acción directa (DOACs) por un periodo mínimo de 2 semanas y hasta por 6 semanas en las siguientes dosis:
 - Rivaroxabán en dosis de 10 mg al día
 - Enoxaparina en dosis de 40 mg al día

Este tratamiento dependerá de la presencia de factores pro-trombóticos persistentes, debe decidirse caso a caso, y bajo control médico estricto.

Tabla N°3: Sistema de Score de Coagulopatía Inducida por sepsis (SIC), ISTH

ITEM	SCORE	RANGO
Recuento de Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	1	100-150
	2	<100
PT-INR	1	1.2 – 1.4
	2	>1.4
SOFA Score	1	1
	2	≥2
Score Total para SIC	≥4	

Tabla N° 4: IMPROVE SCORE para riesgo de tromboembolismo venoso

Tromboembolismo venoso previo	3
Trombofilia conocida	2
Parálisis extremidades inferiores	2
Cáncer activo	2
Inmovilización > a 7 días	1
Estadía en UCI	1
Edad > 60 años	1

Nivel de riesgo

Score de 0 a 1 bajo riesgo

Score 2 a 3 moderado riesgo

Score ≥ 4 alto riesgo

Tratamiento farmacológico específico

Medicamentos con acción antiviral:

1. Remdesivir: Es un análogo de nucleótido en investigación con un espectro antiviral amplio. In vitro inhibe todos los coronavirus animales y humanos, incluyendo SARS-CoV-2, y en animales tiene actividad in vivo contra patógenos como MERS-CoV y SARS-CoV-1. Remdesivir recibió la autorización de uso de emergencia por la FDA en mayo 2020, basado en la información de dos ensayos clínicos aleatorizados que compararon el uso de Remdesivir por 10 días versus placebo (Wang y cols.(47) y ACTT-1(48)). El primer estudio, no demostró beneficio, reclutando solo a 237 pacientes de la población estimada en su diseño, siendo un estudio de poca potencia(47). El segundo estudio (48) asignó al azar a 1063 pacientes y encontró que aquellos que recibieron 10 días de Remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación 4 días más corto, 11 días para Remdesivir v/s 15 días en comparación al placebo, sin demostrar beneficios en mortalidad a 14 días, datos que fueron presentados el 21 de mayo 2020, encontrándose hasta la fecha, los datos de mortalidad a 28 días aún sin publicar. Un tercer estudio aleatorizado (ECA), doble ciego, publicado recientemente por Spinner y cols.(49)

reclutó a 584 pacientes que fueron aleatorizados 1:1:1 a Remdesivir por 10 días (n=193) ó 5 días (n=191) o un grupo control con atención estándar (n=200). El criterio de valoración primario original fue la proporción de pacientes dados de alta al día 14, pero el criterio de valoración se cambió al inicio del estudio a una escala ordinal de 7 puntos de estado clínico (rango: muerte = 1 a alta = 7) evaluados el día 11 del estudio. Los outcomes secundarios incluyeron el tiempo hasta la recuperación, el tiempo hasta la mejoría clínica, la duración de la estancia hospitalaria, los eventos adversos y la mortalidad. El estudio de Spinner y cols. informó beneficio con un tratamiento de 5 días, pero, al igual que el estudio de Wang y cols. no informó ningún beneficio con la rama de 10 días que había demostrado ser beneficioso en ACTT-1. Por lo tanto, existen 3 ECA en pacientes hospitalizados con diferentes resultados, lo que plantea un cuestionamiento respecto a si estas discrepancias son resultado del diseño de los estudios, incluidas las poblaciones de pacientes, o si en realidad, el fármaco es menos eficaz de lo esperado.

Es plausible que la terapia antiviral sea más eficaz si se inicia precozmente y, por lo tanto, su uso en pacientes con enfermedad moderada es un enfoque razonable. Sin embargo, la gravedad y la duración no son sinónimos: tanto en el estudio de Spinner como en el ACTT-1, los pacientes informaron una mediana de 9 días de síntomas antes del reclutamiento. El uso de un enfoque de escala ordinal está respaldado por la Organización Mundial de la Salud y es común en los ECA de COVID-19. Sin embargo, esta escala es un outcome recién creado y aún en validación. Por otra parte, aunque algunos pacientes en los diferentes estudios recibieron corticosteroides, no hubo una aleatorización cruzada formal. Spinner y cols. entregan información sobre la potencial eficacia de Remdesivir en pacientes con COVID-19 moderado y sugiere un beneficio clínico modesto con un tratamiento de 5 días en comparación con el cuidado estándar, aunque, la importancia clínica de este hallazgo es incierta. Es necesario considerar el perfil de efectos adversos en los ECA han llevado a un alto porcentaje de interrupciones de tratamiento (12%)(47), y eventos adversos serios grado 3 o 4 en un 21-28% en la rama de Remdesivir (47,48). Tanto la población objetivo, la duración óptima del tratamiento y el efecto sobre los resultados clínicos modestos aún no quedan claros. Por último, es importante disponer de nuevos ECA que valoren el efecto relativo del Remdesivir cuando se administra en presencia de dexametasona u otros corticosteroides.

Tabla N°5: Estudios clínicos Remdesivir

Resumen evidencia in vitro o previa para el uso de Remdesivir			
Autor	País	Tipo	Comentarios
Wang (50)	China	Actividad in-vitro	Potente actividad contra SARS-CoV-2 con una EC50 a 48 h de 0.77 μ M en células Vero E6
Sheahan(51)	USA	Modelos animales	Modelos animales infectados con MER-Cov. Títulos virales en pulmón y score de lesión pulmonar. Mejor resultado con inicio precoz
Midgley(52)	USA	Reportes de casos	3 pacientes de origen americano con COVID-19 lo recibieron por uso compasivo con evolución adecuada, aunque sin una relación clara con el medicamento
Humenuik (53)	Miami, USA	Voluntarios Sanos	Se lograron altas concentraciones intracelulares del trifosfato activo (aproximadamente 220 a 370 veces más altas que la CE50 in vitro contra el aislado clínico de SARS-CoV-2) después de la infusión de formulación liofilizada de 75 mg o 150 mg durante 30 minutos o 2 horas.

Estudio	País/Hospital	Diseño	# ptes	Intervencion	Control	Outcome	Resultado	Valor p o RR ó Dif porcentual
Goldman(54)	Multicentrico	ECA, abierto	397	Remdesivir 5 días (n=200)	Remdesivir 10 días (n=197)	Estado clínico día 14	Sin diferencia con curso de 5 o 10 días de remdesivir	P= 0.14
						Mejoría clínica (mediana en días)	5d: 10 v/s 10d: 11	Diferencia: 0.79 (IC95% 0.61-1.01)
Wang (47)	China	ECA, doble ciego	237	Remdesivir 200mg día 1, luego 100mg/día por 9 días (n=158)	Placebo (n=79)	Tiempo mejoría clínica (días)	21 (13-28) RDS v/s placebo 23(15-28)	HR 1.23 (IC95%: 0.87-1.75)
Beigel (48)	Multicéntrico	ECA, doble ciego	1062	Remdesivir 200mg día 1, luego 100mg/día por 9 días (n=541)	Placebo (n=521)	Tiempo de recuperación	11 días (IC 95% 9-12) RDS v/s 15 (IC 95% 13-19) Placebo	HR 1.32 (IC95%: 1.12-1.55), P<0.001
						Mortalidad 14 días	7,1% RDS v/s 11,9% Placebo	HR 0.7 (IC95%: 0.47-1.04)
						Eventos adversos	21.1% RDS v/s 27% Placebo	N/D
Grein (55)	Multicéntrico	Cohorte	53	Remdesivir 200mg día 1, luego 100mg/día por 9 días (n=53)	Sin grupo control	Mejoría clínica (nº ptes)	36/53 ptes (68%)	Sin cálculos estadísticos
						Mortalidad 14 días	VMI 18%, No-VMI 5%	
Spinner (49)	Multicéntrico	ECA, abierto	584	Remdesivir 200mg día 1, luego 100mg por 4 días (n=191)	Cuidado estándar (n=200)	Mejoría clínica al día 11	5-días v/s Cuidado estándar	OR 1.65 (1.09-2.48) P= 0.02
				Remdesivir 200mg día 1, luego 100mg por 9 días (n=193)			10-días v/s Cuidado estándar	P=.018
				Efecto adverso		5-días 51% v/s 10-días 59% v/s 47% cuidado estándar	N/A	

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

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

2. Favipiravir: Es un fármaco antiviral de administración oral, inhibidor in vitro de la RNA polimerasa de algunos virus ARN (influenza, hantavirus, norovirus y coronavirus (56), aprobado en Japón el año 2014 para uso en influenza resistente a otros antivirales y actualmente ha sido autorizado por Rusia y otros países en pacientes COVID-19, debido a información de su actividad in vitro e in vivo.

Dentro de la información científica disponible destaca: Un estudio aleatorizado efectuado en China en 29 pacientes COVID-19(57), no mostró beneficios en la reducción de la carga viral o en el tiempo desde la

randomización a la mejoría clínica, comparado con Baloxavir y contra tratamiento usual. Otro estudio aleatorizado en pacientes con neumonía por COVID-19 (n=236) (58), logró mayor mejoría clínica a los 7 días que Umifenovir (Arbidol) y hubo menor tiempo en resolución de tos y fiebre, aunque sólo en el subgrupo de neumonía moderada. En este estudio destacó un perfil de seguridad con elevación de enzimas hepáticas, síntomas psiquiátricos y afectación gastrointestinal igual en ambos grupos, mientras que el grupo de Favipiravir hubo elevación de ácido úrico de forma más frecuente. Datos preliminares de un estudio aleatorio ruso que probó 2 esquemas de dosificación de Favipiravir contra tratamiento usual (59), mostró una mayor proporción de aclaramiento viral al 5º y 10º día en comparación al tratamiento usual (aunque sólo significativo para el 5º día), y una mediana de normalización de temperatura alta menor para el antiviral.

Existe discusión de si las dosis utilizadas en los estudios podrían ser insuficientes para lograr los objetivos farmacodinámicos en pacientes críticos (60), proponiendo esquemas con dosis más altas a partir de modelaciones farmacocinéticas, aun sin evaluación (61).

Además, por tratarse de un medicamento aún sometido a estudios clínicos en esta nueva indicación, recién se está conociendo su perfil de seguridad, y su capacidad de interactuar con otros medicamentos. También se ha observado elevación del ácido úrico y prolongación de QT (58,62) y ya han reportado 2 casos de síndrome neuroléptico maligno (63).

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

Tabla N°6: Estudios clínicos Favipiravir

Estudio (Link)	Lugar	Intervención	Control	Outcome	Resultado	valor p o RR
Lou (57)	China Pacientes hospitalizados ECA Tratamiento usual: lopinavir/ritonavir ó darunavir/cobicistat, arbidol e interferón	1600 ó 2200 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 600 mg/dosis cada 8 horas hasta como máximo 14 d + tratamiento usual (n=9)	Baloxavir + tratamiento usual (n=10) vs tratamiento usual (n=9)	% con carga viral (-) día 14	FVP 70% v/s BAL 77% vs Control 100%	-
				Tiempo desde la randomización a la mejoría (días)	FVP 14 v/s BAL 14 vs Control 15	-
				Seguridad	↑ Trig; Hepatotoxicidad, rash, diarrea (igual en todos)	-
Chen (58)	China, ECA	1600 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 600 mg/dosis cada 12 horas día 7- 10 d + tratamiento usual (n=116)	UMI + tratamiento usual (n=120)	Recuperación clínica al 7º día (todos los pacientes)	FVP 61.2% v/s UMI 51.6%	P= 0.1396
				Recuperación clínica al 7º día (no UCI-neumonía moderada)	FVP 71.4% v/s UMI 55.9%	P= 0.0199
Ivashchenko (59)	Rusia, ECA (Preliminar)	1600 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 600 mg/dosis cada 12 horas día 2- 14 d (n=20) + 1800 mg/dosis cada 12 horas día 1, seguido por 800 mg/dosis cada 12 horas día 2- 14 d tratamiento usual (n=20) Total 40 pacientes	Tratamiento usual (n=20)	Aclaramiento viral al día 5	FVP 62.5% vs control 30%	P=0.018
				Aclaramiento viral al día 10 (outcome principal)	FVP 92.5% vs control 80%	P=0.155
				Mediana de normalización de temperatura (<37°C), días	FVP 2 días vs control 4 días	p=0.007
				Mejoría imágenes al día 15	FVP 90% vs control 80%	P=0.283

3. Hidroxicloroquina: Ha sido usada desde hace años como antimalárico y como antiinflamatorio en enfermedades autoinmunes, como lupus y artritis reumatoidea. También es conocida su acción antiviral bloqueando la entrada de muchos virus a la célula, elevando el pH del endosoma, previniendo la fusión y evitando la replicación viral (64,65).

Durante los primeros meses de la pandemia se evaluó el efecto de hidroxicloroquina mediante estudios observacionales y algunos ensayos clínicos aleatorizados de poco tamaño muestral (66–68). Los outcomes fueron diversos, incluyendo mortalidad, progresión a ventilación mecánica, cambios radiológicos, cura virológica, estadía hospitalaria, entre otros. Muchos de estos trabajos por todas las limitaciones metodológicas impuestas por sus diseños, no permitían establecer beneficio ni riesgo de esta intervención terapéutica, tanto en pacientes hospitalizados como en ambulatorios. Durante julio 2020 han aparecido los resultados de nuevos ensayos clínicos aleatorizados, todos con un tamaño muestral alto. Uno de ellos muestra que hidroxicloroquina como profilaxis post-exposición es igual a placebo en prevención de la enfermedad (69). Otro muestra que en pacientes ambulatorios con síntomas leves, y duración de síntomas menor a 5 días, no es distinto al placebo en efecto sobre la carga viral, hospitalización o duración de los síntomas (70). En contexto de pacientes hospitalizados y terapias contra SARS-CoV-2 uno de los estudios más importantes ha sido RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 theERapY) que, entre varios medicamentos, evaluó hidroxicloroquina contra los cuidados estándar en mortalidad y tiempo de estadía hospitalaria, no encontrando diferencias para estos importantes outcomes (71).

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

Tabla N°7: Estudios clínicos aleatorizados Hidroxicloroquina

Estudio (Link)	Lugar	Intervención	Control	Outcome	Resultado	valor p o RR
Chen (72)	China Hospital of Wuhan University Pacientes hospitalizados	HCQ 400mg/día x 5 días + Cuidado estándar (n=31)	Cuidado estándar (n=31)	Días de fiebre	HCQ 2.2 vs 3.2 Control	0.0008
				Días de tos	HCQ 2.0 vs 3.1 Control	0.0016
				Cambios radiológicos día 0-6 (Absorción neumonía)	HCQ 80.6% vs 54.8% Control	N/D
				Progresión de la enfermedad	HCQ 0% vs 12.9 Control	N/D
Chen (73)	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(74).	China Multicéntrico Pacientes hospitalizados	HCQ 1200 mg/día por 3 días, luego 800 mg/día (duración total 2 o 3 semanas según severidad) + Cuidado estándar (n=75)	Cuidado estándar (n=75)	Cura virológica día 28	HCQ 85.4 % vs 81.3%	NS
				Mejoría de síntomas día 28	HCQ 59.9% vs 66.6% control	NS
				Eventos adversos	HCQ 30% vs 8.8% Control	0.001
Skipper (75)	USA/Canadá Multicéntrico Pacientes sintomáticos confirmados adultos ambulatorios	HCQ 800 mg/día x 1 vez, luego 600 mg a las 6-8 h y luego 600 mg/día x 4 d más (n= 212)	Placebo (n= 211)	Cambios en una escala visual de síntomas (1-10) 14 días	Diferencia -0.27 puntos (IC 95%, -0.61 a 0.07 puntos)	P = 0.117
				Síntomas al día 14	HCQ 24% (49/201) vs 30% (59/194) placebo	P=0.21
				Eventos adversos	HCQ 43% vs 22% placebo	P<0.001

Mitià(70)	España Multicéntrico Pacientes ambulatorios confirmados recientemente (<5 días síntomas)	HCQ 800 mg/día x 1 vez, luego 400 mg/día x 6 d + cuidado estándar (n= 136)	Cuidado estándar (n=157)	Reducción carga viral a 7 días (Log10 copias/mL)	HCQ -3.44 vs Control -3.37	Diferencia: -0.07 [IC95%: -0.44;0.29]
				Riesgo hospitalización	HCQ 5.9% vs 7.1% control	RR 0.75 [IC 95% 0.32; 1.77]
Boulware (69)	USA/Canadá Multicéntrico Prevención Adultos con exposición ocupacional o domiciliaria a caso	Dentro de 4 días postexposición: 800 mg/dosis, luego 600 en 6 a 8 h y luego 600 mg/día x 4d (n=414)	Dentro de 4 días postexposición Placebo (n=407)	Nueva enfermedad	HCQ 11.8% vs 14.3% placebo	Diferencia: -2.4 (IC 95% -7-2.2)
Abd-El salam (76)	3 Centros Egipto	HCQ 400 mg q 12 h día 1, luego 200 mg cada 12 x15d + cuidado estándar (n= 97)	Cuidado estándar (n=197)	Mortalidad	HCQ 6/97 versus 5/97 control I	p= 0.77
				Progresión a ventilación mecánica	HCQ 4/97 versus 5/97 control	p= 0.75
Kamran (77)	Un solo centro Pakistan	HCQ 400 mg q 12 h día 1, luego 200 mg cada 12 x4d + cuidado estándar (n= 349)	Cuidado estándar (n=151)	Progresión enfermedad	HCQ 3.2% versus 3.4% control	p=0.865
				Negatividad PCR día 14	HCQ 69.9% versus 72.8% control	p= 0.508
RECOVERY (71)	UK	HCQ 800 mg/dosis a hora 0 y 6, 12 h después 400 mg cada 12 h por 9 días más o hasta el alta + Cuidado estándar (n=1542)	Cuidados estándar (n=3132)	Mortalidad a 28 días	HCQ 26.8% vs 25% Control	RR 1.09 (IC 95% 0.96-1.23)
				Alta hospitalaria a los 28 días	HCQ 60.3% vs 62.8% Control	RR 0.92 (IC 95% 0.85-0.99)

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

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

4. Combinación Hidroxicloroquina y Azitromicina: Con respecto al uso combinado de estos dos fármacos, estudios iniciales mostraban nulo efecto de esta asociación (67,78–81) y en julio 2020 se publicó en la revista New England Journal of Medicine un ensayo clínico aleatorizado que ratificó este hallazgo (82).

Tabla N°8: Estudios clínicos Hidroxicloroquina y Azitromicina

Estudio (Link)	País/Hospital	Intervención	Control	Outcome	Resultado
Cavalcanti (82)	Brasil Adultos hospitalizados leve-moderado	1. CE + HCQ 400 mg q 12 h vo x 7d (n=221) 2. CE + HCQ 400 mg q 12 h + AZT 500 mg/día vo x 7d (n=217)	Cuidados estándar (n=227)	Empeoramiento en una escala visual de síntomas (1-7) a 15 días	HCQ vs CE: OR 1.21 (IC95% 0.69-2.11) HCQ+ AZT vs CE:OR 0.99 (IC95% 0.57-1.73) HCQ+ AZT vs AZT: OR 0.82 (IC95% 0.47-1.43)
				Duración hospitalización (días)	HCQ+ AZT 10.3 vs HCQ 9.6 vs CE 9.5†
				Uso de ventilación mecánica (%)	HCQ +AZT 11% vs HCQ 7.5% vs CE 6.9†
				Muerte intrahospitalaria	HCQ +AZT 2.9% vs HCQ 4.4% vs CE 3.5%†

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

Adicionalmente, existen potenciales riesgos electrocardiográficos de la asociación, que han sido revisado por distintos grupos y que demuestran más riesgos que beneficios con esta asociación (68).

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

5. Lopinavir/Ritonavir: Los inhibidores de proteasa inhiben la replicación viral al actuar a nivel de la proteinasa mayor del Coronavirus. Ensayos en animales y humanos han demostrado su efectividad en SARS-CoV-1 y MERS-CoV (83,84).

En un estudio aleatorizado en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2 publicado en el NEJM, el uso de Lopinavir/Ritonavir asociado a tratamiento de soporte, no se asoció a mejoría clínica o a disminución de mortalidad en pacientes severamente enfermos (85). Posteriormente, el estudio RECOVERY replicó estos hallazgos (86).

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

Tabla N° 9: Estudios clínicos aleatorizados Lopinavir/Ritonavir

Estudio (Link)	País/Hospital	# pctes	Intervención	Control	Outcome	Resultado	Valor p o RR ó Dif porcentual
Cao (85)	Jin Yin-Tan Hospital, Wuhan, Hubei Province, China	n=199	Lopinavir-ritonavir (LPV/r)(400/100 mg) cada 12 h por 14 días (n=99)	Cuidado estándar (n=100)	Tiempo para la recuperación clínica	Mediana LPV/r 16 d (13 a 17) vs control 16 d (15 a 18)	Hazard ratio: 1.24 (IC95% :0.90 a 1.72)
					Mortalidad	LPV/r 19.2% vs. Cuidado estándar 25.0%	Diferencia %: -5.8 %; (IC95%: -17.3 a 5.7)
					Seguridad	Gastrointestinales más frecuentes en LPV/r	N/D
RECOVERY trial(86)	USA, Multicéntrico	(n=11800)	Lopinavir-ritonavir (LPV/r)(400/100 mg) cada 12 h por 14 días (n=1596)	Cuidado estándar (n=3376)	Mortalidad 28 días	22,1% LPV/r vs Cuidado estándar 21,3%	RR 1.04 (IC95% 0.91-1.18) p=0.58

IC 95%= Intervalo de confianza del 95%; LPV/r= Lopinavir/ritonavir; N/D= No determinado; RR= Riesgo relativo

6. Interferón: Sin evidencia actual de efectividad en pacientes con COVID-19 (24).

7. Ivermectina: Antiparasitario con actividad in vitro potente contra SARS-CoV-2 (87), aunque se ha estimado farmacocinéticamente que las concentraciones necesarias para esta actividad implican dosis excesivamente altas en humanos (88). Un estudio no aleatorizado(89) comparó la adición de Ivermectina a Hidroxicloroquina y Azitromicina versus HCQ/AZT, mostró una menor longitud de hospitalización en el grupo con Ivermectina (7.62 versus 13.22 días; p<0.001). En otro estudio observacional de 173 pacientes hospitalizados con Ivermectina y 107 controles (Estudio ICON: Ivermectin in COvid Nineteen)(90) se observó una mortalidad significativamente más baja en el grupo con el antiparasitario (25.2% versus 15.0%, respectivamente OR 0.52, 95% CI 0.29-0.96), asociación que se mantuvo ajustando por algunas covariables, siendo más alto su efecto en pacientes ventilados o con mayor necesidad de oxígeno. A pesar de esta evidencia prometedora, los resultados no han sido sometidos a revisión de pares y es necesario contar con más estudios de efectividad y

seguridad, sobre todo clínicos aleatorizados, para recomendarla como una alternativa válida contra COVID-19. **Por lo tanto, no existe aún evidencia para recomendar su uso.**

Inmunoterapia

1. Tocilizumab: Debido al conocimiento actual de los mecanismos involucrados en la cascada inflamatoria producida por el virus y donde la interleucina-6 (IL-6) circulante podría tener un importante rol (91,92), se ha propuesto Tocilizumab (un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de IL-6) como alternativa terapéutica.

Se han publicado varios estudios observacionales que no permiten establecer la eficacia y seguridad de Tocilizumab en COVID-19 (93–95). A la fecha de la construcción de este protocolo, se publicaron resultados preliminares del ensayo clínico aleatorizado COVACTA (96) que comparaba Tocilizumab a placebo. Tocilizumab no logró demostrar diferencias en la mejoría clínica en pacientes adultos hospitalizados con neumonía grave ($p=0,36$; $OR=1,19$ IC95% [0,81; 1,76]). Adicionalmente, no hubo diferencias significativas en el número de días sin ventilador (mediana de 22 días v/s 16.5 con placebo, $p=0,3202$), aunque sí en la duración de la hospitalización y la estadía en UCI, con una reducción de 8 días y 5.7 días, respectivamente. Respecto a seguridad, a 28 días las tasas de infecciones fueron 38.3% para Tocilizumab y 40.6% placebo, y las tasas de infecciones graves fueron 21.0% y 25.9%, respectivamente. Actualmente, están en marcha varios ensayos clínicos aleatorizados como REMDACTA que compara Tocilizumab + Remdesivir versus Remdesivir (97) o MARIPOSA (98), que estudia 2 esquemas de dosificación de Tocilizumab, entre otros.

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

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

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

- Dosis recomendada: 4-8 mg/kg/dosis por 1 vez, si no se observara mejoría (disminución de fiebre y/o PCR, podría repetirse a las 12hrs (sin exceder los 800 mg totales) vía endovenosa.
- Diluir en suero fisiológico y administrar en 1 hora.

Tabla N°10: Estudios Tocilizumab

Resumen evidencia in vitro tocilizumab			
Zhang et al. (91)	China	Revisión	Las características clínicas analizadas en estudios publicados muestran que en los pacientes con COVID-19 el recuento de linfocitos se redujo significativamente en pacientes con neumonía, especialmente aquellos con neumonía severa, mientras numerosas citocinas (como IL-6, IL-10, IL-2 y TNF y IFN-γ) se incrementaron significativamente, siendo los niveles de IL-6 y otras citocinas in vivo las principales causas de la tormenta de citoquinas.

Resumen estudios clínicos aleatorizados Tocilizumab								
Estudio (Link)	País/Hospital	Diseño	# ptes	Intervención	Control	Outcome	Resultado	valor p o RR
COVACTA Trial (96)	Multicéntrico	RTC, fase III	n=450	TCZ 8 mg/kg, hasta un máximo de 800 mg dosis	Placebo	Mejoría status clínico a 28 días, por una escala de 1 a 7	OR 1.19 (IC95% 0.81-1.7)	p = 0.36
						Mortalidad a la a 28 días	19,7% TCZ v/s placebo 19,4%	p = 0.941
						Tiempo hasta el alta hospitalaria	20 días TCZ v/s 28 días placebo	p = 0.0370
						Duración UCI	9.8 días TCZ v/s 15.5 días placebo	p = 0.045
						Días sin ventilador	22 días TCZ v/s 16.5 días placebo	p = 0.3202
						Tasas de infecciones a 28 días	38.3% TCZ vs 40.6% placebo	N/D
						Tasa infecciones graves	21.0% TCZ vs 25.9% placebo	N/D

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

2. Inmunoglobulina endovenosa: No recomendada de rutina, excepto hipogamaglobulinemia o Síndrome inflamatorio multisistémico.

Dosis estándar 1 g/kg/día por 2 días o 0,3-0,5 g/kg/día por 5 días por vía endovenosa.

3. Plasma de convalecientes: 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(99,100). Si bien, su uso en otras enfermedades infecciosas (influenza y ébola) ha tenido resultados mixtos, tres estudios aleatorizados en influenza grave no demostraron beneficios significativos(101–103).

La FDA tiene regulado el PC como un producto para investigación, sugiriendo como criterios de elegibilidad para estudios clínicos, la enfermedad severa o que ponga en riesgo la vida en forma inmediata. Sin embargo, existe controversia, ya que se ha planteado que su mayor utilidad sería en fases más precoces. Esto sería debido a que el mecanismo de acción más aceptado es la reducción de la viremia. Esto ocurre generalmente en forma natural entre los 10 a 14 días de infección, por lo que, en teoría, administrarlo en etapas precoces, cuando aún hay viremia, maximizaría en teoría su eficacia.



Existe un estudio multicéntrico aleatorizado(104), que incluyó 103 pacientes con COVID-19 confirmados, con enfermedad severa o con riesgo vital; 52 pacientes recibieron PC más tratamiento estándar y 51 pacientes sólo tratamiento estándar. Este estudio no mostró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de mejoría a los 28 días ni en mortalidad. Cabe destacar que este estudio fue terminado tempranamente, debido a la imposibilidad de reclutar más pacientes como consecuencia de la disminución de casos en la zona, y que la mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la administración de plasma fue 30 días, siendo la administración en el 93% de los casos posterior al día 14 de síntomas.

Recientemente se publicó en Cochrane una revisión sistemática de PC (105), el cual concluye resultados inciertos con respecto a efectividad en mortalidad o mejoría clínica.

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

Con respecto a la seguridad, Joyner y cols.(106) reportaron 5000 pacientes con enfermedad severa o con riesgo vital por COVID-19, enrolados en el U.S. FDA Expanded Access Program for COVID-19 CP study, encontrando menos de un 1 % de eventos adversos severos durante las primeras 4 horas de administración de plasma de convalecientes. Se informaron 15 muertes (0.3% de todas las transfusiones) y sólo cuatro de ellas, se consideraron relacionadas. Esto podría indicar que el PC es seguro en el tratamiento de pacientes severamente enfermos por COVID-19.

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

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

Consideraciones en el escenario de uso de terapias específicas

Frente a la elección de alguna terapia específica, se recomienda fuertemente informar al paciente o familia tanto los potenciales beneficios como riesgos asociados, y obtener el consentimiento para su uso.

Figura N° 2 : Algoritmo de manejo pacientes adultos con COVID-19

**Algoritmo
manejo de pacientes con infección por COVID-19**

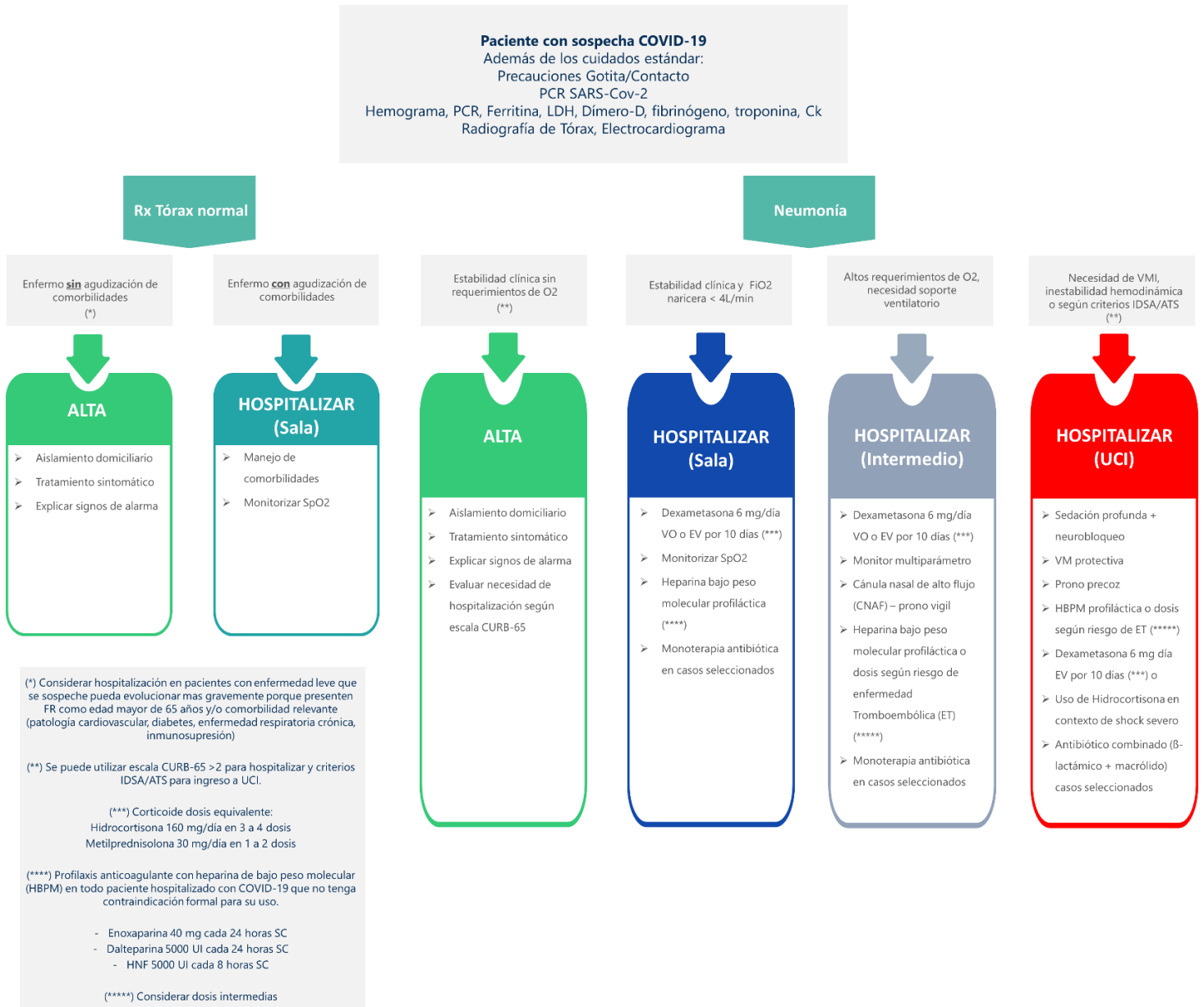


Tabla N° 11: Recomendaciones Locales e Internacionales

	HCQ +/- Azitromicina	LPV/r	Plasma	Tocilizumab	Remdesivir	Terapia antitrombótica	Corticoides
IDSA	No recomendado	Sí, sólo en el contexto de un estudio clínico			Sí, sólo enfermedad severa *	Sin recomendación	Sí, sólo en enfermedad severa*
NIH	No recomendado en hospitalizados (AI) Ambulatorio sólo en contexto de estudio clínico (AI)	No recomendado en hospitalizados (AI)	Sin info para recomendar a favor o en contra	No recomendado, excepto en contexto clínico (BI).	Sí, sólo en pcte que requieren O ₂ , pero no VM, alto flujo o ECMO (BI) Enf. Leve o moderada: Sin info para recomendar a favor o en contra	SI	Sí, sólo en enfermedad severa*
SOCHINF/SOCHIMI/SER	No recomendado	No recomendado	Sin info para recomendar a favor o en contra, excepto en el contexto de un estudio clínico	Sin info para recomendar a favor o en contra	Sí, bajo evaluación individual del potencial costo/beneficio	SI	Sí, en enfermedad severa*

*Enfermedad severa: SpO₂ ≤ 94% ambiental o que requieran O₂ suplementario, VM o ECM

Anexo 1

ESCALA CURB-65

El **CURB-65** es una escala de predicción de mortalidad utilizada en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Está avalada por la *British Thoracic Society*.

C	Confusión	+ 1 punto
U	BUN > 19mg/dL	+ 1 punto
R	Respiración > 30 rpm	+ 1 punto
B	PAS < 90 o PAD < 60 mmHg	+ 1 punto
65	Edad > 65 años	+ 1 punto

Interpretación

- 0 – 1 punto** : Mortalidad de 0,2 a 2,7%; considerar manejo ambulatorio
- 2 – 4 puntos** : Mortalidad del 6,8 a 27%; considerar hospitalización
- 5 puntos** : Mortalidad del 57%; considerar ingreso a UCI

Anexo 2

Criterios Neumonía grave IDSA/ATS

CRITERIOS MAYORES
<ul style="list-style-type: none">Insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánicaShock séptico
CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none">Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/minuto$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 250$Infiltrado multilobarConfusión/desorientaciónUremia ≥ 20 mg/dlLeucopenia ≤ 4000 células/μlTrombocitopenia (recuento de plaquetas < 100.000/μl)HipotermiaHipotensión que requiera resucitación con fluidos energética

Neumonía grave: 1 criterio mayor o 3 o más criterios menores

Bibliografía

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
2. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020 Feb 7;16(3):223–31.
3. 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&>
4. 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*. 2020;323(18):1843–1844.
5. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 6]. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas_diagnosticas_de_laboratorio_de_covid_vfinal.pdf
6. Sociedad Española de Inmunología. Utilidad de la Determinación De Anticuerpos anti SARS-CoV-2 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/5/2/1520.pdf>
7. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Apr 13 [cited 2020 May 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282894>
8. Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología. Respuesta inmune contra SARS-CoV-2 (COVID-19) y utilidad de las pruebas serológicas [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 May 6]. Available from: <http://www.colegiomedico.cl/wp-content/uploads/2020/04/Comunicado-SCAI-COVID-19.-18-abril-2020.pdf>
9. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28;
10. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr 1;20(4):411–2.
11. 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&>
12. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177–9.
13. SEIMC. Recomendaciones institucionales documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19. [Internet]. [cited 2020 Sep 5]. Available from: https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf
14. SEIMC. Reflexiones de SEIMC sobre el uso de la detección de antígenos y anticuerpos para diagnóstico de COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Sep 5]. Available from: https://seimc.org/contenidos/noticias/2020/seimc-nt-2020-Reflexiones_deteccion_Ag_y_AC_COVID-19.pdf
15. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, George KS, et al. Report from the american society for microbiology covid-19 international summit, 23 march 2020: Value of diagnostic testing for sars-cov-2/covid-19 (preprint). *MBio*. 2020 Mar 1;
16. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 1;9(1):747–56.
17. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of Novel Antigen-Based Rapid Detection Test for the Diagnosis of SARS-CoV-2 in Respiratory Samples. *Int J Infect Dis*. 2020 Apr 15;99:328–333.
18. Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein (preprint). *medRxiv*. 2020 Mar 13;2020.03.07.20032524.
19. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020;
20. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 May 6;323(22):2249–51.
21. American College of Radiology. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
22. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):E45–67.
23. Massachusetts General Hospital. COVID-19 Treatment Guidance [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf>

24. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open forum Infect Dis.* 2020 Apr;7(4):ofaa105.
25. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854–87.
26. MINSAL. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia CORONAVIRUS/COVID-19. [Internet]. 2020. [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>
27. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
28. CDC. Management of Patients with Confirmed 2019-nCoV [Internet]. [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
29. Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
30. Bakare LS, Allen JM. COVID-19 Therapeutics: Making Sense of It All. *AACN Adv Crit Care* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2020 Sep 15];31(3):239–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32668460>
31. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2020 Sep 15]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
32. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Dexamethasone for COVID-19-Preliminary Report Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19-Preliminary Report (preprint). *N Engl J Med.* 2020 Jun 17;
33. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2020 Sep 15]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279>
34. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 12 [cited 2020 Sep 15]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1177/5891816>
35. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
36. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
37. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Jun 4 [cited 2020 Sep 15];46(6):1089–98. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06062-x>
38. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul 1;191:9–14.
39. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 6]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06059-6>
40. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2020 Sep 15];76(1):122–4. Available from: <https://www.onlinejacc.org/content/76/1/122>
41. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 Mar 27;18(5):1094–9.
42. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Mar 25;18(5):1023–6.
43. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2020 Sep 15];18(8):1859–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459046/>
44. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: A position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus* [Internet]. 2020

- May 1 [cited 2020 Sep 15];18(3):167–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281926/>
45. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Sep 15];50(1):72–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32440883/>
46. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* [Internet]. 2020 Jun 4 [cited 2020 Sep 15];135(23):2033–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339221/>
47. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2020 May 6];395(10236):1569–78. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext)
48. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 22 [cited 2020 Aug 6]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
49. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2020 Sep 6];324(11):1048–57. Available from: <https://jamanetwork.com/>
50. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar 1;30(3):269–71.
51. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Jan 10 [cited 2020 Aug 6];11(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6954302/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339221/)
52. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley CM, et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Aug 6];26(6):861–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0877-5>
53. 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 Jun 26 [cited 2020 Aug 6];13(5):896–906. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cts.12840>
54. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 27 [cited 2020 Aug 6]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301>
55. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10;382(24):2327–36.
56. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Aug 16];100(2):446–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084488/>
57. 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 May 5 [cited 2020 Aug 16];2020.04.29.20085761. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.29.20085761>
58. 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 Apr 15 [cited 2020 Aug 16]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
59. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova N V, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 9 [cited 2020 Aug 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32770240>
60. 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 Jun 29 [cited 2020 Aug 16];13(5):880–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cts.12827>
61. 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 Apr 29 [cited 2020 Aug 16];108(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1877>
62. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care* [Internet]. 2020 May 6 [cited 2020 Aug 16];9(3):215–21. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2048872620922784>
63. Soh M, Hifumi T, Isokawa S, Shimizu M, Otani N, Ishimatsu S. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 May 22;
64. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Apr;42(2):145–53.
65. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing

- Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9;71(15):732–9.
66. Shamshirian A, Hessami A, Hadara K, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, YIP GW, et al. The Role of Hydroxychloroquine in the Age of COVID-19: A Periodic Systematic Review and Meta-Analysis (preprint). medrxiv [Internet]. 2020 Jul 24 [cited 2020 Aug 5]; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20065276v5>
 67. Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, Kamal A, Beshir H, Moursi A, et al. Effectiveness and Safety of Chloroquine or Hydroxychloroquine as a mono-therapy or in combination with Azithromycin in the treatment of COVID-19 patients: Systematic Review and Meta-Analysis (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2020 Aug 5]; Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/07/28/2020.07.25.20162073.abstract>
 68. Patel TK, Barvaliya M, Kevadiya BD, Patel PB, Bhalla HL. Does Adding of Hydroxychloroquine to the Standard Care Provide any Benefit in Reducing the Mortality among COVID-19 Patients?: a Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2020 Jun 9 [cited 2020 Aug 5];15(3):350–8. Available from: </pmc/articles/PMC7280684/?report=abstract>
 69. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2020 Aug 5];383:517–25. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638>
 70. 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 [cited 2020 Aug 5]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589>
 71. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2020 Aug 5]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>
 72. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2020 May 6];7:2020.03.22.20040758. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
 73. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* [Internet]. 2020 Mar 6 [cited 2020 May 6];49(February):1–10. Available from: <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
 74. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial (preprint). medRxiv. 2020 Apr 14;2020.04.10.20060558.
 75. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 16 [cited 2020 Aug 5]; Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M20-4207>
 76. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Aug 14 [cited 2020 Sep 6];tpmd200873. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0873;jsessionid=Jg7TiroxspstKt1lIAmL39ZR.ip-10-241-1-122>
 77. kamran sultan mehmoood, Mirza Z e H, Naseem A, Saeed F, Azam R, Ullah N, et al. Clearing the fog: Is HCQ effective in reducing COVID-19 progression: A randomized controlled trial (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2020 Sep 6];2020.07.30.20165365. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.30.20165365>
 78. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020 Mar 30;50(4):384.
 79. Dahly D, Gates S, Morris T. Statistical review of Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Zenodo [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2020 May 6];18. Available from: <https://zenodo.org/record/3724167#.XrNjj55Kipo>
 80. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* [Internet]. 2020 May 11 [cited 2020 May 12];323(24):2493–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392282>
 81. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhuiya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med* [Internet]. 2020 Apr 24 [cited 2020 Aug 6];26(6):808–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0888-2>
 82. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2020 Aug 5]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014>
 83. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and

- MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020 Feb 27;(6).
84. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004 Mar;59(3):252–6.
 85. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 18;382(19):1787–99.
 86. University of Oxford. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on lopinavir-ritonavir [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Aug 6]. Available from: www.recoverytrial.net.
 87. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Jun 1;178:104787.
 88. Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2020 May 19];2020.04.11.20061804. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061804v1>
 89. Gorali FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, AlMashhadani MM, Aljabory AM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial) (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Jul 8 [cited 2020 Sep 6];2(December 2019):2020.07.07.20145979. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/07/08/2020.07.07.20145979.abstract>
 90. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19 (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Jun 10 [cited 2020 Sep 6];2020.06.06.20124461. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461>
 91. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig.* 2020 Apr 26;40(6):511–8.
 92. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2020 Aug 5];395(10229):1033–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
 93. 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 Jul 20 [cited 2020 Sep 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32713784/>
 94. 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 Jul 23 [cited 2020 Aug 5];56(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712333/>
 95. Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrín I, Yllescas M, et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Aug 26 [cited 2020 Sep 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32860964>
 96. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2020 Sep 6];2020.08.27.20183442. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>
 97. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Participants With Severe COVID-19 Pneumonia [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409262>
 98. ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate Intravenous Tocilizumab in Participants With Moderate to Severe COVID-19 Pneumonia (preprint) [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363736>
 99. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study (preprint). medRxiv [Internet]. 2020 May 22 [cited 2020 Sep 15];2020.05.20.20102236. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236>
 100. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2020 Sep 15];117(17):9490–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253318/>
 101. Davey RT, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019 Nov 1;7(11):951–63.
 102. Beigel JH, Tebas P, Elie-Turenne MC, Bajwa E, Bell TE, Cairns CB, et al. Immune plasma for the treatment of severe influenza: an open-label, multicentre, phase 2 randomised study. *Lancet Respir Med.* 2017 Jun 1;5(6):500–11.
 103. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, Cho J, Tebas P, Clark CL, et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.*



Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF)



- 2019 Nov 1;7(11):941–50.
104. Li L, Li L, Zhang W, Zhang W, Hu Y, Tong X, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2020 Sep 15];324(5):460–70. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766943>
 105. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2020 Sep 15];2020(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013600.pub2>
 106. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients (preprint). *medRxiv* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2020 Sep 15]; Available from: </pmc/articles/PMC7274247/?report=abstract>