

# Abordaje terapéutico en pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2

Clara Crespillo<sup>1,2</sup>, Santiago Moreno<sup>1-3¶</sup>.

**1 Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.**

**2 Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.**

**3 Universidad de Alcalá (UAH). Madrid.**

## Resumen

La COVID-19 ha supuesto un reto de salud pública, responsable de enorme morbilidad y mortalidad en la población general. El agente causal es un coronavirus (SARS-CoV-2) para el cual no se conocían tratamientos antivíricos eficaces, ni siquiera basándose en la experiencia con pacientes infectados por otros coronavirus que causaron enfermedades respiratorias similares (SARS-CoV, MERS-CoV). El conocimiento que se ha adquirido de la enfermedad ha puesto de manifiesto la necesidad de administrar tratamiento antivírico eficaz contra el coronavirus pero también fármacos con actividad antiinflamatoria/inmunomoduladora que aliviara las complicaciones que aparecen en la segunda fase de la enfermedad. En la actualidad ningún fármaco ha mostrado ser eficaz contra el coronavirus en humanos, aunque se han utilizado diversos medicamentos con actividad *in vitro* (lopinavir/ritonavir, cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina, betaferón). Remdesivir se encuentra en fase de ensayos clínicos, con resultados preliminares alentadores. El tratamiento antiinflamatorio/inmunomodulador ha sido también ampliamente explorado. Los glucocorticoides a dosis bajas durante pocos días han mostrado la reducción de la mortalidad en un ensayo clínico aleatorizado, aunque los resultados no son aún definitivos. Tocilizumab ha sido ampliamente utilizado, con datos positivos en estudios observacionales, pero pendiente de los resultados de ensayos clínicos. En un escenario rápidamente cambiante, el interés despertado por la enfermedad ha puesto en marcha ensayos clínicos con fármacos y otras estrategias que, presumiblemente, deben proporcionar pautas de manejo para los pacientes afectados en los próximos meses.

## Palabras clave

COVID-19, SARS-COV-2.

## Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

## Summary

COVID-19 is representing a challenge for public health systems due to the high morbidity and mortality in the general population. The responsible pathogen is a coronavirus (SARS-COVID-2) and there were no known treatments even when previous experience with other coronavirus responsible for respiratory diseases (SARS-CoV, MERS-CoV) was considered. Knowledge about the disease has established the need for administering not only effective antiviral therapy but also drugs with anti-inflammatory/immunomodulatory activity to treat other symptoms appearing in a second phase of the disease. Actually, no drug has shown to be efficient against coronavirus in humans, although *in vitro* several of them has shown anti-COVID activity (lopinavir/ritonavir; chloroquine/hydroxychloroquine; azithromycin, betaferon). There are several clinical trials going on with remdesivir showing promising results. Anti-inflammatory/immunomodulatory treatment has been also widely explored. Short courses of low dose glucocorticoids have shown a reduction in mortality in an aleatorized clinical trial, although the results are not conclusive. Tocilizumab has been widely used with positivity data in observational studies but clinical trials results are still pending. In a rapidly evolving scenario, many clinical trials on COVID treatment covering drug treatments and other therapeutic strategies are on-going and will likely provide, during the next months, established therapeutic protocols for these patients.

## Key words

COVID-19, SARS-COV-2.

## Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

## Presentación

Se presenta una revisión de los fármacos utilizados y en investigación para el tratamiento de la COVID-19. Se consideran tanto los fármacos con actividad antivíricas como aquellos que se administran para el control de los fenómenos inflamatorios secundarios a la infección y que son, en gran medida, causantes del daño y del pronóstico de las personas afectadas. Para cada uno de los fármacos se revisa el grado de evidencia que justifica su uso y el estado actual de conocimiento, además de su posicionamiento en las guías de tratamiento. La revisión concluye con consideraciones generales sobre el tratamiento global de los pacientes hospitalizados y de grupos específicos de pacientes.

### 1. Introducción: origen del virus y su epidemiología.

Los coronavirus infectan comúnmente a humanos y animales. Son virus ARN de tamaño medio cuyo nombre procede de su característico aspecto en forma de corona en el microscopio electrónico. Existen cuatro subgrupos de coronavirus: alfa, beta, gamma y delta (McIntosh et al., 1967). Su afectación en humanos está descrita desde los años 60, siendo cuatro subtipos los que afectan más comúnmente a las personas: 229E (coronavirus alfa), NL63 (coronavirus alfa), OC43 (coronavirus beta), HKU1 (coronavirus beta) (Hamre and Procknow, 1966). Durante las epidemias de infecciones respiratorias anuales, durante los meses fríos del año, los coronavirus son la causa de hasta un tercio de las infecciones adquiridas del tracto respiratorio superior en adultos y además desempeñan un papel en las infecciones respiratorias graves, tanto en niños como en adultos (McIntosh et al., 1970). Otros coronavirus que infectan habitualmente a otros animales y que han evolucionado para ser capaces de infectar a los humanos son: MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*) del subgrupo beta, causante del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente, y el SARS-CoV (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*), también subgrupo beta, causante del síndrome respiratorio agudo severo.

En diciembre 2019 fueron diagnosticados un gran número de personas con neumonía de similares características en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei, identificándose un nuevo coronavirus como la causa, siendo llamado SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), causante de la COVID-19 (*coronavirus infectious di-*

*sease 2019*). Este virus se propagó rápidamente entre otros países dando lugar a una pandemia (“WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020,” n.d.). A fecha de 15 de junio de 2020, se han confirmado cerca de 8 millones de casos y más de 400.000 muertes en 216 países, áreas o territorios, cifra que continúa aumentando a diario (“World Health Organization: Coronavirus disease 2019 pandemic,” n.d.).

En la siguiente revisión haremos un repaso sobre la evidencia actual en el tratamiento de la COVID-19, teniendo en cuenta por un lado que la información a este respecto se actualiza prácticamente a diario y por otro que en la actualidad no existen datos suficientes para recomendar el uso de ninguna terapia específica que haya demostrado la suficiente actividad contra el virus. Recomendamos al lector mantenerse actualizado al respecto tanto a través de los protocolos locales, como de organismos centrales como la Organización Mundial de la Salud, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y el Centro para el control y la prevención de enfermedades en Estados Unidos (CDC). En la actualidad hay registrados más de 2.100 ensayos clínicos para el estudio del tratamiento de la COVID-19 (“COVID-19: ClinicalTrials.gov,” n.d.). En esta revisión narrativa resumiremos las recomendaciones actuales sobre el tratamiento y manejo de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19.

### 2. Tratamiento más utilizados en la COVID-19

#### 2.1. Fármacos con actividad antivírica.

##### Remdesivir

Es un nuevo análogo de nucleótidos que ha demostrado tener actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2 (M. Wang et al., 2020). Los resultados disponibles hasta la actualidad de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, comparado con placebo, sugieren que existe un beneficio clínico en los pacientes tratados, produciendo una reducción en el tiempo de recuperación (definida como un alta hospitalaria más precoz y reducción en la necesidad de oxígeno), aunque este efecto tendrá que ser confirmado en estudios más amplios. Su efecto en la reducción de la mortalidad continúa siendo incierto (Beigel et al., 2020)(M. Wang et al., 2020).

La dosis recomendada en adultos es de 200 mg vía intravenosa en el primer día seguida de 100 mg diarios. Con un grado de evidencia AI (“NIH COVID-19

Treatment Guidelines,” n.d.), se recomienda el uso de remdesivir durante cinco días en pacientes con COVID-19 hospitalizados con saturaciones de oxígeno menores a 94% en el aire ambiente (a nivel del mar) o aquellos que requieren oxígeno suplementario sin necesidad de ventilación mecánica. En aquellos pacientes con necesidad de ventilación mecánica u oxigenación por ECMO (sistema de oxigenación por membrana extracorpórea) se recomienda su uso con una evidencia BI (“NIH COVID-19 Treatment Guidelines,” n.d.). En estos pacientes, así como en los que no precisan ventilación mecánica y no presentan una mejoría clínica tras 5 días de tratamiento, no existen datos suficientes sobre la duración óptima del tratamiento, recomendándose extenderla hasta un total de 10 días con grado de evidencia CIII (“NIH COVID-19 Treatment Guidelines,” n.d.).

Por último, no existen datos suficientes para recomendar su uso en pacientes con infección leve o moderada. Tampoco está indicado su uso para pacientes con niveles de transaminasas superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad ni en pacientes con insuficiencia renal con filtrados (eGFR) <30 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>.

Los efectos adversos más comunes incluyen náuseas, vómitos y toxicidad hepática. El remdesivir tuvo que ser suspendido de manera temprana en el ensayo de Wang et al (Y. Wang et al., 2020) en el 12% de los pacientes debido a los efectos adversos, incluyendo síntomas gastrointestinales, elevación de las transaminasas y empeoramiento del estado cardiopulmonar, que fueron más frecuentes que en el grupo placebo (5%).

Como conclusión, si el remdesivir está disponible, se recomienda su administración para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, preferiblemente sin necesidad de ventilación mecánica.

### Interferón beta

El interferón beta presenta actividad *in vitro* y buenos resultados en modelos animales frente al MERS-COV (Chan et al., 2013). Por este motivo, se ha probado su uso frente al SARS-COV habiéndose realizado múltiples estudios, la mayoría de ellos retrospectivos u observacionales, que han dado lugar a datos de baja evidencia. Se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado abierto en Hong Kong con 127 adultos hospitalizados, distribuidos a una rama de tratamiento combinada con interferón beta, ribavirina y lopinavir/ritonavir (LPV/r) en aquellos que presentaban menos de 7 días de síntomas al inicio del estudio y ribavirina y LPV/r en los que presentaban más de 7 días de síntomas frente a un grupo control de tra-

tamiento con LPV/r. Los pacientes del primer grupo negativizaron antes la PCR de SARS-COV-2 en exudado nasofaríngeo (7 frente a 12 días de mediana), presentaron mejoría clínica más temprana (4 frente a 8 días) y alta hospitalaria más precoz (9 frente a 15 días). En un análisis de subgrupos se observaron estas diferencias únicamente en los pacientes con menos de 7 días de síntomas, y que por tanto recibieron interferón beta a diferencia de los demás (Hung et al., 2020). Los efectos adversos fueron similares en todos los grupos.

En otro ensayo clínico aleatorizado, comparado con placebo, el interferón intravenoso beta-1a no tuvo ningún beneficio, medido por los días libres de ventilación mecánica en pacientes graves, en un periodo de 28 días (mediana de 10,0 días vs. 8,5 días) ni tampoco en mortalidad (26,4% vs. 23,0%)(Ranieri et al., 2020).

### Hidroxiclороquina/cloroquina

La cloroquina e hidroxiclороquina son fármacos antipalúdicos con actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria. Ambos han demostrado presentar una potente actividad antiviral *in vitro* frente al SARS-COV-2 (Yao et al., 2020). Estos hallazgos promovieron el uso de la cloroquina a dosis de 500 mg vía oral dos veces al día en numerosos ensayos clínicos en China durante el brote de la COVID-19 (Gao et al., 2020). Sin embargo, dada la mejor tolerancia de la hidroxiclороquina, sumado a que ésta ha demostrado ser más eficaz *in vitro* que la cloroquina, se ha extendido su uso durante la pandemia. Dado que no se disponen de datos concretos sobre el uso de la hidroxiclороquina en la COVID-19, se debe considerar también una adecuada estrategia de dosificación, que ha sido extrapolada de la usada inicialmente en la cloroquina (Yao et al., 2020), utilizándose una dosis de carga de 800 mg diarios vía oral seguida de 400 mg diarios.

Sin embargo, la utilidad clínica de ambos fármacos parece ser muy limitada. En la actualidad, se están llevando a cabo ensayos clínicos aleatorizados con hidroxiclороquina, que han presentado resultados preliminares muy desalentadores, no encontrándose ningún beneficio (en mortalidad a 28 días ni en duración de estancia hospitalaria) en pacientes hospitalizados. El ensayo clínico RECOVERY, que compara hidroxiclороquina con manejo estándar de la COVID-19, ha cerrado el brazo de tratamiento de la hidroxiclороquina, pendiente de análisis más detallados (“No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 – RECOVERY Trial,” n.d.). También se ha detenido el brazo de tratamiento de hidroxiclороquina en el en-

sayo clínico Solidarity de la OMS el 18 de junio 2020 por no haberse demostrado efecto en la reducción de la mortalidad en pacientes hospitalizados (“Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments,” n.d.).

Otro ensayo clínico aleatorizado abierto con 150 pacientes hospitalizados con COVID-19 de grado leve (sin neumonía) a moderado (con neumonía sin hipoxemia), la hidroxicloroquina no mejoró el aclaramiento del SARS-COV-2 frente al manejo estándar (84 vs 81%) ni produjo una mejoría sintomática a los 28 días (60 vs 66%) (Tang et al., 2020). Sin embargo, existe una gran deficiencia de estudios que aporten un grado alto de evidencia, siendo muchas las limitaciones metodológicas en la evidencia disponible en la actualidad.

Por otro lado, la mayoría de los estudios observacionales publicados, tampoco han demostrado un beneficio de la cloroquina ni hidroxicloroquina, encontrándose además en algunos de ellos un aumento de los efectos secundarios o un mayor riesgo de intubación o muerte en los pacientes tratados (Geleris et al., 2020).

Es importante tener en cuenta la potencial toxicidad de estos tratamientos, habiéndose asociado a la prolongación del QTc, arritmias e incluso a una mayor tasa de mortalidad en pacientes tratados a dosis altas (Borba et al., 2020). Los pacientes con un intervalo QTc basal mayor de 500 milisegundos (con un QRS  $\leq$ 120 milisegundos) tienen un mayor riesgo de prolongación significativa del QT y de taquicardia ventricular polimórfica (Roden et al., 2020).

En la actualidad, por tanto, no existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con hidroxicloroquina o cloroquina para el tratamiento de la COVID-19, dada la ausencia de evidencia de beneficio y el riesgo añadido de potencial toxicidad.

### Azitromicina + Hidroxicloroquina

Esta asociación se ha descrito en estudios observacionales, que no han encontrado un beneficio clínico asociado. El primer estudio que sugirió el uso de azitromicina en combinación con hidroxicloroquina a dosis de 200 mg cada 8 horas (Gautret et al., 2020), asociaba el tratamiento con una reducción de la carga viral en pacientes con COVID-19 en los que pudieron obtener una muestra nasofaríngea a los 6 días de tratamiento, que era superior al tratamiento estándar (70% vs 12,5%  $p=0,001$ ), y además referían una cierta actividad sinérgica de la asociación de ambos fármacos frente al tratamiento solo con hidroxicloroquina (100% vs 57%). Sin embargo este estudio presenta múltiples limitaciones metodo-

lógicas, además de un pequeño número de pacientes (n:26) (“Statement on IJAA paper I International Society of Antimicrobial Chemotherapy,” n.d.). Seis pacientes fueron retirados del análisis por distintos motivos, entre los que se encontraba el ingreso en cuidados intensivos, o la interrupción del tratamiento por efectos secundarios. Otra limitación es que el objetivo principal del estudio no fuera una variable clínica, sino la erradicación del virus, que aun siendo un punto importante, no tiene porqué tener una correlación directa con el curso clínico de los pacientes. Por último, existía una importante asimetría en las cargas virales, siendo significativamente más altas en los pacientes del brazo de monoterapia con hidroxicloroquina. Otros estudios observacionales con cohortes más largas no han demostrado un beneficio en esta asociación (Rosenberg et al., 2020) (Molina et al., 2020) (Million et al., 2020). Teniendo en cuenta todo lo anterior, no existen datos suficientes para apoyar el uso de esta combinación de fármacos para el tratamiento de la COVID-19, además del riesgo existente al administrar dos fármacos que se asocian con la prolongación del QTc favoreciendo la aparición de efectos adversos graves.

### Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa del VIH administrado en combinación a dosis fijas con ritonavir, un potente inhibidor de la CYP3A4. Se ha estudiado su actividad *in vitro* desde hace años, para SARS-COV-1 demostrándose que inhibe su replicación viral (Ratia et al., 2008). Estos datos y otros posteriores con pequeñas series de casos en los que se sugería una reducción de las necesidades iniciales de oxígeno de la carga viral durante el tratamiento (Young et al., 2020), alentaron su uso inicial para el SARS-COV-2. No obstante, existían múltiples limitaciones metodológicas en las primeras series publicadas para la interpretación de estos datos. Además, en todos los estudios se han detectado altas tasas de eventos adversos digestivos (diarrea, náuseas, vómitos y hepatotoxicidad) que en muchos casos impedían la finalización del tratamiento. Cao et al, no demostró beneficios clínicos, ni de reducción de la carga viral, ni diferencias en la mortalidad a 28 días en un ensayo clínico aleatorizado abierto, comparativo de LPV/r con el tratamiento estándar (Cao et al., 2020). Por su parte, OMS ha retirado recientemente el brazo de LPV/r del ensayo clínico SOLIDARITY (“Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments,” n.d.) en espera de obtener resultados suficientes por parte del ensayo clínico RECOVERY (“RECOVERY Trial,” n.d.).

Es imprescindible conocer el estado del paciente respecto al VIH, previo a su administración. En la actua-

lidad no existe evidencia suficiente para recomendar su uso para la COVID-19 fuera de ensayo clínico.

### Otros: Oseltamivir, Favipiravir, Nitazoxanida, Umifenovir

El oseltamivir es un medicamento aprobado para el tratamiento de la gripe A y B. Se dirige contra la neuraminidasa distribuida en la superficie del virus de la gripe inhibiendo su propagación (McClellan and Perry, 2001). Sin embargo los únicos estudios que han evaluado la actividad del oseltamivir frente a los coronavirus, han encontrado una ausencia de actividad in vitro contra el SARS-COV (Tan et al., 2004).

Cuando la pandemia de COVID-19 inició en China, ocurrió inicialmente durante el pico de la temporada de gripe, por lo que un gran número de pacientes recibieron oseltamivir debido al desconocimiento inicial, hasta que se descubrió que la causa era un nuevo coronavirus (D. Wang et al., 2020). Estos estudios preliminares no encontraron ningún efecto del tratamiento con oseltamivir en los pacientes con COVID-19. Actualmente su eficacia se está evaluando en ensayos clínicos.

Por lo tanto, no está recomendado su tratamiento en pacientes con COVID-19 una vez que se haya descartado la gripe.

Favipiravir es un inhibidor de la ARN polimerasa que se utiliza en algunos países asiáticos para el tratamiento de la gripe. En un estudio realizado en China en pacientes con enfermedad leve-moderada (saturación basal de oxígeno >93%) su uso se asoció a tasas más rápidas de aclaramiento viral (4 vs 11 días de media) y una mejoría radiográfica, comparándose con LPV/r (Q. Cai et al., 2020). Sin embargo este estudio presenta limitaciones metodológicas (no aleatorio, abierto) por lo que son necesarios más datos para poder evaluar su función frente al SARS-COV-2.

Nitazoxanida es un derivado sintético de la sialicilamida. Se usa como agente antiparasitario de amplio espectro y está aprobado para infecciones por parásitos como *Giardia lamblia*. Se ha demostrado actividad in vitro contra el SARS COV-2 (M. Wang et al., 2020). Además presenta una actividad antiviral in vitro de amplio espectro (también para el influenza, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, rotavirus y otros coronavirus) que se cree se debe a la interferencia con vías reguladas por el huésped que participan en la replicación viral y no en vías específicas del virus (Rossignol, 2016). Aunque estos resultados podrían ser prometedores, es necesario realizar estudios que evalúen su posible rol en el tratamiento para el SARS-COV-2.

El Umifenovir es un derivado de los ácidos carboxílicos indólicos, fue inicialmente desarrollado en Rusia en 1988 y posteriormente ha sido aprobado y usado en Rusia y China para infecciones asociadas con la gripe A y B, y otros arbovirus (Boriskin et al., 2008). Se ha demostrado su eficacia in vitro para virus como el Ébola, Herpesvirus Humano 8 (HHV-8) y el virus de la Hepatitis C (VHC)(Pécheur et al., 2016). Su mecanismo de acción es el bloqueo de la fusión del virus con la membrana celular así como la fusión del endosoma con el virus (Villalaín, 2010). Se ha demostrado su actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 (Dong et al., 2020). Así mismo, se ha descrito en un estudio retrospectivo cierta actividad en el aclaramiento del SARS-COV-2 y mejoría radiológica (Deng et al., 2020), aunque existen resultados contradictorios, habiendo resultado inferior al favipiravir en estudios prospectivos (C. Chen et al., 2020). También se ha detectado un mayor efecto del umifenovir asociado a LPN/r que en monoterapia(Deng et al., 2020), aunque serían necesarios más estudios para evaluar su eficacia para el tratamiento de la COVID-19.

## 2.2. Fármacos con actividad antiinflamatoria/inmunomoduladora.

### Inhibidores de la IL-6: Tocilizumab y Sarilumab.

El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe los receptores de interleucina-6 (IL-6) tanto solubles como ligados a las membranas. La interleucina 6 (IL-6) es secretada por monocitos y macrófagos y uno de los principales impulsores de la respuesta inmunológica en pacientes con síndrome de liberación de citoquinas, así como de los síntomas secundarios.

En pacientes con COVID-19, los marcadores inflamatorios suelen estar elevados, así como las citoquinas proinflamatorias (entre las que se encuentra la IL-6) como consecuencia de una cascada inflamatoria que puede resultar mortal, habiéndose comenzado a utilizar este tipo de fármacos en su tratamiento, con la hipótesis de que el bloqueo de esta vía inflamatoria puede prevenir la progresión de la enfermedad (Mehra et al., 2020).

Tocilizumab se está evaluando para el tratamiento de la COVID-19 en ensayos clínicos aleatorizados, aunque aún no hay datos disponibles. Los datos de estudios observacionales parecen sugerir una mejoría clínica de los pacientes. En un estudio observacional prospectivo abierto, con pacientes hospitalizados y graves a los que se trató con tocilizumab sin brazo comparador se observó una mejoría clínica de la mayoría de los pacientes (resolución de la fiebre), disminución de los niveles de proteína C reactiva, dímero

D y ferritina, aunque son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para poder evaluar si existe un impacto en la mortalidad con el tratamiento. Además no se registraron efectos adversos que pudieran relacionarse con el tratamiento (Sciascia et al., 2020).

Los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento con tocilizumab son elevación de las enzimas hepáticas (dosis dependiente) neutropenia y trombocitopenia, que suelen ser poco frecuentes. Se han notificado otros efectos adversos como riesgo de infecciones graves en el contexto de dosificación continua, reactivación de infección tuberculosa latente y aumento en la incidencia de otras infecciones bacterianas (“NIH COVID-19 Treatment Guidelines,” n.d.).

Actualmente el tocilizumab es el tratamiento de uno de los brazos de un gran ensayo clínico aleatorizado multicéntrico promovido por el gobierno de Inglaterra (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*; RECOVERY trial), por lo que se obtendrán datos más fiables respecto a su utilidad en el tratamiento de la COVID-19 en un futuro próximo (“RECOVERY Trial,” n.d.).

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado del receptor de la interleucina-6. Un ensayo clínico aleatorizado y comparado con placebo (ClinicalTrials.gov identificador NCT04315298), está evaluando el uso de una formulación intravenosa como dosis única de 400 mg o de 200 mg. Los datos preliminares se han conocido después de que un comité independiente de análisis de datos recomendara restringir el fármaco únicamente a pacientes críticos, dada la ausencia de efecto del fármaco en otros pacientes, y suspendiera el brazo de dosis de 200 mg al no obtenerse beneficio de este grupo sobre el brazo placebo. Hasta la fecha, no existen más resultados disponibles. Se está evaluando su eficacia en varios ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04327388, NCT04357860, NCT04386239, entre otros) aún pendientes de resultados.

### Glucocorticoides

El uso de corticoides en pacientes con infecciones pulmonares graves se fundamenta en la disminución de la respuesta inflamatoria a nivel pulmonar que podría provocar un síndrome de estrés respiratorio agudo (SDRA) o shock refractario en pacientes críticos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los beneficios superen los potenciales efectos secundarios, incluyendo en el caso de pacientes con infecciones virales, el potencial retraso en la eliminación del virus y el aumento del riesgo de infecciones secundarias.

La evidencia con otras neumonías de origen viral como el SARS y el MERS es que su uso no se relaciona con un aumento de la supervivencia, produciendo además un retraso en el aclaramiento viral tanto en el tracto respiratorio como en la sangre, además de presentar efectos adversos como la psicosis, la hiperglucemia, y la necrosis avascular (Stockman et al., 2006).

Sin embargo, existen datos recientes disponibles (actualmente en formato *preprint*), que sugieren que en concreto el tratamiento con dexametaseona oral o intravenosa a dosis de 6 mg al día durante 10 días, puede desempeñar un papel en el tratamiento de pacientes graves por COVID-19. El ensayo clínico RECOVERY ha observado una reducción de la mortalidad a los 28 días en pacientes hospitalizados que requerían soporte respiratorio (riesgo relativo [RR] 0,65; IC del 95%: 0,48-0,88) o aportes de oxígeno (RR 0,80; IC del 95%: 0,67-0,96), comparados con el tratamiento habitual (Peter Horby FRCP, a et al., n.d.). Aunque en Reino Unido la dexametasona ha sido aprobada para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieran oxígeno (“World first coronavirus treatment approved for NHS use by government - GOV.UK,” n.d.), se recomienda un uso cauteloso de la misma en espera de resultados definitivos, así como individualizar la indicación para cada caso. Actualmente la OMS continúa recomendando no utilizar glucocorticoides de manera rutinaria en pacientes con COVID-19 a menos que haya otras indicaciones específicas como exacerbación de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (“Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO interim guidance,” n.d.). Además su uso no está recomendado para prevenir la enfermedad ni para el tratamiento de la COVID19 leve o moderada.

En caso de usarse, es importante recordar que además de la monitorización de los niveles de glucemia, sodio y potasio en sangre, manteniéndose alerta sobre los datos de una posible insuficiencia suprarrenal, es imprescindible el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Strongyloides stercoralis* en áreas endémicas previo al uso de glucocorticoides para evitar una posible hiperinfección (“Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO interim guidance,” n.d.).

### Otros: Anakinra, Baricitinib, Bevacizumab, Eculizumab,

Anakinra es un antagonista modificado del receptor humano de la IL-1 (IL-1RA) aprobado en 2001 en los Estados Unidos y en 2002 en Europa para

su uso en pacientes con artritis reumatoide. En la actualidad los datos disponibles sobre su uso para la COVID-19 están basados en series de casos y otros estudios observacionales, en los que no es posible clarificar su efectividad en el tratamiento dadas las múltiples limitaciones metodológicas de los estudios retrospectivos. Actualmente se está usando en ensayos clínicos, de los cuales algunos también usan tocilizumab como comparador (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT04339712 y NCT04330638).

Baricitinib es un inhibidor de la enzima de la familia de la quinasa Janus (JAK), y ha sido sugerido como un tratamiento para la COVID-19 a través de una búsqueda por inteligencia artificial, a pesar de lo cual hasta el momento no existen datos clínicos disponibles (Richardson et al., 2020).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que evita la unión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con los receptores endoteliales Flt-1 y KDR aprobado para el tratamiento de algunos cánceres. Hasta el momento no existen datos que apoyen su uso aunque se está evaluando en un ensayo clínico abierto de un solo brazo de 20 pacientes en China (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT04275414).

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal de IgG humanizado que se une al complemento de la proteína C5 y evita la formación del complejo de ataque de membrana (MAC). Actualmente está siendo evaluado en un ensayo clínico (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT04288713) para la COVID-19 pero aún no existen datos clínicos disponibles que apoyen su uso.

### 2.3. Otros recursos terapéuticos: Plasma de suero convaleciente

Dado que el plasma de pacientes que se han recuperado de la COVID-19 presenta anticuerpos contra el SARS-COV-2 (X. Wang et al., 2020), existe la hipótesis de que pueda ayudar a suprimir el virus y modificar la respuesta inflamatoria en personas enfermas, como sucede en otras infecciones virales. Sin embargo en la actualidad los datos que apoyan su uso para la COVID-19 son escasos y se limitan a un pequeño estudio retrospectivo de cohortes y pequeñas series de casos (Duan et al., 2020)(Zeng et al., 2020)(Ye et al., 2020) Es posible que pueda presentar un beneficio clínico si se administra de manera temprana en el curso de la enfermedad. En un ensayo clínico abierto en el que se aleatorizaron pacientes ingresados con enfermedad grave o potencialmente mortal (ventilación mecánica, shock) a recibir tratamiento estándar con o sin plasma conva-

leciente, el grupo que recibió plasma convaleciente presentó una mayor tasa de aclaramiento del virus en exudado nasofaríngeo a las 72 h (87 vs 38%; OR:11.39 [95% CI, 3.91-33.18]; P<.001) que los que recibieron tratamiento estándar. No hubo diferencias significativas en las tasas de mejoría clínica, o mortalidad a los 28 días. El subgrupo de pacientes con enfermedad grave pero no potencialmente mortal, la tasa de mejoría clínica fue mayor en los que recibieron plasma convaleciente (91.3 frente al 68.2%, HR 2,15; IC del 95%: 1,07-4,32). El plasma convaleciente fue generalmente bien tolerado, presentando reacciones con la transfusión únicamente 2 de 52 pacientes. Sin embargo el ensayo se suspendió de manera prematura por escaso reclutamiento, lo cual pudo afectar a la capacidad de detección de diferencias entre los dos grupos (Li et al., 2020).

Por tanto, en la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar o desaconsejar el uso de plasma convaleciente o inmunoglobulinas de SARS-COV-2 para el tratamiento de la COVID-19, pero se están llevando a cabo ensayos clínicos aleatorizados, que muy probablemente podrán aportar más datos en los próximos meses (“NIH COVID-19 Treatment Guidelines,” n.d.).

## 3. Consideraciones generales en pacientes ingresados por COVID-19

### 3.1. Manejo de la medicación crónica del paciente

Los pacientes en tratamiento crónico de estatinas deberían continuar el tratamiento durante su ingreso dado que una alta proporción de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tiene enfermedad cardiovascular subyacente, diabetes y otras comorbilidades. Además se han descrito casos de lesión cardíaca aguda como complicación de la COVID-19. Esta indicación debe individualizarse en pacientes con alteración de las transaminasas.

Aunque ha existido la hipótesis de que los pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores de la ECA/ARAII podrían presentar con mayor frecuencia eventos adversos por este motivo, no está indicada la suspensión de la medicación durante el ingreso de estos pacientes siempre que no exista una contraindicación específica para su suspensión, como hipotensión o fracaso renal agudo secundario a la COVID-19. Múltiples sociedades científicas se han posicionado al respecto (“A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19 | The International Society of Hypertension,” n.d.) (“Update on COVID-19 | European Society of Hypertension,” n.d.) (“HFSA/ACC/AHA Statement

Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 - American College of Cardiology," n.d.). Por otro lado, tampoco se ha demostrado que los inhibidores de la ECA/ARAI protejan frente a la COVID-19 ni tengan un potencial efecto en el tratamiento de la misma.

Por último, la decisión de mantener o retirar tratamientos inmunomoduladores crónicos en pacientes con COVID-19 que requieren ingreso hospitalario debe individualizarse en función de la gravedad del paciente y el tipo de fármaco además de su indicación.

### 3.2. Tratamiento empírico para neumonía bacteriana

No se recomienda el uso de antibioterapia empírica de manera rutinaria para la neumonía confirmada por SARS-COV-2, ya que los datos proporcionados hasta el momento no parecen demostrar altas tasas de sobreinfección bacteriana. Sin embargo, en algunos casos puede ser difícil distinguir de manera inicial entre la COVID-19 y la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, por lo que es razonable tratar de caracterizar la neumonía (solicitando tinción de Gram en esputo, cultivos de esputo, antígenos urinarios) e iniciar tratamiento antibiótico empírico en estos casos, reevaluando la necesidad de mantenerlo en función de la evolución del paciente, siguiendo los protocolos locales e internacionales.

### 3.3. Prevención de trombosis

Se ha sugerido en varios estudios que existe una alta tasa de complicaciones tromboembólicas en pacientes hospitalizados con COVID-19, especialmente en aquellos que están más graves, describiéndose altas tasas de eventos tromboembólicos (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) en pacientes ingresados en cuidados intensivos. Por tanto, es imprescindible realizar trombopprofilaxis farmacológica en todo paciente hospitalizado por COVID-19. En pacientes con alto riesgo trombótico se podrá aplicar además trombopprofilaxis mecánica, no existiendo datos suficientes para el aumento de la dosis de heparina (dosis intermedias o anticoagulantes), en pacientes sin diagnóstico ni sospecha de enfermedad tromboembólica, debiendo remitirse a los consensos de expertos, protocolos locales o internacionales (Thachil et al., 2020) ("Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 - Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia," n.d.).

### 3.4. Otras consideraciones: uso de medicación nebulizada

La medicación nebulizada está asociada con la aerosolización del SARS-COV-2 y su potencial transmisión. Por tanto, los pacientes que precisen terapia broncodilatadora y sea posible, se administrará inhalada. Si es imprescindible el uso de nebulización por broncoespasmo agudo se precisará una sala de aislamiento respiratorio y que el personal sanitario utilice un equipo de protección individual que incluya gafas, máscara FFP2 y careta o equivalente, entrando únicamente a la habitación el personal necesario para la atención adecuada del paciente.

### 4. Situaciones especiales: gestantes y niños.

Actualmente se dispone de escasa información sobre el efecto de la COVID-19 en las gestantes y los neonatos. Los datos iniciales sobre mujeres infectadas en el tercer trimestre de gestación se limitan a series de casos. Sin embargo en general los datos son tranquilizadores (ninguna paciente presentó enfermedad grave ni falleció y existió estrés fetal en 2 de 9 de los fetos, sin otras incidencias que afectara a los mismos), y no se ha descrito la transmisión vertical (Liu et al., 2020)(H. Chen et al., 2020). En una de las series más grandes de Wuhan, China, las gestantes no presentaron un mayor riesgo de padecer una enfermedad más grave que las mujeres no gestantes. De 147 gestantes diagnosticadas de COVID-19 (64 confirmadas, 82 sospechas y un caso asintomático), el 8% presentó enfermedad grave y el 1% crítica. Comparado con la población general en la que el 13.8% presentó enfermedad grave y el 6.1% crítica (World Health Organization, 2012)("Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)," n.d.).

Respecto al tratamiento en mujeres gestantes, no existen en la actualidad medicamentos aprobados ni tampoco se esperan en un futuro próximo, pues en general las gestantes y lactantes se excluyen de los ensayos clínicos. Se recomienda, en caso de que la gestante presente criterios de ingreso hospitalario, elegir un centro en el que pueda hacerse una estrecha vigilancia materno-fetal, y cuente con equipos multidisciplinares de neonatólogos, ginecólogos, obstetras e infectólogos. En todo momento la indicación del parto debe estar dictada por indicaciones obstétricas y nunca por el diagnóstico de COVID-19. Dado que los escasos datos que existen sobre los partos en mujeres infectadas han sido realizados por cesárea, no existen claras pruebas de transmisión vertical, aunque no se han podido descartar definitivamente ("COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics | ACOG," n.d.).

Respecto a la lactancia materna, hasta la fecha no se ha aislado el virus en la leche materna (H. Chen et al., 2020). En general, las sociedades científicas apoyan la lactancia materna, debiendo tratarse siempre de decisiones compartidas por la madre y el equipo médico, realizándose una adecuada higiene y usando mascarilla para evitar la transmisión del virus al bebé (“Care for Breastfeeding Women | CDC,” n.d.).

Los datos sobre la gravedad de la enfermedad en la infancia son limitados. En general, varios estudios con un gran número de pacientes que sugieren cursos sustancialmente menos graves en niños que en adultos, y menor necesidad de ingreso hospitalario, aunque hay descripciones de niños que han requerido cuidados intensivos (DeBiasi et al., 2020)(J. Cai et al., 2020)(Kam et al., 2020)(Tagarro et al., 2020). Dado que no se ha realizado un despistaje generalizado y las indicaciones para la realización de los tests se han modificado en el tiempo, la verdadera incidencia de la enfermedad grave en niños no está clara. Tampoco se disponen de datos suficientes para establecer los factores de riesgo para enfermedad grave en niños. Si se extrapolan los datos de los adultos, los niños con patología de base, inmunodeprimidos por cualquier motivo o con enfermedad cardiovascular subyacente podrían tener más riesgo de enfermedad grave.

Actualmente no existen fármacos aprobados para el tratamiento de la COVID-19 en niños, y no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de antivirales específicos o agentes inmunomoduladores para el tratamiento de la COVID-19 en población pediátrica, debiéndose individualizar la decisión en cada caso.

## References

1. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19 | The International Society of Hypertension [WWW Document], n.d. URL <https://ish-world.com/news/a/a-statement-from-the-international-society-of-hypertension-on-covid-19/> (accessed 6.23.20).
2. Beigel, J.H., Tomashek, K.M., Dodd, L.E., Mehta, A.K., Zingman, B.S., Kalil, A.C., Hohmann, E., Chu, H.Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R.W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T.F., Paredes, R., Sweeney, D.A., Short, W.R., Touloumi, G., Lye, D.C., Ohmagari, N., Oh, M., Ruiz-Palacios, G.M., Benfield, T., Fätkenheuer, G., Kortepeter, M.G., Atmar, R.L., Creech, C.B., Lundgren, J., Babiker, A.G., Pett, S., Neaton, J.D., Burgess, T.H., Bonnett, T., Green, M., Makowski, M., Osinusi, A., Nayak, S., Lane, H.C., 2020. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764>
3. Borba, M.G.S., Val, F.F.A., Sampaio, V.S., Alexandre, M.A.A., Melo, G.C., Brito, M., Mourão, M.P.G., Brito-Sousa, J.D., Baía-da-Silva, D., Guerra, M.V.F., Hajjar, L.A., Pinto, R.C., Balieiro, A.A.S., Pacheco, A.G.F., Santos, J.D.O., Naveca, F.G., Xavier, M.S., Siqueira, A.M., Schwarzbold, A., Croda, J., Nogueira, M.L., Romero, G.A.S., Bassat, Q., Fontes, C.J., Albuquerque, B.C., Daniel-Ribeiro, C.-T., Monteiro, W.M., Lacerda, M.V.G., 2020. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *JAMA Netw. Open* 3, e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
4. Boriskin, Y., Leneva, I., Pecheur, E.-I., Polyak, S., 2008. Arbidol: A Broad-Spectrum Antiviral Compound that Blocks Viral Fusion. *Curr. Med. Chem.* <https://doi.org/10.2174/092986708784049658>
5. Cai, J., Xu, J., Lin, D., Yang, Z., Xu, L., Qu, Z., Zhang, Y., Zhang, H., Jia, R., Liu, P., Wang, X., Ge, Y., Xia, A., Tian, H., Chang, H., Wang, C., Li, J., Wang, J., Zeng, M., 2020. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
6. Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., Liao, X., Gu, Y., Cai, Qiue, Yang, Y., Shen, C., Li, X., Peng, L., Huang, D., Zhang, J., Zhang, S., Wang, F., Liu, J., Chen, L., Chen, S., Wang, Z., Zhang, Z., Cao, R., Zhong, W., Liu, Y., Liu, L., 2020. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering.* <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
7. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, Jingli, Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., Yuan, Y., Chen, H., Li, Huadong, Huang, H., Tu, S., Gong, F., Liu, Y., Wei, Y., Dong, C., Zhou, F., Gu, X., Xu, J., Liu, Z., Zhang, Y., Li, Hui, Shang, L., Wang, K., Li, K., Zhou, X., Dong, X., Qu, Z., Lu, S., Hu, X., Ruan, S., Luo, S., Wu, J., Peng, L., Cheng, F., Pan, L., Zou, J., Jia, C., Wang, Juan, Liu, X., Wang, S., Wu, X., Ge, Q., He, J., Zhan, H., Qiu, F., Guo, L., Huang, C., Jaki, T., Hayden, F.G., Horby, P.W., Zhang, D., Wang, C., 2020.

- A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 382, 1787–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
8. Care for Breastfeeding Women | CDC [WWW Document], n.d. URL <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/care-for-breastfeeding-women.html> (accessed 6.23.20).
  9. Chan, J.F.W., Chan, K.H., Kao, R.Y.T., To, K.K.W., Zheng, B.J., Li, C.P.Y., Li, P.T.W., Dai, J., Mok, F.K.Y., Chen, H., Hayden, F.G., Yuen, K.Y., 2013. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.029>
  10. Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., Chen, B., Lu, M., Luo, Y., Zhang, J., Yin, P., Wang, X., 2020. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
  11. Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D., Gong, Q., Liao, J., Yang, H., Hou, W., Zhang, Y., 2020. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
  12. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO interim guidance [WWW Document], n.d. URL <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (accessed 6.23.20).
  13. COVID-19: ClinicalTrials.gov [WWW Document], n.d. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19> (accessed 6.22.20).
  14. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics | ACOG [WWW Document], n.d. URL <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics> (accessed 6.23.20).
  15. DeBiasi, R.L., Song, X., Delaney, M., Bell, M., Smith, K., Pershad, J., Anusinha, E., Hahn, A., Hamdy, R., Harik, N., Harnisch, B., Jantausch, B., Koay, A., Steinhorn, R., Newman, K., Wessel, D., 2020. Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *J. Pediatr.* <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.007>
  16. Deng, L., Li, C., Zeng, Q., Liu, X., Li, X., Zhang, H., Hong, Z., Xia, J., 2020. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
  17. Dong, L., Hu, S., Gao, J., 2020. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov. Ther.* 14, 58–60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>
  18. Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., Zhou, M., Chen, L., Meng, S., Hu, Yong, Peng, C., Yuan, M., Huang, J., Wang, Z., Yu, J., Gao, X., Wang, D., Yu, X., Li, L., Zhang, J., Wu, X., Li, B., Xu, Y., Chen, W., Peng, Y., Hu, Yeqin, Lin, L., Liu, X., Huang, S., Zhou, Z., Zhang, L., Wang, Y., Zhang, Z., Deng, K., Xia, Z., Gong, Q., Zhang, W., Zheng, X., Liu, Y., Yang, H., Zhou, D., Yu, D., Hou, J., Shi, Z., Chen, S., Chen, Z., Zhang, X., Yang, X., 2020. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
  19. Gao, J., Tian, Z., Yang, X., 2020. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends.* <https://doi.org/10.5582/BST.2020.01047>
  20. Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V.E., Dupont, H.T., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J.-M., Brouqui, P., Raoult, D., 2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
  21. Geleris, J., Sun, Y., Platt, J., Zucker, J., Baldwin, M., Hripsak, G., Labella, A., Manson, D.K., Kubin, C., Barr, R.G., Sobieszczyk, M.E., Schluger, N.W., 2020. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/nejmoa2012410>
  22. Hamre, D., Procknow, J.J., 1966. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* <https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734>
  23. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 - American College of Cardiology [WWW Document], n.d. URL <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-a-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19> (accessed 6.23.20).
  24. Hung, I.F.N., Lung, K.C., Tso, E.Y.K., Liu, R., Chung, T.W.H., Chu, M.Y., Ng, Y.Y., Lo, J., Chan, J., Tam, A.R., Shum, H.P., Chan, V., Wu, A.K.L., Sin, K.M., Leung, W.S., Law, W.L., Lung, D.C., Sin, S., Yeung, P., Yip, C.C.Y., Zhang, R.R., Fung, A.Y.F., Yan, E.Y.W., Leung, K.H., Ip, J.D., Chu, A.W.H., Chan, Wan Mui, Ng, A.C.K., Lee, R., Fung, K., Yeung, A., Wu, T.C., Chan, J.W.M., Yan, W.W., Chan, Wai Ming, Chan, J.F.W., Lie, A.K.W., Tsang, O.T.Y., Cheng, V.C.C., Que, T.L., Lau, C.S., Chan, K.H., To, K.K.W., Yuen, K.Y., 2020. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
  25. Kam, K.Q., Yung, C.F., Cui, L., Lin Tzer Pin, R., Mak, T.M., Maiwald, M., Li, J., Chong, C.Y., Nadua, K., Tan, N.W.H., Thoon, K.C., 2020. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
  26. Li, L., Zhang, W., Hu, Y., Tong, X., Zheng, S., Yang, J., Kong, Y., Ren, L., Wei, Q., Mei, H., Hu, C., Tao, C., Yang, R., Wang, Jue, Yu, Y., Guo, Y., Wu, X., Xu, Z., Zeng, L., Xiong, N., Chen, L., Wang, Juan, Man, N., Liu, Y., Xu, H., Deng, E., Zhang, X., Li, C., Wang, C., Su, S., Zhang, L., Wang, Jianwei, Wu, Y., Liu, Z., 2020. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. *JAMA.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
  27. Liu, Y., Chen, H., Tang, K., Guo, Y., 2020. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>
  28. McClellan, K., Perry, C.M., 2001. Oseltamivir: A review of its use in influenza. *Drugs.* <https://doi.org/10.2165/00003495-200161020-00011>
  29. McIntosh, K., Dees, J.H., Becker, W.B., Kapikian, A.Z., Chanock, R.M., 1967. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc. Natl.*

- Acad. Sci. U. S. A. <https://doi.org/10.1073/pnas.57.4.933>
30. MCINTOSH, K., KAPIKIAN, A.Z., TURNER, H.C., HARTLEY, J.W., PARROTT, R.H., CHANOCK, R.M., 1970. SEROEPIDEMIOLOGIC STUDIES OF CORONAVIRUS INFECTION IN ADULTS AND CHILDREN<sup>1</sup>. *Am. J. Epidemiol.* 91, 585–592. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121171>
  31. Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R.S., Manson, J.J., 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
  32. Million, M., Lagier, J.C., Gautret, P., Colson, P., Fournier, P.E., Amrane, S., Hocquart, M., Mailhe, M., Esteves-Vieira, V., Doudier, B., Aubry, C., Correard, F., Giraud-Gatineau, A., Roussel, Y., Berenger, C., Cassir, N., Seng, P., Zandotti, C., Dhiver, C., Ravaux, I., Tomei, C., Eldin, C., Tissot-Dupont, H., Honoré, S., Stein, A., Jacquier, A., Deharo, J.C., Chabrière, E., Lévassieur, A., Fenollar, F., Rolain, J.M., Obadia, Y., Brouqui, P., Drancourt, M., La Scola, B., Parola, P., Raoult, D., 2020. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>
  33. Molina, J.M., Delaugerre, C., Le Goff, J., Mela-Lima, B., Ponscarne, D., Goldwirt, L., de Castro, N., 2020. 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.* <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>
  34. NIH COVID-19 Treatment Guidelines [WWW Document], n.d. URL <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> (accessed 6.23.20).
  35. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 — RECOVERY Trial [WWW Document], n.d. URL <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19> (accessed 6.22.20).
  36. Pécheur, E.-I., Borisevich, V., Halfmann, P., Morrey, J.D., Smee, D.F., Prichard, M., Mire, C.E., Kawaoka, Y., Geisbert, T.W., Polyak, S.J., 2016. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *J. Virol.* <https://doi.org/10.1128/jvi.02077-15>
  37. Peter Horby FRCP, a, W.S.L.F., B, J.E.P., C, d M.M.M., C, MSc, J.B., DPhil, c L.L., c Natalie Staplin PhD, c, d C.B., FMedSci, PhD, e A.U., MPhil, f E.E., g Benjamin Prudon FRCP, H., DPhil, C.G., I, PhD, T.F., J, PhD, D.C., Rege, k K., FRCPATH, L, MD, C.F., PhD, m L.C.C., FRCPCH, n S.N.F., Thomas, O., PhD, Jaki, P, q K.J.P., PhD, r A.M., PhD, s K.R., Edmund, T., PhD, Juszczak, PhD, c J.K.B.M., DM, u R.H., C, d† M.J.L.P., C, D., n.d. Dexamethasone for COVID-19-Preliminary Report Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19-Preliminary Report RECOVERY Collaborative Group\*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
  38. Ranieri, V.M., Pettilä, V., Karvonen, M.K., Jalkanen, J., Nightingale, P., Brealey, D., Mancebo, J., Ferrer, R., Mercat, A., Patroniti, N., Quintel, M., Vincent, J.L., Okkonen, M., Meziani, F., Bellani, G., MacCallum, N., Creteur, J., Kluge, S., Artigas-Raventos, A., Maksimow, M., Piippo, I., Elima, K., Jalkanen, S., Jalkanen, M., Bellingan, G., 2020. Effect of Intravenous Interferon  $\beta$ -1a on Death and Days Free from Mechanical Ventilation among Patients with Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22525>
  39. Ratia, K., Pegan, S., Takayama, J., Sleeman, K., Coughlin, M., Baliji, S., Chaudhuri, R., Fu, W., Prabhakar, B.S., Johnson, M.E., Baker, S.C., Ghosh, A.K., Mesecar, A.D., 2008. A noncovalent class of papain-like protease/deubiquitinase inhibitors blocks SARS virus replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* <https://doi.org/10.1073/pnas.0805240105>
  40. Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento anti-trombótico en pacientes con COVID-19 - Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia [WWW Document], n.d. URL <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-trombopprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/> (accessed 6.23.20).
  41. RECOVERY Trial [WWW Document], n.d. URL <https://www.recoverytrial.net/> (accessed 6.23.20).
  42. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [WWW Document], n.d. URL [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (accessed 6.23.20).
  43. Richardson, P., Griffin, I., Tucker, C., Smith, D., Oechsle, O., Phelan, A., Stebbing, J., 2020. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
  44. Roden, D.M., Harrington, R.A., Poppas, A., Russo, A.M., 2020. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047521>
  45. Rosenberg, E.S., Dufort, E.M., Udo, T., Wilberschied, L.A., Kumar, J., Tesoriero, J., Weinberg, P., Kirkwood, J., Muse, A., Dehovitz, J., Blog, D.S., Hutton, B., Holtgrave, D.R., Zucker, H.A., 2020. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
  46. Rossignol, J.F., 2016. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect. Public Health.* <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.04.001>
  47. Sciascia, S., Aprà, F., Baffa, A., Baldovino, S., Boaro, D., Boero, R., Bonora, S., Calcagno, A., Cecchi, I., Cinnirella, G., Converso, M., Cozzi, M., Crosasso, P., De Iaco, F., Di Perri, G., Eandi, M., Fenoglio, R., Giusti, M., Imperiale, D., Imperiale, G., Livigni, S., Manno, E., Massara, C., Milone, V., Natale, G., Navarra, M., Oddone, V., Osella, S., Piccioni, P., Radin, M., Roccatello, D., Rossi, D., 2020. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin. Exp. Rheumatol.*
  48. Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments [WWW Document], n.d. URL <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> (accessed 6.22.20).

49. Statement on IJAA paper | International Society of Antimicrobial Chemotherapy [WWW Document], n.d. URL <https://www.isac.world/news-and-publications/official-isac-statement> (accessed 6.22.20).
50. Stockman, L.J., Bellamy, R., Garner, P., 2006. SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
51. Tagarro, A., Epalza, C., Santos, M., Sanz-Santaeufemia, F.J., Otheo, E., Moraleda, C., Calvo, C., 2020. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>
52. Tan, E.L.C., Ooi, E.E., Lin, C.Y., Tan, H.C., Ling, A.E., Lim, B., Stanton, L.W., 2004. Inhibition of SARS Coronavirus Infection in Vitro with Clinically Approved Antiviral Drugs. *Emerg. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.3201/eid1004.030458>
53. Tang, W., Cao, Z., Han, M., Wang, Z., Chen, J., Sun, W., Wu, Y., Xiao, W., Liu, S., Chen, E., Chen, W., Wang, X., Yang, J., Lin, J., Zhao, Q., Yan, Y., Xie, Z., Li, D., Yang, Y., Liu, L., Qu, J., Ning, G., Shi, G., Xie, Q., 2020. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* m1849. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
54. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., Iba, T., 2020. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
55. Update on COVID-19 | European Society of Hypertension [WWW Document], n.d. URL <https://www.eshonline.org/spotlights/update-on-covid-19/> (accessed 6.23.20).
56. Villalain, J., 2010. Membranotropic effects of arbidol, a broad anti-viral molecule, on phospholipid model membranes. *J. Phys. Chem. B.* <https://doi.org/10.1021/jp102619w>
57. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., Peng, Z., 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
58. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., Xiao, G., 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30, 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
59. Wang, X., Guo, X., Xin, Q., Pan, Y., Hu, Y., Li, J., Chu, Y., Feng, Y., Wang, Q., 2020. Neutralizing Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 Inpatients and Convalescent Patients. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa721>
60. Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., Wang, Yi, Ding, D., Wu, F., Tang, X., Ye, X., Ye, Y., Liu, B., Yang, J., Yin, W., Wang, A., Fan, G., Zhou, F., Liu, Z., Gu, X., Xu, J., Shang, L., Zhang, Y., Cao, L., Guo, T., Wan, Y., Qin, H., Jiang, Y., Jaki, T., Hayden, F.G., Horby, P.W., Cao, B., Wang, C., 2020. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
61. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [WWW Document], n.d. URL <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed 6.22.20).
62. World first coronavirus treatment approved for NHS use by government - GOV.UK [WWW Document], n.d. URL <https://www.gov.uk/government/news/world-first-coronavirus-treatment-approved-for-nhs-use-by-government> (accessed 6.23.20).
63. World Health Organization: Coronavirus disease 2019 pandemic [WWW Document], n.d. URL [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0K-CQjwuJz3BRDTARIsAMg-HxVenfnjxE6\\_63lVPa-m2QLc-14ce45HAg\\_W4GcX7KULJPKGwGtT2x2YaAs0TEALw\\_wcB](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0K-CQjwuJz3BRDTARIsAMg-HxVenfnjxE6_63lVPa-m2QLc-14ce45HAg_W4GcX7KULJPKGwGtT2x2YaAs0TEALw_wcB) (accessed 6.22.20).
64. World Health Organization, 2012. Research priorities for Chagas disease, human African trypanosomiasis and leishmaniasis. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*
65. Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C., Zhan, S., Lu, R., Li, H., Tan, W., Liu, D., 2020. 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.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
66. Ye, M., Fu, D., Ren, Y., Wang, F., Wang, D., Zhang, F., Xia, X., Lv, T., 2020. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* <https://doi.org/10.1002/jmv.25882>
67. Young, B.E., Ong, S.W.X., Kalimuddin, S., Low, J.G., Tan, S.Y., Loh, J., Ng, O.T., Marimuthu, K., Ang, L.W., Mak, T.M., Lau, S.K., Anderson, D.E., Chan, K.S., Tan, T.Y., Ng, T.Y., Cui, L., Said, Z., Kurupatham, L., Chen, M.I.C., Chan, M., Vasoo, S., Wang, L.F., Tan, B.H., Lin, R.T.P., Lee, V.J.M., Leo, Y.S., Lye, D.C., 2020. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
68. Zeng, Q.-L., Yu, Z.-J., Gou, J.-J., Li, G.-M., Ma, S.-H., Zhang, G.-F., Xu, J.-H., Lin, W.-B., Cui, G.-L., Zhang, M.-M., Li, C., Wang, Z.-S., Zhang, Z.-H., Liu, Z.-S., 2020. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228>