

TRATAMIENTOS POTENCIALES PARA COVID-19 (INFECCIÓN POR SARS-CoV2)

Autoras: Berghezan Suárez A y Suárez Rodríguez MA Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Mayo 2020. Tratamientos potenciales para la infección por COVID-19/SARS-CoV2. Disponible en:
<https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/documentos-del-gpi>

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONTEXTO

El manejo terapéutico de la infección producida por el nuevo coronavirus SARS CoV-2 (COVID-19) ha venido utilizando los conocimientos y la experiencia (en adultos) adquiridos en las epidemias provocadas por coronavirus en China en 2009 (SARS-CoV , al que nos referiremos como SARS-CoV-1) y en Arabia Saudí en el 2012 (MERS-CoV). En el momento de redactar esta revisión, existen protocolos de diferente manejo terapéutico en los distintos países afectados por la pandemia, y también en las distintas comunidades autónomas españolas, lo que refleja la falta de evidencia sólida sobre las terapias aplicadas.

En la población pediátrica, los protocolos de tratamiento para pacientes ingresados han tomado como referencia el manejo descrito por los casos comunicados en China¹, y la aplicabilidad en nuestro medio, con el necesario ajuste de dosis y la vigilancia de los efectos secundarios. La presente revisión es un acercamiento a los grupos de fármacos que se están empleando y ensayando para la infección por el SARS CoV-2 en población adulta principalmente , pues los datos en niños son escasos (generalmente menor gravedad del cuadro y falta de ensayos clínicos).

2.1 CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS Y PATOGÉNESIS

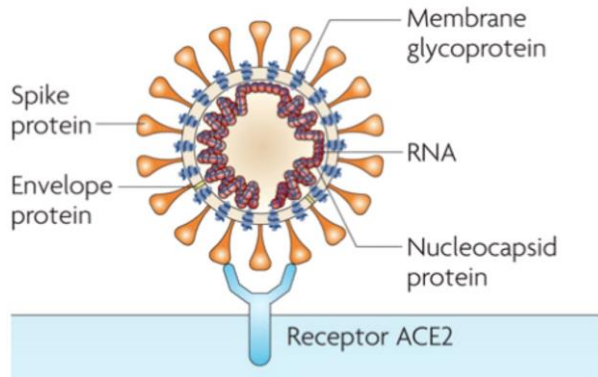


Figure 3. Cartoon illustration of the coronavirus structure and viral receptor ACE2 on the host cell surface. (Image was reproduced with permission from ref 9, *Nature Reviews Microbiology* 7(3), 226–236. Copyright 2009 Springer Nature.)

Imagen1

SARS-CoV-2, forma parte de la familia *Coronaviridae*, que incluye una amplia variedad de coronavirus, algunos de ellos patógenos reconocidos en animales y/o humanos. En esta misma familia, los ya conocidos MERS-CoV y SARS-CoV-1 pueden ocasionar, al igual que SAR-CoV-2, formas graves de enfermedad respiratoria.

Las principales proteínas estructurales de SARS-CoV-2 son (Imagen 1): proteína S (Spike), de membrana (M), de envoltorio (E) y de nucleocápside (N). El virus inicia la fusión con la célula huésped con la unión de su proteína S con un receptor que se encuentra en la superficie celular: el ACE2 (*angiotensine-converting enzyme 2*). Dicho enlace tiene lugar mediante el dominio RBD (*receptor binding domain*) de la subunidad 1 (S1) de la proteína S. Se produce entonces la pérdida de la envoltura y la entrada viral (facilitada por una proteasa transmembrana- TMPRSS2) mediante un proceso de endocitosis, regulado por la AP2-Associated *proteín kinase 2* (AAK1), con la liberación del RNA viral. Posteriormente, gracias a la maquinaria celular (ribosomas, proteasas...) y a la RNA polimerasa-RNA dependiente (viral) se lleva a cabo la síntesis de nuevas proteínas y RNA virales que darán lugar a nuevos viriones²⁻³.

1.3 EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 (COVID-19)

La enfermedad se desarrolla en tres fases:

Primera fase de inicio de la infección y replicación viral. Abarca los 7 primeros días del proceso. La PCR nasofaríngea⁴ se va haciendo positiva, pero aún no se ha producido la respuesta humoral (anticuerpos). La clínica en el niño puede ser variada, predominando los cuadros respiratorios como fiebre y tos, seguida de la clínica digestiva.

Segunda fase o de afectación pulmonar. Aparece en la segunda semana de la enfermedad. La PCR es positiva en vías bajas o en heces y empieza la respuesta de anticuerpos IgM/ IgG. En las pruebas de imagen los pacientes pueden presentar infiltrados pulmonares uni o bilaterales nodulares no siempre visibles en la radiografía, pero sí en las TAC torácicos.

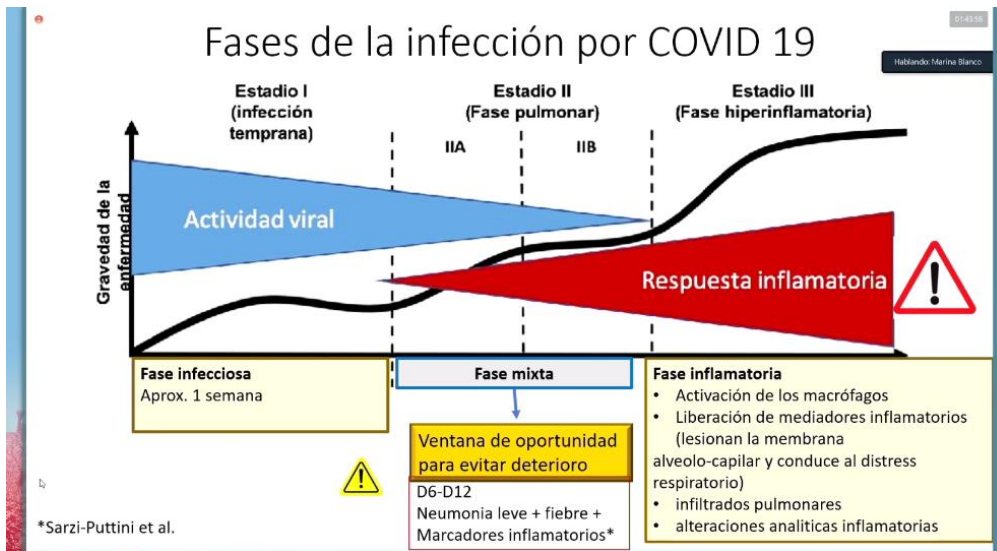


Imagen2. Tomada de webinar SEPAR del 7 de Abril de 2020 <https://www.separ.es/node/1785>

Tercera fase o hiperinflamatoria. Aparece a partir del día 10-15, siendo el estadio de mayor gravedad. Es más frecuente que se desarrolle en el adulto de más de 65 años, y con enfermedades de base que empeoran el cuadro. Se produce una reacción inflamatoria grave en el tejido pulmonar tras la activación de la cascada de citoquinas, provocando distrés respiratorio grave, y puede ser causa de mortalidad hasta en un 50 % de los pacientes.

1.4 ¿QUÉ OCURRE EN LOS NIÑOS?

La experiencia con los niños es similar a la descrita en China. Se definen cinco posibles⁵ situaciones clínicas:

- paciente asintomático
- infección respiratoria de vías altas
- pacientes con afectación pulmonar moderada
- pacientes con afectación pulmonar grave
- pacientes críticos.

La clínica digestiva parece menos frecuente, pero no se descarta dado que ya se ha comprobado la eliminación del virus por las heces durante varios días⁶ tras la desaparición de los síntomas. También cabe destacar las existencias de manifestaciones cutáneas, que van desde el rash generalizado hasta lesiones en extremidades similares a una perniosis. La primera fase, o de pacientes con infección de vías respiratorias altas, puede precisar tan solo **tratamiento sintomático**: antitérmicos en procesos febriles (paracetamol o ibuprofeno)⁷, broncodilatadores en cámara si afectación respiratoria de vías bajas/ broncoespasmo⁸, y soporte de la clínica digestiva si se presenta (rehidratación en diarrea). En los casos publicados en China⁹, se ha comunicado la presencia de afectación pulmonar incluso en pacientes asintomáticos, sin que fuese necesario tratamiento antiviral ni antibiótico, al comprobarse resolución espontánea¹⁰.

Los pacientes con evolución desfavorable en esta primera fase pueden tener persistencia de la fiebre más allá del quinto día, auscultación cardiopulmonar alterada, desaturación de oxígeno (<92%), taquipnea y afectación clara del estado general, precisan un manejo hospitalario.

El tratamiento se ha dirigido a inhibir la replicación viral y frenar el daño pulmonar. Los fármacos empleados han sido los **antivirales** (Tabla 1) junto con los antibióticos (Tabla 5) si existe sospecha de sobreinfección bacteriana (elevación de procalcitonina, PCR)¹¹.

En la segunda y tercera fase los tratamientos empleados son **Inhibidores de la respuesta inflamatoria** (Tabla 2). El **plasma** (Tabla 3) de pacientes convalcientes se está ensayando en los casos más graves en la población adulta en estos momentos.

2. FÁRMACOS EMPLEADOS Y EN ESTUDIO

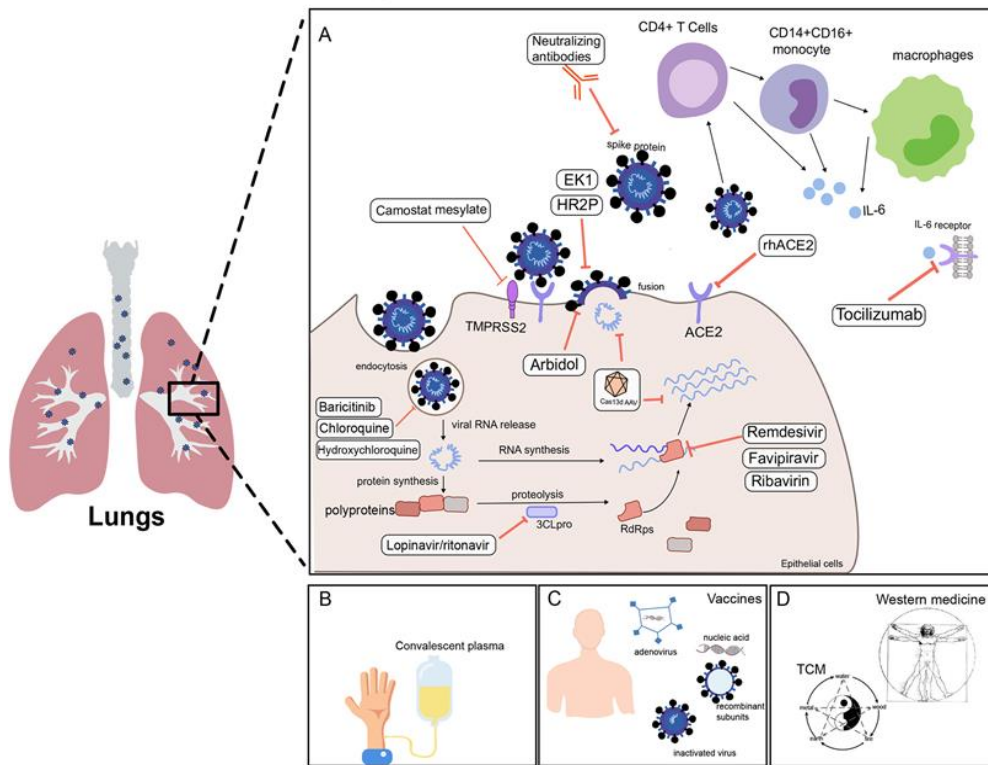


Imagen 3. Tomada de Updated approaches against SARS-CoV-2. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Mar 2020, AAC.00483-20; DOI: 10.1128/AAC.00483

Los tratamientos empleados hasta el momento se dirigen contra distintas dianas. A grandes rasgos, podemos decir que:

Los **antivirales** actúan a nivel de la replicación viral: impidiendo su unión al receptor ACE2 celular y, dentro de la célula, impidiendo la utilización de su maquinaria para sintetizar nuevas proteínas y RNA virales.

Los **anticuerpos monoclonales** actúan a nivel extracelular, impidiendo la entrada del virus en el interior de las mismas (impidiendo su unión a ACE2).

Los **inhibidores de la respuesta inflamatoria** actúan neutralizando los efectos desencadenados por el coronavirus sobre el sistema inmune vía la cascada de citoquinas, llegando incluso a una situación de hiperinflamación conocida como tormenta de citoquinas (o síndrome de liberación de citoquinas), responsable en última instancia del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SARS en inglés).

El **plasma** de pacientes convalcientes actúa tanto directamente sobre el virus neutralizándolo por inmunidad inmediata como indirectamente impidiendo su unión a los receptores ACE2, al igual que las **vacunas** (Tabla 4), que además generarían una respuesta inmunológica duradera.

Muchos de los fármacos que a continuación se exponen, presentan mecanismos de acción **mixtos**.

IMPORTANTE:

1. Existen muy pocos datos sobre los fármacos que se están empleando: suele tratarse de datos pre-clínicos o con poca evidencia clínica (poca calidad de los datos publicados y no revisados por pares). Se recomienda SOPESAR detenidamente RIESGO/BENEFICIO.
 2. Los datos disponibles provienen de la población adulta. Salvo en contados casos (se señalan en las tablas), los ensayos clínicos (EC) se han realizado o se están realizando en la población adulta (2 EC en pediatría con ruxolitinib).
 3. Las terapias experimentales (antivirales e inmunomoduladoras) no se recomiendan de forma rutinaria en pacientes pediátricos y deben resevarse para su uso hospitalario, preferiblemente en el contexto de EC y tras informar de la escasa evidencia en su empleo.
-

TABLA-ÍNDICE

Antivirales o con actividad mixta (TABLA 1) Inhibidores proteasas • LOPINA VIR/RITONAVIR (LPV/r) Inhibidores de la polimerasa • REMDESIVIR • FAVIPRAVIR Inhibidor fusión , endo y exocitosis • UMIFENOVIR MIXTA (directamente sobre el virus e inmunomodulador) • INTERFERÓN β 1B • INTERFERÓN α 2B • HIDROXICLOROQUINA (HQ)	IMODIFICADORES/INHIBIDORES DE LA RESPUESTA INMUNE (TABLA 2) Corticoides Anti-IL6 Tocilizumab Sarilumab Siltuximab Anti IL-1 - Anakinra Inhibidores JAK - Baricitinib Ruxolitinib	HEMODERIVADOS (TABLA 3) • ANTICUERPOS MONO/POLICLONALES • PLASMA HIPERINMUNE DE CONVALECIENTES VACUNAS (TABLA 4) OTROS (TABLA 5) • AZITROMICINA • ANTI-PARASITARIOS • IECA • OTROS ANTIBIÓTICOS • OTROS ANTIVIRALES • OTROS INMUNOMODULADORES • ÁCIDO ASCÓRBICO • MEDICINA TRADICIONAL CHINA • ...
---	---	---

Los ensayos clínicos autorizados en España se pueden consultar en el Registro Español de estudios clínicos (REec). La Agencia Española del Medicamento (AEMPS) publicará también el listado de estudios observacionales que han sido clasificados como estudios posautorización **(en rojo)** promovidos por administraciones sanitarias.(extraído [Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico](#))

●**ABREVIATURAS** : AR: artritis reumatoide, AC: anticuerpos, C/: cada EC: ensayo clínico, TTO: tratamiento, C/: cada, d: día , Col: colaboradores, EC: ensayo clínico, FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, GI: gastrointestinal, H: horas, IRA: insuficiencia respiratoria aguda, MNT: mantenimiento, IRVAS: infección de vías aéreas superiores, PCR: como marcadores de inflamación proteína C reactiva , como prueba diagnóstica Reacción en Cadena Polimerasa, PTES: pacientes, RFA: reactantes de fase aguda, SSF: Suero Salino Fisiológico, TBC:

tuberculosis,TLR: toll like receptors. TTO: tratamiento, VEB: Virus Ebstein Barr, VHH: virus herpes humano, VMI: ventilación mecánica invasiva, VMNI: ventilación mecánica no invasiva

TABLA1. FÁRMACOS ANTIVIRALES O CON ACTIVIDAD MIXTA

FÁRMACO	MEC ACCIÓN ^{12,13}	INDICACIÓN	POSOLOGÍA ¹¹	RAM/COMENTARIO	ESTUDIOS
HIDROXICLOROQUINA (HQ) DOLQUINE® PLAQUENIL® XANBAN® - La cloroquina es un derivado de la quinina muy conocida para el tratamiento de la malaria. - La HQ se diferencia de la cloroquina por tener un grupo hidroxilo al final de la cadena principal de la molécula. Se absorbe rápidamente vía intestinal y se elimina también rápidamente vía renal. - La HQ se tolera mejor que la cloroquina cuando es necesario su uso por largos periodos de tiempo.	- La HQ actuaría impidiendo la unión del SARS CoV-2 a los receptores ACE2. - Inhibe la replicación del virus al alcanzar el ph dentro de la célula. - Frena la activación de la cascada proinflamatoria. - Podría tener un efecto antiviral en la pre y post exposición.	Utilizado en pacientes con afectación pulmonar moderado-grave.	Hidroxicloroquina sulfato - Dosis de carga: 6,5 mg/kg/ dosis cada 12 horas (max. 400 mg/dosis) - Mantenimiento: 6,5 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máx. 400 mg/día), 4 días más. Para ajustar la dosis, se recomienda solicitar a farmacia como fórmula magistral (suspensión oral). 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina equivalen a 155 mg de hidroxicloroquina base. Fosfato de cloroquina (Resochin®) comprimidos de 250 mg. Duración del tto entre 5-10 días	- Vigilar hipoglucemia, toxicidad hematológica, musculoesquelética y ocular. - Puede producir una prolongación del QT, por lo que se recomienda vigilar ECG si se mantiene más de 5 días o si se combina con otros fármacos con este efecto (macrólidos, tetrólidos, ondansetrón, etc).	- Se ha utilizado en combinación con azitromicina (AZT) y/o Lopinavir/ritonavir. - Estudio de cohortes francés¹⁴ en el que se comparaba HQ vs HQ+AZT. En el grupo de la combinación el 100% pacientes negativizaba PCR a los 6 días de tto vs 54%. - En EC de Tang⁵² randomizado y abierto, el uso de HQ no se asoció a una mayor tasa de aclaramiento viral que el tto control. Describen una dudosa eficacia en la reducción de síntomas. - La guía de manejo de EEUU⁵³ la recomienda en casos seleccionados cuando no es posible utilizar remdesivir. 79 EC en marcha. - Su utilización combinada con azitromicina está en fase de estudio liderado por el Hospital Santa Creu i San Pau (BCN).

LOPINAVIR/ RITONAVIR^{15,16} (LPV/r)Kaletra®	Inhibidor de la proteasa (Lopinavir) asociado a un potenciador farmacocinético (ritonavir). Las proteasas llevan a cabo la fragmentación de los polipéptidos virales iniciales formados gracias a los ribosomas celulares y que intervienen en la replicación del RNA (+) viral, en RNA (-) al partir del cual se replica más RNA viral (+) y se transcriben nuevas proteínas que conjuntamente formarán los nuevos viriones	- Utilizado en afectación pulmonar moderada-grave solo o en combinación con otros fármacos como HQ, No se combina con otros antivirales como Remdesivir. - Se considera de escasa respuesta en etapa tardía de la infección.	Posología¹¹ Dosis en mg/Kg (niños entre 7 y 15 Kg): 12/3 mg/Kg Dosis en ml de la solución (niños entre 7 y 15 Kg): 7-10 kg: 1,25 ml/12 h /(12/3 mg/Kg) 10-15 kg: 1,75 ml/12 h (12/3 mg/Kg) Dosis en mg/Kg (niños entre 15 y 40 Kg): 10/2,5 mg/Kg. Dosis en ml de la solución (niños entre 15 y 40 Kg) 15-20 Kg: 2,25 ml/12 h 20-25 Kg: 2,75 ml/12 h 25-30 Kg: 3,5 ml/12 h 30-35 Kg: 4 ml/12 h 35-40 Kg: 4,75 ml/12 h >40 Kg: 400 mg/100 mg/12 h	- La presentación más ajustada en niños es la solución de Kaletra 80mg liponavir/20mg ritonavir en frascos de 60 ml. - Se administra c/12 horas con comidas. - Produce diarrea con frecuencia, potenciada por el propio daño del SARS CoV-22.	- En EC randomizado de Cao y Col¹⁷ en casos graves, el brazo de LPV/r no mostraba mejoría clínica ni ↓ de mortalidad frente al control . Destacar que se administró de media el 13^a día de infección. 25 EC en marcha para determinar eficacia y seguridad en SARS CoV-2 además de su comparación con otras terapias.
REMDESIVIR^{19,20}	- Profármaco análogo de nucleótido que inhibe la polimerasa viral e impide la replicación del ARN viral. - Desarrollado para el control de la enfermedad por virus Ébola.	- Autorizado en infección confirmada por PCR e ingresados aunque no precisen ventilación mecánica. - No se pauta si el paciente necesita inotrópicos, fallo multiorgánico o	Posología¹¹ <40kg; dosis de carga 1º día 5mg/kg iv seguido de 1 dosis de mnto de 2,5mg/kg desde el 2º-10º día. ≥ 40 kg (ídem adultos): dosis de carga el 1º día 200 mg/iv seguido de 1 dosis de mnto. de 100 mg/iv al día desde 2º-10º día .Duración tto de 5-	- En pediatría se usa como medicación de uso compasivo. No puede utilizarse junto con otros antivirales como LPV/r - En la actualidad no existen datos de seguridad y eficacia. Duración infusión: 30 minutos.	- Actividad in vitro frente a SARS-CoV-2 e in vivo (animales) frente SARS-CoV-1 y MERS-CoV. - Uso descrito en series de casos. En 1 cohorte multinacional¹⁸. 53 ptes graves, el 68% de los tratados mostró mejoría. - El EC randomizado, ciego y

		fracaso hepático (ALT >5 veces N) o renal, embarazo y lactancia.	10días, en estudio en EC en adultos.	RAM: náuseas, vómitos y ↑ transaminasas.	controlado por placebo ⁵⁴ no halló diferencias estadísticamente significativas en mejoría clínica, mortalidad y aclaramiento viral con su uso. - La guía de manejo EEUU ⁵³ lo destaca como antiviral a utilizar en casos seleccionados. - La FDA y La OMS han aprobado 10 EC para determinar seguridad, eficacia, pauta y duración. 3 EC en España.
FAVIRAVIR AVIGAN®	Inhibidor de la ARN-polimerasa.	Utilizado en Wuhan. Chen y col ²³ . Describen su uso en casos leves-moderados, mostrando un tiempo en ↓ de la fiebre y tos menor que el Umifenovir (p < 0,001) .		Manufacturado en Japón. Se utiliza en algunos países asiáticos para el tto de la gripe.	5 EC en EEUU ²¹ para determinar eficacia y seguridad, sólo o combinado con Tocilizumab y comparándolo con éste, con placebo o con HQ, Nitazoxanida, Ivermectina y Niclosamida.

UMIFENOVIR Arbidol®	Antiviral no nucleósido de amplio espectro: actuaría de forma directa sobre SARS-CoV-2 uniéndose a éste e indirectamente impidiendo su fusión y endocitosis/exocitosis.	Recomendado en los protocolos chinos para el tto de neumonías leves-moderadas por SARS-CoV-2.	200mg cada 8h	Comercializado en China y Rusia para el tto de Influenza, SARS y Lassa virus.	- Algunos case-reports y en estudio retrospectivo de Xia y col , refieren buena evolución en combinación con LPV/r. - El EC de Zhen Zu²⁴ y col. muestra < tiempo en la negativización de la PCR con Umifenovir que con LPV/ r (p<0,01). - EC FASE IV (Rusia), compara el tiempo negativización PCR de Umifenovir + tto base vs tto base solo.
INTERFERÓN 1β (IFN 1B)²² BETAFERÓN ® EXTAVIA ® A1 y A10	- Ciroquina con actividad antivírica, antiproliferativa e inmunomoduladora. - Producida por E. coli, difiere del humano en dos aminoácidos y en que carece de una de las cadenas glicosiladas.	No disponible para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas (dado el stock actual): Esclerosis múltiple remitente recidivante o un episodio único desmielinizante grave con riesgo de desarrollar EM.	Dosis: 250 microgramos administrados por vía subcutánea cada 48 h durante 14 días. En niños < 12 años: no se ha establecido seguridad y eficacia >12 años: para sus indicaciones, igual que en adultos	- Se recomienda administrar paracetamol previo a cada administración. - RAM: Fiebre, cefalea, hipertonía, miastenia, rash, náusea, diarrea, linfopenia, leucopenia, reacción local, debilidad, artralgia, síndrome pseudogripal. - Evitar en enfermedad psiquiátrica o depresión grave.	- El análisis de MERS-CoV y la respuesta inflamatoria que produce, condujo al estudio los IFN (1 y 2), que mostraron actividad <i>in vitro</i>. - El estudio MIRACLE valora la combinación de INF1b + LPV/r, que según un estudio <i>in vitro</i> reciente no se potencian. - El uso terapéutico de LPV/r + IFNb podría mejorar la función pulmonar, pero carece de efecto sobre la replicación viral o en caso de enfermedad grave.
INTERFERÓN - α 2b²⁵	Citoquina antiviral	NO disponible fuera de sus indicaciones	Dosis Adultos 5 millones de unidades	En España no hay presentación para	En línea con lo expuesto para

(IFN-A 2B) INTRON A® A1 y A10		-VHB y VHC crónica activa, condiloma acuminado y neoplasias. -Niños con VHC crónica naïve junto con ribavirina INCLUIDO en protocolos chinos en casos leve-moderados (nebulizado)	agregando 2 mL de suero estéril, dos veces al día inhalado. Nebulización con interferón-α2b 100.000–200.000 UI/kg para casos leves, y 200.000–400.000 UI/kg para casos graves, dos veces al día durante 5–7 días. Dosis pediátrica Nebulización de 100.000-200.000 UI/kg para casos leves; 200.000-400.000 UI/kg en casos graves, dos veces / día durante 5-7 días	inhalación. Se deberá utilizar la presentación para perfusión. 5 millones U agregando 2 ml de suero estéril. ▪ RAM frecuentes: Anorexia, síntomas neuropsiquiátricos, mareo, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alopecia, rash, síntomas pseudogripales.	el IFNb, hay otro EC que se ha iniciado en China donde se evaluará en pacientes hospitalizados con SARS -CoV -2.
---	--	---	---	---	---

TABLA2. INHIBIDORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

FÁRMACO	MEC ACCIÓN ^{30,31}	Indicación	Posología	RAM/Comentario	Estudios
CORTICOIDES^{26,27} METILPREDNISOLONA DEXAMETASONA	- Potente agente antiinflamatorio. - En dosis bajas podrían inhibir la activación de la cascada de citoquinas responsables de la inflamación pulmonar y gravedad de clínica de la infección por SARS CoV-2.	Podría indicarse en deterioro respiratorio³² grave en fase III de la enfermedad, y en pacientes que ya utilizasen corticoides por presentar patología respiratoria de base, a dosis bajas y tiempo limitado.	Metilprednisolona dosis de 0.5-1 mg/kg/iv 3-6 días o dosis equivalente de dexametasona	En adultos algunos autores defienden su utilización en la tormenta de citoquinas a dosis altas (pulsos): 60-125mg cada 6h durante 3 días y reducir en función de reactantes.	- Las guías de práctica clínica internacionales desaconsejan su uso de forma rutinaria (OMS y CDC) - En situaciones críticas como la sepsis, se considera escaso el impacto sobre la mortalidad y mayor el riesgo de prolongar el aclaramiento de la carga viral. 11 EC en marcha⁵.

TOCILIZUMAB^{28,29} (TCZ) RoActemra®	Anticuerpo monoclonal (IgG1) recombinante humano específico frente al receptor (transmembrana y soluble) de la IL-6, citoquina proinflamatoria cuyos niveles se elevan de forma evidente en pacientes críticos.	Casos graves, en los que se sospecha Síndrome de liberación de citoquinas. El momento ideal para su administración es al inicio de los síntomas sugerentes de insuficiencia respiratoria o con↑ de parámetros inflamatorios (ferritina, IL-6 , D-dímero).	Dosis¹¹ <30 kg: 12 mg/kg/iv (diluir hasta 50 cc con SSF y administrar en 1 hora). >30 kg: 8 mg/kg/iv (diluir hasta 100 cc SSF y administrar en 1 h). Dosis máx: 800mg por infusión	- Se precisa determinar los valores de la IL-6 y/o dímero D antes de iniciar el tratamiento. - EC en marcha para determinar nº de dosis y duración del tto. - El uso de TCZ se ha asociado a un incremento del riesgo de sepsis, neumonía bacteriana, perforación GI y hepatotoxicidad.	- Xiaoling y col (China) han publicado una serie de 21 casos de SARS-CoV-2 grave , en los que se producía mejoría clínica, analítica y radiológica tras tto con TCZ 16 EC en marcha⁵ FDA: EC Fase III aleatorizado y doble ciego para investigar eficacia/seguridad en pacientes con neumonía grave por COVID-19 Hospital Santa Creu i San Pau de Barcelona. EC Fase II , aleatorizado, multicéntrico y abierto para analizar Su utilización combinada con HQ + azitromicina
SARILUMAB³³ KEVZARA®	Inhibidor IL-6 AC monoclonal humano IgG1 que se une a IL-6 soluble y transmembrana, impidiendo su unión a los receptores ACE2, y con ello interrumpiría la progresión de la tormenta de citoquinas	- Ídem tocilizumab - El uso de Sarilumab en población pediátrica se valorará de forma individualizada, atendiendo a factores de riesgo. - La dosis y pauta (intervalo) de administración en el caso de pacientes pediátricos en situación grave por SARS-CoV-2 debe seguir la pauta dada para los pacientes adultos.	- Las dosis y vías de administración (iv/sc) varían en función del estudio. Según AEMPS en adultos: 200-400mg iv en una única infusión. - No hay dosis establecidas en niños. En ficha técnica (FT) no se ha establecido la seguridad y eficacia de Sarilumab IV en < de 2 años	- Utilizado para el tto de la AR que no responde a FAME +/- metotrexato. - Puede producir neutropenia, trombopenia, elevación de transaminasas, alteración del perfil lipídico, además de favorecer ITU e IRVAS, así como infección por VHS. - Se prepara diluido en 100 ml de SSF para administrar IV en 1 hora	6 EC en marcha, FASE II/III, que comparan su eficacia y seguridad iv o sc, a altas o bajas dosis , con respecto a otros ttos (HQ, AZT, baricitinib, lopinavir/ritonavir, placebo). Francia, Canadá , Dinamarca y EEUU
SILTUXIMAB³⁴ SILVANT®	Inhibidor IL-6	criterios propuestos	Según AEMPS	Utilizado para el tto de la enf	3 EC destacados

	Anticuerpo monoclonal IgG1k quimérico (humano/murino). Forma complejos estables con las formas de IL-6 solubles impidiendo su unión a los receptores ACE2, y con ello interrumpiría la progresión de la tormenta de citoquinas	AEMPS: - Neumonía intersticial con IRA grave - Empeoramiento rápido respiratorio que necesita VMI o VMNI. - fallo orgánico extrapulmonar - Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave.; IL-6 >40 pg/ml, dímero-D > 1500 ng/ml (o 400ng/ml en pediatría) o en progresivo ↑. - su situación basal requiere UCI No se recomienda - Pacientes con VIH, VHH, VEB, TBC u otra infección respiratoria no SARS-CoV-2 - Neutrófilos $\leq 1.0 \times 10^9 /L$; - Plaquetas $\leq 50 \times 10^9 /L$ - AST/ALT >5X veces o BrTotal ≥ 2.0 veces - Embarazo y lactancia.	adultos 1º dosis 11 mg/kg iv durante 1 h. 2º Dosis a las 12h de la previa a 11mk/Kg iv, en 1h, si la PCR no ↓. 3ª dosis a las 24h de la anterior si PCR no ↓11 mg/kg iv en 1 h. Interrumpir si ↓PCR o mejoría clínica significativa. Pediatría: no hay datos de eficacia y seguridad en <18años	Castleman no asociada a VIH ni VHH-8. •RAM: prurito, infección del tracto respiratorio superior, erupción maculopapular, edema localizado, aumento de peso, dolor abdominal, reacciones relacionadas con la perfusión, nasofaringitis, trombocitopenia, insuficiencia renal, hipertrigliceridemia, hipertensión, neutropenia y reacción anafiláctica	•Hospital Clínic (BCN): EC Fase II, randomizado y abierto que compara eficacia y seguridad frente a corticoides (+/- LPV/r) en neumonía con SARS que no requiere UCI. • Italia: Estudio retrospectivo casos-control sobre su uso en SARS • Bélgica: EC prospectivo, randomizado y abierto que compara la eficacia y seguridad de Tocilizumab / Tocilizumab + Anakinra/ Siltuximab /Siltuximab + Anakinra /tto "convencional".
ANAKINRA^{33,34} KINERET®	Inhibidor IL-1. SAR-Cov2 se une a los TLR, activando el inflammasoma (regula inmunidad innata y adaptativa) y con ello formación de IL-1β que produce fiebre, inflamación pulmonar y fibrosis. (A 8)	Ídem Tocilizumab	Dosis y duración que varía según el ensayo clínico Adultos : -100mg/día sc durante 28días. -400mg-600mg/día iv durante 5-15días.	Se utiliza en pediatría para el tto de CAPS (Sd. periódicos asociados a criopirinas) y AIJ. RAM: inflamación en lugar de inyección, cefalea, neutropenia, ↑ Riesgo inf. bacteriana	5 EC (4 de ellos en Europa)

BARICITINIB³⁵ OLUMIANT®	Inhibidor selectivo JAK1 y JAK2, con gran afinidad por AAK1. Con el bloqueo de AAK1, se impediría la endocitosis viral y el ensamblaje intracelular de las partículas víricas. También inhibe la vía JAK-STAT, limitando la tormenta de citoquinas.	Ídem Tocilizumab	Dosis , vía de administración duración varía según el ensayo clínico: 2-4mg vo c/24H durante 7-14días. En >75 años, reducir dosis a 2mg/24h.	Empleado en adultos en AR que no responde a FAME. No se ha establecido la eficacia y la seguridad en <18años. RAM: IRVAS, hipercolesterolemia, ↑riesgo infección VVZ,VHS, GEA, ITU, Trombocitosis, náuseas hipertransaminasemia.	5 ensayos clínicos. H. Univ. Fuenlabrada (Madrid): ensayo clínico, prospectivo fase II, randomizado y abierto en neumonía por COVID-19, en el que se compara el uso de HQ + LPV/r o Imatinib o Baricitinib.
RUXOLITINIB (RXT) JAKAVI®	Inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2, su utilización inhibiría la vía JAK-STAT y con ello limitaría la tormenta de citoquinas (bloqueando IFN). Sin embargo, su afinidad por AAK1 es menor que la de Baricitinib.³⁶	Ídem Tocilizumab	Dosis (creciente o decreciente) y duración, varían en función del ensayo clínico: 5mg -10 mg cada 12h durante 14-17días. Según AEMPS: Dosis Adultos 5 mg dos veces al día durante 14 días. Dosis Pediátricas No se ha establecido la seguridad y eficacia de RXT en niños y adolescentes hasta 18 años de edad. No se dispone de datos.	•Empleado en mielofibrosis y policitemia vera. •Se administra v.o o por SNG (8 Fr o >) diluido en 40ml de agua durante 10min. •RAM: anemia (82%), trombocitopenia (70%) , neutropenia, hemorragia, hipertransaminasemia, hipercolesterolemia, ↑ riesgo ITU	6 EC en marcha , de los cuales 2 en niños: •EC por Novartis (aprobado por FDA) para : <u>>/= 6 años</u>, en pacientes con SARS-Cov2 grave o muy grave. •EC abierto, brazo único, evalúa eficacia y seguridad en >/= a 12años. •H.Univ Sanchinarro (Madrid). EC randomizado Fase II. Evalúa Simvastatina+ ruxolitinib para prevención y tto IRA por COVID-1

TABLA 3. HEMODERIVADOS

FÁRMACO	MEC. ACCIÓN	ESTUDIOS
AC MONO y POLICLONALES Neutralizantes³⁷⁻³⁹ Nabs= neutralizing antibodies	Mec. Acción: - Los AC monoclonales en desarrollo para SARS-CoV-2, están orientados a inhibir la entrada viral a las células del epitelio respiratorio mediante el bloqueo directo del receptor celular (ACE2) o a nivel viral, mediante la neutralización del dominio RBD de su proteína S (Spike) que se une al receptor. - La eliminación posterior del virus tendría lugar por la opsonización mediada por AC o por la activación del complemento. - Por inferencia de estudios realizados sobre el uso de Nabs para el tto del Ébola e infecciones por otros coronavirus (MersCoV y SARS-CoV-1) los preparados formados por <u>varios anticuerpos monoclonales</u> activos frente a diferentes epítomos de la superficie viral, parecen ser los mejores candidatos (pues permitirían neutralizar incluso mutaciones). Limitaciones - Se han desarrollado diversos NABS efectivos in vitro e in vivo en animales para SARS-CoV-1, que presentan una gran homología estructural y funcional con SARS-CoV-2: ambos se unen ACE2 mediante proteína S. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha muestran que la gran mayoría de los NABS efectivos en SARS-CoV-1, no tienen una afinidad efectiva por la proteína S de SARS-CoV-2. Existen resultados controvertidos sobre la reactividad cruzada del NABS CR3022 –SARS-CoV-1 específico frente a SARS-CoV-2. - La protección frente al daño pulmonar de la respuesta mediada por anticuerpos en SARS-CoV-1 es controvertida. Algunos de los pacientes fallecidos por SARS-CoV-1 mostraban a nivel pulmonar una fuerte respuesta por Nabs, así como el acúmulo proinflamatorio de éstos, sugiriendo que los Nabs podrían estar implicados en el daño pulmonar agudo y de evolución fatal.	- A fecha de 23/03/2020 existen estudios en marcha en China, Corea, EEUU y Europa, todos ellos en fase pre-clínica, aunque se estima que pasarán a fase clínica (1 y 2) en verano 2020. - REGN3048 and REGN 3051 (Regeneron). combinación de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteína S. En investigación frente a MERS-CoV. No se dispone de datos que avalen su uso frente a SARS-CoV-2, ni hay constancia de ensayos clínicos en marcha.
PLASMA hiperinmune de pacientes convalecientes COVID19⁴⁰⁻⁴²	- Su utilización fue propuesta por la OMS para el virus Ébola en el año 2014. Se protocolizó su uso para SARS-CoV1 en Oriente Medio en el año 2015⁴³. Mec. Acción - La utilización de plasma de pacientes convalecientes, a través de la administración pasiva de AC policlonales neutralizantes (Nabs), proporciona inmunidad inmediata, mediante la neutralización del virus por éstos. - El pico viral en pacientes con SARS coincide por la aparición de la respuesta por AC. Según datos recientes en COVID-19 la seroconversión tiene lugar entre 6-12 días, pero no va seguida de una disminución de la carga viral. - Estudios experimentales en humanos realizados en SARS-CoV-1, mostraron que al menos en una fase inicial, la respuesta mediada por anticuerpos podía empeorar el daño pulmonar agudo, alterando las respuestas contra-inflamatorias. Se postula, que a ello podrían contribuir una cantidad insuficiente de anticuerpos o la presencia de AC neutralizantes heterotópicos, que es lo que ocurriría en los pacientes más ancianos, previamente expuestos a una mayor cantidad de coronavirus. <i>In vitro</i>, este daño pulmonar mediado por anticuerpos tendría lugar a expensas de Ac frente a la proteína S (Anti-Spike),	- Numerosos estudios previos (aunque todos con un inadecuado control de sesgo) han mostrado una buena respuesta (incluida descenso tasa mortalidad) en el tratamiento de otras infecciones virales causantes de SARS, incluidas H1N1 (1915/1917 y 2009/2010), Ébola (2014), así como en SARS-CoV-1 y MERS-CoV (2015). - El 24 de Marzo de 2020 la

	pero no por Ac. Anti-nucleocápside (Anti-N). De hecho, en comparación con los pacientes que finalmente fallecían, los que se recuperaban tenían un incremento retardado pero mantenido en suero de Nabs con un incremento paralelo de AC. Anti-N (que no se observaba en los exitus). Procedimiento ▪ El plasma se obtendría mediante plasmaféresis realizada en pacientes convalecientes . Puede procederse a la donación de sangre completa, pero limita el volumen de plasma obtenido y el aumento del intervalo entre donaciones. ▪ Los donantes deben permanecer asintomáticos min.14-28 días y tener uno o más test negativos por muestra orofaríngea o negativización de los marcadores de infección activa en muestras de sangre (RFA y títulos de Ac neutralizantes adecuados). Esta separación en el tiempo favorecería la existencia de Ac de mayor afinidad. ▪ Se llevará a cabo despistaje infeccioso habitual en donantes de hemoderivados y determinación de Ac Anti-HLA en mujeres con hijos. Además se comprobará la existencia de títulos apropiados de Nabs para SARS-CoV-2. Basándose en estudios realizados previamente en pacientes con SARS-CoV1, en Francia se proponen títulos $\geq 1/40$ (tendrían efecto citopático). Indicación ▪ Aunque se está utilizando en pacientes con situación clínica de mayor gravedad y sin respuesta a otros ttos, algunos autores preconizan su utilización en las fases precoces de la enfermedad en pacientes susceptibles de empeoramiento (ej: >70 años, existencia de factores de riesgo SatO2 <94). Posología ▪ Se sugiere la administración al 5º día de enfermedad, de 2 unidades de plasma de 200-250ml en pacientes entre 50-80kg, ajustando el volumen fuera de este rango. ▪ Esta pauta se podría repetir a las 24-48h en los pacientes que hayan demostrado buena tolerancia a la primera infusión. ▪ Las infusiones se realizarán lentamente y bajo monitorización y vigilancia estrecha durante y posteriormente a las mismas., con el fin de identificar y tratar los efectos de una posible sobrecarga de volumen u otras RAM.	FDA⁴⁴ ha permitido la utilización del plasma de convalecientes para su manejo clínico de forma experimental. ▪ En España está en marcha un estudio multicéntrico liderado por el Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda de Madrid
--	--	--

TABLA 4.VACUNAS(A9)

DESCRIPCIÓN	ESTUDIOS
• La vacuna se considera la medida con mejor relación coste/efectividad. La seguridad para la utilización en humanos de las vacunas es en este momento prioritaria para el desarrollo final de las mismas • La proteína S , y más específicamente la subunidad S1, así como el gen que las codifica, constituyen la principal diana de las vacunas en desarrollo. Se generarían así Ac neutralizantes que impedirían la unión del virus al receptor ACE2 y con ello su entrada en la célula huésped y la utilización de su maquinaria de transcripción. Tipos de vacunas⁴⁵: • Vacunas virus atenuados: se trata de coronavirus y torovirus en los que se ha introduce una mutación en la poliproteína. Se ha estudiado en ratones. • Vacunas basadas en DNA: - Ácidos nucleicos quiméricos : codifican para un polipéptido del retículo endoplasmático (ej: calreticulina) y un péptido o polipéptido de la proteína S. - Proteínas S consenso obtenidas de MERS-CoV: analizando las secuencias de aminoácidos/ácidos nucleicos de la proteína S del MERS-CoV se obtiene cuál es la secuencia de los mismos que más repite y que se denomina secuencia de consenso (considerada la más estable). <i>Inovio pharmaceuticals</i> ha desarrollado así la denominada vacuna INO-4800, cuyos ensayos en humanos se han planificado en USA en abril 2020. • Vacunas basadas en proteínas: - Ectodominios obtenidos por ingeniería genética: se ha obtenido el dominio de la proteína S que se une al receptor de la célula huésped. GSK anunció su colaboración con <i>Clover</i> (farmacéutica China) para el desarrollo de una vacuna potencial formada por el ectodominio obtenido por Clover (COVID-19 S-Trimer) junto con el adyuvante de GSK (GSK2). - Proteína S trimérica recombinante. - Péptidos híbridos: formados por 3 cadenas : 1 epítipo de presentación antigénica que se uniría a MHC-II + 1 cadena invariable (péptido llave) que potencia la presentación antigénica+ 1 estructura química que las une. <i>Generex</i> junto con un consorcio de empresas chinas está desarrollando una vacuna basada en esta tecnología. • Virus like particles: son proteínas virales derivadas de las proteínas estructurales de un virus (por ejemplo proteínas de la cápside) pero que carecen del ARN/ADN viral y por lo tanto no son infectivas. <i>Novavax</i> anunció en febrero 2020 el inicio de los ensayos en animales de vacunas obtenidas por esta técnica con la proteína S como diana(ya la habían estudiado en MERS-CoV y SARS-CoV-1). • Vacunas basadas en ARN: vacunas que inutiliza el ARN mensajero para la expresión de la proteína S , induciendo así una respuesta inmune. Este tipo de vacunas son las primeras con las que se llevarán a cabo estudios preliminares en humanos (Fase 1 en USA, por Moderna en colaboración con NIAID Vaccine Research Center). También se están estudiando ARNm que codifiquen a la vez para diversos antígenos , además de la proteína S (proteínas de la cápside, de la membrana, etc...) • Se ha postulado que la vacunación con BCG al inducir una respuesta inmune no específica podría actuar frente a SARS-CoV-2. Se están llevando a cabo estudios entre sanitarios.	47 EC en marcha⁴⁶

TABLA 5. OTROS FÁRMACOS

FÁRMACO	DESCRIPCIÓN
AZITROMICINA ^{14,25}	• Mecanismo desconocido, su utilización con HQ se ha asociado a una resolución más rápida del aclaramiento del virus. Presenta actividad <i>in vitro</i> frente a algunos virus (Influenza, Zika) pero no se ha demostrado en SARS-CoV-2. También se utiliza por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio (acción sobre neutrófilos y liberación de IL-8).⁵¹ • Puede aumentar el intervalo QT, por lo que al utilizarlo junto con la HQ, podría potenciarse esta RAM de ambos. • En un estudio de casos-controles realizado en Francia, en el que algunos casos recibían HQ + AZT y los controles sólo HQ, los casos reducían más la carga viral. Limitaciones: N = 36, casos leves-moderados. Otro pequeño estudio observacional en pacientes más graves, no vio un mayor aclaramiento del virus utilizando HQ+AZT. • COVID- 19: AZT 500mg 1º día, 250mg 2º-5º día + HQ 10 días.
TEICOPLANINA ⁴⁷	• Glicopéptido que ha mostrado actividad frente a varios virus: SAR-CoV- 1, MERS-CoV, Ébola, Influenza, flavivirus, VHC, VIH. • Según Zhou y col, al igual que ocurre con SARS-CoV-1, inhibiría la escisión de la proteína S por la cathepsina L en los endosomas y con ello la liberación del ARN viral. <i>In vitro</i>, estos autores mostraron que 1,66µg de teicoplanina inhibían el 50% del virus.
DARUNAVIR/ COBICISTAT ¹⁴	• Combinación de un inhibidor de la proteasa del VIH con un potenciador farmacocinético. • La evidencia <i>in vitro</i> indica que se necesitarían concentraciones muy superiores a las que se obtienen tras la administración de las dosis para VIH-1. • Se está probando en un EC en China (NCT04252274). La AEMPS considera que no hay razones para su uso fuera de ensayos clínicos.
IECA ^{14,25}	• Tendrían a la vez un efecto beneficioso y deletéreo, pues por una parte se piensa que los pacientes que los toman presenta un ↑ de la expresión de ACE2 que facilitaría la infección por COVID-19, mientras que por otra parte esto tendría un efecto protector frente al daño pulmonar. • APN01. Es un análogo de la enzima convertidora de angiotensina 2 recombinante humano (rhACE2). Algunas referencias indican que hay evidencia preliminar procedente de un ensayo clínico en China en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2. Sin embargo, el estudio está suspendido. • La <i>American Heart Association</i> y la <i>European Society of Cardiology</i> recomiendan NO suspender el tto con estos fármacos en los pacientes que ya los toman por otras patologías.
COLCHICINA ¹⁴	• Antiinflamatorio autorizado para la gota y la fiebre mediterránea familiar. • Mecanismos antiinflamatorios: inhibición de la polimerización de microtúbulos, del inflammasoma y de la liberación de citoquinas, en particular IL-1β y la IL-6. Se hipotetiza que podría evitar la progresión de la respuesta inflamatoria asociada a la enfermedad COVID-19 y mejorar la evolución clínica. • No existe ningún dato clínico ni se ha demostrado su eficacia en ningún ensayo clínico hasta la fecha.
ECULIZUMAB ¹⁴	• Datos PRECLÍNICOS publicados hasta la fecha apoyan la hipótesis de que la activación del complemento juega un papel clave en el daño inducido por el virus. La inhibición del complemento, específicamente en el nodo terminal a través de la inhibición de C5, podría controlar los procesos inflamatorios que dan lugar al síndrome de distrés respiratorio agudo que produce el virus.
IMATINIB ¹⁴	• Agente antitumoral oral que inhibe la actividad de algunas tirosin-quinasas. • Papel inhibidor <i>in vitro</i> en las primeras etapas de la infección contra SARS-CoV (79%) y MERS-CoV (50%). • Se ha relacionado con la reducción de la inflamación y la mejora de la barrera endotelial, disfunción y edema pulmonar. • Se ha observado ↓ de la liberación de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en los linfomonocitos de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica tratados con imatinib.
VAFIDEMSTAD ^{14,21}	• Inhibidor de la enzima epigenética Lisina Demethylase-1 (LSD1) específica en desarrollo para la esclerosis múltiple (EM). • Propiedades inmunomoduladoras : datos preclínicos en modelos de infección por otros virus muestran una ↓ de la respuesta a la inflamación (↓expresión de IFNγ, IL-17, IL-2, IL-6, IL-1b y varias quimioquinas). • No existe ningún dato clínico ni se ha demostrado su eficacia en ningún ensayo clínico hasta la fecha.
TOFACITINIB ¹⁴	• Inhibidor selectivo de JAK (JAK 1 y JAK2) utilizado para la artritis reumatoide, artritis psoriásica, y colitis ulcerosa. • Inhibe la señalización de diversas citoquinas pro-inflamatorias a nivel intra-celular, que podrían resultar en la inhibición de la diferenciación de linfocitos Th17 y Th1 con un papel relevante en la producción de citoquinas en la infección con coronavirus4.

	Datos preclínicos. Es necesario generar evidencias en ensayos clínicos (1 en marcha en Italia)
SIROLIMUS ²⁵	- Inhibidor del complejo mTORC1 implicado en la replicación de varios virus incluidos los coronavirus. Se ha demostrado su actividad in vitro frente a MERS-CoV. - Actualmente utilizado en la profilaxis de EICH.
IVERMECTINA ²⁵	- Antiparasitario que ha mostrado actividad in vitro frente a un amplio rango de virus: VIH-1, virus West Nile, encefalitis equina venezolana y virus influenzae. - Se ha publicado un trabajo que muestra actividad in vitro (en cultivo celular) frente al SARS-CoV-2, reduciendo la carga viral en las primeras 48 horas de su administración. Es necesario realizar más estudios preclínicos y EC para establecer las dosis y su seguridad en humanos.
NICLOSAMIDA ²⁵	Antihelmíntico con actividad antiviral. Datos in vitro sobre su actividad en SARS-CoV y MERS-CoV
NITAZOXANIDA ²⁵	Antiprotozoario con estructura similar a la niclosamida. Muestra actividad in vitro frente a COVID-19.
MESILATO DE CAMOSTAT ³	Aprobado en Japón para el tto de la pancreatitis. Inhibiría la entrada de COVID-19 dentro de la célula, inhibiendo la proteína TMPRSS2 de la célula huésped . Esta proteína interviene en la unión de la proteína S (Spike) del COVID-19 a los receptores ACE2 celulares.
RIBAVIRINA ^{21,48}	- Aprobado para el tto de VHC. Inhibe la síntesis de ARN viral y también su "capping" es decir, su capacidad de ser reconocido como extraño por el sistema inmune - Existen EC randomizados en los que se ha usado frente a SARS-COV1. - COVID-19: China está llevando a cabo su estudio junto con IFN pegilado en un ensayo clínico, y se ha utilizado junto con LPV/rt e IFNb en otro EC en Hong-Kong.
ÁCIDO ASCÓRBICO ²⁵	- Antioxidante y cofactor en numerosas reacciones fisiológicas, ayudaría a las células inmunitarias al protegerlas del estrés oxidativo producido por la infección (sus niveles estarían disminuidos en los procesos infecciosos). - Ensayo clínico FASE II, randomizado y controlado por placebo en China para evaluar su uso en altas dosis en pacientes en UCI por neumonía grave por COVID-19.
INDOMETACINA ²⁵	Posible acción antiviral frente a otros coronavirus (SARS-CoV1 y Canine-CoV) al interferir con la síntesis de RNA (1 estudio). Su actividad frente a COVID-19 es especulativa.
Hierbas Medicina Tradicional China ⁴⁹	23 regiones Chinas han aprobado el uso de hierbas utilizadas en la Medicina Tradicional China en su programa de prevención para el SARS-COV2, variando estas hierbas entre regiones. Sin embargo, la Comisión Nacional de Salud China NO las ha incluido en su programa debido a la falta de evidencia al respecto.
OTROS:	Tilorona, Litio , Carfilzomib, Nelfinavir, Ebselen, Sofosvubir, Epoprostenol...

3. CONCLUSIONES

1. Conocemos poco de la historia natural y el pronóstico del COVID-19. La información aquí recopilada intenta resumir de forma ordenada bibliografía de los tratamientos utilizados en distintos momentos evolutivos de la enfermedad, así como los que están en fase de estudio.. No se trata de una guía de práctica clínica ni un protocolo de actuación, los cuales son emitidos por las autoridades y sociedades competentes. La información sobre las terapias utilizadas debe ser tomada con cautela pues los diversos EC en marcha ofrecerán resultados en próximos meses
2. La experiencia de tratamiento en niños es escasa. La enfermedad tiene un curso más benigno que en los adultos, requiriendo en la mayoría de los casos exclusivamente tratamiento sintomático. No se conoce a día de hoy ningún tratamiento eficaz y seguro en humanos.
3. Los fármacos antivirales más empleados, especialmente en la población adulta han sido : Lopinavir/ritonavir, Hidroxicloroquina y Remdesivir.
4. Los fármacos inhibidores de la respuesta inflamatoria más usados hasta el momento ha sido el Tocilizumab, quedando los corticoides relegados a una fase de mala evolución o en pacientes con utilización previa de corticoides por su patología de base.
5. En los niños no se postula la utilización de anticuerpos monoclonales ni plasma en este momento, dada la infrecuente evolución de los menores hacia fases críticas y su escaso o nulo conocimiento sobre el beneficio y efectos secundarios de estos productos en la población pediátrica.
6. Algunos de los tratamientos pautados están fuera de las indicaciones autorizadas, y se precisa un consentimiento escrito o verbal para la utilización de los mismos.
7. Los fármacos empleados en los distintos EC presentan muchas interacciones, por lo que se recomienda obtener en información adicional: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> <https://www.covid19-druginteractions.org>
8. El control de esta enfermedad centra sus mayores esfuerzos en la elaboración de una vacuna eficaz para frenar los devastadores efectos que la pandemia por SARS CoV-2 ha provocado a nivel mundial.
9. La población infantil está viviendo la situación de pandemia con manejo de forma mayoritariamente ambulatoria, y con baja incidencia de casos graves. Se han postulados hipótesis diversas⁵⁰, como la menor respuesta de la cascada inflamatoria de citoquinas, la diferencia en los receptores del virus en el tracto respiratorio del niño, la diferente respuesta de la inmunidad innata, sin que haya una evidencia clara al respecto.
10. El diagnóstico de la enfermedad COVID 19 se ha realizado en la mayoría de los casos por sospecha clínica o criterio epidemiológico, sin que haya sido posible la confirmación de la etiología en muchos casos. Cabe esperar una mayor disponibilidad en un futuro

próximo de las pruebas diagnósticas, que ayuden a conocer mejor el comportamiento de esta enfermedad en los niños, favoreciendo también el control de la transmisión comunitaria.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q., Chen Y.H., Hua C.Z., Li F.B., et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020 Feb; 1-7.
2. Kim, A. A. Y., & Gandhi, R. T. (2020). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in adults.* 2019, 1–26. UpToDate .[base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Disponible en: www.uptodate.com
3. Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama*, 2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
4. Mamiko Onoda, María José Martínez Chamorro. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Abril de 2020. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19. Disponible en: <https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologiainfecciosa/contenido/documentos-del-gpi>
5. Shen, K., Yang, Y., Wang, T. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
6. Kai-qian Kam, Chee Fu Yung, Lin Cui, Raymond Tzer Pin Lin, Tze Minn Mak, Matthias Maiwald, Jiahui Li, Chia Yin Chong, Karen Nadua, Natalie Woon Hui Tan, Koh Cheng Thoon, A Well Infant With Coronavirus Disease 2019 With High Viral Load, *Clinical Infectious Diseases*, , ciaa201, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
7. La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/la-aemps-informa-que-ningun-dato-indica-que-el-ibuprofeno-agrave-las-infecciones-por-covid-19>
8. Propuesta de manejo Covid 19 en atención primaria pediátrica. Disponible en: <https://www.aepap.org/coronavirus/documentos-para-la-consulta-de-pediatria-de-ap>
9. Cai Jiehao, Xu Jing, Lin Daojiong, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2020 Feb 28. pii: ciaa198. doi: 10.1093/cid/ciaa198. [Epub ahead of print]
10. Park JY, Han MS, Park KU, Kim JY, Choi EH. First Pediatric Case of Coronavirus Disease 2019 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(11):e124. Published 2020 Mar 23. doi:10.3346/jkms.2020.35.e124.
11. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Actualización 29/3/2020 – AEP-SEIP-SEUP-SECIP. Disponible en: <https://www.aepap.org/coronavirus/pediatria>.
12. Sarah Braun, MD,^{1,2*} Marion Ferner, MD,³ Kai Kronfeld, PhD,³ and Matthias Griesse, MD¹, Hydroxychloroquine in Children With Interstitial (diffuse parenchymal) Lung Diseases. *Pediatric Pulmonology* 50:410–419 (2015)

13. Christian A. Devaux ,Jean-Marc Rolain , Philippe Colson , Didier Raoult , New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
14. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
15. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%99119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
16. Liu, F., Xu, A., Zhang, Y., Xuan, W., Yan, T., Pan, K.,Zhang, J. (2020). Jo ur. *International Journal of Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>
17. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G, Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 1–13. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>
18. Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., Flanigan, T. (2020). Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 1–10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
19. Al-Tawfiq, J. A., Al-Homoud, A. H., & Memish, Z. A. (2020). Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Medicine and Infectious Disease*, (March), 101615. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101615>
20. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M.,Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
21. <https://clinicaltrials.gov/>
22. Mahase, E. (2020). Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 368(March), m1252. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
23. Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y. Hospital, W. L. (2020). *Favipiravir versus Arbidol for COVID-19 : A Randomized Clinical Author affiliations :*
24. Zhu, Z., Lu, Z., Xu, T., Chen, C., Yang, G., Zha, T,Xue, Y. (2020). Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19. *The Journal of Infection*, 0–11. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>
25. Agents, A., & Agents, S. (2020). *Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments : Updated 4 / 15 / 2020*.
26. Russell, C. D., Millar, J. E., & Baillie, J. K. (2020). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*, 395(10223), 473–475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
27. Zhou, W., Liu, Y., Tian, D., Wang, C., Wang, S., Cheng, J, Gao, Y. (2020). Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 17–19. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0127-9>

28. Zhang, C., Wu, Z., Li, J.-W., Zhao, H., & Wang, G.-Q. (2020). The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
29. Clave, I. (2020). *Tocilizumab como potencial terapia frente al COVID-19*. 1–5.
30. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229):1033. Epub 2020 Mar 16
31. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, Hu M, Fang M, Gao Y. 2020. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther* 5:18.
32. Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 13; 12:CD007720. Epub 2017 Dec 13.
33. Stebbing, J., Phelan, A., Griffin, I., Tucker, C., Oechsle, O., Smith, D., & Richardson, P. (2020). COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 400–402. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
34. Ennio Giulio Favalli, et al., Autoimmunity Reviews, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
35. 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. *The Lancet*, 395(10223), e30–e31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
36. Stebbing, J., Phelan, A., Griffin, I., Tucker, C., Oechsle, O., Smith, D., & Richardson, P. (2020). COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 400–402. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
37. Shanmugaraj, B., Siri Wattananon, K., Wangkanont, K., & Phoolcharoen, W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 38(1), 10–18. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>
38. Tian, X., Li, C., Huang, A., Xia, S., Lu, S., Shi, Z., Ying, T. (2020). Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerging Microbes and Infections*, 9(1), 382–385. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>
39. <https://www.antibodysociety.org/>
40. Zhang, B., Liu, S., Tan, T., Huang, W., Dong, Y., Chen, L., Zhang, S. (2020). Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039>
41. Tiberghien, P., Lambalerie, X. De, Morel, P., Gallian, P., Lacombe, K., & Yazdanpanah, Y. (n.d.). *Running title: COVID-19 convalescent plasma*. 0–2. <https://doi.org/10.1111/vox.12926>
42. Keith, P., Day, M., Perkins, L., Moyer, L., Hewitt, K., & Wells, A. (2020). A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Critical Care*, 24(1), 1–3. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2836-4>

43. Liwen Wang, Jun Li. A systematic review of convalescent plasma treatment for SAR coronavirus and MERS coronavirus: a possible reference for a 2019 novel coronavirus (COVID-19) treatment option. PROSPERO 2020 CRD42020173350
44. Janice Hopkins Tanne. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients BMJ 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
45. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. Viruses. 2020 Feb 25;12(3). pii: E254. doi: 10.3390/v12030254.
46. CEPI. CEPI to fund three programmes to develop vaccines against the novel coronavirus, ncov-2019. Available on line: https://cepi.net/news_cepi/cepi-to-fund-three-programmes-to-develop-vaccine.
47. Alexandra, S., Devaux, C., Colson, P., Raoult, D., & Rolain, J. (2020). Teicoplanin : an alternative drug for the treatment of COVID-19 ? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2(xxxx), 105944. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>
48. Li, Guangdi; Clercq, E. De. (2020). Therapeutic options for the 2019 novel. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1–8. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
49. Luo, H., Tang, Q. ling, Shang, Y. xi, Liang, S. bing, Yang, M., Robinson, N., & Liu, J. ping. (2020). Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 11655(100029), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3192-6>
50. Morven S Edwards, MD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Considerations in children. Uptodate www.uptodate.com [Consultado Abril 2020] en <https://uptodate/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-considerations-in-children>
51. García-Salido A, Revision Narrativa Sobre La Respuesta ´ Inmunitaria Frente A Coronavirus: Descripción General, Aplicabilidad Para Sars-Cov2 E ´ Implicaciones Terapéuticas, ´ Anales de Pediatría (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>
52. Tang, W., Cao, Z., Han, M., Wang, Z., Chen, J., Sun, W., ... Xie, Q. (2020). Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *MedRxiv*, 2020.04.10.20060558. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>
53. Chiotos, K., Hayes, M., Kimberlin, D., Jones, S., James, S., Pinninti, S., ... Nakamura, M. (2020). Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa045>
54. Wang, Y., Zhang, D., Du, P. G., Du, P. R., Zhao, P. J., Jin, P. Y., Wang, P. C. (2020). Articles Remdesivir in adults with severe COVID-19 : a randomised ,double blind, placebo-control, multicenter trial. *The Lancet*, 6736(20), 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

AUTORES:

M^a Ángeles Suárez Rodríguez- Pediatra. C.S Palomera (León) masuarez@saludcastillayleon.es

Alicia Berghezan Suárez- Pediatra- Hospital de Dénia (Alicante) abergsua@gmail.com

Con la colaboración de los demás miembros del Grupo de Patología Infecciosa (GPI) de la AEPap

“PRIMUM NON NOCERE”