



Tratamiento con inmunomoduladores en Covid-19

- 7 de abril 2020 -

En el curso de la pandemia por coronavirus los prescriptores se enfrentan casi que a diario a múltiples tratamientos para mitigar el impacto de la enfermedad, ya sean nuevos fármacos o nuevas indicaciones para fármacos ya conocidos. Diversos trabajos enfocan el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 a la inmunomodulación, basados en características clínicas y paraclínicas de los pacientes infectados que pueden corresponderse fisiopatológicamente con una respuesta inmunológica desmedida, que podría agravar la situación clínica de algunos pacientes. El objetivo de este documento es analizar el tratamiento con inmunomoduladores en la infección por coronavirus (COVID 19).

Los coronavirus son virus de ARN envuelto. Se han identificado cuatro géneros (α , β , γ , δ), siendo los más mencionados en la actualidad los β -coronavirus como el MERS-CoV y SARS-CoV. Se destacan cuatro proteínas estructurales: proteínas de espiga (S), envoltura (E), nucleocápside (N) y membrana (M). La entrada del SARS-CoV-2 dentro de las células huésped ocurre por la unión de la proteína S viral con la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) (Figura 1).¹

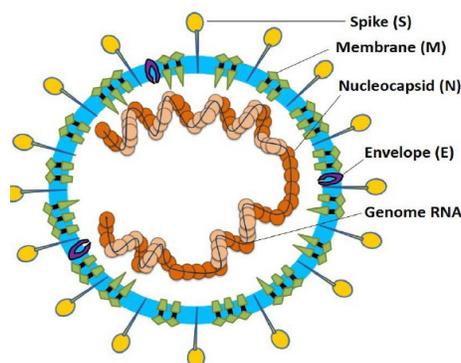


Figura 1. Representación partícula de coronavirus.

Imagen extraída de: Li G. Coronavirus Infections and Immune Responses. doi: 10.1002/jmv.25685.

Durante una infección viral del tracto respiratorio, el huésped desarrolla una respuesta inmune que puede descontrolarse en algún momento de la evolución y dañar el tejido pulmonar y en consecuencia reducir su función. La COVID-19 puede desencadenar una respuesta inmune desajustada.²

El sistema inmunitario innato del huésped detecta infecciones virales mediante el uso de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) para reconocer los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Un PRR es un *Toll-Like Receptor* (TLR), cuya respuesta biológica ocurre por la posterior

activación de distintas variantes de proteínas adaptadoras que comparten la estructura del receptor Toll/interleucina-1.

El reconocimiento de los ácidos nucleicos virales produce una cascada de señales intracelulares que promueve la síntesis de interferones de tipo 1 (INF-1), siendo éstas las principales moléculas antivirales del huésped. Éstas limitan la propagación del virus y estimulan la fagocitosis de antígenos por parte de los macrófagos. Por lo tanto, bloquear la producción de IFN tiene un efecto directo sobre la supervivencia del virus en el huésped. Aunque el SARS-CoV y otros coronavirus (CoV) son sensibles al IFN-a/b exógeno, se ha demostrado que la proteína N del SARS-CoV actúa como un antagonista de la respuesta al interferón del huésped, al reducir la producción endógena del mismo.³

Las células T CD4+ promueven la producción de anticuerpos específicos contra virus activando las células B. Sin embargo, las células T CD8+ son citotóxicas y pueden destruir las células infectadas por virus. Estas representan aproximadamente 80% del total de células inflamatorias infiltrativas en el intersticio pulmonar en pacientes infectados con SARS-CoV y desempeñan un papel vital en la eliminación de CoV en las células infectadas e inducen lesiones inmunes. Sin embargo se ha demostrado que proteínas de superficie de SARS-CoV inducen la apoptosis de células T, en una etapa posterior de la infección, el agotamiento de las células T que tienen efectos antivirales puede prolongar la infección y promover la supervivencia viral.⁴ Este hallazgo es coherente con la asociación entre mortalidad y linfopenia expuesta por Ruan.⁵ La respuesta de células T a la proteína S y otras proteínas estructurales (incluidas las proteínas M y N) es duradera y persistente. Esto proporciona evidencia para el diseño de vacunas contra el SARS compuesta de proteínas estructurales virales, que pueden inducir respuestas celulares de memoria a largo plazo contra el virus.²

La infección por SARS-CoV-2 aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias a nivel pulmonar tales como IL-1b, IL- 6, IL-8 e interferón alfa. Este ambiente inflamatorio se asocia con mal pronóstico. IL-1 es una citoquina ampliamente estudiada debido a su relevancia en enfermedades inflamatorias, siendo efectiva para el tratamiento de artritis reumatoide entre otras. La síntesis y liberación de IL-1 comienza luego de la unión de CoV-19 a TLR. Como resultado final, es secretada al exterior de los macrófagos mediando inflamación pulmonar, fiebre y fibrosis, que al mantenerse en el tiempo causan daños severos. Las células inflamatorias son atraídas al sitio de infección por acción de IL-8, que actúa como agente quimiotáctico.⁶

La respuesta inmunitaria frente a infecciones virales ha sido tema de estudio en otras pandemias previas, siendo ampliamente estudiada la pandemia de influenza H1N1. En la etapa temprana de la infección por Influenza (H1N1) se activó una respuesta inmune innata integral con una producción combinada de citocinas Th1 / Th2 / Th3. Como progresión de la enfermedad, se observó una producción sistémica de IL-6 e IL-10 en pacientes con influenza (H1N1) grave. La IL-6 puede servir como mediador para inducir la producción de IL-10. Un nivel muy elevado de sueros IL-6 e IL-10 en pacientes con influenza (H1N1) puede conducir a la progresión de la enfermedad.⁷

Las citocinas, como parte de la inmunidad innata, favorecen el desarrollo de respuestas inmunitarias antivirales y de tipo TH1. Las citocinas también afectan la respuesta inmune adaptativa y la manifestación de la enfermedad. En el organismo, la infección por el virus de influenza produce la producción de citocinas quimiotácticas como una hormona regulada por activación, citocina normal expresada y secretada por células T (RANTES), proteínas quimioatrayentes de monocitos (MCP) MCP-1, MCP-3, proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 alfa), proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10) e interleucina 8 (IL-8)], pro-inflamatorio [IL-1beta, IL-6, IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)] y antivirales [interferón (IFN) alfa / beta].⁸⁻⁹

Si se plantea que gran parte del daño por SARS- Cov-2 es por una respuesta inmune desmedida, la

inmunoterapia dirigida sería una buena opción de tratamiento. En los casos de neumonía por coronavirus, es importante controlar la producción de citocinas y la respuesta inflamatoria, dado que son responsables de la acumulación de células y líquidos, principalmente a nivel pulmonar. Esta estrategia se plantea como un desafío, ya que aún no se ha identificado ninguna característica en la respuesta inmune que pueda inhibir específicamente sin comprometer la defensa beneficiosa del huésped.²

Síndrome de liberación de citoquinas.

La evidencia sugiere que los pacientes COVID-19 grave podrían tener un síndrome de liberación de citoquinas. Un ejemplo de este síndrome es la Linfohistiocitosis Hemofagocítica Secundaria (sHLH por sus siglas en inglés), un síndrome hiperinflamatorio raro y potencialmente mortal caracterizado por hipercitoquinemia, citopenias e hiperferritinemia. La afectación pulmonar, con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) ocurre en cerca de 50% de los pacientes.¹⁰ Algunos pacientes con COVID-19 grave tienen un perfil de citoquinas similar al de sHLH: aumento de interleucina IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducible por interferón gamma, proteína 1 atrayente de monocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1 -a y factor de necrosis tumoral-a, entre otros.¹¹

Recientemente fue publicado un estudio retrospectivo, multicéntrico de 150 casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, China, cuyo objetivo fue identificar predictores de resultados clínicos en pacientes moderados y severos comparando pacientes que fallecieron y pacientes dados de alta. Los parámetros paraclínicos inmunitarios que se asociaron significativamente con la mortalidad fueron linfocitopenia (muertos $0.60 \times 10^9/L$ vs. alta $1.42 \times 10^9/L$, $p < 0.001$), IL-6 (muertos 11.4 ng/mL vs alta 6.8 ng/mL, $p < 0.001$) y ferritina sérica (muertos 1297 ng/mL vs alta 614 ng/mL, $p < 0.001$). Estos hallazgos sugieren que la mortalidad podría deberse a hiperinflamación viral. Según este estudio, los predictores de un desenlace fatal incluyeron la edad, la presencia de enfermedades subyacentes, la presencia de infección secundaria y elevación de los indicadores inflamatorios en sangre. Los resultados obtenidos de este estudio también sugieren que en la COVID-19 la mortalidad puede deberse a un síndrome de liberación de citoquinas o a una miocarditis fulminante. La importancia del hallazgo de la muerte por miocarditis fulminante radica en comenzar a prestar atención no solo a los síntomas de disfunción respiratoria, sino también a síntomas de lesión cardíaca.⁵

No todos los pacientes con COVID-19 graves tienen este perfil de hiperinflamación, por lo que deberían identificarse por medio de parámetros de laboratorio (por ejemplo, aumento de ferritina sérica, disminución del recuento de plaquetas, aumento de proteína c reactiva, cuantificación de IL-6) aquellos pacientes que podrían beneficiarse de terapia inmunosupresora. Se han diseñado así escalas como el HScore (tabla 1) para identificar un subgrupo de pacientes que se beneficiarían de la terapia inmunosupresora.¹²

Tabla 1 . Parámetros diagnósticos de sHLH (HScore)

Temperatura (°C)	Puntos
<38.4	0
38.4-39.4	33
>39.4	49
Organomegalia	Puntos
Ninguna	0
Hepatomegalia o esplenomegalia	23
Hepatomegalia y esplenomegalia	38
Número de citopenias*	Puntos
Una línea	0
Dos líneas	24
Tres líneas	34
Triglicéridos (mg/dL)	Puntos
<130	0
130-350	44

>350	64
Fibrinógeno (g/L)	Puntos
>2.5	0
<2.5	30
Ferritina sérica (ng/mL)	Puntos
<2000	0
2000-6000	35
>6000	50
Aspartato aminotransferasa sérica (U/L)	Puntos
<30	0
>30	19
Hemofagocitosis en aspirado de médula ósea	Puntos
No	0
Si	35
Inmunosupresión conocida	Puntos
No	0
Si	18
Un puntaje >169 tiene un 93% de sensibilidad y 86% de especificidad para diagnóstico de sHLH. *Definido como: Hemoglobina <9.2 g/dL. Glóbulos blancos <5000 cel./mm ³ . Plaquetas <110.000 cel./mm ³ . **VIH positivo o tratamiento inmunosupresor crónico con corticoides, ciclosporina, etc. ¹²	

Algunos expertos no están de acuerdo con Mehta *et al.* y su declaración de que la hiperinflamación presente en COVID-19 puede aumentar la severidad. Ritchie *et al.* postula que si bien hay una asociación entre ambos factores, no necesariamente se demuestra causalidad y es igualmente plausible que el aumento de la carga viral (secundario a la falla de la respuesta inmune) impulse la inflamación y la gravedad, en lugar de que la inflamación aumentada sea una respuesta inapropiada del huésped y que requiera corrección. El principal problema de la inmunosupresión desmedida sería el promover la infección secundaria bacteriana y con ello complicar aún más la infección viral.¹³

Corticoides y COVID-19.

El uso de corticoides en las neumonías virales es controvertido, con recomendaciones en contra y a favor. Se están llevando a cabo ensayos clínicos buscando su posible rol en la COVID-19. Los corticosteroides suprimen la inflamación pulmonar pero también inhiben las respuestas inmunes y la eliminación de patógenos, pudiendo exacerbar la lesión pulmonar.^{5,14}

La OMS no recomienda su uso en la neumonía viral ni en el distress respiratorio y se justifica en que podrían prolongar la replicación viral, reservando su uso para situaciones como una exacerbación de EPOC o shock séptico. La evidencia utilizada para las recomendaciones actuales de la OMS surge del uso de corticoides en cuadro virales similares. Una revisión cochrane del 2019 valoró el uso de corticoides en pacientes con influenza, con un nivel de evidencia muy baja debido a que entre los estudios existen variaciones en la dosis y tiempo de tratamiento, así como en el tipo de corticoide usado y en las co-intervenciones con gran heterogeneidad estadística entre los estudios observacionales.¹⁵ Otra revisión sistemática, del año 2006 evaluó los efectos de diferentes tratamientos en pacientes con infección por SARS-CoV, incluyendo los corticoides; los autores concluyen que no pueden realizar una recomendación clara sobre el uso de corticoides para tratar lesiones pulmonares asociadas a SARS, aunque podría retrasar la eliminación viral y se reportaron complicaciones en 4 de 29 estudios.¹⁶ Hay evidencia previa del uso de corticoides en epidemias similares como con el Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS por sus siglas en inglés). En el año 2018 fue publicado un estudio observacional retrospectivo que evaluó la asociación entre corticoterapia y mortalidad por MERS-CoV en 14 centros terciarios de Arabia Saudita. Los autores concluyen que el uso de corticoides en pacientes con MERS no

se asoció de forma significativa a cambios en la mortalidad a 90 días.^{17,18}

Un grupo de médicos chinos discute la postura frente a la evidencia citada, argumentando que los estudios analizados solamente sugieren posible daño, pero con bajo nivel de evidencia. También critican el hecho de omitir estudios con información con ciertos beneficios sobre el tema:

- En un estudio retrospectivo del 2006 que evaluó la asociación entre corticoterapia y mortalidad de pacientes con infección por SARS-CoV a través del análisis de una extensa base de datos de Guangzhou (diciembre 2002 a junio 2003), examinó 401 pacientes (152 críticos). Los autores concluyen que los corticoides se asocian a menor letalidad y menos días de hospitalización.¹⁹
- En otro estudio retrospectivo, publicado en 2017, evaluó la asociación de corticoterapia y mortalidad de pacientes con influenza A (H1N1) pdm09 a través del análisis de una extensa base de datos de Beijing (septiembre 2009 a diciembre 2009) de 2141 pacientes de 407 hospitales. Los autores concluyen que la corticoterapia se asoció a menor mortalidad a los 30 días en pacientes con PaO₂/FiO₂ <300 mmHg.²⁰
- Un meta-análisis del año 2015 que evaluó el uso de corticoides en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (incluyó en total 13 ensayos clínicos controlados), mostró que los pacientes tratados con corticoides tuvieron reducción de la mortalidad por cualquier causa (RR 0.67; 95% IC 0.45-1.01), menor necesidad de ventilación mecánica (RR 0.45, 95% IC 0.26-0.79), menor riesgo de distrés respiratorio agudo (RR 0.24; 95% IC 0.10-0.56), y menor estancia hospitalaria (-1 días; 95% IC -1.79 a -0.21 días). Los riesgos descritos fueron hiperglucemia (RR 1.49; 95% IC 1.01-2.19) sin mayor riesgo de hemorragia digestiva.²¹

Por todo lo expuesto los clínicos chinos concluyen que no hay evidencia que fundamente el no utilizar corticoides en neumonía por SARS-CoV-2.²²

Un panel de expertos médicos chinos elaboró una declaración en consenso basándose en la búsqueda de evidencia y su experiencia personal. Se oponen al uso deliberado de corticoides, y recomiendan ciclos cortos (<7 días) de corticoides a dosis bajas a moderadas (≤0,5-1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente) en pacientes con neumonía grave por Cov-19.²³ **El panel recomienda un uso crítico y racional de los corticoides, y aquellos pacientes que los recibían para tratar enfermedades crónicas como asma bronquial o enfermedades autoinmunes pueden continuar recibéndolos.** El panel plantea como indicaciones del uso de glucocorticoides pacientes que tengan las cuatro siguientes características en simultáneo: 1) >18 años, 2) infección por CoV-19 confirmada por PCR o anticuerpos séricos, 3) síntomas como fiebre, tos, disnea e imágenes que confirmen neumonía rápidamente progresiva (progreso en <10 días), 4) Sat. O₂ en sangre arterial ≤93% o polipnea >30 rpm. El régimen posológico planteado es el uso de metilprednisolona a dosis que varían según el peso del paciente, durante 6 días.²³

En las guías de manejo actuales de COVID-19, por ejemplo la última edición china, recomienda para aquellos pacientes con deterioro respiratorio progresivo, progresión de la lesión imagenológica o activación excesiva de la respuesta inflamatoria, usar glucocorticoides por períodos cortos (3-5 días), no excediendo la dosis equivalente de metilprednisolona de 1-2 mg/kg/day.²⁴

En algunos protocolos institucionales de hospitales españoles la recomendación varía desde pulsos de metilprednisolona en pacientes estables con patrón paraclínico progresivo de actividad inflamatoria aumentada, con dosis superiores en caso de empeoramiento de la función respiratoria, hasta protocolos donde se inicia corticoterapia desde el día 6 al 12 de la enfermedad incluso en neumonía leves .

Actualmente se está desarrollando evidencia, para poder conocer mejor los resultados de usar corticoides sistémicos en esta patología.²⁵ Existen tres ensayos clínicos en desarrollo que evalúan la seguridad y eficacia de los corticoides en infección por SARS-CoV-2: (tabla 2)

Tabla 2. Ensayos clínicos sobre el uso de corticoides en infección por coronavirus actualmente en desarrollo.

1. Efficacy of Methylprednisolone for Patients With COVID-19 Severe Acute Respiratory Syndrome (MP-C19)	
Número de registro:	NCT04323592
Autor/Responsable:	Marco Confalonieri.
Tipo de estudio:	Ensayo clínico controlado en paralelo, abierto, no aleatorizado.
Grupos:	1) Pacientes con infección por SARS-CoV-2 y síndrome respiratorio agudo severo que nunca fueron tratados con corticoides. 2) Pacientes con infección por SARS-CoV-2 y síndrome respiratorio agudo severo tratados con dosis bajas y prolongadas de metilprednisolona (MP).
Criterios de inclusión:	SARS-CoV-2 positivo, edad entre 17-80 años, PaO ₂ /FiO ₂ <250 mmHg, neumonía bilateral, PCR >10 mg/dL
Intervención	Control: Tratamiento estándar (oxigenoterapia, ATB empírico, ventilación mecánica, ECMO a necesidad, y otros tratamientos si fuesen necesarios como: antivirales, cloroquina o vitaminas). Intervención: Tratamiento estándar + un bolo iv de MP de 80 mg seguido de una infusión (10 cc / h) de MP en 240 cc de solución salina al 0,9% todos los días hasta que PaO ₂ /FiO ₂ aumente por encima de 350 y/o la PCR disminuya por debajo de 20 mg/L, luego se administra MP disminuyendo lentamente hasta que se alcancen los valores normales de PCR (+ 20%).
Variable Primaria	Variable compuesta (a los 28 días): muerte o ingreso a UCI o intubación endotraqueal. Otras variables primarias son: muerte a los 28 días, ingreso a UCI a los 28 días o intubación endotraqueal a los 28 días.
2. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: a randomized controlled trial	
Número de registro:	ChiCTR2000029386
Autor/Responsable:	Yaokai Chen y Yuanyuan Qin.
Tipo de estudio:	Ensayo clínico controlado en paralelo.
Grupos:	Control: Tratamiento estándar (no especificado) + sin corticoterapia. Intervención: Tratamiento estándar + MP intravenosa 1-2 mg/kg/día x 3 días.
Criterios de inclusión:	SARS-CoV-2 positivo, >18 años, y diagnóstico de neumonía severa si tiene al menos uno de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria >30 rpm, Sat. O ₂ <93% ventilando al aire, PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg, fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica, sepsis, otro fallo orgánico que requiere UCI.
Intervención:	MP intravenosa 1-2 mg/kg/día x 3 días.
Variable Primaria:	Score SOFA
3. The clinical value of corticosteroid therapy timing in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a prospective randomized controlled trial	
Número de registro:	ChiCTR2000030481
Autor/Responsable:	Chen Zhenshun.
Tipo de estudio:	Ensayo clínico controlado en paralelo, aleatorizado.
Grupos:	Se comparan tres grupos: 1) Control: Tratamiento estándar (no especificado) + sin corticoterapia. 2) Intervención 1: Tratamiento estándar + corticoterapia precoz (no especificado). 3) Intervención 2: Tratamiento estándar + corticoterapia media-tardía (no especificado).
Criterios de inclusión:	>18 años con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 según los criterios de novel coronavirus pneumonia diagnosis and treatment program issued by the National Health and Health Commission on February 5, 2020.
Intervención:	Corticoterapia de forma precoz o tardía (sin especificar).
Variable primaria:	Tiempo que tarda en dar negativo el resultado de PCR de ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 en muestras obtenidas por hisopado faríngeo.

Se ha estudiado también el uso de corticoides inhalados. Ciclesonide, según datos de estudios *in vitro* bloquearía la replicación del ARN del coronavirus dirigiéndose a la endoribonucleasa NSP 15 en células cultivadas, pero no suprimió la replicación del virus sincitial respiratorio o el virus influenza. Estas observaciones sugieren que el efecto de ciclesonide fue específico para coronavirus.²⁶ En aislamientos de ARN ciclesonide y mometasona suprimen la replicación viral con una eficacia similar a lopinavir.²⁶ Ciclesonide es un medicamento seguro que ya se administra a altas concentraciones, por ejemplo en la población pediátrica, es esperable que reduzca la replicación viral y la inflamación del huésped en los pulmones con disminución de los efectos sistémicos de los corticosteroides sistémicos.

Actualmente se está realizando el estudio *A Trial of Ciclesonide Alone or in Combination With Hydroxychloroquine for Adults With Mild COVID-19*, en un hospital universitario de Korea. Este estudio está en fase 2, incluye 141 participantes, es multicéntrico, abierto, randomizado 1:1:1, y tiene tres brazos de tratamiento: los que reciben ciclesonide, ciclesonide más hidroxycloquina y un brazo control. Este estudio se estima se completará el 30 de setiembre de 2020. Entre los criterios de inclusión son pacientes entre 18 y 80 años, con enfermedad leve por COVID 19 (score NEWS 0-4) y pacientes dentro de 7 días del inicio de los síntomas o 48 horas después de realizado el diagnóstico de laboratorio. La variable primaria a analizar es la tasa de erradicación del SARS-CoV-2 en el día 14 desde la inscripción al estudio.²⁷

Bloqueantes de interleucinas y COVID-19

Se encuentran en valoración fármacos cuyo mecanismo de acción es la modulación de interleucinas involucradas en la respuesta inmune antiviral .

Tocilizumab es un inmunosupresor inhibidor de interleucina que se une de forma específica a los receptores de IL-6 (Figura 2). Está aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el tratamiento de la Artritis Reumatoide en combinación con metotrexato o como monoterapia cuando este no es tolerado y para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal inducido por receptor de antígeno quimérico de células T, en adultos y en población pediátrica de 2 años de edad y mayores.²⁸

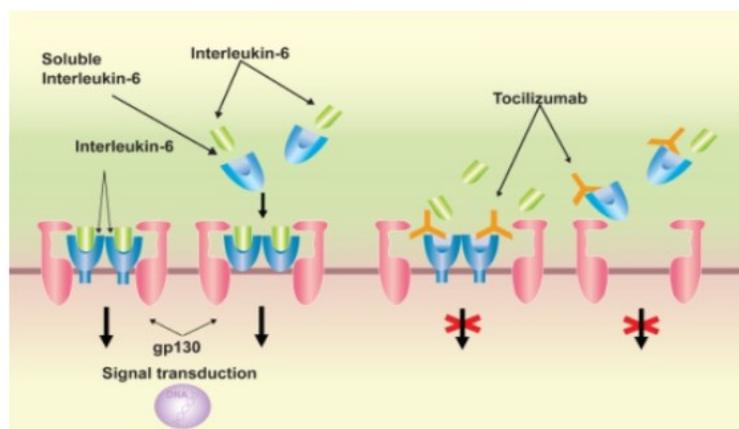


Figura 2. Mecanismo acción tocilizumab. Imagen extraída de Okuda 2008. *Biologics*,2(1):75-82

La posología recomendada para el SLC, administrado como una perfusión intravenosa de 60 minutos, es de 8 mg/kg en pacientes con un peso de 30 kg o superior, o de 12 mg/kg en pacientes con un peso inferior a 30 kg. Tocilizumab puede ser administrado solo o en combinación con corticoides. Si no se produce una mejora clínica de los signos y síntomas del SLC después de la primera dosis, se pueden administrar hasta 3 dosis adicionales del mismo. El intervalo entre dosis consecutivas debe ser de al menos 8 horas. No se recomiendan dosis superiores a 800 mg para perfusión en pacientes con SLC. Tocilizumab requiere ajustar su dosis o suspender su administración si algunos parámetros de laboratorios no son normales. Se debe interrumpir la administración cuando las enzimas hepáticas se encuentran >5 veces por encima del límite superior de la normalidad, cuando el recuento absoluto de neutrófilos es $<1 \times 10^9$ cel/L o cuando el recuento de plaquetas es $<100 \times 10^3$ cel/uL.²⁸

Debido a que los pacientes COVID-19 graves tienen un perfil inflamatorio similar al del SLC se ha planteado que la administración de un agente inhibidor de los efectos de IL-6, como tocilizumab, puede

ser beneficioso en estos pacientes.^{10,11} Un estudio retrospectivo observacional analizó 21 pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2 que fueron tratados con tocilizumab en China entre el 5 y 14 de febrero de 2020. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar que incluía, lopinavir, metilprednisolona, otros tratamientos sintomáticos y oxigenoterapia; y se le agregó tocilizumab 400 mg por única vez a través de goteo intravenoso (3 pacientes recibieron una segunda dosis a las 12 horas debido a que continuaban con fiebre). El rango normal de IL-6 considerado en el estudio fue de <7 pg/mL; en promedio los 21 pacientes tuvieron valores de IL-6 de 132 pg/mL. Las variables analizadas fueron temperatura corporal, función respiratoria y cambios en tomografía antes y después de la administración de tocilizumab. Antes de la administración del fármaco, la temperatura corporal de todos los pacientes era >37.5 °C, todos requirieron oxigenoterapia y todos tuvieron derrame pleural y consolidación focal periférica en la tomografía. El día siguiente a la administración de tocilizumab, la temperatura corporal de todos los pacientes fue <37.5 °C, y a los siete días la saturación de oxígeno mejoró y las tomografías evidenciaron resolución de las lesiones previamente observadas. Hay que tener en cuenta de que se trata de un estudio observacional en donde no se compara el efecto de tocilizumab contra un grupo control, siendo éste en un grupo de pacientes con neumonía severa o crítica definido por el protocolo de diagnóstico y tratamiento para neumonía por coronavirus. Se podría plantear la interrogante de si la mejoría es por el fármaco o por la propia evolución de la enfermedad.²⁹

En la guía de manejo china propone tocilizumab para pacientes críticos con lesiones pulmonares extensas y casos graves que también muestran un mayor nivel de IL-6 en pruebas de laboratorio.²⁴ En España se recomienda valorar tocilizumab en pacientes con las siguientes características: neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2); empeoramiento respiratorio rápido que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score \geq 3 en la escala COVID respiratory severity scale); presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o score \geq 3 en la escala SOFA); criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave. En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 1500 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento. En el caso de los pacientes pediátricos, se requiere la presencia de niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/ml) (en alternativa elevados niveles de dímero-D (> 400 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento); paciente que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en cuidados intensivos. También describen en qué situaciones no se recomienda el uso de tocilizumab: valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad; neutrófilos < 500 células/mm³; plaquetas < 50.000 células/mm³; sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2; presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico; diverticulitis complicada o perforación intestinal e Infección cutánea en curso (por ejemplo, piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico).³⁰

Hay 12 estudios en desarrollo, que incluyen pacientes con SARS-CoV-2 en los que se evalúan los efectos de tocilizumab, entre ellos compara con placebo, diferentes dosis de tocilizumab, comparado con hidroxiclороquina+azitromicina, con favipiravir con siltuximab y con anakinra, en pacientes con infección covid confirmada hospitalizados con diferentes grados de severidad, con imagenología compatible con neumonía y diferentes parámetros paraclínicos de hiperinflamación y valorando la mejoría del paciente en escalas clínicas (la más usada es la de la OMS de 7 puntos), necesidad de ventilación, sobrevida y mortalidad. La valoración de los parámetros de hiperinflamación en los estudios en desarrollo incluye diferentes combinaciones de los mismos pero básicamente se centran en ferritina sérica aumentada, linfopenia, aumento de la Idh, aumento de dímeros d, de pcr y de IL-6.³¹

Sarilumab es un inmunosupresor inhibidor de interleucina que se une específicamente al receptor alfa IL-6. Su indicación aprobada por la EMA es para el tratamiento junto a metotrexato de la artritis reumatoide, o como monoterapia cuando hay intolerancia al metotrexato.³² Actualmente no hay publicado ningún estudio con evidencia que apoye su uso contra coronavirus, hay 4 ensayos en desarrollo, en pacientes ingresado con neumonía moderada o severa valorando beneficio en variables clínicas.³³ En los protocolos internacionales de manejo se nombra este medicamento dentro del español como un medicamento en evaluación a través de ensayos clínicos.³⁰

Anakinra es un inmunosupresor inhibidor de interleucina que neutraliza la actividad biológica de la IL-1 α

e IL-1 β al inhibirla competitivamente su unión al receptor de IL-1. Sus indicaciones aprobadas por la EMA son el tratamiento de la artritis reumatoide en combinación con metotrexato cuando los pacientes no responden a la monoterapia con metotrexato y otras enfermedades inflamatorias similares. La posología recomendada para la artritis reumatoidea es de 100 mg administrados por vía subcutánea una vez al día.³⁴

En el año 2016 se publicó un análisis post hoc estadounidense de los datos obtenidos en el ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego de fase III que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de anakinra como tratamiento en pacientes con sepsis, en dicho estudio, anakinra no pudo demostrar aumento de la supervivencia a los 28 días. En este nuevo análisis los autores evaluaron los datos obtenidos por ese estudio, proveniente de 906 pacientes con sepsis de 91 centros, pero en esta ocasión se analizaron aquellos pacientes cuyo perfil clínico-paraclínico era compatible con Síndrome de Activación de Macrófagos (MAS), síndrome anteriormente conocido como sHLH, esto debido a que en un estudio se sugirió que anakinra era efectivo para su tratamiento. En este análisis se consideró que los pacientes con sepsis tuvieron MAS si tuvieron disfunción hepato-biliar y coagulación intravascular diseminada y del total se dividió y randomizó entre aquellos tratados con placebo o anakinra. Como resultado se obtuvo que aquellos pacientes con sepsis y características de MAS tratados con placebo tuvieron una mortalidad a los 28 días de 64.7%, mientras que aquellos tratados con anakinra la mortalidad fue de 34.6%, por lo que existiría una disminución significativa de la misma. Los autores de este estudio, declararon recibir financiación de diferentes laboratorios, lo que podría suponer un potencial conflicto de interés.³⁵

Hay 2 estudios en desarrollo, uno de ellos comparando con emapalumab, valorando la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con distrés respiratorio o elementos de hiperinflamación y otro compara con tocilizumab, tocilizumab y siltuximab en pacientes con neumonía e hipoxia.³⁶ A la fecha este medicamento no se encuentra recomendado en ningún protocolo de manejo clínico.

Otros tratamientos inmunomoduladores y COVID-19

Ruxolitinib es un antineoplásico inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK 1 y JAK 2). Estas quinasas median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune. Es un fármaco aprobado por la EMA para el tratamiento de la mielofibrosis y policitemia vera.³⁷

En el año 2019 se publicó un ensayo clínico unicéntrico abierto que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de ruxolitinib en el tratamiento de sHLH. En un período de cuatro años consiguieron incluir siete pacientes, a los cuales se les administró 15 mg de ruxolitinib cada 12 horas por al menos 2 meses, o hasta que la enfermedad progresara o hubiera un efecto adverso inaceptable, lo que ocurriera primero. La variable primaria fue la supervivencia a los 2 meses. Como resultado se obtuvo una supervivencia a los meses de 100%, la neutropenia de los pacientes se resolvió en los primeros 40 días y la trombocitopenia en los primeros 50 días. Luego de 7 días de tratamiento los pacientes dejaron de requerir transfusiones sanguíneas. Los niveles de ferritina sérica e interleucinas también mejoraron. Los autores concluyen que existe beneficio al tratar con ruxolitinib, pacientes con sHLH así como posiblemente también en otros síndromes de liberación de citoquinas.³⁸ Existen dos estudios clínicos en desarrollo no controlados.³⁹ A la fecha este medicamento no se encuentra recomendado en ningún protocolo de manejo clínico.

Eculizumab es un anticuerpo IgG2/4 κ monoclonal humanizado que se une a la proteína del complemento C5 humana e inhibe la activación del complemento terminal, aprobado en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico, miastenia gravis generalizada refractaria y trastorno del espectro de neuromielitis óptica.⁴⁰

Los datos 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.⁶ Esta es la hipótesis que avalaría un

potencial papel de eculizumab para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar grave y, en última instancia, mejorar la probabilidad de supervivencia. Sin embargo, hay que decir que estas conclusiones se basan en datos preclínicos y en el perfil de seguridad de eculizumab.³⁰ Hay un estudio en desarrollo que pretende valorar el efecto de este medicamento en pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo ingresados en cuidados especiales.⁴¹

El tratamiento con **plasma de recuperación** se refiere a un método de inmunoterapia pasiva que recolecta sangre rica en anticuerpos de pacientes en la etapa de recuperación y luego la inyecta a otros pacientes después de un tratamiento especial. Esta terapia se ha probado en otras epidemias por virus como en el caso del ébola, el síndrome respiratorio de medio oriente y en la gripe H1N1. Los resultados en estos casos fueron favorables en diversos metaanálisis. Dentro de las posibles explicaciones de sus beneficios es que este plasma podría suprimir la viremia de la enfermedad si se administra precozmente. Aún no hay datos en el caso de la infección por COVID-19, pero autores lo refieren como una posibilidad.⁴²

Actualmente hay 8 estudios clínicos en desarrollo para valorar su eficacia y seguridad, 3 de ellos serán realizados en países americanos (Colombia y México), se tratan de estudios de fase 1, 2 y 3 versus plasma no inmune hidroxiclороquina y azitromicina.⁴³

Interferón es otro medicamento en estudio, por observaciones clínicas en humanos y animales que han mostrado que la infección por el MERS-CoV está mediada por la replicación del virus y por la respuesta inflamatoria del huésped.

El estudio MIRACLE en Arabia Saudita se inició para valorar la combinación de interferón beta con lopinavir-ritonavir, sin embargo un estudio in vitro más reciente no vio que el efecto de interferón se viera potenciado por la combinación del antiviral en cuanto a la replicación viral pero sí en mejorar la función pulmonar.⁴⁴

Una serie de casos de pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital universitario en el norte de una ciudad China incluyó 135 pacientes, todos tratados con lopinavir/ritonavir en combinación con interferón, y en algunos casos también antibiótico, corticosteroides y medicina tradicional China. Los pacientes fueron categorizados según la gravedad de su cuadro clínico en moderados (aquellos que tuvieron síntomas clínicos moderados y sin neumonía en imagen, o síntomas leves del tracto respiratorio y fiebre, con neumonía asociada en imagen) y severos (con distrés respiratorio, FR mayor a 30 rpm, saturación de oxígeno menor o igual a 93%, y una PaO₂/FiO₂ menor o igual a 300 mmHg, o en estado crítico, con falla respiratoria, ventilación mecánica requerida, shock y falla multiorgánica). La mediana de edad fue 47 años (mayor en el grupo de los severos). El 70% fue catalogado como moderado y el 30% severo. De este último grupo el 67,5% requirió ventilación mecánica no invasiva y el 2,5% (un solo paciente) ventilación invasiva. La tasa de mortalidad a 28 días del conjunto de pacientes de ambos grupos fue de 2,5%.⁴⁵ Actualmente se desarrolla un ensayo clínico que pretende evaluar la eficacia y seguridad de Interferón en pacientes con COVID-19.⁴⁶

Otro punto en la modulación del sistema inmune puede atribuirse al refuerzo de la inmunidad innata que se plantea como hipótesis en aquellos países con **vacunación con BCG**, esto sugiere en respuesta a que "los países sin vacunación sistemática con BCG están siendo más afectados por la pandemia de COVID-19" según un estudio pendiente de publicar.⁴⁷

Rol inmunomodulador de hidroxiclороquina y otros fármacos

En estudios con **cloroquina** se plantea la afectación del proceso de maduración viral mediante la modulación del pH y la afectación del reconocimiento del antígeno viral por las células dendríticas. Otros

efectos incluyen el aumento de la exportación de antígenos solubles al citosol de las células dendríticas y la mejora de las respuestas de las células T CD8 contra los antígenos virales. En el modelo de influenza, cloroquina mejora la presentación cruzada del antígeno del virus no replicante por las células dendríticas a las células T CD8 en los ganglios, provocando una respuesta ampliamente aumentada.⁴⁸

También puede actuar sobre el sistema inmune a través de la señalización celular y la regulación de las citoquinas proinflamatorias. Inhibe la fosforilación de la proteína quinasa activada por mitógeno p38(MAPK) en las células THP -1 así como la caspasa 1. La activación de las células a través de la señalización MAPK es frecuentemente requerida por el virus para lograr su ciclo de replicación. En el modelo de coronavirus HCoV 229, la inhibición del virus inducida por cloroquina ocurre a través de la inhibición de p38 MAPK. Por su uso en enfermedades inflamatorias, cloroquina inhibe la expresión de ARNm de interleucina-1 beta (IL-1 β) en las células THP-1 y reduce también su liberación. Reduce las citoquinas IL 1 e IL 6 en monocitos y macrófagos, inhibe también la producción del factor de necrosis tumoral alfa por la interrupción del metabolismo celular del hierro, por bloqueo de la conversión de pro TNF a TNF alfa y/o inhibición de la expresión del ARNm del TNF.⁴⁸

Ivermectina es un agente antiparasitario que ha demostrado tener actividad antiviral siendo inicialmente identificado como inhibidor de la interacción entre la integrasa de VIH-1 y el heterodímero importina (IMP) α/β 1. Ésta proteína se especula que tiene un rol importante en el cierre nucleocitoplasmático de la nucleocápside de SARS-CoV. Un estudio in vitro publicado el 30 de marzo del 2020 evaluó esta posibilidad. Los autores infectaron con SARS-CoV-2 células Vero y luego de 2 horas le administraron ivermectina, mediante PCR de ARN evaluaron los cambios en la carga viral. A las 24 horas detectaron una reducción de 93% de ARN extracelular (marcador de liberación viral) y de 99% en el interior celular (indicador de viriones no liberados) en comparación con el control (dimetilsulfóxido). A las 48 horas esta reducción fue mayor. No se observó toxicidad por ivermectina. Los autores concluyen que ivermectina tiene actividad antiviral contra SARS-CoV-2 in vitro, siendo necesaria una sola dosis para controlar la replicación viral sistémica en 24-48 horas. Además sugieren que este efecto se deba a la inhibición del ingreso al núcleo mediado por IMP α/β 1.⁴⁹ Se debe recordar que todos los antimicrobianos deben demostrar este efecto en estudios in vitro antes de poder realizar estudios in vivo.

Respecto a **colchicina**, actualmente hay 4 estudios que incluyen a colchicina como tratamiento de la enfermedad por coronavirus. Éstos en su mayoría se basan en el efecto antiinflamatorio de colchicina y en su potencial para disminuir o mejorar la tormenta de citoquinas asociada con las formas graves de la enfermedad. Colchicina es un antiinflamatorio aprobado para el tratamiento o prevención de la gota y la fiebre mediterránea familiar, su mecanismo de acción es la inhibición de la polimerización de tubulina, así como los efectos sobre las proteínas de adhesión celular y las quimiocinas inflamatorias, también tiene efectos directos por las inhibición de las redes de señalización inflamatorias, efectos directos sobre la inhibición de la síntesis de TNF alfa y de IL 6, la migración de monocitos y la secreción de metaloproteínas de matriz.⁵⁰ Se está llevando a cabo el estudio The GReek study in the Effects of colchicine in Covid 19 COmplications prevention (GRECCO -19), tiene como objetivo el uso de colchicina a dosis bajas (0,5 mg) quien podría tener un efecto en los pacientes como limitante del desarrollo de necrosis miocárdica y neumonía en el contexto de COVID 19. Es un estudio randomizado de 180 pacientes, no enmascarado con fecha de finalización el 30 de setiembre de 2020. Tiene como variable primaria el incremento de la PCR 3 veces por encima del límite superior de normalidad y el tiempo en que aumenta la PCR 3 veces el valor normal. Los criterios de inclusión son pacientes mayores de 18 años, con enfermedad confirmada SARS- CoV 2 y temperatura mayor a 37,5 o y por lo menos dos de los siguientes: tos sostenida, odinofagia sostenida, anosmia o ageusia, fatiga o cansancio y PaO2 menor a 85 mmHg. ⁵¹

En suma:

Se podría pensar en que se está ante una situación de **inmunomodulación contradictoria**, ya que si bien el uso de inmunomoduladores podría deprimir el sistema inmune y por tanto la capacidad de defensa contra la infección, también parte de la agresividad de la enfermedad podría deberse a un sistema inmune hiper aumentado, siendo en estos casos beneficioso. Quizá la clave para resolver esta aparente contradicción está en qué momento, fisiopatológicamente hablando, se encuentra el paciente. Impresiona que el uso debería reservarse para algunos casos donde predomina la inflamación mantenida y no en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. (Figura 3) Debería también apoyarse en evidencia previa y en modelos de enfermedad similares, donde el rol de la inflamación por una infección viral haya sido ya analizada.

Otro problema es determinar **cómo medir ese sistema inmune hiper aumentado**. Actualmente las formas para predecir severidad no reflejan específicamente los mediadores de la inmunidad que se plantean como dianas terapéuticas, únicamente se podría medir IL 6 que en nuestro país no está disponible.

Se necesita **más y mejor evidencia**, pero en este contexto ningún tratamiento *per se* cuenta con certezas absolutas. La hipótesis por la cual se plantea el uso de fármacos que modulen la respuesta inflamatoria resulta atractiva, si bien conlleva riesgos. La decisión de innovar puede ser necesaria en pacientes graves y seleccionados o en el marco de protocolos de investigación.

No puede descartarse *a priori* el beneficio pero tampoco estimular su uso sin un marco fisiopatológico, en pacientes correctamente seleccionados (se han considerado qué parámetros clínicos y paraclínicos podrían ser los más orientadores para esta selección) y con estricto seguimiento médico.

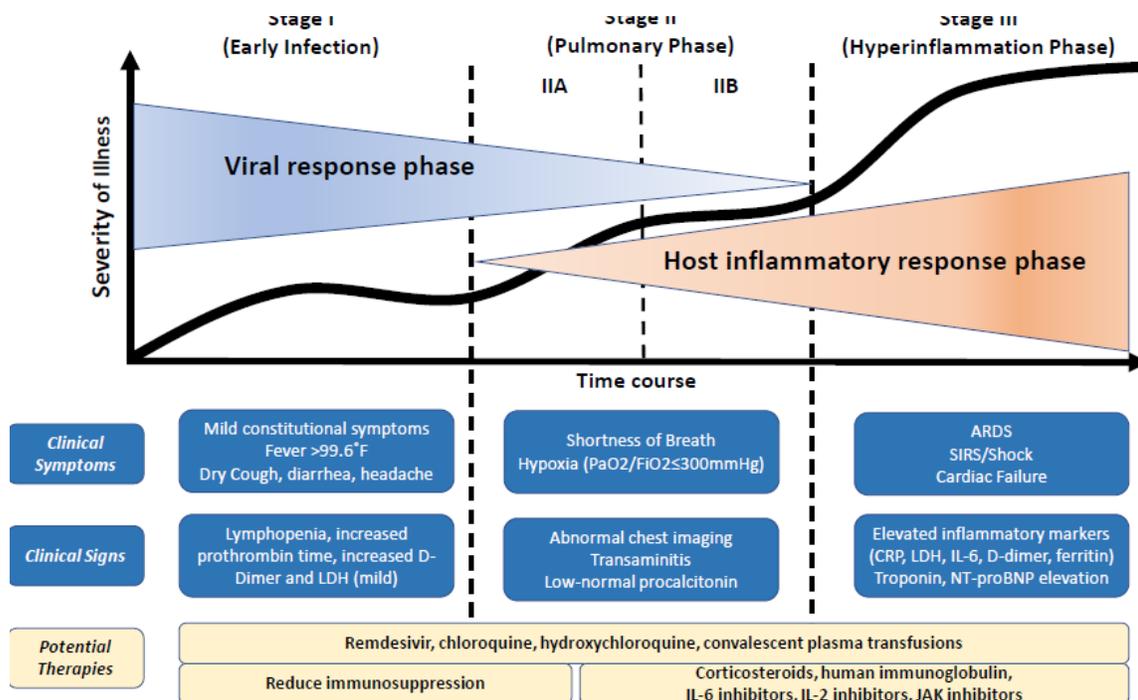


Figura 3. Estadios de la infección viral.

Imagen extraída de Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012

Bibliografía

1. Li X, Geng M. *Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19*. Journal of Pharmaceutical Analysis. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
2. Li, G, Fan, Y, Lai, Y, et al. *Coronavirus infections and immune responses*. J Med Virol. 2020; 92: 424– 432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
3. Lu X, Pan J, Tao J, Guo D. *SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN-beta response by targeting initial step of IFN-beta induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism*. Virus genes. 2011;42(1):37-45
4. Yang Y, Xiong Z, Zhang S, et al. *Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors*. The Biochemical journal. 2005;392(Pt 1):135-143
5. Ruan Q, Yang K, et al.. *Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China*. Intensive Care Medicine. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
6. Conti P, Ronconi G, et al. *Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies*. JBRHA <https://www.biolifesas.org/biolife/2020/03/15/induction-of-pro-inflammatory-cytokines-il-1-and-il-6-and-lung-inflammation-by-covid-19-anti-inflammatory-strategies/>
7. Yu, X., Zhang, X., Zhao, B., et al.. *Intensive cytokine induction in pandemic H1N1 influenza virus infection accompanied by robust production of IL-10 and IL-6*. PLoS ONE, 6(12), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028680>
8. Sládková, T., & Kostolanský, F. *The role of cytokines in the immune response to influenza A virus infection*. Acta Virologica, 50(3), 151–162.
9. Khanna, M., Rajput, R., Kumar, B., et al. *Influenza virus Induced Cytokine Responses: An Evaluation of Host-Pathogen Association*. Immunome Research, 01(s2), 15–18. <https://doi.org/10.4172/1745-7580.s2.001>
10. Mehta P. *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*. The Lancet Published online March 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
11. Huang C, Wang Y, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet 2020; 395: 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
12. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. *Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome*. Arthritis Rheumatol 2014; 66: 2613–20.
13. Ritchie A. *Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword?*. The Lancet. Published Online March 23, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30691-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30691-7)
14. Tang NL-S, Chan PK-S, Wong C-K, et al. *Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome*. Clin Chem 2005;51: 2333–40
15. LansburyL, RodrigoC,et al.. *Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art. No.: CD010406. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.pub3.(2006)
16. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P *SARS: Systematic review of treatment effects*. PLoS Med 3(9): e343. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030343
17. Arabi YM, Mandourah Y, et al. *Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome*. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(6):757-767. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC. PMID: 29161116
18. WHO. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected*. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
19. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. *Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience*. Chest 2006; 129: 1441–52
20. Li H, Yang SG, Gu L, et al. *Effect of low-to-moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with in uenza A(H1N1)pdm09 viral pneumonia*. Influenza Other Respir Viruses 2017; 11: 345–54.

21. Siemieniuk RAC, Meade MO, et al. *Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Intern Med* 2015; 163: 519.
22. Shang L. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet*. Published Online February 11, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
23. Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. *Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia (in Chinese)*. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43: E007. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007. [Epub ahead of print]
24. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020). *Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7)*. Disponible en: http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf
25. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). <https://www.who.int/ict rp/en/>
26. Matsuyama S, Kawase M, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>. T
27. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330586>.
28. Ficha Técnica de RoActemra®. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf
29. Xu. X, Han M, et al. *Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab*. <http://www.chinaxiv.org/user/download.htm?id=30387>
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). *Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2*. 28 mar 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>
31. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=tocilizumab&cntry=&state=&city=&dist=>
32. Ficha Técnica Kevzara®. EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_es.pdf
33. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=sarilumab&cntry=&state=&city=&dist=>
34. Ficha Técnica Kineret®. EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_es.pdf
35. Shakoory B, Carcillo JA, et al. *Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome*. *Crit Care Med* 2016;44:275–81. doi:10.1097/ccm.0000000000001402
36. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=anakinra&cntry=&state=&city=&dist=>
37. Ficha Técnica Jakavi®. EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_es.pdf
38. Ahmed A, Merrill S, et al. *Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial*. *The Lancet*. Published Online September 16, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30156-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30156-5)
39. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=ruxolitinib&cntry=&state=&city=&dist=>
40. Ficha Técnica Soliris®. EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_es.pdf
41. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288713?term=eulizumab&cond=ARDS&draw=2&rank=1>
42. Chen L, Xiong J, et al. *Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19*. *The Lancet Infectious*. VOLUME 20, ISSUE 4, P398-400, APRIL 01, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
43. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=Convalescent+plasma&cntry=&state=&city=&dist=>
44. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02845843>
45. Wan S 1, Xiang Y 1,2, Fang W et al. *Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing*. *J Med Virol*. 2020 Mar 21. doi: 10.1002/jmv.25783
46. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293887?term=Interferon&cond=COVID->

[19&draw=2&rank=2](#)

47. Miller A, Reandelar M, et al. *Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study.* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>
48. Deveaux C, Rolain J, et al. *New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?* <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
49. Caly, L., Druce, J.D., et al. *The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro*, Antiviral Research, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
50. Orlandini, A; Diaz, R. The ECLA PHRI COLCOVID Trial (COLCOVID), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328480?term=colchicine&cond=COVID+19&draw=2&rank=2#contacts>
51. Deftereos, S. The GReek Study in the Effects of Colchicine in Covid-19 cOmplications Prevention (GRECCO-19) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04326790?term=colchicine&cond=COVID+19&draw=2&rank=1>