



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Carta científica

Perfil de prescripción de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en Aragón



Prescription profile of medication in patients with SARS-CoV-2 infection hospitalized in Aragón, Spain

Sr. Editor:

El 14 de marzo de 2020 se declaró en España el estado de alarma por la pandemia por el virus SARS-CoV-2. Tras 12 semanas desde el inicio de la pandemia, los casos confirmados en Aragón ascienden a 5.781, un 46% ha precisado hospitalización, un 5% ingreso en UCI y un 15% ha fallecido.

La rápida progresión de la pandemia y la ausencia de un tratamiento eficaz y de ensayos clínicos, promovió el inicio de múltiples combinaciones terapéuticas. La mayoría de las propuestas de prescripción se sustentaron en las publicaciones chinas, tras la experiencia en sus pacientes con COVID-19.

Aunque actualmente no hay un tratamiento efectivo para la infección por COVID-19, desde el inicio de la pandemia se han planteado distintos enfoques terapéuticos: antivirales que inhiben los sistemas enzimáticos con el objetivo de disminuir la replicación viral, aquellos que inhiben la entrada de SARS-CoV-2 en la célula, e inmunomoduladores que tratan de reducir la tormenta de citoquinas y el daño pulmonar asociado¹.

Con las «evidencias generadas» en la práctica clínica y con los datos de los estudios en curso, el Ministerio de Sanidad emite y actualiza recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con la infección². Así mismo, en Aragón se ha establecido un protocolo autonómico de manejo farmacológico incorporando estas recomendaciones de uso.

Con objeto de visualizar los tratamientos utilizados durante la pandemia, las combinaciones más frecuentes y su alineación con las

recomendaciones con base en las evidencias disponibles, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo del consumo y dispensación de fármacos intrahospitalarios en una muestra de pacientes ingresados por COVID-19 (PCR positivos), de todos los hospitales del Servicio Aragonés de Salud, entre el 1 de marzo al 8 de mayo de 2020 (fases 0-1). Se analizan datos de 1.482 pacientes ingresados con infección confirmada (60% de los pacientes COVID-19 hospitalizados): 813 (54,9%) hombres y 669 (45,1%) mujeres, con una edad mediana de 75 años RIC (62-85). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el sexo por provincia, excepto en Huesca (39% mujeres y 61% hombres, $p = 0,04$). El 12% requirió hospitalización en UCI.

El comportamiento de la muestra analizada es similar a las notificaciones de otros centros hospitalarios nacionales en el periodo de estudio³. Precisaron hospitalización un 46% de pacientes (45% España), predominio varones (54% Aragón, 57% España), y edad mediana superior a la nacional (75 años RIC 62-85, frente a 70 años RIC 55-81 en España).

Se prescribieron 456 principios activos diferentes, con una mediana de 13 principios activos por paciente (RIC 9-19). Un 73% (1.093) de pacientes recibió hidroxycloquina, lopinavir/ritonavir o azitromicina. El 81% de forma combinada (tabla 1).

Hidroxycloquina y lopinavir/ritonavir se encontraban dentro de las opciones recomendadas en el protocolo, de forma aislada o combinada, mientras que se alertaba de la ausencia de resultados de la combinación de hidroxycloquina y azitromicina, y del riesgo de prolongación del QT de ambos fármacos⁴. La recomendación para utilizar terapias combinadas se basa en la posible acción sinérgica por su distinto mecanismo de acción. Sin embargo, no existen evidencias sobre su beneficio y presentan riesgo de complicaciones cardíacas, al incrementar los tres fármacos el intervalo QT¹.

Se desconocen los perfiles de prescripción frente al virus utilizados en la práctica clínica. En una reciente revisión sistemática⁵, el

Tabla 1
Perfil de tratamientos antibióticos, antivirales e inmunomoduladores más frecuentes prescritos (combinados o de forma aislada) durante el periodo de estudio

Combinación fármacos recibidos	Número de pacientes (n°)	Porcentaje pacientes (%)	N (%) Hombres	N (%) Mujeres	Mediana de edad (RIC) (años)
Hidroxycloquina + Lopinavir + ritonavir	307	28,09%	191 (62%)	116 (38%)	68 (57-77)
Hidroxycloquina + lopinavir/ritonavir + Azitromicina	302	27,63%	181 (60%)	121 (43%)	69 (57-77)
Hidroxycloquina+ Azitromicina	266	24,34%	130 (49%)	136 (51%)	75 (61-84)
Azitromicina + lopinavir/ritonavir	7	0,64%	3 (43%)	4 (57%)	87 (76-91)
Azitromicina	104	9,52%	52 (50%)	52 (50%)	87 (78-93)
Hidroxycloquina	88	8,05%	47 (53%)	41 (47%)	79 (64-83)
Lopinavir/ritonavir	19	1,74%	12 (63%)	7 (37%)	75 (59-85)
Total	1093	100%	616 (56%)	477 (44%)	75 (59-80)

fármaco más frecuentemente administrado fue lopinavir/ritonavir (21,9%), y con mucha menor frecuencia hidroxiclороquina (1,2%) y azitromicina (1,4%). Estos datos contrastan con los observados en la muestra de estudio.

Los tratamientos inmunosupresores propuestos para actuar sobre la progresión de la enfermedad¹, se prescribieron en el 48% de los pacientes, con un uso mayoritario de corticoides: 84% metilprednisolona (con un perfil más potente de inmunosupresión), 8,7% dexametasona, 3,8% asociaron ambos corticoides y un 3,5% lo asociaron con tocilizumab (metilprednisolona el 84%), en línea con las recomendaciones de algunos estudios⁵.

Actualmente no hay suficiente evidencia de calidad para recomendar ningún tratamiento, y se comunican alertas de seguridad por el uso de combinaciones que ponen en riesgo a los pacientes sin obtener ningún beneficio. Se necesitan más estudios clínicos aleatorizados y controlados que permitan dilucidar el tratamiento óptimo para la infección por SARS-CoV-2.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. ASHP. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments: Updated 6/11/2020 [Internet]. Available from: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx> [cited 2020 Jun 13].
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo

de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en> [cited 2020 Jun 13].

3. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de epidemiología (CNE). CNM (ISCIII). [consultado 21 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20N%20c%20ba%201.11febrero2020.ISCIII.pdf> <<https://nam03.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fwww.isciii.es%2FQueHacemos%2FServicios%2FVigilanciaSaludPublica-RENAVE%2FEnfermedadesTransmisibles%2FDocuments%2FINFORMES%2FInformes%2520COVID-19%2FInforme%2520COVID-19.%20N%20c%20ba%201.11febrero2020.ISCIII.pdf&data=02%7C01%7Cc.arora%40elsevier.com%7Cbefea01cbf8444b0a4b308d86a292bc6%7C9274ee3f94254109a27f9fb15c10675d%7C0%7C0%7C63737607277705542&sd=YSDXeTXjY4yqLP%2BFyTQ0ap1wEMpyMDI104PJWY23ZQ%3D&reserved=0>>.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososuhumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/> [cited 2020 Jun 21].
5. Fajgenbaum DC, Khor JS, Gorzewski A, Tamakloe MA, Powers V, Kakkis JJ, et al. Treatments Administered to the First 9152 Reported Cases of COVID-19: A Systematic Review. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2020. May 27 [cited 2020 Jun 14];1. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40121-020-00303-8>.

Adriana Álvarez Nonay, Laura Cabia Fernández* y Ana Bandrés Liso

Unidad Autónoma de Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcabia@salud.aragon.es (L. Cabia Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.002>

0025-7753/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

CD64, CD11a and CD18 leukocytes expression in children with SARS-CoV-2 multisystem inflammatory syndrome versus children with Kawasaki disease: Similar but not the same



Comparación de la expresión de CD64, CD11a y CD18 en leucocitos de niños con síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con SARS-CoV-2 y enfermedad de Kawasaki: semejantes pero distintos

Dear Editor,

The immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) appears to be a critical factor in the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19).¹ Generally, children are less affected and developed asymptomatic or mild forms. Despite this, pediatricians across Europe have describe severe cases of the disease. Firstly recognized as “*Kawasaki like*” processes and later named as pediatric multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS).^{2–4} We have seen similar cases in our center adding to its clinical and analytical study the application of immunophenotyping by flow cytometry (FC).⁴

In this report, we describe CD64, CD18, and CD11a expression in three children with PIMS-TS and compare it with three cases of Kawasaki Disease (KD, years 2018 and 2019). The CD64 is a

type I high-affinity receptor for the Fc fraction of the immunoglobulin G, located on the surface of monocytes, macrophages, dendritic cells, and neutrophils. Increased CD64 on the cell surface is related to the intensity of stimulation received by inflammatory cytokines. Additionally, CD18, also known as integrin β 2, participates in leukocyte adhesion and signaling. CD11a associates with CD18 to form the lymphocyte function-associated antigen 1, or LFA-1. Expressed on leukocytes, this T cell integrin plays a central role in leukocyte cell-cell interactions and lymphocyte stimulation.

The cases clinical trajectories are described in [Table 1](#). The children were studied after informed consent obtained from their parents or legal guardians. The samples were collected in sterile EDTA at room temperature, refrigerated at 4 °C and analyzed by FC within 24 h. Cell surface expression of CD64, CD18, and CD11a were measured by BD FACS Canto II flow cytometer (Becton Dickinson, New York, USA). CD64 (clone 10.1), CD18 (clone CBR LFA-1/2), and CD11a (clone HI111) monoclonal antibodies were obtained from Biologend® (San Diego, CA, USA). Expressions were measured in monocytes, neutrophils and lymphocytes were identified on a dot-plot and gated. Cell viability was confirmed by 7-AAD staining. At least 10,000 events were recorded for each sample. Flow-cytometry settings and samples were prepared according to manufacturer instructions. The intensity of CD64, CD18, and CD11a surface expression were measured as mean fluorescence intensity in arbitrary units (MFI).