

COVID-19: En este momento podría ser útil el tratamiento antiviral en casos leves

COVID-19: Antiviral treatment in mild cases could be useful at this time

Eduardo Ticona Chávez^{1,2,a}, Carlos Saavedra Leveau^{2,b}, César Ticona Huaroto^{1,2,c}, Arquímedes Hidalgo García^{1,2,d}

¹ Hospital Nacional Dos de Mayo, Ministerio de Salud. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Médico infectólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-1082>

^b Médico neumólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1468-6395>

^c Médico infectólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5272-5359>

^d Médico reumatólogo, máster en farmacología experimental y bioética. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8354-2889>

An Fac med. 2020;81(1):87-91. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17685>

Correspondencia:

Eduardo Ticona Chávez
eticonacr@gmail.com

Recibido: 30 de marzo 2020

Aceptado: 31 de marzo 2020

Publicación en línea: 31 de marzo 2020

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: autofinanciado

Citar como: Ticona E, Saavedra C, Ticona C, Hidalgo A. COVID-19: En este momento podría ser útil el tratamiento antiviral en casos leves. *An Fac med.* 2020;81(1):87-91. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17685>

Resumen

La letalidad por COVID-19 así como su rápida diseminación son responsables de la actual crisis mundial; por ello, desde un inicio se buscaron medicamentos con acción antiviral frente a este agente. Es imposible, por ahora, saber qué persona en estado leve desarrollará una elevada carga viral o tiene una predisposición a desarrollar una respuesta extremada del sistema inmune, pero un tratamiento temprano en los casos leves no sólo garantizaría una mayor eficacia, sino que se evitarían los casos severos. En la actualidad no se dispone de ensayos clínicos, doble ciego, aleatorizados, ni metaanálisis para tomar decisiones seguras; mientras tanto, la pandemia avanza en nuestro país, generando dolor y muerte. En este contexto, en el Perú, las sociedades científicas han manifestado la necesidad del uso de medicamentos antivirales, aún con poca evidencia, basado en la probabilidad de éxito previo a un tratamiento, por sus efectos *in vitro* y por sus efectos clínicos tempranos, tales como: cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir, ritonavir. De esta manera, en el país desde el 29 de marzo de 2020, se dispone de una norma técnica del Ministerio de Salud, que facilita el uso de estos a nivel nacional para los casos moderados y severos. Consideramos que bajo un sistema estructurado, los centros de primer nivel de atención podrían tratar los casos leves de COVID-19. Nuestro país, a través de las estrategias de prevención y control de TB y de ITS/MH/SIDA, tiene experiencia en el manejo de programas de tratamiento en dicho nivel. Los costos serán menores que los requeridos en el fortalecimiento del tercer nivel de atención.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus; Coronavirus Relacionado al Síndrome Respiratorio Agudo Severo; Hidroxiclороquina; Azitromicina; Lopinavir; Ritonavir; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

COVID-19's lethality as well as its rapid spread are responsible for the current world crisis; therefore, from the beginning, drugs with antiviral action against this agent were sought. It is impossible, for now, to know which person in a mild state will develop a high viral load or have a predisposition to develop an extreme response from the immune system, but early treatment in mild cases would not only guarantee greater efficacy, but would avoid severe cases. Currently, there are no double blind, randomized clinical trials or meta-analyses available to make safe decisions; meanwhile, the pandemic is advancing in our country, generating pain and death. In this context, in Peru, scientific societies have expressed the need for the use of antiviral drugs, even with little evidence, based on the probability of success prior to treatment, for their *in vitro* effects and for their early clinical effects, such as: chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir, ritonavir. Thus, in the country since march 29, 2020, there is a technical standard from the Ministry of Health, which facilitates the use of these at the national level for moderate and severe cases. We believe that under a structured system, first-level care centers could treat mild cases of COVID-19. Our country, through strategies for the prevention and control of TB and ITS/HIV/AIDS, has experience in managing treatment programs at this level. The costs will be less than those required to strengthen the third level of care.

Keywords: Coronavirus Infections; SARS Virus; Hydroxychloroquine; Azithromycin; Lopinavir; Ritonavir; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, China anunció el brote de una nueva enfermedad que producía neumonía severa, cuyo causante sería un nuevo virus al que denominaron SARSCoV-2, y que luego la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominaría coronavirus disease 2019 (COVID-19). La nueva enfermedad empezó a diseminarse rápidamente desde el país asiático hacia el resto del mundo; los países desarrollados, debido a su mayor globalización, han sido hasta el momento los más afectados. La introducción a los países en desarrollo ha sido, principalmente, a través de viajeros provenientes de países europeos. En el caso de América Latina, las personas procedentes de Italia y España son el origen de los casos 0.

Italia y España, a pesar de tener servicios de salud con mejores capacidades que la de países en desarrollo, se encuentran en un caos en su sistema sanitario y con una letalidad importante, debido a un retraso en la toma de medidas de distanciamiento social y cuarentena, por lo que la curva de incidencia de casos ha sobrepasado, e incluso debilitado, las capacidades de todo el sistema de salud. En América Latina, las respuestas han sido variables, pero en general las cuarentenas han sido tempranas, a excepción de algunos países.

DESARROLLO DEL TEMA

El COVID-19 posee una letalidad de 3,6%, la cual es mucho mayor que el 0,1% en la influenza ⁽¹⁾. Así, tanto su letalidad, como su rápida diseminación, son responsables de la actual crisis mundial. Por ello, desde un inicio se buscó medicamentos que podrían tener una acción antiviral frente a este agente, y es así que se evaluó información de estudios realizados para los dos coronavirus que ocasionaron enfermedad severa en la década anterior, el del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) ^(2,3). Un estudio *in vitro* evaluó la eficacia antiviral de la ribavirina, el penciclovir, la nitazoxanida, el nafamostat, la cloroquina, el remdesivir y el favipiravir, y encontró que el remdesivir y la cloro-

quina fueron altamente efectivos en el control de la infección ⁽⁴⁾. Estos compuestos habían sido usados previamente en humanos, por lo que hubo confianza en su pronto uso en estudios clínicos o bajo aplicación compasional.

Inmediatamente, la hidroxicloroquina (HCQ) también demostró un efecto contra el covid-19; *in vitro* se mostró más potente que la cloroquina (CQ) en la inhibición de la infección viral. La acción de ambas sobre la replicación viral está en relación con el tiempo y concentración de la droga ⁽⁵⁾. Los resultados de más de 100 pacientes que recibieron fosfato de CQ, mostraron ser promisorios, con acortamiento del curso de la enfermedad, negativización del virus, inhibición de la exacerbación de la neumonía, mejora de las imágenes pulmonares y sin eventos adversos serios ⁽⁶⁾.

De manera general no disponemos de estudios grandes, doble ciegos, aleatorizados, y mucho menos metaanálisis, para tomar decisiones seguras; mientras tanto, la pandemia avanza en cada uno de los países, generando dolor y muerte. En este contexto, en el Perú, las sociedades científicas han manifestado la necesidad del uso de medicamentos antivirales, aún con no mucha evidencia, basado en la «probabilidad de éxito previa a un tratamiento», por sus efectos *in vitro* y por sus efectos clínicos tempranos. De esta manera, en el país desde el 29 de marzo de 2020, se dispone de una norma el «Documento Técnico: Prevención y atención de personas afectadas por covid-19 en el Perú», que facilita el uso de estos a nivel nacional en los casos moderados y severos. Este no es un hecho aislado, ya que las guías de manejo de COVID-19, de los servicios hospitalarios de China, Corea, Italia, España, USA, igualmente las incluyen ⁽⁷⁻¹⁰⁾. A pesar de las pocas evidencias disponibles, los consensos en el ámbito hospitalario y de las sociedades científicas confían en obtener alguna respuesta clínica en favor de los pacientes.

Originalmente, estas recomendaciones fueron muy tímidas, empleándolas en casos extremos; es decir, en pacientes graves, donde esta pequeña posibilidad de beneficio era «mejor que nada». Sin embargo, progresivamente se ha ex-

tendido su uso a pacientes en estados moderados de enfermedad, y luego a pacientes con enfermedad leve ⁽¹¹⁾; algunos la reservan para casos leves que pertenezcan a grupos de riesgo. Sin embargo, nuestra guía nacional la conserva para pacientes en estados moderados o severos.

Se ha propuesto en COVID-19, que mientras más temprano se empleen los antivirales será mejor, debido a que en el inicio de la enfermedad la acción patogénica se debe solo al microorganismo, y que en los días siguientes esta acción estaría basada en una respuesta inflamatoria que debería ser controlada por otros medicamentos ⁽¹²⁾. Por ello, no se puede apreciar el beneficio de la administración de los antivirales en estadios avanzados de la enfermedad. El efecto positivo de una administración temprana también se aprecia en otras condiciones clínicas; por ejemplo, el efecto del oseltamivir en la influenza es importante si se inicia la terapia hasta dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas, luego su efecto es discutido ⁽¹²⁻¹⁵⁾. En el caso de la infección con el VIH, el efecto y protección del daño inmunológico de por vida depende del inicio temprano de la terapia antirretroviral (TARV) ⁽¹⁶⁾, conclusión a la que se llegó luego de varios años de estudios.

En esta nueva enfermedad, la letalidad es mayor en personas mayores de 60 años, diabéticos, hipertensos, obesos, etc. ⁽¹⁷⁾, lo cual puede deberse a una escasa reserva fisiológica para enfrentar la enfermedad; sin embargo, existen personas sin factores de riesgo que también han fallecido, 36,7% en un estudio chino ⁽¹⁸⁾, en tanto que en nuestro país, hasta el momento, los pacientes menores de 60 años y sin factores de riesgo representan aproximadamente el 32,5 % de todas las defunciones ⁽¹⁹⁾.

¿Qué factores pueden influenciar en la letalidad en las personas menores de 60 años y sin factores de riesgo?, ¿habrá alguna particularidad inmunológica que los predisponga? En general, el síndrome de dificultad respiratoria (ARDS) que es frecuente en los pacientes con COVID-19 graves, es consecuencia de una respuesta inmune intensa; además, se ha observado linfocitosis hemofagocítica (HLH por sus siglas en inglés), la cual se produce por el incremento elevado de citoquinas IL-6, IL 10, INF gamma, llevando a una respuesta inmunológica exagerada o «tormenta por

citoquinas»⁽²⁰⁾. Esta activación exagerada del sistema inmune daña severamente los diferentes órganos y es responsable de una elevada letalidad^(21,22). La HLH puede ser primaria (frecuente en la infancia) o secundaria; esta última, en su mayor parte, se debe a una mala progresión de ciertas enfermedades infecciosas, agravando su pronóstico. Los eventos inmunológicos en las enfermedades infecciosas no son infrecuentes; así, en las personas con SIDA se aprecia un fenómeno semejante, aunque menos severo, el llamado síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (en ocasiones mortal), este se presenta luego de mejorar el sistema inmune por la acción de los antirretrovirales. Se produce en reacción a un microorganismo que había pasado desapercibido previamente (no síntomas) y que cuando la inmunidad mejora, esta es tan intensa que no solo destruye al germen, sino también al órgano que lo aloja, que, si es el cerebro, sus consecuencias son letales. Otro ejemplo es el síndrome de distrés respiratorio que se produce cuando un paciente sale de una neutropenia febril prolongada, debido a la respuesta inmune exagerada, favorecida por la presencia de un microorganismo en el pulmón. Pero en HLH la respuesta no solo compromete un órgano, sino varios a la vez, constituyendo una respuesta sistémica. Por cierto, en diversas enfermedades infecciosas, el diagnóstico se hace cuando se está produciendo este severo trastorno inmune, habiéndose pasado por alto el diagnóstico de la infección.

En otros casos, a pesar de haberse reconocido la infección e iniciado el tratamiento, es rápida la respuesta inmune que desencadena este estado; claro que, en estos casos, generalmente, hay una elevada carga microbiana en la persona. Así, se aprecia que cuando existe una mayor carga viral de EBV, hay mayor probabilidad de generarse una respuesta inmunológica severa asociada a LHL⁽²¹⁾, y como se postula en COVID-19, si la persona tendría una base genética que predispone a este tipo de reacción⁽²³⁾, la consecuencia que se produce sería lógica.

Es imposible, por ahora, saber qué persona en estado leve desarrollará una elevada carga viral o tiene una predisposición a desarrollar una respuesta tipo HLH, pero un tratamiento temprano en los casos leves no solo garantizaría una

mayor eficacia, sino que se evitarían los casos severos. A semejanza de la cuarentena, en que no sabemos quién es el portador del virus y aislamos a todos para evitar la transmisión.

Por lo tanto, consideramos que un solo medicamento que cumpla con los efectos antivirales, y a la vez que actúe contra el efecto inmunológico, puede ser difícil de encontrar en el COVID-19. El efecto de la droga antiviral se verá en las primeras etapas, mientras que otros medicamentos serán los que deberían actuar sobre la respuesta inmune, especialmente si se desarrolló el HLH⁽¹²⁾. Por ello, en un estudio que incluya antivirales para todos los momentos de la enfermedad, sus efectos benéficos se apreciarían en estados tempranos; y medicamentos que actúen inhibiendo el sistema inmune tendrían un efecto peligroso en el estadio temprano, debido a que es un momento de gran replicación viral⁽²⁴⁾.

Sin embargo, dentro de los medicamentos antivirales propuestos para su uso compasional está la hidroxiquina, que *in vitro* ha demostrado inhibición de la replicación del COVID-19, e *in vivo* ha mostrado disminuir la carga viral SARS-CoV-2 de manera precoz (6 días)⁽²⁵⁾ o mejoría clínica⁽²⁶⁾. Además, debido al efecto inmunomodulador apreciado en cuadros agudos de AR⁽²⁷⁾, podría ayudar a menguar la tormenta de citoquinas en pacientes con esta predisposición⁽⁵⁾. Otros estudios no muestran dichas ventajas⁽²⁸⁾, sin embargo, en general todos los estudios poseen un tamaño pequeño de pacientes y no son metodológicamente sólidos.

Se ha generado una controversia en el mundo científico entre los que prefieren esperar y no indicar medicación hasta tener los resultados de estudios aleatorizados en gran escala⁽²⁹⁾ y los que opinan que no hay tiempo para ello, pues la pandemia avanza muy rápido. El Dr. Ferry Wilson refiere que previo a la pandemia, teníamos el concepto de definir «este estudio es aleatorizado o no sirve», por lo que a veces se descartaban estudios observacionales sin mayor análisis o se aceptaban estudios dudosos solo porque eran aleatorizados, pero la situación actual nos obliga a repensar este concepto⁽³⁰⁾. Nosotros creemos que en este escenario de incertidumbre y sin precedentes en la historia de

la humanidad, tenemos que pensar rápido y tomar decisiones con los datos que disponemos.

Se estima que las consecuencias económicas serán graves para el mundo, y mayores para los países de medianos o pequeños ingresos, donde además existen grandes desigualdades⁽³¹⁾. Estamos haciendo un gran esfuerzo para martillar la curva epidémica, para preparar y mejorar nuestros servicios de salud, y que esta ola no sobrepase la capacidad de nuestros servicios; pero es tanto lo que se necesita, que sin ser pesimistas seguramente nos sobrepasará y sufriremos con ella (esperamos equivocarnos). La tasa de unidades de camas de cuidados intensivos por 100 000 habitantes, en los países en desarrollo es diez veces menor de las que tiene Italia o España. Perú, gracias a una economía estable, está tomando medidas excepcionales en apoyo de martillar la curva y es elogiado; pero, al término de la cuarentena de 30 días, el escenario es incierto y podemos perder el control del martillaje, debido a no poseer una capacidad diagnóstica amplia que nos permita detectar y aislar precozmente a los casos, a nuestra débil capacidad hospitalaria para el manejo de casos graves, y a la carencia de servicios de agua y saneamiento a nivel nacional (aportes del Dr. Jorge Alarcón Villaverde), entre otros. Podría decirse que adicional a la capacidad de respuesta inmediata, algunos de esos factores habrían intervenido para la diferente mortalidad entre en los países: Italia 11%, España 8,5%, China 3,9% y Alemania 0,8%.

Así, por un lado, si utilizamos los medicamentos que podrían tener algún efecto «probable» como la hidroxiquina sola o asociada a azitromicina, u otros que pudieran mostrar semejante o mayor bondad terapéutica sobre los casos leves, en especial en las personas de grupos de riesgo, podríamos tener un escenario de disminución del número de casos graves, de la carga de pacientes en los hospitales y, como consecuencia, menor necesidad de camas en las unidades de cuidados intensivos, favoreciendo la mejor atención a quienes llegan a los servicios de salud. Por otro lado, si no usamos los medicamentos que pueden tener algún efecto probable, estamos dejando que el curso continúe, sin haber testeado esta posibilidad.

En un escenario sin que podamos disponer de una vacuna (lo más probable) y conservando la misma patogenicidad, para que se atenúe significativamente la transmisión de SARS-CoV-2 se necesita que al menos se infecte entre el 50 a 67% de nuestra población (considerando un Ro de 2 a 3 respectivamente); y si se estima que un 4% de todos los casos harían enfermedad severa, se esperaría que entre 640 000 a 840 000 casos requieran atención en cuidados críticos en los próximos meses. Donde la sobrevida en las UCI es del 50%, en el mejor escenario.

La filosofía que han tenido las sociedades científicas y algunos países para recomendar los antivirales en sus guías para pacientes COVID-19 moderados y severos, es que exista una probabilidad que los antivirales funcionen (aunque puede ser más que una probabilidad, porque hasta este momento no las han retirado de sus guías, más aun, han incrementado la asociación de antivirales); entonces, siguiendo el mismo principio, podemos utilizarlo en los casos leves esperando el mismo efecto. La dificultad de implementar un tratamiento para casos leves en un gran escenario, como es la pandemia en nuestro país, es difícil. Por otro lado, estamos generando una mayor capacidad en las UCI, lo cual es un escenario también difícil, pero se está haciendo.

¿Qué dificultades se presentarían al usar la hidroxiclороquina en todos los casos leves? En principio, puede generarse un uso indiscriminado, pudiendo ocasionar eventos adversos y, como consecuencia de ello, algunas muertes, o que se acapare y luego escasee, y no puedan disponer de este medicamento las personas que por otras enfermedades tienen indicación específica. Sobre los eventos adversos, debemos de saber que tres de ellos cloroquina/hidroxiclороquina, azitromicina y lopinavir/ritonavir, son medicamentos que se emplean en el mundo desde hace 70/65, 15, y 20 años, respectivamente (ver información específica de cada medicamento en <https://www.fda.gov>), por lo que han sido tratadas miles de personas, y se conocen muy bien sus eventos adversos. Eso nos ofrece una gran ventaja, ya que sabemos las precauciones que debemos de tener, en quiénes optar por uno en lugar de otro medicamento, qué medicaciones debemos de suspen-

der en el paciente bajo el actual esquema, qué seguimiento debemos realizar con los pacientes, etc.; y esto es lo que siempre hacemos como médicos. En particular, la hidroxiclороquina es un medicamento muy noble, ya que se usa en AR y LES desde hace más de 40 años, en tratamientos sostenidos de largo tiempo de manera ambulatoria⁽³²⁻³⁵⁾, demostrando ser seguro⁽²⁷⁻²⁹⁾ y barato.

De no poder administrarse los anti-maláricos en algunos pacientes debido a contraindicaciones definitivas, es posible el uso de lopinavir/ritonavir, un antirretroviral que se emplea en pacientes con infección por el VIH, y que *in vitro* también ha demostrado efectos sobre el SarsCoV 2, y en vivo en un estudio aleatorizado de 200 pacientes también mostró una leve ventaja en pacientes graves⁽³⁶⁾. Como ya se mencionó, la evaluación de los antivirales en estadios avanzados de enfermedad es difícil, debido al efecto inmunológico dominante en ese momento, y que el estado de gravedad de la persona no facilita la absorción del medicamento administrado por vía oral, generándose una farmacodinamia errática, situación semejante ocurre con la HCQ⁽²⁸⁾. Recientemente, la ivermectina ha mostrado su capacidad de inhibir el SARS-CoV-2 *in vitro*⁽³⁷⁾ y se encuentran en estudio otros medicamentos. No importa cual, podemos cambiar a cualquiera de ellos, si se tienen datos de mayor eficacia y seguridad de alguno.

CONCLUSIONES

Consideramos que bajo un sistema estructurado, los centros de primer nivel de atención podrían tratar los casos leves mencionados. Nuestro país, a través de las Estrategias de Prevención y Control de TB y de ITS/VIH/SIDA, tiene experiencia en el manejo de programas de tratamiento en dicho nivel. Se necesitaría fortalecerlos con equipos de EKG y apoyo de teleconsulta a través de cardiólogos. También podría implementarse en los centros de cuarentena que se van estableciendo en el país. Los costos serán menores que los requeridos en el fortalecimiento del tercer nivel de atención.

Sin embargo, estamos frente a medicamentos de eficacia no comprobada en COVID-19 y, por lo tanto, podríamos

emplear una medida de salud pública, con el riesgo de no ser efectiva. Sin perder el objetivo, podríamos ser más cautos y desarrollar una intervención en una región o subregión basada en las Estrategias de Prevención y Control de TB y de ITS/VIH/SIDA, en comparación con el comportamiento epidemiológico de otras regiones, lo que podría mostrarnos resultados tempranos, y con ellos ver su aplicabilidad y extensión (o no) a diferentes regiones del país. De esta manera no solo evaluamos la eficacia clínica de la intervención, sino que también evaluamos su aplicabilidad..

En un escenario ideal, la terapia antiviral tendría como efecto el evitar que los enfermos leves progresen a casos severos, que se disminuya el tiempo de hospitalización de los que la requieran, pero en especial que se disminuya la excreción viral de los infectados, lo que impactaría en controlar la transmisión en la comunidad. Es decir, continuaríamos con el martillaje.

No creemos que el tratar casos leves debería generar escasez o acaparamiento de medicamentos en nuestro país, confiando que se están tomando excelentes medidas a nivel nacional en cuanto el control sobre el distanciamiento social, la seguridad, la especulación en artículos de primera necesidad, la implementación de dispositivos sobre economía, entre otros.

La pandemia no se detiene y surgirá nueva información y, seguramente, frente a resultados de investigaciones que están en desarrollo^(38,39) podremos variar nuestra estrategia; mientras tanto la enfrentaremos con lo que tenemos, con la única intención de salvar vidas. El peor escenario es que la estrategia no funcione, y tendría que ser modificada; nadie puede predecir el futuro en las actuales circunstancias. Con frecuencia se menciona que estamos en un escenario de guerra, y en estas circunstancias vamos probando y corrigiendo, pero no podemos quedarnos esperando hasta disponer de elementos que nos permitan los mejores movimientos, ante la posibilidad que el enemigo nos pase por encima. En este momento nadie tiene la verdad, se están tomando medidas extraordinarias en diferentes aspectos en nuestro país y el mundo, que todos las aceptamos pensando que tienen una probabilidad de

ser buenas y las deberemos aceptar en el futuro. Dejamos esta opinión a vuestra consideración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- WHO [Internet]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 46 [Fecha de acceso 28 de marzo 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_4
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
- Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen KY. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15(5):327-47. DOI: 10.1038/nrd.2015.37
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30(3):269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; pii: ciaa237. DOI: 10.1093/cid/ciaa237
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-73. DOI: 10.5582/bst.2020.01047
- China National Health Commission [Internet]. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment 7th edition [Fecha de acceso: 28 de marzo 2020]. Disponible en: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
- Massachusetts General Hospital [Internet]. Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance [Fecha de acceso: 27 de marzo 2020]. Disponible en: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [Fecha de acceso: 27 de marzo 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-faq.html?CDC_AA_reVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Finfection-control%2Finfection-prevention-control-faq.html
- Ministerio de Sanidad C y BS [Internet]. Documentos técnicos para profesionales [Fecha de acceso: 27 de marzo 2020]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
- Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):185-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009
- Siddiqi H. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Hear lung Transplant*. 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- McLean HQ, Belongia EA, Kieke BA, Meece JK, Fry AM. Impact of Late Oseltamivir Treatment on Influenza Symptoms in the Outpatient Setting: Results of a Randomized Trial: Table 1. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(3):ofv100. DOI: 10.1093/ofid/ofv100
- Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(2):109-18. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70267-6
- FDA [Internet]. Tamiflu (Oseltamivir phosphate) FDA label 2016 [Fecha de acceso: 26 de marzo 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021087s068,021246s051lbl.pdf
- Eholié SP, Badje A, Kouame GM, N'takpe JB, R, Danel C, et al. Antiretroviral treatment regardless of CD4 count: The universal answer to a contextual question. *AIDS Research and Therapy*. 2016;13:27. DOI: 10.1186/s12981-016-0111-1
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Ministerio de Salud del Perú [Internet]. Sala Situacional COVID-19 PERU [Fecha de acceso: 29 de marzo 2020]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
- Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30629-0
- Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: Differences and similarities. *British Journal of Haematology*. 2016;174(2):203-17. DOI: 10.1111/bjh.14147
- George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;5:69-86. DOI: 10.2147/JBM.S46255
- American Association for The Advancement of Science [Internet]. Kaiser J. How sick will the coronavirus make you? The answer may be in your genes. *Science*. 2020 [Fecha de acceso: 28 de marzo 2020]. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/how-sick-will-coronavirus-make-you-answer-may-be-your-genes#>
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020;395(10223):473-475. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
- Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020; 16(3):155-166. DOI: 10.1038/s41584-020-0372-x
- Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect*. 2020; pii: S0399-077X(20)30085-8. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.006
- Yazdany J, Kim AHJ. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. *Ann Intern Med*. 2020. DOI: 10.7326/M20-1334
- Medscape [Internet]. Wilson FP. Hidroxicloroquina para tratar COVID-19: ¿cuáles son los datos?. 2020 [Fecha de acceso: 28 de marzo 2020]. Disponible en: https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905223?nid=134286_4001&src=WNL_esmdpls_200330_mscpedit_gen&uac=116606CX&impid=2329185&faf=1
- CEPAL [Internet]. Barcelona A. Coyuntura, escenarios y proyecciones hacia 2030 ante la presente crisis de la COVID-19. Observatorio COVID-19 en América Latina y el Caribe, 2020 [Fecha de acceso: 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/temas/covid-19>
- Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus*. 1996; 5(Suppl 1):S2-3.
- Morand EF, McCloud PI, Littlejohn GO. Continuation of long term treatment with hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(12):1318-21. DOI: 10.1136/ard.51.12.1318
- Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodríguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57(10):582-7. DOI: 10.1136/ard.57.10.582
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(1):20-8. DOI: 10.1136/ard.2008.101766
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;104787. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787
- Interventional Studies covid-19 [Internet]. ClinicalTrials.gov, 2020 [Fecha de acceso: 28 de marzo 2020]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19&age_v=&gndr=&type=Int r&rsit=&Search=Apply
- FDA [Internet]. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA continues to Facilitate Development of Treatments. Press Announcements, 2020 [Fecha de acceso: 27 de marzo 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-continues-facilitate-development-treatments>