

# Sobre la escasa transparencia en los documentos técnicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Perú

Alvaro Taype-Rondan (1), Percy Herrera-Añazco (1), Germán Málaga (2)

1. Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú
2. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

## Resumen

El Ministerio de Salud del Perú (MINSA) ha publicado resoluciones ministeriales (RM) con el objetivo de normar el tratamiento de personas afectadas por COVID-19. La última RM publicada el 29 de abril incluye el uso de tocilizumab, corticoides y enoxaparina. Estos lineamientos no dejan claro qué proceso se siguió para tomar decisiones, cómo se justificó cada una de estas decisiones, ni quiénes son sus autores ni sus potenciales conflictos de interés. Resulta importante hacer un esfuerzo por transparentar prontamente estos datos, especialmente en un tema en el cual aún no se cuenta con mucha evidencia como es el COVID-19. En el presente artículo presentamos controversias sobre el tocilizumab, corticoides y enoxaparina establecido por el MINSA, así como recomendaciones sobre el proceso de toma de decisiones.

**Palabras clave:** Medicina Basada en la Evidencia, Toma de Decisiones Clínicas, COVID-19 (DeCS)

## *Regarding the lack of transparency in technical documents for the treatment of patients with COVID-19 in Peru*

### Abstract

The Peruvian Ministry of Health (MINSA, in Spanish) has published ministerial resolutions (RM) with the aim of regulating the treatment of people affected by COVID-19. The last RM published on April 29 includes the use of tocilizumab, corticosteroids, and enoxaparin. These guidelines do not make clear what process was followed to make decisions, how each of these decisions was justified, nor who their authors are or their potential conflicts of interest. It is important to make an effort to promptly make these data transparent, especially in a subject in which there is not yet much evidence, such as COVID-19. In this article, we present controversies on the tocilizumab, corticosteroids, and enoxaparin established by the MINSA, as well as recommendations on the decision-making process.

**Keywords:** Evidence-Based Medicine, Clinical Decision-Making, COVID-19 (MeSH)

## Introducción

El Ministerio de Salud del Perú (MINSa) ha publicado resoluciones ministeriales (RM) con el objetivo de normar el tratamiento de personas afectadas por COVID-19. Las RM emitidas hasta el 29 de abril del 2020 se resumen en la tabla 1.

Dichas RM brindan documentos técnicos “de aplicación obligatoria en las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPRESS) públicas del Ministerio de Salud (...); del Seguro Social de Salud – EsSalud; de las Sanidades de las Fuerzas Armadas y de la Policía Nacional del Perú; así como de las IPRESS privadas” (1).

Si bien puede resultar beneficioso estandarizar el manejo de COVID-19 a nivel nacional, el beneficio que estos lineamientos brinden a nuestros pacientes dependerá del proceso que se siguió para la toma de estas decisiones.

La toma de decisiones en salud pocas veces es sencilla, pues se necesita una evaluación adecuada de factores como beneficios, daños, costos, factibilidad, aceptabilidad e inequidad (2). Pero resulta aún más retardadora en el contexto de la pandemia por el COVID-19, pues se dispone de poca evidencia científica, y la disponible mayormente es de mala calidad. De igual forma se tiene alto riesgo de desabastecimiento de fármacos, existen intereses económicos (por ejemplo industrias farmacéuticas que poseen el monopolio de ciertos fármacos) (3), e incluso intereses políticos (ejm: la hidroxycloquina como arma política en Estados Unidos) (4).

Lamentablemente, los documentos técnicos del MINSa no son transparentes en aspectos como quiénes son sus autores, sus potenciales conflictos de interés, qué metodología han usado para llegar a sus decisiones, ni cuál fue la lógica para cada una de estas. Esta falta de transparencia resulta preocupante; pues impide entender y aplicar adecuadamente las recomendaciones brindadas.

Para ejemplificar las controversias que se pueden dar en cada recomendación, discutiremos brevemente algunas controversias referentes a la inclusión de tocilizumab, corticoides y enoxaparina en la última modificación del documento técnico para tratamiento de personas con COVID-19. Finalmente, plantaremos recomendaciones sobre el proceso de toma de decisiones y su transparencia.

## Sobre la inclusión de tocilizumab, corticoides y enoxaparina

Para este análisis, obtuvimos los costos para Tocilizumab del portal “Salud con Lupa” (5), y los costos de los demás fármacos del Observatorio de Productos Farmacéuticos del MINSa (6). Mostramos también lo que mencionan las guías de COVID-19 de la National Institutes of Health (NIH) (7) y de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) (8).

En la tabla 2 resumimos la recomendación del MINSa, el costo, beneficios, daños y qué dicen otras GPC al respecto. A continuación, expondremos los beneficios y daños de cada uno de los fármacos recomendados en la última RM del MINSa. Para motivos del presente artículo no hemos analizado artículos científicos en condición de “pre print”.

### Tocilizumab

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6), usado para la artritis reumatoide (9). Roche tiene la patente de exclusividad de este fármaco hasta el año 2028 (5).

**Beneficios:** a la fecha de emisión del documento del MINSa, no se habían publicado resultados de estudios controlados para COVID-19.

**Daños:** Se sabe que tiene efectos adversos, como aumentar el riesgo de infecciones agregadas (10).

**Tabla 1.** Resoluciones ministeriales (RM) sobre el tratamiento de personas afectadas por COVID-19 emitidas por el Ministerio de Salud del Perú hasta el 29 de abril del 2020

Fecha	RM	Descripción	Indicaciones a resaltar
30 de marzo	RM 139-2020-MINSa	Aprueba el “Documento Técnico: Prevención y Atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú”	Se indica considerar el uso de hidroxycloquina solo para casos moderados o severos
14 de abril	RM 193-2020-MINSa	Deroga la RM previa y aprueba el “Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú”	Se amplía el potencial uso de cloroquina, hidroxycloquina (con o sin azitromicina) a casos leves y como estrategia de profilaxis en profesionales de salud
20 de abril	RM 209-2020-MINSa	Modifica el documento técnico del 14 de abril	Se retira hidroxycloquina como profiláctico
29 de abril	RM 240-2020-MINSa	Modifica el documento técnico del 14 de abril	Se pone a consideración el uso de tocilizumab, corticoides y enoxaparina

**Tabla 2.** Resumen de las recomendaciones del MINSa sobre tocilizumab, corticoides y enoxaparina, según RM 240-2020-MINSa

Fármaco	Tocilizumab	Corticoides	Enoxaparina
<b>Resumen de recomendación del MINSa</b>	En los casos severos de COVID-19 con SDRA e incremento de IL-6 o dímero D > 1500 ng/ml o en incremento, se pone a consideración el uso de tocilizumab.	En los casos moderados (hospitalizados) de COVID-19 que presenten ciertas características, se pone a consideración el uso de metilprednisolona, o en su defecto dexametasona.	Se pone a consideración su uso de acuerdo a escenario clínico: plena para casos severos, intermedia para casos moderados con factores de riesgo, y “profiláctica” para casos moderados sin factores de riesgo o casos leves con manejo ambulatorio.
<b>Costo</b>	Tocilizumab: 554 dólares por ampolla (alrededor de 1663 dólares por paciente)	Metilprednisolona (amp 500mg): mínimo 16,0 soles en el sector público  Dexametasona (amp 4mg): mínimo 0,22 soles en el sector público	Enoxaparina (amp 60mg): Mínimo 9,9 soles en el sector público
<b>Beneficios</b>	No se habían publicado resultados de estudios controlados	Se cuenta con estudios observacionales controlados, pero brindan resultados contradictorios	El único estudio controlado publicado es un observacional que no ajusta por confusores, y solo encuentra beneficios en pacientes con coagulopatía.
<b>Daños</b>	Infecciones agregadas, incluyendo reactivación de hepatitis B, anafilaxia, daño hepático, perforación intestinal.	Riesgo de inmunosupresión	Se ha reportado que 2% a 3% de personas tendrán sangrado mayor, con seguimientos cortos.
<b>Otras GPC con metodología sistemática</b>	NIH e IDSA mencionan que no se puede recomendar su uso	NIH e IDSA mencionan que no se puede recomendar su uso	NIH e IDSA no lo han abordado

incluyendo reactivación de hepatitis B, y se ha reportado anafilaxia, daño hepático y perforación intestinal (11).

**Controversias:** Se trata de un medicamento caro, para el cual el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS) del seguro social del Perú (EsSalud) realizó una revisión publicada el 18 de marzo, concluyendo que no se cuenta con evidencia robusta que permita sustentar una recomendación, y sugiere esperar para ello a los ensayos clínicos que culminan en mayo. Posteriormente, publica una actualización de esta revisión el 29 de abril manteniendo esta postura (12).

### Corticoides

Los corticosteroides tienen efecto antiinflamatorio al inhibir una gran cantidad de genes proinflamatorios que codifican citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión celular y enzimas inflamatorias, y a menudo se usan como tratamiento auxiliar en casos de neumonía viral (13). Sin embargo, estos potenciales efectos fisiológicos también pueden inhibir la respuesta inmunes y la eliminación de patógenos (14). Estos fármacos están siendo usados por algunos esquemas terapéuticos contra el COVID-19 (15), aunque otras instituciones han alertado acerca de la falta de evidencia para ello (16).

**Beneficios:** Si bien se cuenta con estudios controlados publicados en pacientes con COVID-19, estos no ajustan por confusores y presentan resultados contradictorios: algunos a favor de su uso (17, 18), otros en contra (19), y otros no encuentran efecto a favor ni en contra (20, 21). Asimismo, se tienen dos revisiones sistemáticas: una en SARS-CoV en general que encuentra tres ensayos clínicos

aleatorizados de los cuales dos no encuentran efecto y uno no es concluyente (22), y otra en coronavirus en general (que incluye dos estudios en COVID-19) que tampoco encuentra beneficios (13).

**Daños:** La revisión realizada en coronavirus encuentra en sus meta-análisis mayor mortalidad, estancia hospitalaria, riesgo de infecciones bacterianas e hipokalemia en el grupo que recibe corticosteroides. Sin embargo, debido a que incluye estudios observacionales no ajustados, este resultado es muy propenso a presentar confusión (13). Asimismo, el uso de corticoides se ha asociado a mayor mortalidad en neumonías contra la influenza (23).

**Controversias:** La evidencia para beneficios es contradictoria, y los daños potenciales pueden ser peligrosos (disminución de la inmunidad que puede aumentar el riesgo de complicaciones o muerte). Asimismo, no queda claro cómo se eligieron las dosis y la duración del tratamiento, pues esta es heterogénea en los estudios analizados (24).

### Enoxaparina

La fisiopatología del COVID-19 implica varios mecanismos directos e indirectos que promueven alteraciones en la coagulación (25), de manera que entre 25 a 69% de pacientes tienen eventos tromboembólicos (26) y entre el 20 a 30% hacen cuadros de embolia pulmonar aguda (27). Asimismo, los pacientes pueden presentar Coagulación Intravascular Diseminada (CID), con lo cual su riesgo de mortalidad llega a 71% (25).

**Beneficios:** El único estudio controlado publicado es uno observacional cuyo análisis no fue ajustado por confusores, y encuentra menor mortalidad en quienes recibieron anticoagulantes (28) solo en el subgrupo de pacientes con coagulopatía o con dímero D > 3ug/mL, y no encuentra beneficios en los demás pacientes.

**Daños:** El principal evento adverso es el sangrado mayor, cuya frecuencia se estima en alrededor de 2 a 3% por anticoagulación con enoxaparina, aun usando este fármaco en periodos cortos (25, 29, 30). Este efecto podría ser especialmente importante a la luz de los reportes de hemorragia gastrointestinal en pacientes con COVID-19 (31, 32)

**Controversias:** En pacientes con coagulopatía existe un estudio de evidencia limitada que sugiere un beneficio. Sin embargo, existe heterogeneidad respecto a los fármacos, dosis y esquemas especificados por los consensos (33-35), por lo cual es necesario justificar las dosis usadas y cuándo se pueden usar dosis alternativas. Por otro lado, no existe evidencia alguna de beneficios en pacientes ambulatorios, en quienes el sangrado mayor podría producir iatrogenias innecesarias (36).

## Proceso de toma de decisiones

Resulta importante realizar una toma de decisiones sistemática, reproducible, clara, transparente y que minimice el efecto de los potenciales conflictos de interés. Para ello, se necesitan: un esquema sistematizado para la toma de decisiones, una presentación amigable pero informativa del informe final, y una declaración de los conflictos de interés de los autores.

### Esquema sistematizado

Existen diversas metodologías para la toma de decisiones, aunque suelen coincidir en los siguientes pasos:

1. Organizar un equipo multidisciplinario.
2. Plantear la pregunta que se quiere responder.
3. Realizar una búsqueda sistemática.
4. Evaluar la evidencia para balancear beneficios/daños.
5. Agregar otros factores (costos, factibilidad, aceptabilidad, equidad, etc).
6. Tomar la decisión.
7. Definir la el proceso de actualización total o parcial del documento (posiblemente involucrando una búsqueda activa de estudios)

Cada una de estas fases debe estar sistematizada, para lo cual se pueden usar herramientas multicriterio. Este proceso puede ser más o menos complejo de acuerdo a la factibilidad en recursos y tiempo que tenga el equipo. Asimismo, el resumen técnico de cómo se ha realizado cada paso debe ser publicado para que

distintos actores sociales puedan evaluar el proceso y los posibles conflictos de interés involucrados.

Cabe resaltar que tomar decisiones en base a plausibilidad fisiopatológica (por razonamiento fisiopatológico; o por estudios in-silico, in-vitro o en modelos animales) por lo general no es razonable, pues la mayoría de fármacos con plausibilidad fisiopatológica finalmente causan más daños que beneficios. Un ejemplo de ello es que, de 100 fármacos con plausibilidad fisiopatológica que se comienzan a estudiar (ensayos clínicos fase 1), solo siete pasan a fase 4 (37), de los cuales varios se retiran luego de su comercialización por concluirse, en estudios posteriores, que causaban más daños que beneficios (38).

Asimismo, la experiencia clínica resulta muy limitada y suele ser engañosa para la toma de decisiones. Esto debido a que existen muchas variables que pueden alterar las observaciones (sesgo de memoria, falta de adecuado grupo control, dificultad para recolectar sistemáticamente las variables necesarias, tendencia a reforzar ideas preconcebidas, etc.) (39)

### Presentación del informe final

La directiva actual del MINSA solo menciona las recomendaciones finales sin mencionar mayor información sobre las intervenciones. Sin embargo, pone a consideración del juicio del médico tratante el uso de diversos medicamentos.

Para poder aplicar un juicio adecuado, los médicos necesitan entender los beneficios y daños potenciales de cada intervención. Sin embargo, es de esperar que, por la carga asistencial actual, tengan poco tiempo para revisar adecuadamente la evidencia y sacar sus propias conclusiones al respecto. Por ello es necesario brindarles un resumen de los beneficios daños y el razonamiento usado para incluir en los lineamientos cierto medicamento, de manera que los médicos puedan tomar la mejor decisión e individualizar el manejo cuando sea necesario.

Es importante presentar esta información de una manera sencilla, corta y amigable. Para lo cual se puede usar plataformas web, como lo usado por la guía del grupo de trabajo nacional para COVID-19 de Australia, que se actualiza periódicamente (40).

Al respecto, a manera de ejemplo, presentamos una comparación entre lo mencionado por el documento técnico del MINSA y por la guía de IDSA (8) (que tiene un formato informativo, pero a la vez amigable) sobre el uso de tocilizumab (Tabla 3).

### Conflictos de interés

Es importante tener en cuenta los conflictos de interés y las presiones (tanto monetarios y no monetarios) que suelen actuar durante la elaboración de documentos normativos (41), por lo cual, es esperable

**Tabla 3. Comparación entre el documento técnico del MINSA y la guía de IDSA**

Característica	Documento técnico del MINSA	Guía de IDSA
<p><b>Recomendación</b></p> <p>“En los casos severos de COVID-19, con SDRA, e incremento de interleucina (IL-6 &gt; 40 mg/mL) ó dímero D &gt; 1500 ng/ml o en incremento). Se pone a consideración el uso de tocilizumab, bajo la siguiente pauta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab en dosis única EV, peso ≥ 75 Kg: 600mg, peso &lt; 75 Kg: 400 mg</li> </ul> <p>Tocilizumab no se recomienda en casos de neutropenia (&lt;500), plaquetopenia (&lt;50000), o sepsis por patógenos no COVID-19. El uso de tocilizumab, en COVID-19, debe valorarse en cada caso, de manera individual, evaluando los riesgos y beneficios de su indicación”</p>		<p>Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends tocilizumab only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)</p>
<p><b>Criterios para tomar decisiones (beneficios, daños y otros)</b></p>	No menciona	<p><b>Summary of the evidence</b></p> <p>Studies reporting on the pathogenesis of SARS and MERS-CoV suggest a release of proinflammatory cytokines including interleukin-6 (IL-6) [11] during the clinical illness. Our search identified one study [11] that reported on 21 severe or critical patients with COVID-19 treated with tocilizumab, an IL-6 blocker [Table 4]. This study had no control group. To estimate a control group rate in patients who did not get treatment with tocilizumab, Xu et al described findings from Yang 2020, which suggested a baseline mortality rate of 60% in critical patients and 11% in severe patients admitted to the ICU [32].</p> <p><b>Benefits</b></p> <p>We estimate that the patients in Xu 2020 (21 patients, 4 critical and 17 severe) would have a baseline mortality risk of 20% as matched in severity. Therefore, treatment with tocilizumab may have reduced mortality since there were no deaths reported out of 21 patients, however, this conclusion remains highly uncertain given the lack of a contemporaneous control or adjustments for confounding factors. Out of 21 patients, 19 were discharged from the hospital suggesting a 93% rate of failure of clinical improvement in the CT scan findings.</p> <p><b>Harms</b></p> <p>Xu et al. reported no serious adverse events [11]. However, patients receiving tocilizumab are often at an increased risk of serious infections (bacterial, viral, invasive fungal infections, and tuberculosis) and hepatitis B reactivation [33]. Cases of anaphylaxis, severe allergic reactions, severe liver damage and hepatic failure, and intestinal perforation have been reported after tocilizumab administration in patients without COVID-19.</p> <p>Tocilizumab is not metabolized by the cytochrome P450 isoenzyme system, however elevated IL-6 levels seen in inflammatory states have been shown to inhibit these enzymes, thereby slowing the metabolism of drugs through these pathways. As the CYP4 pathway is responsible for metabolism of many commonly used medications, administration of IL-6 inhibitors like tocilizumab may result in enhanced metabolism in drugs utilizing the cytochrome P450 system [34, 35].</p> <p><b>Other considerations</b></p> <p>The panel determined that the overall certainty of the evidence was very low due to concerns of high risk of bias due to confounding, indirectness, and imprecision.</p> <p><b>Conclusions and research needs for this recommendation</b></p> <p>The guideline panel recommended tocilizumab only in the context of a clinical trial. Additional clinical trials are needed to inform research on the effectiveness of treatment with tocilizumab for patients with COVID-19 [Supplementary Table 42].</p>
<p><b>Estrategias de búsqueda y lista de estudios incluidos</b></p>	No menciona	<p>Se menciona en un capítulo especial las estrategias de búsqueda y la lista de estudios usados para justificar beneficios y daños</p> <p>Adarsh Bhimraj*, Rebecca L. Morgan**, Arty Hirsch Shumaker, Valery Lavergne**, Lindsey Baden Vincent Chi-Chung Cheng, Kathryn M. Edwards, Rajesh Gandhi, William J. Muller, John C. O'Horo, Shmuel Shoham, M. Hassan Murad**, Reem A. Mustafa**, Shahnaz Sultan**, Yngve Falck-Ytter**</p> <p>*Corresponding Author **Methodologist</p> <p><b>COI Summary</b></p> <p>The following list is a reflection of what has been reported to the IDSA. To provide thorough transparency, the IDSA requires full disclosure of all relationships, regardless of relevancy to the guideline topic. Evaluation of such relationships as potential conflicts of interest is determined by a review process which includes assessment by the Board of Directors liaison to the Standards and Practice Guideline Committee and, if necessary, the Conflicts of Interest (COI) and Ethics Committee. The assessment of disclosed relationships for possible COI is based on the relative weight of the financial relationship (i.e., monetary amount) and the relevance of the relationship (i.e., the degree to which an association might reasonably be interpreted by an independent observer as related to the topic or recommendation of consideration). The reader of these guidelines should be mindful of this when the list of disclosures is reviewed. L.B. receives research funding from the National Institutes of Health/National Institute of Allergy and Infectious Diseases, BB and Melissa Gates Foundation, and Wellcome Trust, and serves as chair of the Antimicrobial Drug Advisory Committee of the Food and Drug Administration; V.C. receives research funding from the Health and Medical Research Fund (HMRF); K.E. serves as a scientific advisor for Merck, Bristol, BBH, Sanofi, X4 Pharmaceuticals, Inc., Segnis, Inc., Moderna, Inc. and Pfizer, and receives research funding from the Centers for Disease Control and Prevention and the National Institutes of Health; B. G. has served on a scientific advisory board for Gilead Sciences, Inc., serves on a scientific advisory board for the Evidence Foundation, W.J.M. serves in an advisory role for Segnis, Inc. and receives research funding Anouk BioPharma, Adelta Pharma, Inc., AstraZeneca, Janssen Pharmaceuticals, Karus, Moderna, Merck, Roche and Tetraphase; S.S. serves as an advisory board member for Anouk BioPharma, Inc., as an advisor/consultant to Revvian, Inc., receives research funding from Anouk BioPharma, P20, Shire (now Takeda), University of Nebraska, Cidara Therapeutics, and has served as an advisor for Janssen Pharmaceuticals and Aciphept; A.M.S. receives research grant funding from the U.S. Department of Veterans Affairs, and YFY. receives honoraria for evidence reviews and teaching from the Evidence Foundation, honoraria for evidence reviews for the American Gastroenterological Association, and serves as a Director for the Evidence Foundation and for the U.S. GRADE Network. All other authors: no disclosures reported. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the authors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.</p>
<p><b>Autores y conflictos de interés</b></p>	No menciona	

que se presenten durante la elaboración de lineamientos para el tratamiento de pacientes con COVID-19, donde además se están discutiendo medicamentos de alto costo. Esto resulta importante especialmente en sistemas de salud con recursos limitados que necesitan asignarlos juiciosamente.

Para ello, resulta útil recordar casos emblemáticos como el caso del Oseltamivir durante la pandemia del H1N1 (42). Este fármaco fue ofertado como una gran ayuda para todos los pacientes con influenza H1N1 y fue incluido por varias guías de práctica clínica. Pero cuando se obligó al laboratorio Roche, empresa encargada de su

fabricación, a revelar los resultados de los estudios que avalaron su uso, se vio que no tenía eficacia en desenlaces críticos, por lo cual fue retirado de las guías (42), no sin antes significar un gasto millonario para muchos países incluido Perú (43).

Para limitar los conflictos de interés, es necesario ser transparente durante el proceso de toma de decisiones, así como revelar los potenciales conflictos de interés de los autores del documento y otras personas involucradas.

## Conclusión

El MINSA viene normando el manejo de pacientes con COVID-19 en Perú. Sin embargo, las directivas emitidas no son transparentes en el proceso de toma de. Esto resulta importante, especialmente en un tema en el cual aún no se cuenta con mucha evidencia de calidad como es el COVID-19. Invocamos a que se adopte un enfoque basado en evidencias que busque evitar causar daños innecesarios a la población e incurrir en asignaciones indebidas de los fondos públicos.

## Financiamiento

El presente artículo fue autofinanciado por los autores.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con respecto a este artículo.

## Correspondencia

Alvaro Taype-Rondan  
Mail: alvaro.taype.r@gmail.com

## Referencias:

1. Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú 2020 [Available from: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582550/ANEXO\\_RM\\_193-2020-MINSA.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582550/ANEXO_RM_193-2020-MINSA.PDF)].
2. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016.
3. Salud con Lupa. Monopolio: 3 medicinas prometedoras contra COVID-19 tienen derechos exclusivos 2020 [Available from: <https://saludconlupa.com/noticias/monopolio-farmaceutico-3-medicinas-prometedoras-contra-covid-19-tienen-derechos-exclusivos/>].
4. Boston Review. Hydroxychloroquine and the Political Polarization of Science 2020 [Available from: <http://bostonreview.net/science-nature-politics/cailin-oconnor-james-owen-weatherall-hydroxychloroquine-and-political>].
5. Salud con Lupa. Tocilizumab: un fármaco en monopolio para tratar COVID-19 sin eficacia probada 2020 [Available from: <https://saludconlupa.com/noticias/tocilizumab-un-farmaco-en-monopolio-para-tratar-covid-19-sin-eficacia-probada/>].
6. Ministerio de Salud. Observatorio de Productos Farmacéuticos 2020 [Available from: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>].
7. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines 2020 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>].
8. Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 2020 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>].
9. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105954.
10. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(3):552-62.
11. Genentech Inc. ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use. San Francisco CA, Inc., editor 2019.
12. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Uso de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19. IETSI, editor 2020.
13. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*. 2020.
14. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):473-5.
15. Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershman AA, Kamal MA, et al. Therapeutic Management of COVID-19 Patients: A systematic review. *Infection Prevention in Practice*. 2020:100061.
16. Cochrane Iberoamérica. ¿Está justificado el uso de corticoesteroides en el manejo de pacientes con COVID-19? 2020 [Available from: <https://es.cochrane.org/es/%C2%BFest%C3%A1-justificado-el-uso-de-corticoesteroides-en-el-manejo-de-pacientes-con-covid-19>].
17. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020.
18. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):57-.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1054-62.
20. Fang X, Mei Q, Yang T, Li L, Wang Y, Tong F, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *The Journal of infection*. 2020:S0163-4453(20)30168-7.

21. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Medical journal of Australia*. 2020.
22. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS medicine*. 2006;3(9):e343.
23. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2019;23(1):99.
24. Yam LY, Lau AC, Lai FY, Shung E, Chan J, Wong V. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The Journal of infection*. 2007;54(1):28-39.
25. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C, Jr., Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553-e.
26. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020.
27. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020:201544.
28. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(5):1094-9.
29. Costantino G, Ceriani E, Rusconi AM, Podda GM, Montano N, Duca P, et al. Bleeding risk during treatment of acute thrombotic events with subcutaneous LMWH compared to intravenous unfractionated heparin; a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(9):e44553-e.
30. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Annals of internal medicine*. 2001;134(3):191-202.
31. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020.
32. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020;51(9):843-51.
33. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020.
34. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, Brown Rvt S, Eliason JL, Arndt E, et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 Pandemic. *Journal of vascular surgery Venous and lymphatic disorders*. 2020.
35. Porfidia A, Pola R. Venous thromboembolism and heparin use in COVID-19 patients: juggling between pragmatic choices, suggestions of medical societies. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020.
36. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020.
37. US Food & Drug Administration. Step 3: Clinical Research 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>].
38. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC medicine*. 2016;14:10.
39. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
40. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 2020 [Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/rec/ERBq1E>].
41. Lashner BA, Cominelli F. Conflicts of Interest in Clinical Practice Guidelines. *Inflammatory bowel diseases*. 2019;25(4):646.
42. Gupta YK, Meenu M, Mohan P. The Tamiflu fiasco and lessons learnt. *Indian journal of pharmacology*. 2015;47(1):11-6.
43. Pamo-Reyna OG. La pandemia y el pandemio de la influenza A (H1N1) en el Perú. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2009;22(3):111.