



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe

ISSN 2526-1320

Red CIMLAC INFORMA

Boletín Informativo de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Año VII - Número 09 - Julio/2020

Cómo citar este informe: Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Especial COVID-19 de la Red CIMLAC. Red CIMLAC Informa. Julio 2020; Año VII (9):1-31. Disponible en: http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=217&Itemid=88



Especial COVID-19

Tratamiento farmacológico para COVID-19: *Actualización de la evidencia*

Introducción

5 de junio de 2020
VERSIÓN 2.0

La Red CIMLAC aproximadamente hace 60 días, redactó un informe sobre las evidencias existentes en aquel momento para el tratamiento de la COVID-19, denominado "Tratamientos farmacológicos para COVID-19:Cuál es la evidencia existente". Debido a la continua información emergente para este tema, es que se ha planteado la realización de este segundo informe que complementa dicha información.

En esta segunda versión se revisaron los medicamentos incluidos en los protocolos nacionales de países de Latinoamérica, a los cuáles se les adiciona

ivermectina, incluida recientemente en los protocolos de Perú y Bolivia. Para cada uno de ellos se abordó su eficacia a partir de las evidencias provenientes de ensayos clínicos

y estudios observacionales, y se incorporó una reseña de los efectos adversos reportados e información de seguridad observada durante la realización de estos estudios.

sigue en la página 3

En esta edición

- Tratamiento farmacológico para COVID-19: Actualización de la evidencia..... **01**
- Dexametasona y corticoesteroides en general para COVID-19: ¿Una terapia prometedor?..... **20**
- Mitos y verdades sobre COVID-19. Aclaraciones para la comunidad acerca de los rumores sobre el nuevo coronavirus..... **26**
- ¿Qué se sabe sobre ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en relación com COVID-19?..... **30**



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe

EXPEDIENTE

Mariana Caffaratti
Presidente (Argentina)

Maria Francisca Aldunate
Vicepresidenta (Chile)

Andrea Salazar Ospina
Secretaría (Colombia)

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Fuentes Martínez
Editor Jefe (Nicaragua)

Dulce María Calvo Barbado
(Cuba)

Fátima Pimentel Montero
(Panamá)

José Julián Lopéz
(Colombia)

Martín Cañás
(Argentina)

Pamela Alejandra Saavedra
(Brasil)

DISEÑO GRÁFICO

Kiko Nascimento
K&R Artes Gráficas e Editora Ltda
(Brasil)

PAÍSES MIEMBROS

Argentina, Bolivia, Brasil, Chile,
Colombia, Costa Rica, Cuba,
Ecuador, El Salvador, Guatemala,
México, Nicaragua, Panamá,
Paraguay, Perú, Uruguay y
Venezuela.

SECCIÓN DE CARTAS DEL LECTOR

Con la intención de mejorar nuestra
comunicación con usted, abrimos
espacio para publicación de cartas
dirigidas al Comité Editorial. Las
mismas deben ser enviadas para:
redcimlac@gmail.com

HOME: web2.redcimlac.org



Editorial

COVID – 19: las decisiones terapéuticas en tiempos de crisis

*Que la urgencia no sacrifique lo ético
y lo racional*

El coronavirus nos tomó a todos por sorpresa. El personal sanitario ha tenido que enfrentar al virus en medio de grandes incertidumbres sobre como manejar a las personas afectadas, en particular sobre los tratamientos según criterios de eficacia y seguridad. De igual forma, la población enfrenta una necesidad de información objetiva, confiable y en tiempo real que optimice sus prácticas de manejo comunitario de la enfermedad.

Esta brecha de información ha derivado, por un lado, en la adopción de protocolos de atención basados en información incompleta y no concluyente, y por otro, en prácticas poco fundamentadas en la población general. Esto es esperable en el contexto de una enfermedad nueva, agresiva en su expansión y para la cual las decisiones terapéuticas se tienen que ir adaptando conforme se genera nueva evidencia.

Sin embargo, es justamente este contexto difícil el que obliga también a ser cautos, a asumir decisiones con precaución y cuidando que la velocidad en asumir estas decisiones no se sobreponga a los patrones básicos éticos y de confianza en la información disponible.

Existen algunos ejemplos que ilustran esto: medicamentos incorporados rápidamente a protocolos de atención (como cloroquina, hidroxiclороquina, ivermectina, antivirales) cuyos resultados no fueron los esperados, consumo irracional de medicamentos por la población (dexametasona, vitamina C, antiagregantes plaquetarios



Carlos Fuentes Martínez

entre otros), elevación exagerada de costos de medicamentos (en muchos países la azitromicina ha alcanzado cifras record de costos).

En este contexto, la red CIMLAC continua comprometida con la búsqueda, revisión y difusión de información confiable que ayude a tomar decisiones mas razonadas tanto por el personal de salud como por la población. Con este propósito presentamos en esta edición del boletín Red CIMLAC Informa, una revisión del estado del conocimiento acerca de los medicamentos utilizados en el tratamiento del COVID 19.

Red CIMLAC está siguiendo sistemáticamente el escenario de investigación de medicamentos en la infección por COVID19 para su difusión a medida que haya nuevas pruebas disponibles.

Invitamos a su lectura crítica y a hacernos llegar sus dudas o comentarios.

El equipo editorial

viene de la página 1

En la exhaustiva revisión realizada, se han referenciado estudios en formato de pre-impresión, aún no publicados, pues en ocasiones ha sido la base de las recomendaciones asumidas en el manejo de la COVID-19, no obstante, los autores de este informe consideran que no constituyen evidencia de la misma validez que aquella que es revisada por pares.

Se han revisado también, para cada uno de los fármacos incluidos, los estudios registrados y en curso con el fin de mostrar lo no conclusivo de la información y la posibilidad de evidenciar cambios a medida que se dispongan de los resultados de nuevos estudios clínicos.

Hasta la fecha de cierre de este informe, para cloroquina e

hidroxicloroquina se encontraban registrados 176 ensayos; 87 de ellos en fase 3, siendo uno de los fármacos más investigados. Para remdesivir hay 15 estudios clínicos en curso, de los cuales nueve están en fase 3, para interferón hay 22 estudios en registro y 17 de

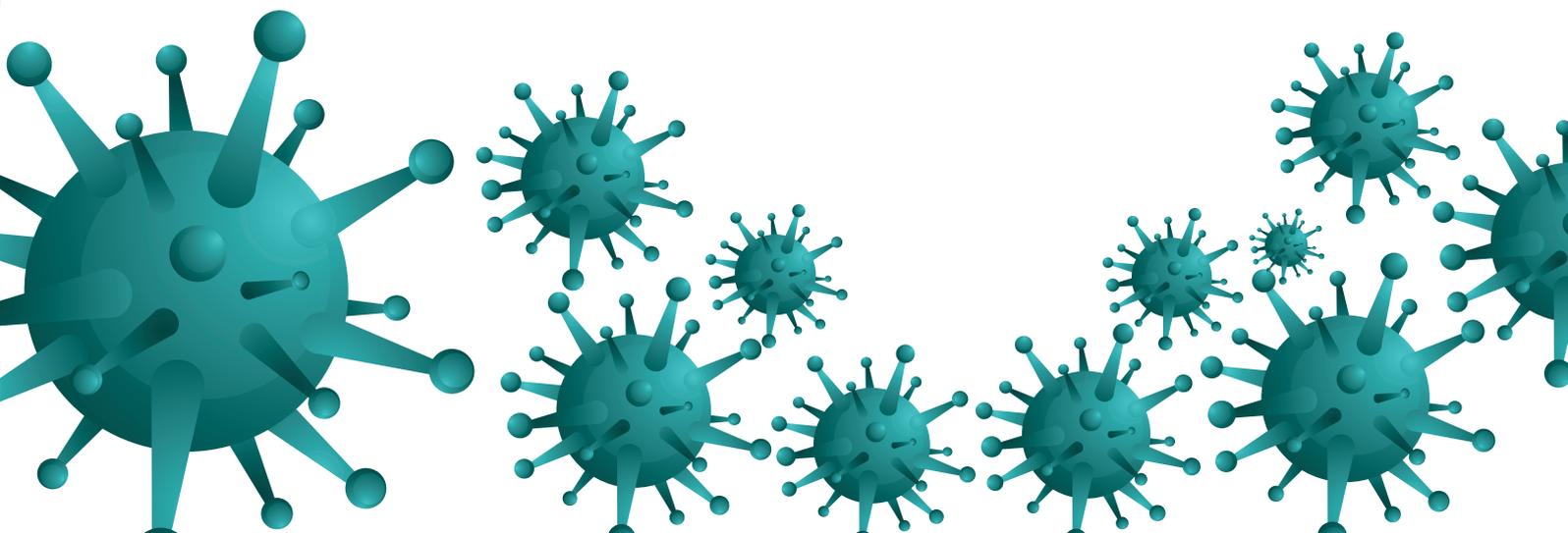
ellos en proceso, la combinación lopinavir/ritonavir cuenta con 39 estudios registrados, de los cuales 17 son ensayos clínicos aleatorizados en curso (reclutando, o en fase 2 y 3). Tocilizumab tiene registradas cuatro investigaciones e ivermectina, diez.



Ideas claves

Hasta el momento respecto a los potenciales tratamientos farmacológicos para COVID-19 se destaca lo siguiente:

- Hidroxicloroquina y remdesivir son los medicamentos que recopilan mayor cantidad de datos provenientes de estudios clínicos, aunque ninguno mostró diferencias significativas en la mortalidad.
- No se han publicado estudios que comparen los distintos tratamientos.
- La evidencia disponible en la actualidad no permite hacer recomendaciones sobre el tratamiento específico de COVID-19.
- La situación emergente de la COVID-19 ha determinado la toma de decisiones apresuradas y controversiales con base a estudios cuestionados y/o de baja calidad.



Resumen de la evidencia

HIDROXICLOROQUINA Y CLOROQUINA

Se han publicado estudios de calidad variable. El estudio Recovery (aun sin publicar) es el que aporta mayor evidencia y concluye que no se observaron diferencias en la mortalidad cuando los pacientes son tratados con hidroxicloroquina. La evidencia de los ensayos clínicos hasta el momento no ha demostrado beneficios, ya sea como tratamiento o como profilaxis.

No se recomienda usar hidroxicloroquina fuera del ámbito hospitalario o del contexto de ensayos clínicos debido a los efectos adversos cardíacos graves asociados y a la necesidad de corregir alteraciones electrolíticas, además de evaluar y monitorear las funciones hepática y renal.

REMDESIVIR

La mayor evidencia hasta ahora proviene del ensayo clínico ACTT-1 cuyos resultados preliminares muestran que el tiempo promedio de recuperación fue de 11 días en el grupo de remdesivir, comparado con 15 días en el grupo placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad.

Por los efectos adversos hepáticos y renales se recomienda: realizar monitoreo de la función hepática, no iniciar la administración de remdesivir si se observa un nivel de AST más de cinco veces el límite superior normal, y no iniciar el tratamiento si se observa una tasa de filtrado glomerular <30 mL/min.

INTERFERÓN

Hasta el momento no existen evidencias suficientes para recomendar el uso de interferones en la enfermedad COVID-19. Las recomendaciones incluidas en los protocolos están basadas en los informes y estudios de observación realizados para las epidemias previas del SARS y MERS, así como otras variedades de coronavirus.

Sólo fue encontrado un estudio multicéntrico aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad de la triple combinación de lopinavir/ritonavir y ribavirina asociada a interferón. El estudio tuvo las limitantes de haber sido abierto, sin un grupo placebo y un subgrupo con la triple combinación sin interferón, lo que impide la generalización de sus hallazgos.

LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/R)

Los resultados del estudio de Cao (abierto, controlado, randomizado) no mostraron diferencias entre los grupos comparados, el estudio de Hong Kong (multicéntrico fase 2) relata que faltan más estudios que puedan señalar eficacia, lo que deja incertezas, e incluye una posibilidad de riesgo de agravamiento de la enfermedad debido a aspectos no evaluados. Por lo tanto, se hace indispensable buscar experiencia de investigaciones en el marco de protocolos, recolección de datos e interpretación prudente.

TOCILIZUMAB

El tratamiento de la tormenta de citocinas, con terapia anticitocinas, como tocilizumab, parece ser un tratamiento potencial para el rescate de pacientes graves con COVID-19. Sin embargo, la fundamentación teórica de esto no es suficiente, así como tampoco la existencia de cohortes o informes preliminares de series de casos de varias partes del mundo, como los citados aquí. Así, queda en evidencia que, actualmente, faltan datos provenientes de ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad e información sobre la eficacia y seguridad de esta terapia anti-IL-6. Se recomienda el uso de tocilizumab sólo en el contexto de un ensayo clínico con inclusión de pacientes graves.

IVERMECTINA

La evidencia encontrada se limita a un estudio observacional que ha sido retractado, por dudas en relación a la fiabilidad de los datos.

Las recomendaciones para su uso requieren una mayor evaluación por la posibilidad de efectos neurotóxicos (sobre todo en pacientes con factores que incrementen la permeabilidad de la barrera hematoencefálica) a las altas dosis requeridas, según los estudios *in vitro*.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA



La hidroxiclороquina y la cloroquina son medicamentos antipalúdicos ampliamente utilizados con este fin, que provocan efectos inmunomoduladores y, por lo tanto, también se usan para tratar afecciones autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide).¹ Se ha informado que tanto cloroquina como hidroxiclороquina inhiben la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro*²⁻⁴, aunque hidroxiclороquina parece tener una actividad antiviral más potente. Basándose en los estudios *in vitro*, la Comisión Nacional de Salud de China fue la primera en incluir el uso de cloroquina en sus guías de tratamiento.^{4,5}

A continuación, se describe la información que procede de 4 ensayos clínicos (Chen J, Chen Z, Tang, Borba) y los resultados preliminares del estudio "Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy" (Recovery), que evaluaron la eficacia de hidroxiclороquina o cloroquina en el tratamiento de COVID-19. Adicionalmente, se incluye un ensayo clínico (Boulware) que evalúa el efecto de hidroxiclороquina como profilaxis de la incidencia de COVID-19.

Ensayos clínicos

El primer ensayo clínico aleatorizado (ECA) de hidroxiclороquina, se publicó en marzo de 2020 por **Chen J et al.** En este estudio, se incluyeron 30 pacientes hospitalizados con infección moderada, sin comorbilidades significativas (edad promedio 50 años, 70 % de sexo masculino). Los mismos se aleatorizaron en dos grupos; uno que recibió hidroxiclороquina 400 mg/día y el grupo control con tratamiento estándar durante cinco días. Todos los pacientes recibieron otros tratamientos en forma concomitante.

No se encontraron diferencias entre los grupos en el aclaramiento viral nasofaríngeo en el día 7, ni en la duración de estancia hospitalaria o complicaciones. No falleció ningún paciente, ni hubo diferencias en los eventos adversos entre grupos.⁶

Posteriormente, **Chen Z et al.** publicó un ECA de 62 pacientes internados con neumonía, que no estaban en estado crítico y con una edad promedio de 45 años. Los mismos fueron asignados al azar para recibir 200 mg cada 12 horas de hidroxiclороquina durante cinco días además del tratamiento de sostén, o sólo el tratamiento de sostén. Los resultados sugirieron que hidroxiclороquina acelera modestamente la desaparición de los síntomas (fiebre y tos) y la mejoría radiológica, aunque no presentan los resultados de la variable principal del protocolo original: aclaramiento viral y tiempo recuperación de células T. Este estudio presenta serias limitaciones y no fue revisado por pares, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución.⁷

Tang et al. presentaron los resultados intermedios de un ensayo abierto controlado aleatorizado en el cual se incluyeron 150 pacientes en relación 1:1 con COVID-19 leve a moderada (75 pacientes fueron asignados a hidroxiclороquina más atención estándar y 75 pacientes a atención estándar sola). La duración media entre el inicio de los síntomas y el tratamiento con hidroxiclороquina o atención estándar fue de 16 días. El 63% de los pacientes en ambos grupos recibieron otros tratamientos con antivirales. La edad promedio fue 46 años. El grupo de intervención recibió 800-1.200-mg/día de hidroxiclороquina más tratamiento de sostén. La administración de hidroxiclороquina no resultó en una

probabilidad significativamente mayor de conversión negativa de la PCR a los 28 días de tratamiento. Los eventos adversos fueron mayores en el grupo de hidroxiclороquina (30,0% versus 8,8%).⁸

Borba et al. publicaron un ensayo clínico controlado con hallazgos preliminares sobre eficacia y seguridad de dos regímenes de cloroquina en pacientes COVID-19 severos. Se presentaron los resultados de 81 pacientes, en los que se evidenció una mortalidad de 39,0% (16/41 pacientes) en grupo de alta dosis versus 15,0% (6/40) en el grupo de baja dosis (log-rank, -2.183; P = 0,03). Se evidenció QTc elevado en 11/73 pacientes (15,1%), más frecuente en los de dosis altas (18,9% versus 11,1%). Los autores concluyeron que no debe recomendarse para pacientes críticos con COVID-19 debido a sus posibles riesgos de seguridad, especialmente cuando se toman simultáneamente con azitromicina y oseltamivir. Dentro de las limitaciones del estudio se incluyen: la falta de un grupo control con placebo, el pequeño tamaño de la muestra y la ausencia de criterios de exclusión basados en el intervalo QTc al inicio del estudio.⁹

También se informaron los resultados preliminares del ensayo abierto controlado aleatorizado **Recovery**, que incluyeron aproximadamente 11.000 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 (clínicamente sospechoso o confirmado por laboratorio). Este estudio investiga varias ramas de tratamientos: LPV/r, hidroxiclороquina, dexametasona, azitromicina, plasma de convalecientes y tocilizumab. La variable principal de estudio es la mortalidad y las variables secundarias son: el tiempo de la estancia hospitalaria, la necesidad de ventilación,

la necesidad de terapia de reemplazo renal y la aparición de arritmias graves (esta última incluida en una modificación del protocolo). No se excluyeron a los pacientes que recibían remdesivir.^{10, 11}

Los investigadores principales del ensayo *Recovery*, mediante un comunicado, dieron a conocer los resultados preliminares sólo de la rama de hidroxycloquina del estudio.¹² Un total de 1.542 pacientes fueron asignados al azar a hidroxycloquina (2.000 mg el primer día, 400 mg a las 24 horas siguientes y 800 mg/día por nueve días) y comparados con 3.132 pacientes asignados a la atención estándar. No hubo diferencias significativas en la variable primaria de mortalidad a los 28 días (25,7% para hidroxycloquina versus 23,5% para la atención estándar (HR = 1,11; IC 95% 0,98-1,26; P = 0,10). Tampoco hubo evidencia de efectos beneficiosos sobre la duración de la estancia hospitalaria u otros resultados.¹² Se espera la publicación de los resultados para poder confirmar los mismos y, además, conocer los datos de las otras ramas de tratamiento.

Finalmente, se menciona un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la profilaxis post-exposición a COVID-19, realizado por *Boulware et al.* En éste, se incluyeron 821 participantes asintomáticos que tuvieron una exposición conocida a una persona con COVID-19 confirmada por laboratorio (una persona en su hogar, un proveedor de atención médica o personas con exposición ocupacional) aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir hidroxycloquina (800 mg una vez, seguido de 600 mg en 6 a 8 horas y luego 600 mg/día por cuatro días adicionales) o placebo. La edad promedio fue de 40 años y 51,6% de sexo femenino. Los resultados no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de nuevas enfermedades compatibles con COVID-19, entre los participantes que recibieron hidroxycloquina (49 de 414 [11,8%]) y aquellos

que recibieron placebo (58 de 407 [14,3%]). La diferencia absoluta fue -2,4 puntos porcentuales (IC 95% -7,0 a 2,2; P=0,35). Los efectos secundarios fueron más comunes con la hidroxycloquina que con el placebo (40,1% versus 16,8%), pero no fueron graves y no se produjeron arritmias ni muertes.¹³

Como resumen de este apartado, se observa que la mayoría de los estudios son poco concluyentes y de calidad cuestionable. Se espera la publicación del estudio *Recovery*, hasta el momento el que incluye la mayor cantidad de pacientes, para confirmar o no sus resultados.

La evidencia de los ensayos clínicos hasta el momento, no ha demostrado beneficios ya sea como tratamiento o como profilaxis.

Existen además datos provenientes de estudios observacionales, que tampoco contribuyen a la toma de decisiones pero que se presentan a continuación.

Estudios observacionales

Se describe la información de estudios observacionales de Gautret, Rosenberg, Geleris, Magagnoli, Mahévas, Millon, Molina y Mehra. Este último pendiente de retractación.

El primer estudio de *Gautret et al.* incluyó 36 pacientes con COVID-19 y observó que el uso de hidroxycloquina (200 mg tres veces al día durante diez días) se asoció con una tasa más alta de ARN de SARS-CoV-2 indetectable en muestras nasofaríngeas en el día 6 en comparación con ningún tratamiento específico (70,0% versus 12,5%). En este estudio, el uso de azitromicina en combinación con hidroxycloquina parece tener un beneficio adicional, pero existieron varias limitaciones metodológicas que condicionan la validez interna del estudio (no controlado, no aleatorizado, no enmascarado, con exclusión de pacientes sin adecuada justificación y la variable principal de estudio no presenta una duración o

relevancia clínica óptima, entre otros aspectos) lo que limita su validez externa.¹⁴

En el estudio de cohorte retrospectivo de *Rosenberg et al.* con 1.438 pacientes hospitalizados en el área metropolitana de Nueva York con COVID-19, el tratamiento con hidroxycloquina, azitromicina o ambos, en comparación con ninguno de los tratamientos, no se asoció significativamente con diferencias en la mortalidad hospitalaria ni alteraciones en el ECG en el análisis ajustado (HR = 1,08 IC 95% 0,63-1,85; HR = 0,56 IC 95% 0,26-1,21 y HR = 1,35 IC 95% 0,76-2,40, respectivamente), en ninguno de los grupos de tratamiento.¹⁵

En el estudio observacional de *Geleris et al.* realizado en un hospital de Nueva York con 1.376 pacientes con COVID-19, la administración de hidroxycloquina, versus el grupo control, no se asoció con un riesgo significativamente mayor o menor de intubación o muerte (HR = 1,04; IC 95%, 0,82 a 1,32) en el análisis ajustado.¹⁶

Magagnoli et al., realizaron un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados con COVID-19 en los centros médicos de la Administración de Salud de Veteranos de EE.UU. Se incluyeron 368 pacientes de sexo masculino, mediana de 69 años, tratados con hidroxycloquina más el tratamiento de sostén. Las variables de desenlace fueron mortalidad y necesidad de ventilación mecánica. La tasa de mortalidad fue de 27,8% en aquellos tratados con hidroxycloquina, de 22,1% en aquellos tratados con hidroxycloquina y azitromicina y de 11,4% en aquellos no tratados con hidroxycloquina. La tasa de ventilación fue 13,3; 6,9 y 14,1%, respectivamente. El uso de hidroxycloquina sola (pero no el uso de hidroxycloquina y azitromicina) se asoció con un aumento de la mortalidad general en comparación con el tratamiento de sostén, mientras que el uso de hidroxycloquina con o sin

azitromicina no redujo el riesgo de ventilación mecánica.¹⁷

El estudio de *Mahévas et al.* evaluó la efectividad de hidroxiclороquina en 181 pacientes con COVID-19 que requerían oxígeno, utilizando datos de los registros médicos de cuatro centros de salud en Francia. Se comparó el uso de hidroxiclороquina 600 mg al día versus tratamiento estándar de sostén y la variable primaria fue supervivencia sin necesidad de ingreso a cuidados intensivos a los siete días de evolución o muerte. Este resultado fue 20,5 versus 22,0%, (16 versus 21 eventos, RR = 0,93, IC 95% 0,48-1,81). Ocho pacientes de los 84 que recibieron hidroxiclороquina tuvieron modificaciones electrocardiográficas que requirieron interrupción del tratamiento. Uno de estos pacientes tuvo una prolongación del intervalo QT corregido > 500 ms, y otro, presentó un bloqueo aurículo-ventricular de primer grado después de dos días de tratamiento con hidroxiclороquina.¹⁸

El mismo grupo de *Gautret et al.*, realizó un estudio retrospectivo, observacional y no controlado, donde evaluaron 80 pacientes que fueron tratados con hidroxiclороquina (200 mg 3 veces al día durante diez días) y azitromicina (500 mg en el día 1, luego 250 mg diarios en los días 2-5). En 93% de los pacientes se negativizó la PCR en el octavo día de tratamiento. La mayor parte de los pacientes tenía cuadros leves a moderados, e incluso cuatro eran asintomáticos. Esto, sumado a que no hubo grupo control, impide conocer cuál hubiera sido su evolución espontánea y cuál puede ser la utilidad en pacientes con cuadros más graves.¹⁹

Millon et al. realizaron un estudio observacional retrospectivo sin grupo control, en el que incluyeron 1.061 pacientes SARS-CoV-2 positivos, independientemente de la presencia de síntomas. El 95,0% de los pacientes tenían infección leve. Se observó mejoría clínica y aclara-

miento viral en diez días en 91,7% de los pacientes. Cinco continuaban internados al momento de la finalización del estudio. Se observó eventos adversos en 2,3%, de carácter leve, en su mayoría de índole gastrointestinal y cutánea.²⁰

Molina et al. informaron los resultados de una cohorte prospectiva de 11 pacientes hospitalizados en un estudio no controlado en Francia. Todos los pacientes recibieron la misma dosis y duración de hidroxiclороquina que el estudio de Gautret. El régimen de hidroxiclороquina y azitromicina no produjo un aclaramiento viral rápido ni proporcionó un beneficio clínico en pacientes graves.²¹

Finalmente, ha tenido una gran repercusión el estudio de *Mehra et al.*, que, hasta el momento, es el que habría incorporado la muestra más amplia de pacientes y sugería una mayor mortalidad asociada al uso de hidroxiclороquina y cloroquina en el contexto de la infección por COVID-19. Sin embargo, tras surgir importantes dudas con respecto a la integridad de la base de datos, la revista The Lancet ha emitido una nota de preocupación (*expression of concern*) sobre el estudio y tres de los cuatro autores ya han solicitado la retractación del artículo. Entre las enseñanzas deseables que la comunidad científica puede extraer de este caso particular, destacan: la necesidad de transparencia total en los datos que sustentan las publicaciones, el riesgo de acelerar en exceso el proceso de publicación, la cautela a guardar en relación a las expectativas depositadas en la tecnología big data o la necesaria corresponsabilidad de los autores de un artículo con las bases de datos de sus propios estudios.^{22,23}

Considerando la totalidad de la información en su conjunto, hasta el momento los datos continúan siendo insuficientes para recomendar cloroquina o hidroxiclороquina como tratamiento del COVID-19.²³

Riesgo de eventos adversos

Además de los ya mencionados, varios estudios observacionales suman evidencia de que el tratamiento con hidroxiclороquina se asocia con efectos adversos cardíacos, como la prolongación del intervalo QT.

El estudio de *Mercurio et al.*, incluyó una cohorte de 90 pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de Boston, que recibieron hidroxiclороquina, con o sin azitromicina. El 19% de los pacientes que recibieron monoterapia con hidroxiclороquina desarrolló QTc prolongado de 500 ms o más; y el 3% tuvo un cambio en QTc de 60 ms o más. Con hidroxiclороquina más azitromicina, las tasas fueron 21% y 13%, respectivamente. Un paciente con prolongación QTc desarrolló torsades de pointes.²⁴

Una carta de investigación de *Bessière et al.*, presentó un estudio de 40 pacientes con COVID-19 ingresados en una UCI francesa que recibieron hidroxiclороquina, donde más de 90% experimentó un aumento del intervalo QTc. El 33% de los que recibieron hidroxiclороquina más azitromicina desarrollaron QTc de 500 ms o más, frente a 5% de los que recibieron hidroxiclороquina sola. No hubo arritmias ventriculares.²⁵

El estudio retrospectivo de *Chorin et al.* (en formato de pre-impresión), presenta datos de cambios registrados en el intervalo QT de 84 pacientes admitidos en forma consecutiva en una institución hospitalaria de Nueva York, donde los pacientes con infección COVID-19 fueron tratados con la combinación de hidroxiclороquina y azitromicina. Los datos del estudio mostraron que el 11% de los pacientes presentó una nueva prolongación grave de QT > 500ms. En el análisis multivariado, el desarrollo de insuficiencia renal aguda fue un predictor significativo de prolongación grave del QT.²⁶

Los resultados de un estudio de cohortes de *Lane et al.* (en formato de pre-impresión) mostraron que el tratamiento a corto plazo de hi-

droxicloroquina con azitromicina, tal como se ha propuesto para el manejo de COVID-19, puede inducir un aumento del 15-20% en el riesgo de angina/dolor torácico e insuficiencia cardíaca, y un doble riesgo de mortalidad cardiovascular en el primer mes de tratamiento. Los autores concluyen que el tratamiento

a corto plazo con hidroxycloroquina es seguro, pero la adición de azitromicina puede inducir insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular, potencialmente debido a efectos sinérgicos sobre la duración del intervalo QT. Al ser un estudio observacional, se mencionan las limitaciones metodológicas para identificar

adecuadamente la exposición y el resultado.²⁷

A continuación, se resumen las recomendaciones y advertencias que sociedades científicas, organizaciones y agencias sanitarias han realizado en los últimos meses, para reducir el riesgo de arritmias en pacientes con COVID-19:

- ✓ Monitorizar el intervalo electrocardiográfico/QT.
- ✓ Corregir la hipopotasemia (a valores superiores a 4 mEq/L) e hipomagnesemia (a valores superiores a 2 mg/dL).
- ✓ Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca y renal. Se debe realizar una evaluación inicial de estos factores y un monitoreo continuo.
- ✓ El riesgo de prolongar el intervalo QT del ECG aumenta con dosis altas de hidroxycloroquina y cuando se administra con otros medicamentos que también comparten este posible riesgo como azitromicina. No es aconsejable, por tanto, la combinación con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT del ECG, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado.
- ✓ Usar hidroxycloroquina sólo en el ámbito hospitalario o en el contexto de un ensayo clínico, debido a sus potenciales efectos adversos cardíacos graves y la necesidad de corregir alteraciones electrolíticas, además de evaluar y monitorear las funciones hepática y renal.
- ✓ En el caso que un paciente sea tratado en forma extrahospitalaria, debe ser informado sobre los riesgos de alteraciones del ritmo cardíaco, su sintomatología y la necesidad de consultar al médico en caso de que éstos aparezcan.^{18, 28-30}

A la fecha se siguen realizando múltiples estudios clínicos para evaluar la utilidad de hidroxyclo-

quina y cloroquina en esta infección. La base de datos *clinicaltrials.gov* de Estados Unidos, consultada en 18 de

mayo de 2020, llevaba registrados 176 estudios clínicos, de los cuales 87 estaban en fase 3.³¹

REMDESIVIR



El remdesivir es un profármaco de administración intravenosa en investigación, análogo nucleotídico con actividad antiviral de amplio espectro. Inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN, que es 96% idéntica entre MERS, SARS y COVID-19. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola. Remdesivir

presenta actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2 y actividad *in vitro* e *in vivo* contra otros betacoronavirus relacionados. Actualmente, se encuentran en marcha varios ECA con tratamiento estándar, en pacientes con COVID-19 moderada y grave.¹ Según la base de datos *clinicaltrials.gov* de Estados Unidos, consultada en 17 de mayo de 2020, hay 15 estudios

clínicos en curso al respecto, estando nueve en fase 3.²

Ensayos clínicos

Recientemente, **Wang et al.** publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, que finalizó prematuramente por dificultades de reclutamiento. En

este estudio, 237 pacientes hospitalizados con COVID-19, con saturación de oxígeno $<95\%$ o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg y neumonía confirmada radiológicamente fueron aleatorizados para recibir remdesivir ($n=158$) o placebo ($n=79$); a ambos grupos de tratamiento se les permitió el uso concurrente de corticosteroides, interferones y LPV/r. La variable principal fue el tiempo hasta la mejora clínica, realizándose seguimiento durante 28 días. No se encontraron diferencias entre remdesivir y placebo en la variable principal (HR = 1,23; IC 95% 0,87-1,75), ni en las variables secundarias, incluyendo mortalidad. Los resultados encontraron que el tratamiento con remdesivir no se asoció con beneficios estadísticamente significativos.³⁻⁵

Los datos del estudio de **Wang et al.**, contrastan con los resultados preliminares del ECA, doble ciego, controlado con placebo, *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT), publicado por **Beigel et al.** y dados a conocer inicialmente por el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID). En este estudio, 1.059 pacientes hospitalizados con COVID-19, fueron aleatorizados para recibir remdesivir ($n= 538$) o placebo ($n= 521$). Se incluyeron pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de infección del tracto respiratorio inferior: infiltrados radiográficos por estudio de imagen, saturación periférica de oxígeno (SpO_2) $\leq 94\%$ en aire ambiente, o requerimiento de oxígeno suplementario, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea. El porcentaje de pacientes en ventilación mecánica en el momento de la aleatorización fue de 23,1% en el grupo remdesivir y de 28,2% en el grupo placebo. Fueron excluidos los pacientes con niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) mayores de 5 veces el límite superior normal y pacientes con insuficiencia renal, necesidad de hemodiálisis o hemo-

filtración, entre otros. La duración media de los síntomas antes del inicio de remdesivir fue de nueve días. La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la mejora clínica. Los resultados, muestran que el tiempo promedio de recuperación fue de 11 días en el grupo de remdesivir, comparado con 15 días en el grupo placebo (HR = 1,32; IC 95% 1,12 - 1,55; $p<0,001$). También hubo una tendencia hacia una menor mortalidad que no fue estadísticamente significativa; 7,1% en el grupo de remdesivir versus 11,9% con placebo (HR = 0,70; IC 95% 0,47 - 1,04).⁴⁻⁷ Los autores del estudio expresan que el porcentaje de mortalidad en el grupo de remdesivir, es alto a pesar del tratamiento, por lo que probablemente como estrategia futura se pueda evaluar la combinación de remdesivir con otros tratamientos antivirales para mejorar los resultados en los pacientes con COVID-19.⁷ Remdesivir mostró una mejoría en el tiempo de recuperación de cuatro días respecto del tratamiento de soporte. Este dato, a pesar que podría considerarse beneficioso por algunos en el contexto de una pandemia, presenta escasa relevancia clínica.

En base al estudio ACTT, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), otorgó la autorización de uso de emergencia (EUA, por sus siglas en inglés) a remdesivir, para permitir el acceso a pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.^{8, 9}

Otros estudios

Además de los ECA, también se han publicado estudios de serie de casos, como los de **Grein et al. y Antiróni et al.** El primero incluyó 61 pacientes hospitalizados con saturación de oxígeno del 94% o menos, que iniciaron el tratamiento con remdesivir (uso compasivo). De éstos, ocho fueron excluidos por pérdida de datos, analizando

finalmente 53 pacientes. La duración media de los síntomas antes del inicio de remdesivir fue de 12 días. Durante una mediana de seguimiento de 18 días, dos tercios de los casos tratados con remdesivir mostró una mejoría clínica; pero la ausencia de controles impide estimar la eficacia real.¹⁰ Los datos de este estudio tiene limitaciones debido al pequeño tamaño de la cohorte, la duración relativamente corta del seguimiento, la pérdida de datos de ocho pacientes debido a la naturaleza del programa y la falta de un grupo de control aleatorizado.^{4,5,8-11}

El segundo estudio, desarrollado por **Antiróni et al.** (en formato de pre-impresión) incluyó 35 pacientes hospitalizados en un hospital en Milán (Italia), con requerimientos de oxígeno o ventilador mecánico, a los que se les realizó seguimiento durante el uso compasivo de este fármaco. Fueron excluidos los pacientes con niveles de ALT o AST mayores de cinco veces el límite superior normal y aclaramiento de creatinina <30 mL/min. El resultado primario del estudio fue la mejoría clínica de los pacientes en el día 10 y 28. Diez pacientes tuvieron mejoría clínica al décimo día y 22 al vigésimo octavo; 14 fallecieron.¹² Este estudio comparte las mismas limitaciones que el estudio de **Grein et al.**, como el pequeño tamaño de la cohorte y la falta de un grupo control aleatorizado. Las limitaciones de los resultados de programas de uso compasivo de remdesivir también son resaltadas por Ferner y Aronson en una editorial del BMJ.¹³

En cuanto a la duración del tratamiento, el estudio abierto de **Goldman et al.** incluyó a 397 pacientes hospitalizados que fueron asignados al azar a 5 versus 10 días de remdesivir (dosis de carga de 200 mg en el día 1, seguido de 100 mg al día). El estudio comparó la mejoría clínica de los pacientes de ambos grupos. Se incluyeron en el estudio pacientes hospitalizados con

infección confirmada por SARS-CoV-2, saturación de oxígeno del 94% o menos mientras respiraban el aire ambiente y evidencia radiológica de neumonía. Los resultados no mostraron una diferencia significativa entre los dos regímenes, en pacientes con COVID-19 grave que no requieren ventilación mecánica.¹⁴ Los autores advierten que “sin un grupo control con placebo no se puede determinar la magnitud del efecto beneficioso”. En un artículo editorial acompañante, se advierte que en los momentos actuales de suministros limitados de remdesivir, para pacientes en las fases iniciales de la enfermedad grave, se debe dar prioridad a un tratamiento de cinco días.¹⁵

También se dieron a conocer por comunicado de prensa, los datos del segundo **SIMPLE trial**. En este estudio abierto, los pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 y evidencia de neumonía sin niveles reducidos de oxígeno fueron aleatorizados (1: 1) para recibir remdesivir durante 5 o 10 días o sólo atención estándar. Según se informa en el comunicado no se observaron diferencias entre los dos regímenes de duración de tratamiento, en pacientes hospita-

lizados con COVID-19 moderada.¹⁶ Se espera la publicación de los resultados.

Riesgo de eventos adversos

El perfil de efectos adversos de remdesivir no es bien conocido.¹ Se han producido reacciones adversas relacionadas con la infusión, por lo que se recomienda monitorear a los pacientes durante la administración. Si se produce una reacción clínicamente significativa, se recomienda suspender inmediatamente la infusión e iniciar el tratamiento adecuado. Las reacciones pueden incluir hipotensión, náuseas, vómitos, diaforesis y temblores.⁵ En el estudio de **Grein et al.**, 8% de los pacientes presentaron hipotensión.¹⁰ En un estudio realizado en pacientes con infección de Ébola, se describió un caso de hipotensión y paro cardíaco, aunque no se pudo establecer la relación causal.¹⁷

El evento adverso más característico es la elevación de enzimas hepáticas ALT y AST.^{4,10,12} Se recomienda el monitoreo de la función hepática al iniciar el tratamiento con remdesivir y durante el mismo,^{4,8} así como no iniciar la administración

de remdesivir si se observa un nivel de AST más de cinco veces el límite superior normal.⁴

Debido al riesgo de eventos adversos renales (lesión renal aguda 6%, insuficiencia renal 8% y hematuria 4%) se recomienda no iniciar el tratamiento si se observa una tasa de filtrado glomerular <30 mL/min.^{4-6,8}

De los pacientes incluidos en el estudio de **Antinori et al.**, 13 abandonaron el tratamiento, de los cuales ocho lo hicieron por eventos adversos: cuatro por falla renal (de los cuales tres fallecieron), tres por aumento de transaminasas hepáticas y un paciente por *rash* maculopapular severo.¹²

En el último estudio publicado el 22 de mayo por **Beigel et al.**, se informaron eventos adversos graves en 21% de los pacientes del grupo remdesivir, versus 27% de los pacientes del grupo placebo. Los eventos adversos más comunes en el grupo remdesivir fueron: anemia o disminución de la hemoglobina, lesión renal aguda, disminución de la tasa de filtración glomerular estimada, o aumento de la creatinina en sangre, piroxia, hiperglucemia y aumento de los niveles ALT, AST o ambas.⁷

INTERFERÓN



Son citoquinas que se unen a su receptor de membrana específico activando factores de transcripción y la expresión de proteína, con actividad antiviral, propiedades antiproliferativas y efecto inmunomodulador.

Hasta el momento no existen evidencias suficientes para recomendar el uso de interferones en la enfermedad SARS-CoV-2. Las recomendaciones son basadas en los informes y estudios de observación en las epidemias

previas del SARS y MERS, así como otras variedades de coronavirus, en los cuales el interferón ha demostrado reducción de la replicación viral en modelos *in vitro* de células de animales y humanos.¹⁻⁵

En estudios observacionales y reportes de casos donde se han empleado solos o en combinación con ribavirina y LPV/r, los resultados reportan que, en algunos de ellos, se ha producido una mejora de la

gravedad de la enfermedad, resolución radiológica y beneficio en la supervivencia en el MERS⁶⁻⁹, mientras que, en otros, no se demuestran estos resultados.¹⁰

Actualmente se encuentran registrados 22 estudios en los que se utiliza la administración de interferón alfa y/o beta, de los cuales 17 están en proceso y cinco ya alcanzaron la fecha de término. Sigue breve descripción de los estudios finalizados.

Un estudio multicéntrico aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad de la triple combinación de LPV/r 400/100 mg y ribavirina 100 mg, cada 12 horas durante 14 días, asociada a tres dosis de 8 millones UI de interferón beta-1b en días alternados, contra el grupo control que recibió LPV/r, en pacientes adultos que ingresaron a seis hospitales diferentes en Hong Kong, entre febrero y marzo del 2020. Según los resultados, en el grupo que recibió la triple combinación más interferón, se acortó el tiempo para la obtención de la negativización de las pruebas clínicas (nasofaríngea, orofaríngea y heces) en un promedio de siete días, en comparación con el grupo control (12 días). Las reacciones adversas reportadas fueron náuseas y diarrea en ambos grupos y sólo un paciente discontinuó LPV/r debido a hepatitis. Ningún paciente falleció durante el estudio. Estos resultados sugieren que el tratamiento temprano con una triple terapia antiviral, en combinación con interferón beta-1b, es segura y eficaz en el acortamiento del tiempo de eliminación viral, disminuye la respuesta de las citoquinas y alivia los síntomas. Sin embargo, el estudio tuvo las limitantes de haber sido abierto sin un grupo placebo ni un subgrupo

con la triple combinación sin interferón.^{11,12}

De los otros cuatro estudios llevados a cabo en Irán y China, en los cuales se evaluó la combinación de interferón beta-1a con hidroxicloroquina y antivirales como LPV/r, ribavirina y umifenovir, aún está pendiente la publicación de los resultados.¹³⁻¹⁶

Respecto de los estudios en curso, cuatro se realizan en Estados Unidos y Canadá para evaluar la eficacia antiviral del Peg-interferón lambda-1a contra el tratamiento estándar, cuyos resultados estarán disponibles en noviembre de 2020 y a lo largo del 2021.¹⁷⁻²⁰ Además, se encuentran en evaluación diferentes tipos de interferones. El interferón alfa-2b asociado a rintatolimod será estudiado por Estados Unidos con resultados esperados en el 2021, mientras que China, ya cuenta con un estudio en etapa de reclutamiento con la asociación de dicho interferón con abidol, cuyos resultados se estiman que estarán disponibles en junio de este año.^{21,22} Por su parte, el interferón alfa-1b comparado al tratamiento estándar o placebo, está incorporado en estudios realizados en China y Reino Unido para concluir en junio 2020 y mayo 2021, respectivamente.^{23,24} Adicionalmente, China también consideró incluir a Peg-interferón alfa-2b asociado abidol y

bromhexina²⁵, la combinación de antivirales, interferón nebulizado y la medicina tradicional china, en estudios separados, todos con resultados programados para 2021.²⁶⁻²⁸ En combinación con hidroxicloroquina y/o cloroquina, existen cuatro estudios en Canadá, España, Hong Kong y Francia, cuyos resultados estarán en 2020, 2022 y 2023 respectivamente.^{29,30,31,32} Por último, se reporta un estudio australiano-neozelandés que inició en 2016 para evaluar el efecto de las intervenciones en pacientes que ingresan a terapia intensiva por neumonía, al cual se ha incluido la evaluación de diferentes tratamientos de la COVID-19, entre ellos, el interferón beta-1a. Este estudio terminará en diciembre de 2023.³³

Los efectos adversos reportados fueron leves y reversibles, tales como inflamación o eritema en el sitio de inyección, síntomas de pseudogripe, trastornos gastrointestinales y neurológicos.

Hasta el momento, aún no se considera que la evidencia existente sea suficiente para la recomendación del uso de interferón como tratamiento específico, por lo tanto, se recomienda que se continúe su utilización únicamente a través de estudios ECA que permitan generar conocimiento.³⁴

LOPINAVIR/RITONAVIR



Lopinavir/ritonavir o LPV/r, es una combinación de agentes antivirales utilizados en el tratamiento del VIH. El lopinavir es el agente eficaz que inhibe la actividad proteasa del coronavirus, mientras que ritonavir aumenta la vida media de lopinavir.

Un ensayo clínico publicado recientemente realizado por **Cao et al**, en 199 pacientes hospitalizados con infección grave por COVID-19 encontró que LPV/r no fue más efectiva que la atención habitual. Fueron asignados al azar 99 pacientes para recibir LPV/r y 100 para recibir

atención estándar, durante 14 días. Los pacientes incluidos fueron aquellos que tuvieron dificultades para mantener la saturación de O₂ > 94%; muchos de los pacientes estaban gravemente enfermos y recibieron tratamiento tarde como lo demuestra la mortalidad de casi

el 25%. El resultado primario fue la mejoría clínica en 2 puntos de una escala ordinal de 7 puntos, o al alta hospitalaria, lo que ocurriera primero. El ensayo no encontró diferencias entre los dos grupos en el resultado primario. La eliminación viral no fue diferente entre los grupos. La mortalidad fue menor en el brazo de tratamiento, pero no fue estadísticamente significativa. Casi el 14% de los pacientes en el grupo de tratamiento tuvieron que suspender el medicamento debido a efectos adversos como intolerancia gastrointestinal y anomalías de laboratorio; pero los eventos adversos graves fueron más comunes en el brazo de control.¹

En el estudio de *Hung et al.*, un ensayo abierto, aleatorizado, de fase 2 en adultos con COVID-19, 127 pacientes fueron asignados aleatoriamente (2:1), a una triple combinación de LPV/r (400 mg + 100 mg, a cada 12 horas, 14 días), ribavirina (400 mg cada 12 horas) e interferón beta-1b (tres dosis de 8 millones de UI, en días alternos) o al grupo control LPV/r (400 mg + 100 mg, a cada 12 horas, 14 días).

La variable de desenlace principal fue el tiempo hasta obtener un hisopado nasofaríngeo negativo por RT-PCR. La variable principal, fue significativamente más corta en el grupo de terapia de combinación (7 versus 12 días; HR = 4,37; IC 95% 1,86–10,24). El grupo de combinación también tuvo mejores resultados clínicos, incluido un tiempo más corto para el alivio de los síntomas (4 versus 8 días) y una estancia hospitalaria mediana más corta (9 versus 15 días). Los pacientes en el grupo de triple terapia sólo recibieron interferón si se presentaron dentro de los siete días posteriores al inicio de los síntomas. Un paciente en el grupo control discontinuó LPV/r debido a hepatitis bioquímica. Ningún paciente falleció durante el estudio.²

Dentro de las limitaciones del estudio de Hung et al, debemos considerar que se trata de un ensayo abierto, en el cual tanto los investigadores como los pacientes conocían el tratamiento recibido; por otro lado, no se incluyó una rama con grupo placebo y se trató de pacientes con enfermedad leve a moderada. Los propios autores señalan que la

eficacia se debe explorar en futuros estudios.

LPV/r causa efectos adversos gastrointestinales (diarrea, náusea, vómitos)^{2,3} y también infección respiratoria alta³, dislipidemia, disglucemia, prolongación del intervalo QT y tiene el potencial de interactuar con muchos medicamentos.⁴

A la fecha se siguen realizando múltiples estudios clínicos para evaluar la utilidad de LPV/r en esta infección. La base de datos *clinicaltrials.gov* de Estados Unidos, consultada en 05 de junio de 2020, llevaba registrados 39 estudios clínicos, de los cuales 17 son ECA, algunos en etapa de reclutamiento y otros en fase 2 o 3.⁵

Los resultados del estudio de *Cao et al.* no mostraron diferencias entre los grupos, el estudio de Hong Kong relata que faltan más estudios que puedan señalar eficacia, lo que deja incertezas e incluye posibilidad de riesgo de agravamiento de la enfermedad debido a aspectos no evaluados. Es indispensable buscar experiencia de investigaciones en el marco de protocolos, recolección de datos e interpretación prudente.⁶

TOCILIZUMAB



Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa antagonizando el receptor de la interleucina-6 (IL-6). Está aprobado para ser utilizado en el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes como la artritis reumatoide o la artritis idiopática juvenil. A su vez, la presentación intravenosa se encuentra aprobada para el síndrome de liberación de citocinas.

En las infecciones virales se describe un síndrome hiperinflamatorio (secondary hemophagocytic

lymphohistiocytosis), que lleva a altas concentraciones de citocinas (tormenta de citocinas o síndrome de liberación de citocinas), esto causa un daño significativo en los pulmones y otros órganos, que podría determinar falla multiorgánica, una causa importante de muerte.^{1,2}

La IL-6 juega un papel importante en el síndrome de liberación de citocinas y parece ser un factor clave de esta inflamación desregulada.² El SARS-CoV-2 se une a las células epiteliales alveolares, activando

el sistema inmunitario innato y el sistema inmunitario adaptativo, lo que resulta en la liberación de una gran cantidad de citocinas, incluida la IL-6.¹

Así, si los anticuerpos monoclonales contra IL-6 pueden bloquear la vía de transducción de señales de IL-6, a partir de esta teoría, se espera que se conviertan en un nuevo método para el tratamiento de pacientes graves.¹

Además, ratificando todo esto, *Mehta et al.* recomiendan que

todos los pacientes con COVID-19 grave deben someterse a pruebas de detección de hiperinflamación para identificar el subgrupo de pacientes para quienes la inmunosupresión podría mejorar la mortalidad.³

En la revisión de la literatura publicada, no se encontraron ECA con tocilizumab en pacientes con COVID-19. Fueron identificados estudios observacionales, de muestra pequeña, siendo uno con grupo control de buena calidad metodológica y otros dos también pequeños, sin grupo control y de baja calidad. Además, se han registrado una serie de casos, un relato de casos y cartas al editor. El reporte de casos apunta problemas de seguridad importantes con el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19. A continuación se realiza una breve descripción:

En el estudio observacional prospectivo controlado (en formato de pre-impresión), realizado por **Somers et al**, 154 pacientes fueron admitidos por neumonía severa por COVID-19, confirmada por PCR y que necesitaron de ventilación mecánica invasiva. El estudio se centra en resultados comparativos de pacientes ventilados mecánicamente quienes recibieron tocilizumab y aquellos que no. El resultado primario fue supervivencia después de la ventilación mecánica. Tocilizumab fue asociado con menor riesgo de muerte (HR = 0,54; IC 95% 0,29 - 1,00). Varios ajustes estadísticos confirmaron este resultado. Los autores relataron que pacientes quienes recibieron tocilizumab tuvieron dos veces más chance de desarrollar superinfección que el grupo no tratado (control) (54% versus 26%) orientado principalmente por un mayor aumento en neumonía asociada a la ventilación (45% versus 20%; $P < 0,001$). La tasa de fatalidad en el 28 día fue similar tanto en los pacientes tratados con tocilizumab, como los quienes tuvieron superinfección y los que no (8/37 (22%)] versus 6/41 (15%)]); $P = 0,42$). Los autores concluyen que

tocilizumab fue asociado con mejor supervivencia, a pesar de la alta tasa de superinfección en pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica. Consideran los datos promisoros y que pueden ayudar en la práctica clínica mientras los resultados de ECA de inhibidores de IL-6 son esperados.⁴

Estudio prospectivo, realizado por **Toniati et al**, en un hospital de Italia analizó una serie prospectiva de 100 pacientes consecutivos ingresados con neumonía por COVID-19 confirmada para determinar si la administración intravenosa de tocilizumab estaría asociada con resultados de mejoría. De 100 pacientes tratados, la condición respiratoria mejoró o se estabilizó a los diez días, en 77 pacientes, de los cuales 61 mostraron una eliminación significativa de opacidades bilaterales difusas en la radiografía de tórax y 15 fueron dados de alta del hospital. La condición respiratoria empeoró en 23% pacientes, de los cuales 20% fallecieron. El estudio concluye que la respuesta a tocilizumab fue rápida, sostenida y asociada con una mejoría clínica significativa.⁵

Estudio retrospectivo, realizado por **Xiaoling Xu et al**, de muestra pequeña, realizado en hospital de China, buscó evaluar la eficacia de tocilizumab en pacientes graves. Los pacientes diagnosticados con COVID-19 ($n = 20$, graves o críticos) recibieron tocilizumab además de la terapia de rutina. Todos los pacientes fueron dados de alta en promedio 15,1 días después de administrarlo. Los datos preliminares muestran que este fármaco mejoró el resultado clínico inmediatamente en pacientes graves y críticos con COVID-19; los autores consideran que fue un tratamiento efectivo para reducir la mortalidad.⁶

La literatura reporta un informe de 21 pacientes con COVID-19, este mostró que la administración de tocilizumab, 400 mg, se asoció con

una mejoría clínica en el 91% de los pacientes, medida por la función respiratoria mejorada, la defervescencia rápida y el alta, y la mayoría de los pacientes sólo recibieron una dosis. Los autores ponderan que la falta de un grupo de comparación limita la interpretación del efecto específico del fármaco y garantiza precaución hasta que se disponga de datos más rigurosos.²

Otro reporte de dos casos de pacientes que recibieron un diagnóstico de COVID-19 complicado por SRC fueron tratados con tocilizumab. Ambos pacientes progresaron a linfocitopenia hemofagocítica secundaria (sHLH) a pesar del tratamiento con tocilizumab, uno desarrolló miocarditis viral, lo que puede poner en duda la seguridad y la utilidad clínica de este fármaco en el tratamiento del Síndrome de liberación de citoquinas inducido por COVID-19.⁷

Varios ECA de tocilizumab,⁸ solos o en combinación, en pacientes con COVID-19 con neumonía grave están en curso en China (NCT04310228, ChiCTR200002976). Además, Roche Pharma AG y el Hospital Universitario de Berne, llevan a cabo un ECA (NCT04335071 CORON-ACT) para evaluar si el tratamiento con tocilizumab reduce la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19 y se encuentra aún en fase 2. En Italia, en el Instituto Nacional de Cáncer de Nápoles se realiza el ensayo clínico TOCOVID-19 NCT 043170920. La mortalidad a 1 mes se define como la proporción de pacientes que vivirán después de 1 mes desde el inicio del estudio de aquellos registrados al inicio.

Sobre reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT. Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves,

complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.⁹ Hay que destacar que el uso de agentes inmunosupresores se encuentra contraindicado en infecciones activas y severas.¹⁰

En 4 de mayo de 2020, la Agencia Española de Medicamentos y otros Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado el protocolo para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. En este documento se actualizan los medicamentos disponibles para la COVID-19 y se señala que la solución de tocilizumab para perfusión queda reservada para los pacientes con

infección por SARS-CoV-2, la agencia hará una distribución controlada únicamente del concentrado para solución para perfusión de tocilizumab a través de la aplicación de situaciones especiales.⁹

El tratamiento de la tormenta de citocinas, con terapia anticitocinas, como tocilizumab, parece ser un tratamiento potencial para el rescate de pacientes graves con COVID-19.

Sin embargo, únicamente la fundamentación teórica de esto no es suficiente, la existencia de cohorte o de una serie de informes preliminares de casos de varias partes del mundo,

como los citados aquí, tampoco lo es. Así, actualmente faltan datos, provenientes de ECA de buena calidad, sobre la eficacia y seguridad de esta terapia anti-IL-6.

Además, se recomienda la identificación y el tratamiento de la hiperinflamación con terapias aprobadas existentes con perfiles de seguridad comprobados para abordar la necesidad inmediata de reducir la mortalidad en aumento.³

Se recomienda el uso de tocilizumab solo en el contexto de un ensayo clínico, preferencialmente con inclusión de pacientes graves.

IVERMECTINA



La ivermectina es un fármaco empleado en el tratamiento de diversas enfermedades parasitarias. Se ha estudiado su efecto inhibitorio en la replicación *in vitro* de algunos virus ARN positivos de cadena única como son el virus del dengue (VDN), Zika y fiebre amarilla, entre otros. Se cree que inhibe la interacción con las proteínas integrasas y las importinas nucleares.¹⁻⁴

Caly et al., informaron recientemente que la ivermectina es un potente inhibidor de la replicación *in vitro* SARS-CoV-2. Según Caly, la actividad reportada es una reducción de 5.000 veces en los niveles de ARN del SARS-CoV-2, en comparación con los controles.⁵ Sin embargo, se encontró que las dosis administradas son inferiores a las concentraciones efectivas *in vitro* contra el SARS-CoV-2, de tal manera que las concentraciones eficaces *in vitro* no se pueden alcanzar a nivel fisiológico.⁵⁻⁷ Así mismo, en estudios clínicos con ivermectina en otras enfermedades virales como el dengue, se ha

determinado que dosis diarias de 400 µg/kg durante tres días son seguras, pero no eficaces, ya que su efecto *in vivo* es modesto e indirecto.⁸

En el caso del SARS-CoV-2, la única información disponible actualmente proviene de un estudio observacional de **Patel et al.** (n=1.408; 704 tratados con ivermectina y 704 controles) con el método de pareamiento por puntaje de propensión, que comparó la administración de ivermectina (150 µg/kg) en pacientes con COVID-19 y aquellos que no la recibieron. De los pacientes que requirieron ventilación mecánica, en el grupo de ivermectina murieron menos (7,3% versus 21,3%), y las tasas de mortalidad generales fueron más bajas (1,4% versus 8,5%; HR = 0,20; IC 95% 0,11-0,37; P <0,0001). Así mismo, se reportó una menor duración de la estancia hospitalaria, así como la estancia en la UCI. Presenta limitaciones metodológicas al no ser aleatorizado, no incluir enmascaramiento y estratificación; en general

se reporta una información subóptima de los métodos y resultados.⁹ Por lo anterior, tiene alto riesgos de sesgo, así como bajo nivel de evidencia.^{9,10} No obstante, este estudio no ha sido publicado, es una pre-impresión, que, a la fecha de este informe, ha sido retractado por dudas con relación a la fiabilidad de los datos provenientes de la base Surgical Outcomes Collaborative (SurgiSphere Corporation).^{11, 12}

En cuanto a los estudios en curso, hay diez registrados, cuatro de ellos en Egipto, dos en Estados Unidos, y un estudio en España, Irak, India y Argentina. Los estudios son aleatorizados en su mayoría, excepto el de la India, y su propósito principal es determinar la eficacia de la ivermectina en monoterapia o asociada a antivirales y otros fármacos como nitazoxanida, cloroquina, hidroxicloroquina, y azitromicina. Se espera que estas investigaciones concluyan entre el 2020, 2029 y 2030.¹³⁻²²

Se describe frecuentemente como efectos adversos asociados

a la ivermectina: el edema facial y periférico, taquicardia, hipotensión postural, mareo, prurito e irritación ocular leve a altas dosis y exposición prolongada. Menos frecuentes son: la anorexia, diarrea, vómito, dolor abdominal y de espalda, vértigo, temblor, fatiga, somnolencia, aumento de enzimas hepáticas y de la bilirrubina, eosinofilia transitoria, empeoramiento del asma bronquial. En pacientes con oncocercosis, se ha presentado, de forma rara, en-

cefalopatía y reacción de Mazzotti leve luego de 3 días del tratamiento, a consecuencia de la muerte de las microfilarias.²³

Las recomendaciones para su uso requieren una mayor evaluación por la posibilidad de efectos neurotóxicos (sobre todo en pacientes con factores que puedan incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica) a las altas dosis requeridas según los estudios *in vitro*; otro elemento a considerar son las posibles interac-

ciones con el sistema citocromo P450 3A4, al combinarse con antivirales en estudio contra el SARS-CoV-2 en este momento (LPV/r y el darunavir/cobicistat), potentes inhibidores de esta principal vía metabólica de la ivermectina, por lo que existe mayor riesgo de exposición sistémica a este fármaco. Además, el ritonavir y el cobicistat pueden inhibir fácilmente una de las principales bombas de efluentes de la BHE, la glicoproteína P, lo que favorece la neurotoxicidad.²⁴

Consideraciones

Los dos medicamentos que hasta ahora recopilan mayor cantidad de datos provenientes de estudios clínicos son hidroxiquina y remdesivir. Ninguno mostró, hasta el momento, diferencias significativas en la mortalidad.

Actualmente no se han publicado estudios que comparen los distintos tratamientos.

La situación emergente de la COVID-19 ha determinado la toma de decisiones apresuradas y

controversiales con base a estudios cuestionados y/o de baja calidad.

Existen en curso ECA lo cuales aportarán la mayor evidencia y son los que han de ser tomados en consideración para el manejo terapéutico de la enfermedad una vez analizados críticamente.

La evidencia disponible en la actualidad no permite hacer recomendaciones sobre el tratamiento específico de COVID-19.

Conflicto de intereses: Los participantes declaran no tener conflictos de intereses.

Miembros de la Red CIMLAC participantes de este informe

Argentina: Mariana Caffaratti¹ y Martín Cañas²; **Brasil:** Pamela Saavedra³; **Chile:** María Francisca Aldunate⁴; **Cuba:** Dulce Calvo⁵; **EL Salvador:** Daniel Saravia⁶; **México:** Liliana Barajas⁷ y Mario Ramirez⁸; **Panamá:** Lisbeth Tristán de Brea⁹; **Perú:** Roselly Robles¹⁰; **Uruguay:** Noelia Speranza¹¹.

1. CIME-FCQ-UNC Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.
2. CIMEFF Centro de Información de Medicamentos Fundación Femeba, Área de Farmacología. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires. Argentina.
3. CEBRIM/CFF Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia. Brasil.
4. Sección Información de Medicamentos. Subdepartamento Farmacovigilancia, Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile. Chile.
5. Asesoría técnica. Médica Farmacoepidemióloga. Cuba.
6. Servicio de Información de Medicamentos de El Salvador. El Salvador.
7. CIMIT Centro de Información de Medicamentos e Información Toxicológica. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. México.
8. Centro de Información de Medicamentos Facultad de Química Universidad Autónoma de Yucatán. México.
9. CIIMET Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Tóxicos. Facultad de Farmacia Universidad de Panamá. Panamá.
10. CENADIM: Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Perú.
11. Centro de Información de Medicamentos. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

Referencias

Referencias de hidroxycloquina y cloquina

- Cennimo D, Windle M, Bronze M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment & Management. Medscape. [actualizado 23 marzo 2020; acceso 24 marzo 2020] Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-treatment>
- 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 Res. 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 Mar 9. -8. doi:10.1093/cid/ciaa237.
- McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). In Wolters Kluwer UpToDate. [Internet][actualizada: 23 marzo 2020; acceso: 23 marzo 2020] Disponible en: <https://www.uptodate.com/login>
- 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 Mar 12;43(3):185-188. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
- Chen J, Liu D, Liu L, A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ (Med Sci). 2020; 49(1)
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. MedRxiv. [Epub ahead of print] 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial BMJ 2020; 369: m1849. Disponible en: <https://bit.ly/2TpxQkL>
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020;3(4.23): e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857 Disponible en: <https://bit.ly/2YeJaTN>
- Clinicaltrials. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) Identifier: NCT 04381936 [Internet] [actualización: 3 junio 2020] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>
- Remdesivir and RECOVERY [Internet] [acceso 5 junio 2020] Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/files/recovery-and-remdesivir-v1-0-2020-05-27-1.pdf>
- Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERAPy (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 [Internet] [actualización 5 junio 2020] Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
- 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. [Epub ahead of print] 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. JAMA. 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630.
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. May 7, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410 Disponible en: <https://bit.ly/2Wjdrzo>
- Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. MedRxiv. 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2.full.pdf>
- Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ 2020;369:m1844 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1844>.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. Travel Med Infect Dis. 2020;34(Mar-Apr). Doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663
- Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille. France Travel Med Infect Dis. [Epub ahead of print] 2020 doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>
- Molina JM, Delauger C, Le Goff J, Mela-Lima D, Ponscarne 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. Letter to the editor/Med Mal Infect. 2020;50(2020):382-387. Doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
- Fernández LCS. Cloquina e hidroxycloquina como potenciales terapias frente al COVID-19 [Internet]. [actualizado: 5 junio 2020; acceso: 5 junio 2020;]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_covid-19_cloquina_hidroxycloquina.pdf
- Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum Pj, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine with or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834.
- Bessière F, Rocca H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated with Hydroxychloroquine Alone or in Combination with Azithromycin in an Intensive Care Unit. JAMA Cardiol. 2020, May 1doi:10.1001/jamacardio.2020.1787.
- Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen RB, Barbhaiya C, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. MedRxiv [Epub ahead of print] 2020 Apr 3. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>
- Lane J, Weaver J, Kotska K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. MedRxiv [Epub ahead of print] 2020 May 31. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>
- Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos RACIM. Ficha Técnica RACIM [Internet] [actualizado: 3 mayo 2020]. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2020/05/RACIM-Hidroxycloquina-versi%C3%B3n1-03.05.2020.pdf>
- Caffaratti M. Informe CIME Precaución con el uso de hidroxycloquina en pacientes con enfermedad cardiovascular y COVID-19 [Internet] [actualizado 24 abril 2020] Disponible en: http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2020/04/Informe-CIME-uso-HCQ-v.final_.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cloquina e Hidroxycloquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 [Internet] [actualizado:

14 mayo 2020; acceso: 16 mayo 2020] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososuhumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxicloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19>

31. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. [acceso: 15 mayo 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

Referencias de remdesivir

- Red CIMLAC. Tratamiento farmacológico para COVID-19: ¿cuál es la evidencia existente? [Internet]. [actualizado: 3 abril 2020; acceso: 15 mayo 2020]. Disponible en: https://web2.redcimlac.org/images/files/tratamientos_farmacologicos_final.pdf
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [acceso: 15 mayo 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=remdesivir&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr&phase=2>
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395: 1569–78. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- Fernández LCS. Remdesivir como potencial terapia frente al COVID-19. [Internet]. [actualizado: 25 mayo 2020; acceso: 26 mayo 2020]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_informe_remdesivir_25-05-2020.pdf
- Clinical Pharmacology [Internet]. EEUU: © 2019 Elsevier Remdesivir [actualizado: 13 mayo 2020; acceso: 15 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/pharmacology/> (acceso restringido)
- Wolters Kluwer UpToDate, Inc. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. [Internet] [acceso: mayo 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=remdesivir&source=search_result&selectedTitle=1~14&usage_type=default&display_rank=1
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *NEJM* 2020 May 22. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764
- Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). [Internet]. [acceso: mayo 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137566/download>
- Cennimo DJ. What is the role of the antiviral drug remdesivir in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19)? [Internet] [actualizado: 13 mayo 2020; acceso: mayo 2020]. Disponible en: <https://www.medscape.com/answers/2500114-197451/what-is-the-role-of-the-antiviral-drug-remdesivir-in-the-treatment-of-coronavirus-disease-2019-covid-19>
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Díaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Jun 11. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
- Cañas M, Urtasun M. La evidencia en tiempos de coronavirus (COVID-19) [Internet]. [actualizado: 17 abril 2020; acceso mayo 2020]. Disponible en: <http://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/4285#R73769217583417>
- Antinori S, Cossu M, Ridolfo A, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G, et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post treatment hospitalisation status. *Pharmacological Research* 2020;158(Aug). doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104899
- Ferner R, Aronson J. Remdesivir in COVID-19 A drug with potential – don't waste time on uncontrolled observations. *BMJ* 2020;369:m1610. doi: 10.1136/bmj.m1610.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 27. Doi: 10.1056/NEJMoa2015301
- Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud (SIETES). Ref. ID 103634 [Internet] [actualizado: 27 mayo 2020 Disponible en: <http://www.sietes.org/buscar/cita/103634>
- Gilead Sciences, Inc. Press Releases: Gilead Announces Results From Phase 3 Trial of Remdesivir in Patients With Moderate COVID-19 [Internet] [actualizado: 1 junio 2020] Disponible en: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-remdesivir-in-patients-with-moderate-covid-19>
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Mbaya OT, Proschan M, Mukadi D. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;12;381(24):2293-2303. DOI: 10.1056/NEJMoa1910993

Referencias de interferón

- Cinatl J, Michaelis M, Hoever G, Preiser W, Doerr HW. Development of antiviral therapy for severe acute respiratory syndrome. *Antiviral Research*. 2005;66(2):81-97. DOI: 10.1016/j.antiviral.2005.03.002
- Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, Doerr HW, Cinatl J. Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;326(4):905-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.11.128
- Falzarano D, Wit E de, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin. *Sci Rep*. 2013;3(1):1-6. doi: 10.1038/srep01686
- Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, et al. Interferon- α 2b and ribavirin treatment improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med*. 2013; 19(10):1313-7. doi: 10.1038/nm.3362.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11(1):1-14. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- Khalid M, Al Rabiah F, Khan B, Al Mobeireek A, Butt TS, Al Mutairy E. Ribavirin and interferon- α 2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: a preliminary report of two cases. *Antivir Ther*. 2014;20(1):87-91. doi: 10.3851/imp2792
- Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis* 2014; 20:42-6. doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.003
- Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14(11):1090-5. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X
- Kim UJ, Won E-J, Kee S-J, Jung S-I, Jang H-C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther*. 2016;21(5):455-9. doi: 10.3851/IMP3002.
- Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1837-1844. doi: 10.1093/cid/ciz544.
- US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04276688. Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for nCoV Treatment. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276688?term=interferon&cond=covid+19&draw=2&rank=33>
- Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395(10238):1695-1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
- US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04350671. Interferon Beta 1a in Hospitalized COVID-19 Patients (IB1aIC). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350671?term=interferon&cond=covid+19&draw=2&rank=1>
- US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04343768. An Investigation into Beneficial Effects of Interferon Beta 1a, Compared to Interferon Beta 1b and The Base Therapeutic Regimen in Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial (COVIFERON). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343768?term=interferon&cond=covid+19&draw=2&rank=2>

15. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04350684 Umifenovir in Hospitalized COVID-19 Patients (UAIIC). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350684?term=interferon&cond=covid+19&draw=2&rank=8>
16. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04291729 Evaluation of Ganovo (Danoprevir) Combined with Ritonavir in the Treatment of SARS-CoV-2 Infection. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291729?term=interferon&cond=covid+19&draw=2>
17. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04354259 Interferon Lambda for Immediate Antiviral Therapy at Diagnosis (ILIAD). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04354259?term=interferon&cond=covid+19&draw=3>
18. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04388709 Interferon Lambda Therapy for SARS-CoV-2 Infection. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388709?term=interferon&cond=covid+19&draw=3&rank=11>
19. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04344600 Peginterferon Lambda-1a for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Infection (PROTECT). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344600?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=20>
20. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04343976 Pegylated Interferon Lambda Treatment for COVID-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343976?term=interferon&cond=covid+19&draw=2&rank=3>
21. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04379518 Rintatolimod and IFN Alpha-2b for the Treatment of Mild or Moderate COVID-19 Infection in Cancer Patients. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379518?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=14>
22. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04273763 Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets Combined with Standard Treatment/ Standard Treatment in Patients with Suspected and Mild Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273763?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=25>
23. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04293887 Efficacy and Safety of IFN- α 2b in the Treatment of Novel Coronavirus Patients. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293887?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=13>
24. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04385095 Trial of Inhaled Anti-viral (SNG001) for SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04385095?term=interferon&cond=covid+19&draw=4>
25. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04254874 A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Interferon Atomization in the 2019-nCoV Pneumonia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04254874?term=interferon&cond=covid+19&draw=2&rank=5>
26. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04251871 Treatment and Prevention of Traditional Chinese Medicines (TCMs) on COVID-19 Infection. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251871?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=18>
27. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04295551 Multicenter Clinical Study on the Efficacy and Safety of Xiyanping Injection in the Treatment of New Coronavirus Infection Pneumonia (General and Severe) Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04295551?term=interferon&cond=covid+19&draw=4>
28. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04275388 Xiyanping Injection for the Treatment of New Coronavirus Infected Pneumonia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275388?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=23>
29. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04324463 Anti-Coronavirus Therapies to Prevent Progression of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Trial (ACT COVID19). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324463?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=21>
30. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04366245 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Treatment with Hyperimmune Plasma Obtained from Convalescent Antibodies of COVID-19 Infection. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04366245?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=15>
31. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04350281 Double Therapy with IFN-beta 1b and Hydroxychloroquine. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350281?term=interferon&cond=covid+19&draw=4>
32. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04315948 Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=24>
33. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT02735707 Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community- Acquired Pneumonia (REMAP-CAP). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02735707?term=interferon&cond=covid+19&draw=2>
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos para la Salud (AEMPS). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. [Internet] [acceso: 17 mayo 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/>

Referencias de lopinavir/ritonavir

1. 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; 382:1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
2. Ivan Fan-Ngai Hung, et al. Triple combination of interferon bta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*, May 08, 2020 May 8; [e-pub] doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
3. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488-94. doi:10.1001/jama.2020.3204
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. [actualizada: 20 marzo 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/>
5. US National Library of Medicine. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Acceso: 5 de junio de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
6. Anon. COVID-19 et essais de médicaments: que faire des premiers résultats d'évaluation? *Prescrire* 2020 Mar 23. Disponible en: <https://prescrire.org/fr/203/1845/58597/0/PositionDetails.aspx>

Referencias de tocilizumab

1. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. 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. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):1-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TM, Cutrell JB. Pharmacological treatments for coronavirus disease 2019 (COVID19) A review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836. doi:10.1001/jama.2020.6019
3. Mehta P, McAuley DFM, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, on behalf of the HLH Across Speciality Collaboration, UK. Correspondence: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. 2020;395(10229) s 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

4. Somers EC, Eschenauer GA, Trost J, Golob JL, Gandhi TN, Wang L et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. medRxiv [Epub ahead of print] 2020 Jun 3. doi. org/10.1101/2020.05.29.20117358
5. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(7):1-6. Disponible en: doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568
6. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *PNAS* 2020;117(20):10970-10975 Disponible en: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2005615117
7. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. *Chest* 2020 Apr 25. doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.024
8. US National Library of Medicine. Clinical Trials [Internet]. [Acceso en mayo 2020]. Disponible en: clinicaltrials.gov
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. [Internet] [acceso: 17 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9919/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>.
10. Universidad de la República. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas. Departamento de Farmacología y Terapéutica. ¿Existe tratamiento específico de la infección COVID -19?: evidencia aún escasa. Uruguay [Internet] [acceso: mayo 2020] Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/COVID19__antivirales_23_marzo_2020__2.pdf. Acceso: 30 mar 2020
- Medicine and One Health, Chonburi, Thailand. 2018. Disponible en: http://www.rcpt.org/abstractdb/media/abstract/CON2018/Best%20Resident27/BRA_77_Eakkawit.pdf
9. Patel A, desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. SSRN 220:3580524 doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3570270>.
10. Pan American Health Organization (PAHO). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews - PAHO/WHO. [Internet]. [acceso: 13 mayo 2020]. Disponible en: <http://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews>
11. Chaccour CJ. Ivermectina y COVID-19: cómo una base de datos dudosa dio forma a la respuesta de varios países latinoamericanos a la pandemia [Internet] [actualizado: 29 mayo 2020; acceso: 5 junio 2020] Disponible en: <https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/ivermectin-and-covid-19-how-a-flawed-database-shaped-the-covid-19-response-of-several-latin-american-countries/2877257/0>
12. Piller C, Servick K. Two elite medical journals retract coronavirus papers over data integrity questions [Internet] [actualizado: 4 junio 2020; acceso: 5 junio 2020]. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/06/two-elite-medical-journals-retract-coronavirus-papers-over-data-integrity-questions>
13. US National Library of Medicine. Clinical Trials [Internet]. Identifier NCT04360356, Ivermectin and Nitazoxanide Combination Therapy for COVID-19. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04360356>
14. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04345419, A Real-life Experience on Treatment of Patients with COVID 19. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04345419>
15. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04382846 Novel Regimens in COVID-19 Treatment. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382846>
16. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04351347 The Efficacy of Ivermectin and Nitazoxanide in COVID-19 Treatment. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351347>
17. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04374019 Novel Agents for Treatment of High-risk COVID-19 Positive Patients. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374019>
18. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04374279 Trial to Promote Recovery from COVID-19 With Ivermectin or Endocrine Therapy (RECOVER). Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374279>
19. US National Library of Medicine. Clinicaltrialsregister.eu [Internet] Identifier 2020-001994-66 Randomised clinical trial of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001994-66/ES>
20. US National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04343092 Ivermectin Adjuvant to Hydroxychloroquine and Azithromycin in COVID-19 Patients. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343092>
21. US National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04373824 Max Ivermectin- COVID-19 Study Versus Standard of Care Treatment for COVID-19 Cases. A Pilot Study. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373824>
22. US National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04381884 Ivermectin Effect on SARS-CoV-2 Replication in Patients with COVID-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381884?term=ivermectin&cond=Covid-19&draw=2&rank=1>
23. Brayfield A, Martindale: The Complete Drug Reference. 39^a ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2017.
24. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2020;102(6):1156-1157. doi:10.4269/ajtmh.20-0271

Referencias de ivermectina

1. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Research* 2013;99(3):301-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354213001599>
2. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J* 2012;443(Pt 3):851-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3327999/>
3. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Research* 2020; 177:104760. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354219307211>
4. Barrows NJ, Campos RK, Powell S, Prasanth KR, Schott-Lerner G, Soto-Acosta R, et al. A screen of FDA-approved drugs for inhibitors of Zika virus infection. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):259-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993926/>
5. 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 Research* 2020; 178:104787. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011>
6. Serap SY, Serhal U. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci* 2020;50(3):611-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195979/>
7. Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect* 2020; 35:100684. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175902/>
8. Yamasmith E, Saleh-arong FA, Aviruntan P, Angkasekwina N, Mairiang D, Wongsawat E. Efficacy and safety of ivermectin against dengue infection: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. En: The 34th Annual Meeting the Royal College of Physicians of Thailand Internal

Dexametasona y corticoesteroides en general para COVID-19:

¿Una terapia prometedora?

Introducción

22 de junio de 2020

En los últimos días se ha difundido ampliamente, tanto en los medios de comunicación como en las redes sociales, información sobre el uso de corticoesteroides en COVID-19. Desde la Red CIMLAC se analizaron los datos disponibles hasta el momento, con el fin de entregar recomendaciones en base a la evidencia actual.

Ideas claves

Hasta el momento respecto al uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 se destaca lo siguiente:

- La mayor evidencia hasta ahora proviene del ensayo clínico Recovery (aún sin publicar), los resultados preliminares muestran que, en pacientes hospitalizados en estado crítico, la dexametasona redujo las muertes en 1/3 en pacientes ventilados y en 1/5 en otros pacientes que recibieron oxígeno solamente.
- No se encontró evidencia de beneficio en pacientes hospitalizados que no requerían oxígeno y los resultados son consistentes con posibles daños en este grupo.
- Para realizar recomendaciones a favor o en contra del uso de dexametasona, aconsejamos aguardar la difusión de los datos completos mediante su publicación, luego de pasar por la revisión por pares.
- Dado que su uso resulta solo de utilidad en quienes reciben oxígeno o ventilación, es necesario desaconsejar categóricamente su uso en personas con casos leves de COVID-19, y en la población general por fuera de las indicaciones aprobadas.

Antecedentes del uso de corticoides en el Síndrome Respiratorio Agudo Severo en infecciones neumónicas virales

En base a la eficacia que mostraron los corticoesteroides en el tratamiento de la Bronquiolitis Obliterante Neumonía Organizada (BOOP), se ha propuesto que su administración podría ser de utilidad en la reducción de las complicaciones del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en el adulto, presente en los brotes de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)-CoV y el Síndrome Respiratorio Agudo del Medio Oriente (MERS)-CoV; sin

embargo, la evidencia existente es insuficiente y controversial en el tratamiento de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 que cursa con un cuadro severo de dificultad respiratoria (1-4).

En un documento publicado en mayo por la Organización Mundial de la Salud (OMS), no se recomienda el uso de corticoesteroides sistémicos en el tratamiento de neumonía viral de manera rutinaria, es decir, fuera de estudios clínicos. En el mismo, se describen

los resultados de una revisión sistemática de corticoesteroides (5) en pacientes con SARS que determinó la presencia de posibles daños como necrosis avascular, psicosis, diabetes y depuración viral retardada sin beneficio sobre la supervivencia. Así mismo, el documento menciona los resultados de una revisión sistemática en pacientes con influenza, que incluyó un estudio clínico con un escaso número de participantes y estudios observacionales conside-

rados de calidad baja a muy baja, con una limitación importante, dado que las indicaciones para el tratamiento con corticoesteroides no se especificaron completamente en muchos de ellos. Los autores informan un mayor riesgo de mortalidad y sobreinfecciones secundarias al uso de corticoesteroides. Sin embargo, no estaba claro si los pacientes con gripe más grave habían sido seleccionados para recibir tratamiento con esteroides. Por consiguiente, no se pudo determinar si el tratamiento adicional con esteroides en los pacientes con gripe es realmente perjudicial o no (1, 5, 6, 7, 8).

Además, Arabi et al. en la revisión narrativa del 2020 (9) en pacientes con infección viral respiratoria severa, evaluó los datos sobre el uso de corticoesteroides, y determinó que, en la gran mayoría, éstos provienen de estudios observacionales. Varios estudios demostraron la asociación del uso

de corticoesteroides con mayor mortalidad, infección bacteriana y fúngica, y aparición de resistencia antivírica en la neumonía asociada a la gripe o síndrome de dificultad respiratoria aguda. En un estudio incluido en la revisión, (n = 607) en el que se tuvieron en cuenta los factores de confusión, no se encontró ninguna influencia de los corticoesteroides en la mortalidad por la gripe (9).

Por otro lado, hay estudios publicados que reportan mejoría de los pacientes con otros tipos de SARS en los que se utilizaron corticoesteroides como hidrocortisona, metilprednisolona y prednisona administrados en dosis medias-bajas. Los regímenes de dosificación reportados son variables, pero en general se observan dos; los que se aplicaron de manera temprana una vez diagnosticada la enfermedad y los que se administraron en forma de pulsos (en algunos se hace referencia a una

terapia de rescate) una vez que los pacientes presentaron alguna o todas de las siguientes manifestaciones: compromiso bilateral en la radiografía de tórax, fiebre persistente y dificultad respiratoria (1, 10, 11, 12, 13). Uno de estos estudios concluye que es difícil hacer recomendaciones claras sobre el momento preciso en el que se deben emplear corticoesteroides debido a que, además de su efecto inmunosupresor, el cual puede retardar la depuración viral, existe la preocupación sobre la posible complicación por infecciones, así como necrosis avascular y psicosis asociada al uso de esteroides (14).

Así, Russel et al. en una revisión de febrero del 2020 sobre el uso previo de corticoides sistémicos en otros coronavirus concluyó que éstos no debieran ser usados para el tratamiento de la lesión pulmonar inducida por SARS-CoV-2 o el shock, fuera de un ensayo clínico (15).

Elementos fisiopatológicos que podrían explicar la utilidad de los corticoesteroides en la COVID-19

En general, se sabe que la lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda, en parte, son causados por las respuestas inmunológicas del huésped. En este sentido, los corticoesteroides suprimen la inflamación pulmonar, pero, por otro lado, también inhiben las respuestas inmunológicas y la eliminación de patógenos. Se ha observado que en las infecciones virales tipo SARS y gripe, la inflamación sistémica determina desenlaces negativos. Se ha descrito que la histología pulmonar, tanto en las infecciones por SARS como por MERS, muestra

inflamación y daño alveolar difuso, con hemofagocitosis, por lo que se esperaría que el uso con corticoides tenga un papel relevante en la supresión de la inflamación pulmonar (5).

Más recientemente, de acuerdo con la propuesta teórica de tres fases clínicas de la enfermedad SARS-CoV-2 (ver figura 1) para unificar la evaluación y tratamiento de ésta, sugiere que en la Fase I, o fase inicial de la enfermedad, el tratamiento debe ser dirigido al alivio sintomático, donde puede ser viable la terapia antiviral; en la Fase II, hay establecimiento de la enfermedad a nivel pulmonar

que involucra multiplicación viral e inflamación localizada en los pulmones, por lo que es necesaria la hospitalización para vigilancia estrecha, se requieren medidas de soporte y la administración de antivirales. En la etapa temprana de la Fase II (IIa) es decir, aquella que cursa sin hipoxia, se sugiere evitar la administración de esteroides; sin embargo, en la fase IIb (con hipoxia) en la que los pacientes podrían requerir ventilación mecánica, se cree el uso de terapia antiinflamatoria con corticoesteroides puede ser utilizada, siempre y cuando se usen juiciosamente (16, 17).

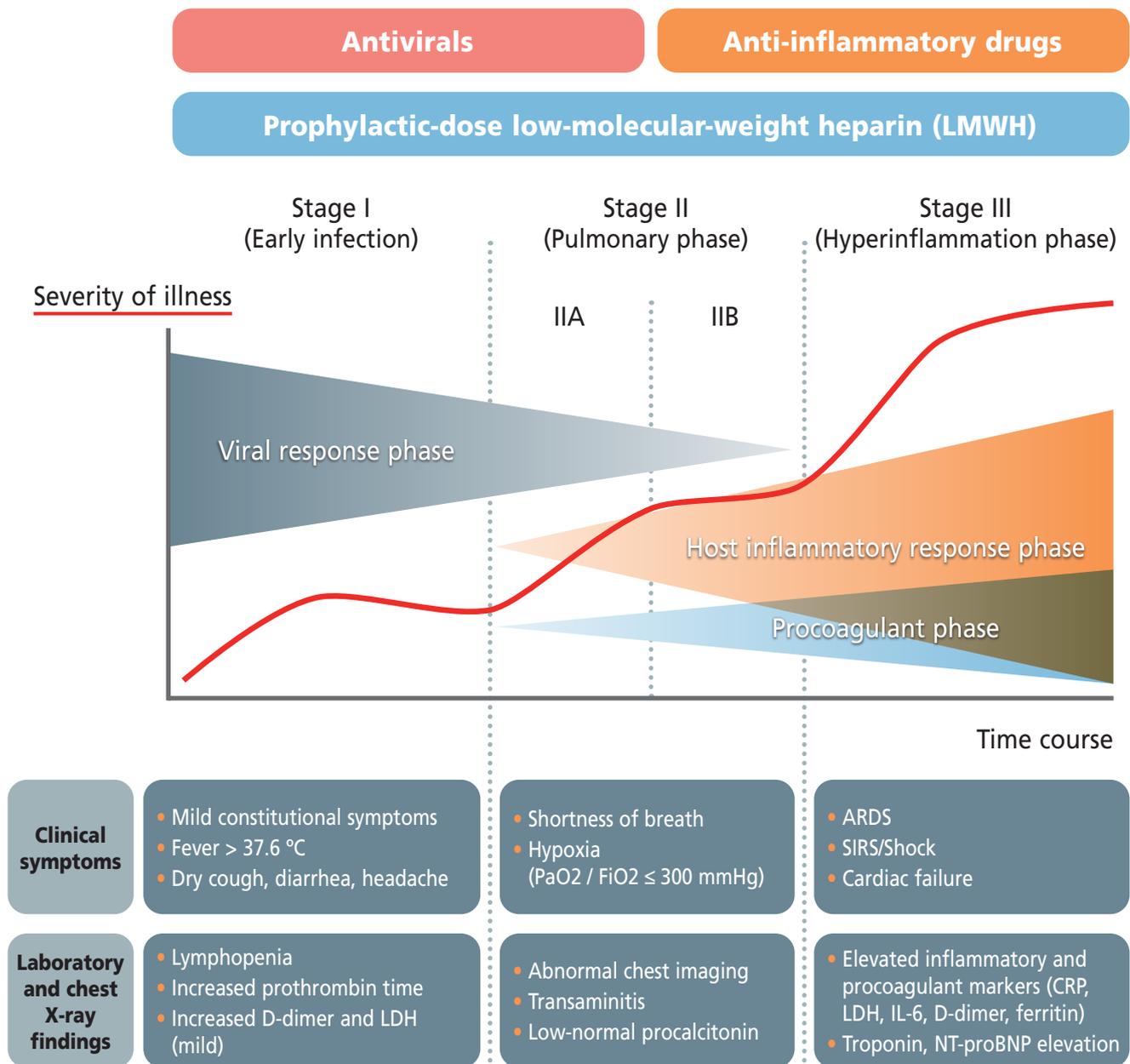


Figura 1. Estados clínicos de la enfermedad SARS-CoV-2 (Tomado de Pericás J. M. et al. (17))

Finalmente, en la Fase III o severa, caracterizada por el síndrome de hiperinflamación extra-pulmonar sistémica y elevación de biomarcadores y citocinas inflamatorias, la terapia inmunomoduladora podría ser útil para reducir la inflamación sistémica y evitar la disfunción multiorgánica con mayor respuesta pro-coagulante, shock y falla cardíaca, por lo que, en esta fase, el uso de corticoesteroides podría justificarse en combinación con el uso de inhibidores de las citocinas (16, 17).

Estas fases clínicas, previamente se habían documentado histopatológicamente para el SARS, en varios estudios postmortem donde, en función de los días a partir del inicio de la sintomatología, se describe una fase exudativa con daño alveolar difuso (DAD), con edema pulmonar pronunciado y formación de membrana hialina (menos de diez días) y seguido de una fase proliferativa con infiltrado celular que incluye macrófagos (10 días o más), y otra de fibrosis final.

En los pacientes con SARS mortal, hay un incremento importante de macrófagos en los alvéolos y en el intersticio pulmonar, lo que provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias, cuya desregulación determina hemofagocitosis en el pulmón. De esta manera, a partir de estos datos histopatológicos, se postula que la intervención con esteroides podría modular la respuesta de las citoquinas y evitar un resultado fatal (18, 19).

Evidencia de estudios clínicos sobre el uso de corticoesteroides en la COVID-19

Un ensayo controlado aleatorio multicéntrico en una red de 17 unidades de cuidados intensivos (UCI) en hospitales universitarios de toda España, publicado en marzo de 2020, en pacientes con SDRA, incluyó a 277 pacientes; aleatoriamente, 139 fueron asignados al grupo de dexametasona y 138, al grupo control (20). El resultado principal del estudio fue el número de días que el paciente permanecía vivo y sin ventilador, desde el día de su aleatorización al día 28. Para los pacientes del grupo de dexametasona, el número medio de días fue mayor que el del grupo control (diferencia entre grupos 4,8 días [IC 95% 2,57 a 7,03]; $p < 0,0001$). El segundo resultado medido, correspondió a todas las causas de muerte a los 60 días de aleatorización, observándose que 29 (21%) pacientes en el grupo de dexametasona y 50 (36%) pacientes del grupo control habían muerto (diferencia entre grupos -15,3% [IC 95% -25,9 a -4,9]; $p = 0,0047$). Los autores concluyeron que la administración temprana de dexametasona podría reducir la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad general en pacientes con SDRA de moderado a severo establecido, sin diferencia significativa en la proporción de eventos adversos en ambos grupos (20).

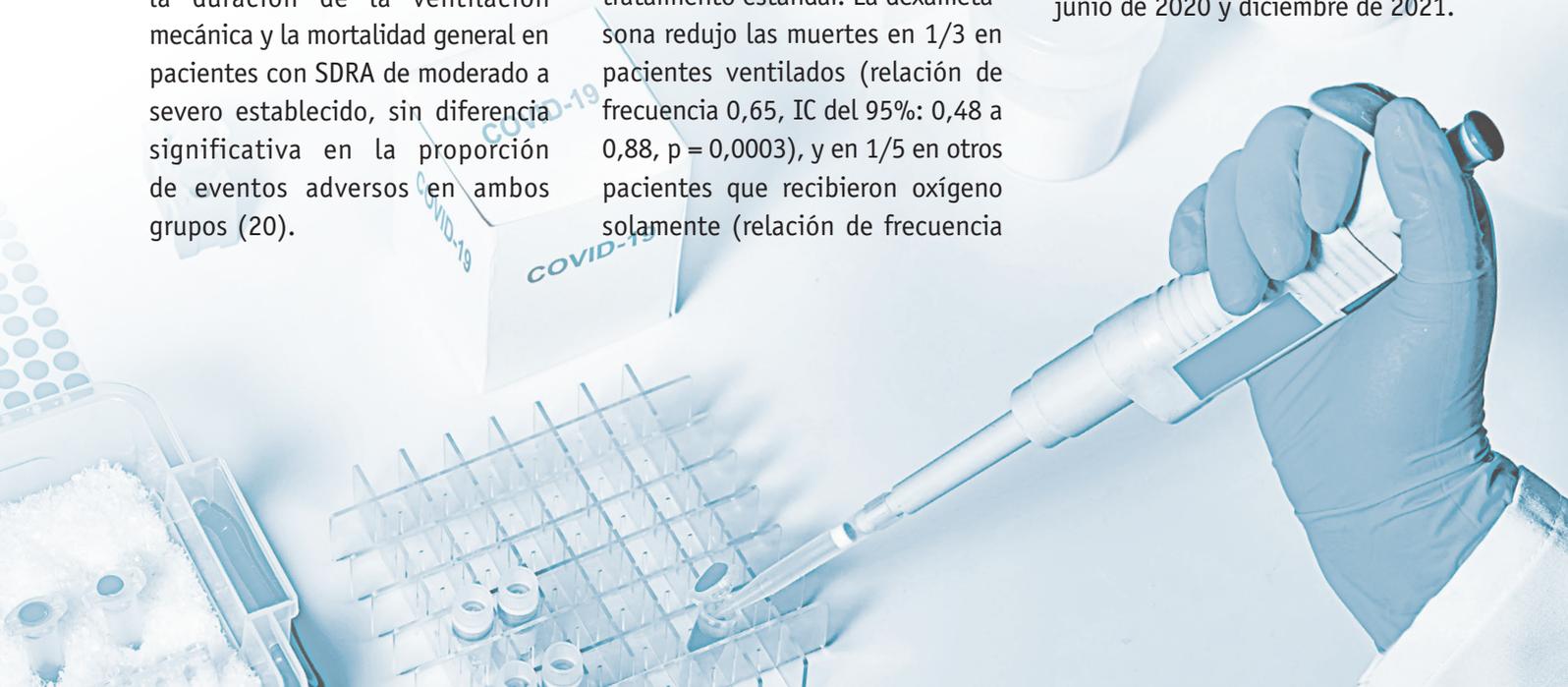
Por otra parte, una revisión sistemática publicada en mayo de 2020 señala que los corticoesteroides pueden reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 y SDRA, pero que en los pacientes con COVID-19 grave sin SDRA, la evidencia sobre el beneficio era inconsistente y de muy baja calidad (21).

El 16 de junio de 2020, a través de un comunicado de prensa, se dieron a conocer algunos resultados preliminares del ensayo RECOVERY. Este ensayo iniciado en marzo del presente año, incluye seis ramas de tratamiento, siendo uno de los ensayos aleatorizados y controlados más grandes del mundo para tratamientos de COVID-19. Actualmente, incluye a 11.500 pacientes (22).

De acuerdo a la información difundida por los investigadores, la rama de dexametasona incluyó a 2.104 pacientes asignados al azar a dexametasona 6 mg una vez al día (por vía oral o IV) durante diez días y en comparación con 4.321 pacientes asignados al azar al tratamiento estándar. La dexametasona redujo las muertes en 1/3 en pacientes ventilados (relación de frecuencia 0,65, IC del 95%: 0,48 a 0,88, $p = 0,0003$), y en 1/5 en otros pacientes que recibieron oxígeno solamente (relación de frecuencia

0,80, IC del 95%: 0,67 a 0,96, $p = 0,0021$). No se encontró ningún beneficio en aquellos pacientes que no necesitaban asistencia respiratoria (razón de frecuencia 1,22; IC del 95%: 0,86 a 1,75, $p = 0,14$), los autores mencionan que los resultados son consistentes con posibles daños en este grupo. En general, la dexametasona redujo la tasa de mortalidad a 28 días en 17%, $p = 0,0007$ (22, 23).

Finalmente, se encontró que hay otros 18 estudios clínicos registrados, de los cuales uno en Estados Unidos (24) y uno en Italia (25) ya alcanzaron la fecha de término, pero aún no hay resultados publicados; cuatro más se están llevando a cabo en Francia (26-29), tres en China (30-32), uno en Dinamarca (33), tres en España (34-36), uno en Estados Unidos (37), uno en Argentina (38), uno en Costa Rica (39) y dos en Brasil (40, 41). Los corticoesteroides involucrados en dichos estudios son prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona y budesonida. Las fechas de conclusión oscilan entre junio de 2020 y diciembre de 2021.



Recomendación final

La recomendación de uso de corticoesteroides debe evaluarse en la relación de riesgos y beneficios para cada paciente, al tomar en consideración las fases de la enfermedad, el comportamiento de los biomarcadores o reactantes y la existencia de estados concomitantes como (exacerbación del asma o la EPOC, shock séptico, encefalitis,

síndrome hematófagocítico). Es además necesario hacerlo como parte de ensayos clínicos, por lo que su uso rutinario no debía ser una práctica común hasta no tener resultados más conclusivos.

La presentación de los resultados preliminares del ensayo Recovery son esperanzadores, sin embargo, para realizar recomendaciones a favor o en

contra del uso de dexametasona, se aconseja aguardar la difusión de los datos completos mediante su publicación, luego de pasar por la revisión por pares (42).

La Red CIMLAC está siguiendo el escenario de investigación de medicamentos para COVID-19 y actualizará este documento cuando haya nuevas pruebas disponibles.

Conflicto de intereses: Los participantes declaran no tener conflictos de intereses.

Miembros de la Red CIMLAC participantes de este informe

Argentina: Mariana Caffaratti¹ y Martín Cañas²; **Brasil:** Pamela Saavedra³ y María Fernanda Barros⁴; **Chile:** María Francisca Aldunate⁵; **Cuba:** Dulce Calvo⁶; **México:** Liliana Barajas⁷; **Uruguay:** Noelia Speranza⁸.

1. CIME-FCQ-UNC Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.
2. CIMEFF Centro de Información de Medicamentos Fundación Femeba, Área de Farmacología. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires. Argentina.
3. CEBRIM/CFF Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia. Brasil.
4. Centro de Informações sobre Medicamento. Conselho Regional de Farmácia do Estado da Bahia (CIM/CRF-BA). Brasil.
5. Sección Información de Medicamentos. Subdepartamento Farmacovigilancia, Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile. Chile.
6. Asesoría técnica. Médica Farmacoepidemióloga. Cuba.
7. CIMIT Centro de Información de Medicamentos e Información Toxicológica. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. México.
8. Centro de Información de Medicamentos. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

Referencias

1. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 [Internet]. [citado 1 de junio de 2020]. Disponible en: [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)
2. Auyeung TW, et al. The use of corticosteroids as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *Journal of Infection* [Internet] 2005 [Consultado el 28 de marzo de 2020]; 51:98-102. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(04\)00229-4/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(04)00229-4/pdf)
3. Lee FE-H, Walsh EE, Falsey AR. The Effect of Steroid Use in Hospitalized Adults with Respiratory Syncytial Virus-Related Illness. *Chest*. noviembre de 2011;140(5):1155-61.
4. Rodríguez A. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) para el diagnóstico y tratamiento de la gripe A/H1N1 en pacientes adultos graves hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Medicina Intensiva* [Internet] 2012 [Consultado el 28 de marzo de 2020];36(2):103-137. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210569111003457?via%3Dihub>
5. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 de marzo de 2016;3:CD010406.
6. Delaney JW. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Critical Care* [Internet]2016 [Consultado el 28 de marzo de 2020];20:75. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-016-1230-8>
7. Cao B, Gao H, Zhou B, Deng X, Hu C, Deng C, et al. Adjuvant Corticosteroid Treatment in Adults with Influenza A (H7N9) Viral Pneumonia*. *Read Online: Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine*. junio de 2016;44(6): e318.

8. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de 2018;197(6):757-67
9. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):315-28.
10. Meduri et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1998;280(2):159-65
11. Lau C-WA et al. Outcome of coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome using a standard treatment protocol. *Respirology* [Internet] 2004 [consultado el 27 de marzo de 2020];9(2):173-183. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1843.2004.00588.x>
12. Lam WKC, Chan MHM, Wong CK. Severe Acute Respiratory Syndrome: Clinical and Laboratory Manifestations. *Clin Biochem Rev* [Internet] 2004 [Consultado el 28 de marzo de 2020]; 25:121-132. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1904416/pdf/cbr25_2p121.pdf
13. Dessmon TH. Pharmacologic Treatment of SARS: Current Knowledge and Recommendations. *Ann Acad Med Singapore* [Internet] 2007 [Consultado el 27 de marzo de 2020]; 36:438-43. Disponible en: <http://www.annals.edu.sg/pdf/36VolNo6Jun2007/V36N6p438.pdf>
14. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med* [Internet]2006 [Consultado el 28 de marzo de 2020];3(9): e343. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.0030343&type=printable>
15. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet* February 07, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
16. Siddiqi H K., Mehra M R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Hearth Lung Transplant* [Internet] 2020 [Consultado el 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118652/>
17. Pericás JM et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal* [Internet] 2020 [Consultado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/22/2092/5854666>
18. Nicholls JM, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* [Internet]. 2003 [Consultado el 27 de marzo de 2020]; 361(9371):1773-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12781536/>
19. Nicholls J, Dong X-P, Jiang G, Peiris M. SARS: clinical virology and pathogenesis. *Respirology.* 2003;8(s1): S6-8.
20. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5
21. Zhikang Ye, Ying Wang, Luis Enrique Colunga-Lozano, Gordon H. Guyatt et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis *CMAJ* May 14, 2020 cmaj.200645; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.200645>
22. RECOVERY. "Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19" Junio 16 de 2020. <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>
23. Horby P. et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19-Preliminary Report medRxiv 2020.06.22.20137273; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
24. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04374071 Early Short Course Corticosteroids in COVID-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374071>
25. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04323592 Methylprednisolone for Patients with COVID-19 Severe Acute Respiratory Syndrome (MP-C19). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04323592>
26. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04344288 Corticosteroids During Covid-19 Viral Pneumonia Related to SARS-Cov-2 Infection (CORTI-Covid). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344288>
27. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04344730 Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in ICU Patients with Covid-19 Pneumonia (COVIDICUS). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344730>
28. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04347980 Dexamethasone Treatment for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by COVID-19 (DHYSO). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04347980>
29. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04359511 Efficacy and Safety of Corticosteroids in Oxygen-dependent Patients with COVID-19 Pneumonia (CORTICOVIDHUGO). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359511>
30. Chictr.org.cn [Internet] Registration number ChiCTR2000029386 Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. Disponible en: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48777>
31. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04273321 Efficacy and Safety of Corticosteroids in COVID-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273321>
32. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04263402 The Efficacy of Different Hormone Doses in 2019-nCoV Severe Pneumonia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04263402>
33. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04348305 Hydrocortisone for COVID-19 and Severe Hypoxia (COVID STEROID). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348305>
34. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04329650 Efficacy and Safety of Siltuximab vs. Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329650>
35. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04325061 Efficacy of Dexamethasone Treatment for Patients with ARDS Caused by COVID-19 (DEXA-COVID19). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061>
36. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04355637 Inhaled Corticosteroid Treatment of COVID19 Patients with Pneumonia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355637>
37. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04360876 Targeted Steroids for ARDS Due to COVID-19 Pneumonia: A Pilot Randomized Clinical Trial. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04360876>
38. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04395105 Dexamethasone for COVID-19 Related ARDS: a Multicenter, Randomized Clinical Trial. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04395105>
39. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04355247 Prophylactic Corticosteroid to Prevent COVID-19 Cytokine Storm. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355247>
40. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04327401 COVID-19-associated ARDS Treated with Dexamethasone: Alliance Covid-19 Brasil III (CoDEX). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327401>
41. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04343729 Methylprednisolone in the Treatment of Patients with Signs of Severe Acute Respiratory Syndrome in Covid-19 (MetCOVID). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343729>
42. Decisiones informadas sobre medicamentos (DIME) Dexametasona en pacientes críticos: resultados en ensayos clínicos. Entre el optimismo y la cautela [Internet] [Consultado el 18 de junio de 2020] Disponible en: <http://www.proyectodime.info/informacion-regional/informacion-seleccionada-sobre-covid-19/boletines/dexametasona-en-pacientes-cr%C3%ADticos-resultados-en-ensayos-cl%C3%ADnicos-entre-el-optimismo-y-la-cautela/>

Mitos y verdades sobre la COVID-19

Aclaraciones para la comunidad acerca de los rumores sobre el nuevo coronavirus

Introducción

30 de marzo de 2020

VERSIÓN 2.0

La constante exposición a información a la que se enfrentan las personas va creciendo cada día debido a los medios de comunicación, redes sociales y fuentes no oficiales. Con relación a la pandemia por COVID-19 (enfermedad causada por un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2

o 2019-nCoV), se ha difundido información diversa indicando que el consumo de algunos medicamentos, remedios caseros o el uso de sustancias químicas pueden curar, aumentar o disminuir el contagio del virus causante de COVID-19.

En este sentido, la Red de Centros de Información de Me-

dicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) presenta al público algunas aclaraciones acerca de los mitos y verdades sobre esta enfermedad, con lo cual se pretende educar a la comunidad y contribuir a la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad.

¿Puedo tomar antibióticos para prevenir o tratar la infección por el nuevo coronavirus?

- **NO.** Los antibióticos son efectivos para tratar enfermedades provocadas por bacterias, pero no por virus. Las bacterias y los virus son diferentes. Las bacterias son organismos vivos compuestos por una célula, mientras que los virus son moléculas de material genético (o ADN o ARN) que requieren de células vivas para subsistir.
- La COVID-19 es la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 o 2019-nCoV (nuevo coronavirus), y, por lo tanto, los antibióticos no sirven para prevenir ni para tratar esta infección viral.
- Recuerde que el uso de antibióticos debe hacerse siempre bajo prescripción y vigilancia de un profesional médico, quien está capacitado para evaluar la necesidad de su uso frente a una posible coinfección bacteriana.

¿Puedo prevenir o curar la COVID-19 tomando Vitamina C?

- **NO.** Consumir vitamina C (Vit C) no cura ni previene la COVID-19. No hay evidencia científica que respalde la eficacia de la Vit C en infecciones virales (gripe o influenza u otros virus respiratorios).
- Todas las vitaminas, incluida la Vit C, son micronutrientes, que se encuentran en varios alimentos

y forman una parte esencial de la dieta humana. Por lo general, las cantidades requeridas para la ingesta diaria son pequeñas y pueden obtenerse a partir del consumo de una ingesta diaria equilibrada de alimentos saludables. Las vitaminas pueden desempeñar un papel importante en la salud de algunas personas, particularmente en aquellas que tienen deficiencias. En el caso de la vitamina C, la única evidencia bien establecida para su uso es el tratamiento del escorbuto. Dosis muy altas no aumentan la carga corporal y pueden causar diarrea y cálculos renales.

¿Enjuagarse regularmente la nariz con solución salina puede evitar la infección por el nuevo coronavirus?

- **NO.** No hay pruebas ni estudios que indiquen que realizar esta práctica proteja frente al nuevo coronavirus. Enjuagarse la nariz regularmente con solución salina puede acelerar la recuperación tras un resfriado común, pero no se ha demostrado que prevenga las infecciones respiratorias.

¿El beber té de plantas medicinales puede prevenir infecciones respiratorias como la COVID-19?

- **NO.** El consumo de tisanas (tés, infusiones, cocidos) de plantas medicinales no ha demostrado ser una

medida eficaz para prevenir infecciones respiratorias. A pesar de los efectos beneficiosos que algunas puedan tener para su salud, también pueden ocasionar interacciones con medicamentos de uso habitual o prolongado, que pueden ser perjudiciales para la salud de las personas con enfermedades crónicas, como, por ejemplo, modificar los niveles de glucemia y de presión arterial.

¿Es cierto que el té verde o té de manzanilla contienen altas dosis de Interferón y que tomar 2 a 3 tazas diarias de alguno de esos productos puede aumentar el sistema inmunológico y prevenir la infección por el nuevo coronavirus?

- **NO.** No existe ninguna prueba científica que demuestre la acción de las tisanas (tés, infusiones, cocidos) de alguna planta medicinal sobre la prevención de la infección COVID-19.
- Si bien los científicos están estudiando el efecto antiviral de numerosas plantas medicinales, todavía no hay información que avale el uso de tisanas de alguna planta medicinal con efecto preventivo en infecciones.
- Las tisanas son extractos de plantas, cuya composición y contenido de compuestos varían por distintos factores (ambientales, secado de la planta, forma de preparación, entre otras); por lo tanto, no se puede establecer una dosis, ni controlar efectos secundarios ni interacciones medicamentosas que pudieran producir.

¿Comer AJO en cualquier forma o presentación, puede prevenir la infección por el nuevo coronavirus?

- **NO.** El ajo es un alimento saludable que puede tener algunas propiedades antimicrobianas, sin embargo, no existe evidencia científica que demuestre que su consumo protege contra la COVID-19.

¿Alimentarse frecuentemente con papa deshidratada, puede evitar el contagio con el nuevo coronavirus?

- **NO.** El consumo de papa deshidratada, así como de otros alimentos tales como la quinoa, el chuño

o el trigo, no evitan que las personas puedan contagiarse de COVID-19. No existe evidencia científica que sugiera que algún alimento pueda prevenir o curar esta enfermedad. Tampoco se han realizado estudios que haga suponer que los pueblos indígenas, cuya alimentación se basa en este tipo de alimento, tengan menor probabilidad de contagio.

¿Hacer gárgaras con agua y sal o bicarbonato de sodio, con vinagre, o con agua oxigenada diluida elimina el nuevo coronavirus?

- **NO.** Ninguna de estas prácticas sirve para curar o prevenir la COVID-19. El agua no tiene efectos sobre el coronavirus, y la sal y el bicarbonato de sodio puede resultar peligrosa para condiciones de salud, tales como la hipertensión arterial. Por su parte, el vinagre es una sustancia que puede ocasionar daños a su garganta o estómago, debido a su acidez. El agua oxigenada puede provocar irritación en la boca y garganta; si se ingiere puede provocar efectos tóxicos. Las recomendaciones oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las autoridades de salud de países como Estados Unidos, Canadá y Francia **NO** indican que hacer gárgaras sea efectivo contra la COVID-19.

¿Tomar agua caliente previene la infección por el nuevo coronavirus?

- **NO.** Tomar agua caliente no previene la infección por ningún virus. Tampoco elimina los gérmenes, en caso de que haya estado expuesto a ellos. Además, se debe tener precaución de no ocasionar una quemadura por agua caliente en la boca y el tracto digestivo.

¿El lavado de manos durante todo el día con alcohol en gel o alcohol 70° evita la infección por el nuevo coronavirus?

- **NO.** Para prevenir la infección por coronavirus, la recomendación siempre es el lavado de manos con agua y jabón, mediante una técnica adecuada (durante 20 o 30 segundos). Así se eliminará cualquier germen de la piel.

- El alcohol gel es una opción para la limpieza de las manos, cuando no sea posible lavarlas, por ejemplo, durante el traslado en medios de transporte público (autobuses, taxis, metro) o durante la permanencia en lugares públicos. En caso de utilizar gel hidroalcohólico debe tener precaución, dado que el uso repetido de estos productos puede afectar la piel.

¿Es mejor lavarme las manos con agua muy caliente para matar el nuevo coronavirus?

- **NO.** Existe una creencia errónea que una mayor temperatura del agua mejora las posibilidades de eliminar los gérmenes de las manos. El agua caliente no es mejor que el agua fría y, por el contrario, puede exponerlo a quemaduras o lesiones en la piel. **La mejor prevención está en el lavado de manos con agua y jabón.**

¿Los secadores de manos son efectivos para matar el nuevo coronavirus?

- **NO.** Lo más efectivo es lavarse frecuentemente las manos agua y jabón, o si esto no es posible, con alcohol en gel o alcohol 70°. Una vez que sus manos estén limpias, se deben secar con toallas de papel o secador de mano.

¿Bañarse en agua caliente previene la infección por el nuevo coronavirus?

- **NO.** Bañarse con agua caliente no previene la infección por ningún virus, ni tampoco los elimina. Además, se debe tener precaución de no ocasionar una quemadura por agua caliente.

¿Se puede matar el nuevo coronavirus rociando o impregnando el cuerpo con alcohol o con cloro?

- **NO.** Rociar o impregnar todo el cuerpo con alcohol o cloro no sirve para matar los virus que ya han ingresado al organismo.
- Estas sustancias son tóxicas y pueden dañar los ojos, la boca, la nariz, y cualquier parte de la piel si son rociadas en el cuerpo. Tampoco se recomienda mezclar estas sustancias.
- Sin embargo, tanto el alcohol como el cloro, en concentraciones adecuadas, pueden ser usados para

desinfectar las superficies, las bolsas de compras u otros objetos, siempre y cuando se sigan las recomendaciones pertinentes.

¿Las lámparas de luz ultravioleta pueden usarse para eliminar el nuevo coronavirus de las manos o cuerpo?

- **NO.** Las lámparas de luz ultravioleta no se deben usar sobre manos u otras partes del cuerpo, debido a que la radiación ultravioleta puede causar lesiones en la piel. Estos dispositivos se utilizan para esterilizar superficies u objetos, cuyo proceso debe ser realizado únicamente por personal especializado y con experiencia.

¿Las vacunas para prevenir la neumonía o influenza, previenen también la COVID-19?

- **NO.** Las vacunas que protegen contra la neumonía y la influenza no brindan protección contra el nuevo coronavirus. El virus SARS-CoV-2 requiere de una vacuna específica. Actualmente no se dispone de esta vacuna, sin embargo, hay estudios que se están realizando para desarrollarla y disponer de ella en los próximos años.

¿Es cierto que el nuevo coronavirus no se transmite en zonas con climas cálidos y húmedos?

- **NO.** Las pruebas científicas obtenidas hasta ahora indican que el virus que causa COVID-19 puede transmitirse en cualquier zona climática, incluidas las de clima cálido y húmedo. Independientemente del clima del país o región donde vivimos o vayamos a viajar deben adoptarse medidas de protección, sobre todo si se trata de una zona donde se hayan notificado casos de COVID-19

¿Las mascotas de la casa pueden transmitir el virus causante de COVID-19?

- **NO.** No existe actualmente evidencia acerca de que las mascotas o animales domésticos sean transmisores de infecciones respiratorias como la COVID-19. Sin embargo, es importante mantenerlos aseados y lavar su patas con agua y jabón luego de sacarlos a la calle.

Recomendaciones adicionales acerca de la prevención y manejo de COVID-19 causado por coronavirus

- ✓ La mejor manera de protegerse contra el nuevo coronavirus es lavarse las manos con frecuencia, con agua y jabón. De esta manera se eliminan los virus que puedan estar en las manos y se evita la infección que podría producirse al tocarse los ojos, la boca y la nariz. Esta medida permite también prevenir muchas otras enfermedades.
- ✓ Use mascarilla o tapabocas en caso de presentar tos, estornudos u otros síntomas respiratorios o en caso de estar en contacto con personas en quienes se sospecha una infección respiratoria, incluyendo COVID-19.
- ✓ En caso de presentar síntomas respiratorios, póngase en contacto con las autoridades de salud, a través de los canales de comunicación establecidos, para recibir instrucciones acerca del manejo (por ejemplo, si requiere atención médica, aislamiento preventivo, entre otros).
- ✓ Los productos para limpieza y desinfección de superficies son aliados importantes para prevenir infecciones por el coronavirus. Se recomienda utilizar solamente los productos aprobados por las autoridades sanitarias.
- ✓ A la fecha, no existe tratamiento farmacológico con evidencia científica de su real eficacia y seguridad para COVID-19. En cada país, las autoridades de salud están adoptando protocolos de manejo específicos.
- ✓ Existen diferentes ensayos clínicos en curso con medicamentos usados habitualmente en otras infecciones. La OMS facilitará información actualizada tan pronto como los resultados de los ensayos clínicos se encuentren disponibles.
- ✓ La OMS recomienda no automedicarse con antibióticos, antivirales u otros medicamentos para prevenir o curar esta u otras infecciones, ninguno de estos medicamentos ha demostrado tener utilidad por ahora y pueden más bien ser tóxicos y afectar nuestra salud.
- ✓ Si necesita un medicamento para bajar la fiebre o calmar el dolor, el medicamento más seguro y eficaz es el acetaminofén o paracetamol, siempre respetando la dosis máxima recomendada. En caso de persistencia o empeoramiento, se recomienda consultar al médico.

Miembros de la Red CIMLAC participantes de este informe

Argentina: Mariana Caffaratti¹, Susana Nuñez Montoya¹, Martín Cañas²; **Bolivia:** Teresa Rescala Nemtala³, Beatriz Requena³; **Brasil:** Pamela Alejandra Saavedra⁴; **Chile:** María Francisca Aldunate⁵; **Colombia:** Andrea Salazar Ospina⁶, José Julián López⁷; **Costa Rica:** Milania Rocha⁸; **Ecuador:** Benito Marchand⁹; **Panamá:** Lisbeth Tristán de Brea¹⁰; **Paraguay:** Gladys Mabel Maidana¹¹, Patricia Acosta¹¹.

1. CIME-FCQ-UNC Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.
2. CIMEFF Centro de Información de Medicamentos Fundación Femeba, Área de Farmacología. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires. Argentina.
3. CIDME Centro de Información y Documentación del Medicamento. Universidad Mayor de San Andrés. Bolivia.
4. CEBRIM/CFF Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos. Conselho Federal de Farmácia. Brasil.
5. Sección Información de Medicamentos. Subdepartamento Farmacovigilancia, Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública. Chile.
6. CIDUA. Centro de Información de Medicamentos. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Universidad de Antioquia. Colombia.
7. CIMUN Centro de Información de Medicamentos. Universidad Nacional de Colombia. Colombia.
8. CIMED Centro Nacional de Información de Medicamentos. Universidad de Costa Rica. Costa Rica.
9. Asesoría técnica. Ecuador.
10. CIIMET Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Tóxicos. Facultad de Farmacia, Universidad de Panamá. Panamá.
11. Centro de Información de Medicamentos. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

Referencias

1. U.S. National Library of Medicine. February 11, 2020. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04264533. Sponsor: ZhiYong Peng. Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia.
2. The Therapeutic Goods Administration. No evidence to support intravenous high-dose vitamin C in the management of COVID-19. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/alert/no-evidence-support-intravenous-high-dose-vitamin-c-management-covid-19>
3. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(2):315-328.
4. Geldsetzer P. Knowledge and Perceptions of COVID-19 Among the General Public in the United States and the United Kingdom: A Cross-sectional Online Survey. *Ann Intern Med.* 2020 Mar 20.
5. News > Medscape Medical News. March 20, 2020 > Conference News > AAD 2020. The Science of Handwashing: Rub, Don't Scrub Hands Raw. Maureen Salamon.
6. Organización Mundial de la salud. Consejo para la población acerca de los rumores sobre el nuevo coronavirus (COVID-19). 13 de marzo de 2020.
7. Agencia Española de Medicamentos y Otros Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SAES-COV-2. Fecha de publicación: 20 de marzo de 2020.
8. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Covid 19: só use saneantes regularizados. Por: Ascom/Anvisa. Brasil. Publicado: 17/03/2020 17:34. Última Modificação: 18/03/2020 10:43
9. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Colombia. 17 de marzo de 2020.
10. Federación Farmacéutica Internacional. Coronavirus 2019 n-CoV Outbreak: Información y directrices provisionales para los farmacéuticos y el personal de las farmacias. Febrero 2020, Federación Farmacéutica Internacional. La Haya, Países Bajos. Disponible en: <https://www.fip.org/file/4416>
11. Flu Myths. American Academy of Family Physicians. 2017. Disponible en: https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/patient_handout/5-s2.0-pe_AAFP_flu-myths_en
12. Organización Colegial Veterinaria Española. Decálogo de consejos de la OCV ante el coronavirus para propietarios de animales de compañía y clínicas veterinarias. Disponible en: <http://www.colvet.es/node/9017>

¿Qué se sabe sobre ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en relación con COVID-19?

Recomendaciones de la Red CIMLAC

20 de marzo de 2020

En los últimos días se ha difundido, tanto en los medios de comunicación como en las redes sociales, información que ponía en duda la seguridad del ibuprofeno con relación al tratamiento de los síntomas por la nueva enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Desde la Red CIMLAC deseamos analizar brevemente los datos disponibles hasta el momento.

Actualmente no hay evidencia científica de calidad que establezca un vínculo entre el ibuprofeno y el empeoramiento de COVID-19.

(AEMPS, 2020; INFARMED, 2020; HPRA, 2020; EMA, 2020; PAHO, 2020; FDA, 2020).

La información difundida y los comentarios subsiguientes tuvieron su origen en una hipótesis teórica, publicada en un comentario editorial, sin que, hasta la fecha, se hayan presentado datos epidemiológicos que la sustenten.

Por otro lado, se encuentran disponibles diversas opciones de tratamiento para la fiebre y el dolor. Así, los profesionales de

salud, al iniciar el tratamiento de estos síntomas en pacientes con COVID-19, deben considerar todas las opciones, lo que incluye paracetamol y AINE (como ibuprofeno). Cada medicamento tiene beneficios y riesgos que están descritos en su ficha técnica; y deberían tenerse en cuenta junto a las recomendaciones y protocolos nacionales o internacionales para

el tratamiento de COVID-19. Este conjunto de información debe ser analizado al seleccionar la mejor opción de tratamiento de fiebre y dolor para cada paciente.

La mayoría de los protocolos de COVID-19 en la Unión Europea (UE) recomiendan como primera opción paracetamol para fiebre o dolor (EMA, 18/03/2020). Estos protocolos, además señalan que los pacientes y los profesionales de la salud pueden continuar usando AINE (como el ibuprofeno). Solo se recomienda usar en la dosis efectiva más baja y durante el período más corto posible.

En este momento, no hay ninguna razón para que los pacientes interrumpan su tratamiento, principalmente pacientes que toman ibuprofeno u otros antiinflamatorios para enfermedades crónicas.

El PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), comisión de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), se encuentra revisando la seguridad de ibuprofeno y ketoprofeno, y destaca la necesidad de realizar estudios epidemiológicos para proporcionar

evidencia adecuada sobre cualquier efecto negativo que pudiera generar el uso de AINE en el pronóstico de la enfermedad COVID-19 (EMA, 18/03/2020). Las conclusiones de esta revisión se esperan para mayo de 2020. Por su parte, la Organización Panamericana de Salud (PAHO,

18/03/2020; Day, 2020), coincide en la necesidad de generar mayor evidencia para establecer conclusiones.

La Red CIMLAC está monitoreando la situación de cerca y revisará cualquier información que esté disponible sobre el tema.

Resumen

- El paracetamol continúa siendo la primera opción para fiebre o dolor;
- Actualmente, no hay evidencia científica que impida el uso de ibuprofeno para el tratamiento de los síntomas de COVID-19. Se recomienda utilizarlo en la dosis efectiva más baja y durante el período más corto posible;
- Evite la automedicación a menos que sea estrictamente necesario y ante la duda, consulte a un profesional de la salud;

Miembros de la Red CIMLAC participantes de este informe

Argentina: Mariana Caffaratti¹ y Martín Cañas²; **Brasil:** Pamela Saavedra³ y María Fernanda Barros⁴; **Chile:** María Francisca Aldunate⁵; **Cuba:** Dulce Calvo⁶; **México:** Liliana Barajas⁷; **Uruguay:** Noelia Speranza⁸.

1. CIME-FCQ-UNC Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.
2. CIMEFF Centro de Información de Medicamentos Fundación Femeba, Área de Farmacología. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires. Argentina.
3. CEBRIM/CFF Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia. Brasil.
4. Centro de Informações sobre Medicamento. Conselho Regional de Farmácia do Estado da Bahia (CIM/CRF-BA). Brasil.
5. Sección Información de Medicamentos. Subdepartamento Farmacovigilancia, Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile. Chile.
6. Asesoría técnica. Médica Farmacoepidemióloga. Cuba.
7. CIMIT Centro de Información de Medicamentos e Información Toxicológica. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. México.
8. Centro de Información de Medicamentos. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

Referencias

1. Day M. COVID-19: Ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020 368:m1086 doi: 10.1136/bmj.m1086 (Publicado 17/03/2020).
2. EMA European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. EMA/136850/2020 (18/03/2020).
3. PAHO Panamerican Health Organization. Ibuprofeno y COVID-19 (18/03/2020).
4. Infarmed Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Nota informativa: Ausência de evidência entre o agravamento da infecção por COVID-19 e o ibuprofeno (15/03/2020).
5. HPRA Health Products Regulatory Authority Ireland. COVID-19 infection: anti-inflammatory and anti-hypertensive medicines (16/03/2020).
6. AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. LA AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19 (15/03/2020).
7. U.S. Food and Drugs Administration. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. (19/03/2020).



Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe

DURG La OPS/OMS

ÚLTIMO BOLETÍN RED CIMLAC INFORMA ÚLTIMO BOLETÍN TRES REDES CONTACTENOS

MENÚ PRINCIPAL

- Inicio
- Noticias de Interés
- Alertas Sanitarias
- Evaluaciones de Eficacia y Seguridad
- Contactenos
- Boletines
- Red CIMLAC INFORMA

ALREDEDOR DE LA RED

- Misión
- Objetivos
- Propósitos
- Grupo Coordinador
- Directorio
- Acta de Constitución
- Folleto de Difusión

VINCULOS DE INTERÉS

- Ver Vinculos de Interés

Tofacitinib y riesgo de infecciones graves

En pacientes con artritis reumatoide, el riesgo de herpes zoster fue mayor con tofacitinib que con los fármacos biológicos modificadores de la enfermedad. Por otra parte, las internaciones por infección grave fueron menores con tofacitinib que con infliximab, similares a las de adalimumab y certolizumab, y mayores que con etanercept. *The Lancet Rheumatology*, 13 de enero de 2020.

[Leer más...](#)

Boletín de Información sobre Medicamentos (boletín 3 redes) - Diciembre 2019- Año V, No 5

Diciembre 2019- Año V, No 5

La información independiente sobre medicamentos es muy importante en diferentes ámbitos ya sean estos académicos, clínicos o regulatorios. La tarea de informar tiene muchos retos. Este boletín pretende acercar información relevante relacionada con el uso de los medicamentos en diferentes contextos con el interés de contribuir a mejorar el uso de los medicamentos.

Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y El Caribe (Red CIMLAC) Red de Comités de Farmacoterapéutica de Latinoamérica y Caribe (Red CFT-LAC) Red de Puntos Focales de Farmovigilancia (Red PFFV)

[Leer más...](#)

Alertas de seguridad: implante de etonogestrel / flingolmod

Etonogestrel: tos y hemoptisis; hematoma / Flingolmod: anemia hemolítica autoinmune. emc, 16 de enero de 2020

[Leer más...](#)

Precautaciones en el uso Saxagliptina en pacientes diabéticos con enfermedad cardiaca o renal preexistente

Escrito por Red Cimlac
Jueves, 16 de Enero de 2020 15:12

Se ha dado a conocer evidencia que asocia a saxagliptina, fármaco para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, con una posible aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca, en particular en pacientes que ya poseen alguna enfermedad cardiaca o renal preexistente. La información procede del ensayo SAVOR y motivó la decisión de actualizar las contraindicaciones y advertencias en los folletos de información de los productos Onglyza y Kombiglyze. ISPCH, 02 de diciembre de 2019.

Para más informaciones: <http://www.ispch.cl/comunicado/29491>

Actualizado (Jueves, 16 de Enero de 2020 15:16)

Search

Select Language

Olanzapina puede causar una reacción grave en la piel - recomendaciones para pacientes y profesionales sanitarios

Alertas sanitarias
Escrito por Red Cimlac
Jueves, 16 de Enero de 2020 14:48

El antipsicótico olanzapina puede causar una reacción cutánea poco común, pero de grave, que puede avanzar y afectar otras partes del cuerpo. El Instituto de Salud Pública solicitó la incorporación de esta afección conocida como síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en los folletos de información de todos los productos que contienen este fármaco. ISPCH, 03 de diciembre de 2019.

Para más informaciones: <http://www.ispch.cl/comunicado/29492>

Butilbromuro de Hioscina inyectable: riesgo de efectos adversos serios en pacientes con enfermedad cardiaca subyacente

Alertas sanitarias
Escrito por Red Cimlac
Jueves, 16 de Enero de 2020 14:11

Agencias internacionales han informado sobre casos de muerte en pacientes por causas cardiacas, después que recibieron butilbromuro de hioscina por vía parenteral. En pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca, eventuales efectos adversos como: taquicardia, hipotensión y anafilaxis, pueden ser mas serios, por lo que debe hacerse seguimiento a estos pacientes, y asegurarse que el equipo de reanimación, y el personal capacitado en cómo utilizar este equipo, estén fácilmente disponibles. ISPCH, 03 de enero de 2020.

Para más informaciones: <http://www.ispch.cl/comunicado/29494>

Actualizado (Jueves, 16 de Enero de 2020 14:21)

Información independiente cambiando el juego: OMS retira sus directrices sobre opioides después de aceptar que la industria ha tenido influencia

Noticias
Escrito por Red Cimlac
Jueves, 16 de Enero de 2020 13:49

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha retirado formalmente sus dos pautas principales relacionadas con el uso de opioides en el control del dolor, siguiendo su propio análisis que dio credibilidad a las quejas externas de que el proceso de elaboración había sido influenciado indebidamente por los fabricantes de opioides. La OMS también reconoció que la necesidad de acceso al alivio del dolor debe ser equilibrado con preocupaciones por daños uso indebido de medicamentos prescrito para el manejo del dolor, incluyendo opioides. Evidencia científica indica que existen riesgos asociados con el uso de estos medicamentos, como el desarrollo de la adicción y la muerte accidental. Incluso cuando prescrito de acuerdo con pautas clínicas y necesidades del paciente, y como se indica, ciertos factores pueden aumentar estos riesgos.

Las pautas bajo revisión son:

- * Directrices de la OMS sobre farmacología tratamiento del dolor persistente en niños con enfermedades médicas;
- * Directrices de la OMS para la farmacología y manejo radioterapéutico del dolor por cáncer en adultos y adolescentes.

Boletín de la Organización Mundial de la Salud, enero de 2020.

Para más informaciones: <https://www.who.int/bulletin/volumes/98/1/en/>

Actualizado (Jueves, 16 de Enero de 2020 14:22)

Más artículos...

- [Precios justos para los medicamentos](#)
- [Alertas de seguridad: pregabalina](#)
- [Alertas de seguridad: ipilimumab / testosterona](#)
- [Dormiperidona para náuseas y vómitos: falta de eficacia en niños; recordatorio de contraindicaciones en adultos y adolescentes](#)
- [Alertas de seguridad: lanreotida / timolol](#)
- [Video "Medicamentos de alto costo" Seminario en línea Red CIMLAC. Claudia Vargas y Francisco Rossi](#)

<< Inicio > Prev 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Próximo >> Fin >>

Página 1 de 326

ULTIMAS NOTICIAS

- Alertas Sanitarias Latinoamericanas
- Consulta del mes
- Noticias farmacéuticas
- Eventos de interés en la red
- Boletín de la RedCIMLAC

Feed Entries

Developed by OPEKron. Valid XHTML and CSS.