



## Tratamiento farmacológico para COVID-19: ¿cuál es la evidencia existente?

03 de abril de 2020

El nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2, causa diversas manifestaciones clínicas englobadas bajo el término COVID-19. Los casos de COVID-19 pueden presentar cuadros leves, moderados o graves, lo que incluye neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis y shock séptico. La mayoría de los casos de COVID-19 notificados hasta el momento debutan con cuadros leves.<sup>1</sup>

Además de las medidas de soporte para aquellos pacientes que requieren hospitalización, no existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados de calidad para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2.<sup>1,2</sup>

En muchos países, un gran número de pacientes ha recibido terapias de uso compasivo y fuera de prospecto ("off label") basados en sus propiedades antivirales o antiinflamatorias in vitro. Estas terapias se han administrado principalmente sin un grupo control, a excepción de algunos ensayos aleatorios iniciados en China y más recientemente en Estados Unidos.<sup>2</sup>

---

***Aunque muchos medicamentos tienen actividad in vitro contra diferentes coronavirus, actualmente no hay evidencia clínica de calidad que respalde la eficacia y seguridad de ningún medicamento contra cualquier coronavirus en humanos, incluido el SARS-CoV-2.***

---

Si la actividad in vitro se tradujera automáticamente en actividad clínica, estarían disponibles más fármacos para todo tipo de enfermedades infecciosas. Sin embargo, muchos medicamentos que han sido muy prometedores in vitro para otras enfermedades infecciosas han fallado en los estudios clínicos.<sup>2</sup>

Hay informes de casos publicados de medicamentos antiguos y nuevos con actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 que se han administrado a pacientes, pero sin un grupo de control de comparación. La administración de cualquier medicamento no aprobado que se utiliza como "último recurso" supone erróneamente que el beneficio será más probable que el daño. Sin embargo, cuando se administra un medicamento con efectos clínicos desconocidos a pacientes que tienen una enfermedad grave por una enfermedad nueva (como COVID-19), no hay forma de saber si los pacientes se beneficiaron o se perjudicaron, si no fueron comparados con un grupo de control. Una interpretación común del uso "off label" y el uso compasivo de medicamentos es que, si el paciente murió, fue debido a la enfermedad, pero si el paciente sobrevivió, fue debido al medicamento administrado, y esto no es verdad. Sin un grupo de control, no es posible determinar con precisión los daños de ningún medicamento experimental.<sup>2</sup>

Otro aspecto fundamental a resaltar, es la necesidad de aumentar la rigurosidad científica de los estudios clínicos. Un artículo reciente menciona que, si se seleccionan pacientes con COVID-19 leve como objeto de investigación clínica, una de las variables primarias que se propone es la tasa de curación. Según los datos actuales, la tasa de curación para pacientes leves puede alcanzar más de 90%. Si el fármaco de prueba puede mejorar la efectividad al 95%, cada ensayo requiere casi de 1000 participantes. Si se selecciona al paciente crítico como objeto de investigación, la tasa de mortalidad debe ser la variable primaria de análisis. Según los datos actuales, la tasa de mortalidad del paciente grave recién diagnosticado es de 6%. Si el fármaco de prueba puede reducir la tasa de mortalidad en 50%, teóricamente, cada ensayo debe incluir al menos a 800 pacientes críticos. También, se señala que, si bien algunos consideran que se puede ser menos riguroso en contextos como este, otros creen que las consecuencias pueden ser peores, al sacar conclusiones infundadas y que "el riesgo de medicamentos ineficaces no se puede transmitir a los pacientes".<sup>3,4</sup>

A continuación, se brinda un breve análisis de aquellos medicamentos que se incluyen hasta el momento, en los protocolos nacionales de países de Latinoamérica.<sup>5-14</sup> Así como los incluidos en el protocolo del estudio "Solidarity" de la Organización Mundial de la Salud (OMS), del cual forman



parte algunos países de la región.<sup>15</sup> Cabe destacar que tanto los protocolos, como el estudio de la OMS, podrían realizar cambios para incluir más fármacos en corto tiempo.

### **CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA**

La hidroxiclороquina y la cloroquina son medicamentos antipalúdicos ampliamente utilizados que provocan efectos inmunomoduladores y, por lo tanto, también se usan para tratar afecciones autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).<sup>16</sup>

Se ha informado que tanto cloroquina como hidroxiclороquina inhiben la replicación del SARS-CoV-2 in vitro<sup>17-19</sup>, aunque la hidroxiclороquina parece tener una actividad antiviral más potente. Basándose en los estudios in vitro, la Comisión Nacional de Salud de China incluyó el uso de cloroquina en sus guías de tratamiento.<sup>19,20</sup>

En la revisión sistemática realizada por *Cortegiani et al* con el objetivo de resumir la evidencia con respecto a cloroquina para el tratamiento de COVID-19, se incluyó seis artículos (una carta narrativa, un estudio in vitro, un editorial, un documento de consenso de expertos, dos documentos de guías nacionales) y 23 ensayos clínicos en curso realizado en China con gran variabilidad en el número de pacientes incluidos, las características de severidad de los pacientes y las dosis de cloroquina empleada. En la revisión se concluye que existe evidencia preclínica pero no se cuenta hasta el momento con evidencia clínica que apoye la efectividad de la cloroquina en pacientes con SARS-CoV-2; por tanto, su uso debe cumplir con el marco de monitoreo de uso de emergencia de intervenciones no registradas o ser aprobado éticamente como un ensayo según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud.<sup>21, 22</sup>

En un estudio abierto de 36 pacientes con COVID-19 realizado por *Gautret P et al*, el uso de hidroxiclороquina (200 mg tres veces al día durante 10 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 versus 12.5 %). En este estudio, el uso de azitromicina en combinación con hidroxiclороquina parece tener un beneficio adicional, pero existen 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.<sup>19, 23, 24</sup>

A pesar de los datos clínicos limitados, dada la falta de intervenciones efectivas conocidas y la actividad antiviral in vitro, se ha impulsado la inclusión de hidroxiclороquina o cloroquina en protocolos nacionales para usar en pacientes hospitalizados con enfermedad grave o riesgo de infección grave, particularmente si no son elegibles para otro tratamiento clínico.<sup>19</sup>

Por otro lado, se recomienda que antes de usar hidroxiclороquina se debe considerar la posibilidad de toxicidad del fármaco (incluida la prolongación de intervalo QT y la toxicidad retiniana), particularmente en individuos que pueden ser más susceptibles a estos efectos.<sup>19</sup>

### **REMDESIVIR**

El remdesivir es un fármaco 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.

Presenta actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 y actividad in vitro e in vivo contra otros betacoronavirus relacionados. Frente al coronavirus causante del MERS ha mostrado mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir más interferón  $\beta$ 1b.<sup>25-31</sup>

No existen actualmente resultados publicados de estudios clínicos controlados en pacientes con COVID-19.<sup>1, 30, 31</sup> Se encuentran en marcha al menos 6 estudios clínicos aleatorizados y controlados con tratamiento estándar, en pacientes con COVID moderada y grave. Se espera la publicación de los primeros resultados a fines de abril de 2020.<sup>32-37</sup>



Al ser un medicamento experimental su perfil de efectos adversos no es bien conocido.<sup>31, 39</sup> La mayor parte de la experiencia clínica se relaciona con la enfermedad por el virus del Ébola, que difiere profundamente en sus características clínicas del SARS-CoV2. Los aumentos de las transaminasas son actualmente el único efecto adverso que parece estar claramente relacionado con el uso de remdesivir. Además, se debe prestar atención a las reacciones de hipersensibilidad y a los eventos renales. 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.<sup>38, 39</sup>

## **INTERFERON**

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 previos y estudios de observación en las epidemias previas del SARS y MERS, así como otras variedades de coronavirus; el interferón ha demostrado reducción de la replicación viral en modelos in vitro de células de animales y humanos<sup>29,40-43</sup>; en estudios observacionales y reportes de casos donde se han empleado solos o en combinación con ribavirina y lopinavir/ritonavir (LPV/RTV), los resultados reportan que en algunos de ellos se ha producido una mejora de la gravedad de las enfermedades, resolución radiológica y beneficio en la supervivencia en el MERS<sup>44-47</sup>, mientras que en otros no se demuestran estos resultados.<sup>48</sup>

Por otro lado, respecto a COVID-19, se encuentran en proceso cinco estudios en uso combinado del alfa-IFN con antivirales (arbidol, ribavirina, LPV/RTV) con resultados esperados en junio-julio 2020<sup>49, 50</sup>. Otros combinan el LPV/RTV, ribavirina con interferón beta-1b, incluido el estudio "Solidarity" emprendido por la OMS cuyos resultados se avizoran en el 2022.<sup>15,51,52</sup> Finalmente, el estudio Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy) que incluye LPV/RTV e interferón  $\beta$ -1 $\alpha$  en sujetos con infección moderada y severa, cuyos resultados estarán disponibles en 2023.<sup>53</sup>

Los efectos adversos reportados en las vías de administración habituales son leves y reversibles tales como inflamación o eritema en el sitio de inyección, síntomas pseudogripales, trastornos gastrointestinales y neurológicos.<sup>26</sup>

## **LOPINAVIR / RITONAVIR**

Lopinavir / ritonavir 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; ritonavir aumenta la vida media de lopinavir.

Un ensayo clínico publicado recientemente en 199 pacientes hospitalizados con infección grave por COVID-19 encontró que la combinación de inhibidor de la proteasa del VIH lopinavir / ritonavir no fue más efectiva que la atención habitual. Fueron asignados al azar 99 pacientes para recibir lopinavir / ritonavir y 100 para recibir atención estándar, durante 14 días. Los pacientes incluidos fueron aquellos que tuvieron dificultades para mantener la saturación de O<sub>2</sub> > 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.<sup>54</sup> Queda por establecer si la combinación podría ser efectiva en pacientes con enfermedad menos grave.<sup>55</sup>

Lopinavir / ritonavir causa efectos adversos gastrointestinales (diarrea, náusea) y también infección respiratoria alta, dislipidemia, disglucemia, prolongación del intervalo QT y tiene el potencial de interactuar con muchos medicamentos.<sup>26</sup>



# RED CIMLAC

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

## TOCILIZUMAB

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa antagonizando el receptor de 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.<sup>26, 30, 56</sup>

En las infecciones virales se describe un síndrome hiper inflamatorio (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis) que en pacientes con Covid-19 grave, da lugar a altas concentraciones de citocinas que podría determinar falla multiorgánica. A partir de esto, la Comisión de Salud Nacional de China lo incluyó dentro de las recomendaciones del 7mo. Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía por Coronavirus.<sup>56, 57</sup> Sin embargo, hasta el momento no existe evidencia robusta que muestre la eficacia y seguridad de este fármaco para esta indicación.<sup>26, 30, 56</sup>

Un estudio multicéntrico ha sido aprobado para evaluar este medicamento en pacientes con neumonía Covid-19 e IL-6 elevada.<sup>58</sup>

Las 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.<sup>26</sup> Hay que destacar que el uso de agentes inmunosupresores se encuentra contraindicado en infecciones activas y severas.<sup>30</sup>

## Consideraciones

Como se observa, a la fecha no existen pruebas adecuadas sobre la relación beneficio/riesgo de alguno de estos tratamientos para COVID-19. La utilización de los mismos debe considerarse una excepción y debe garantizarse que su uso se realice dentro de un marco adecuado, dentro de un protocolo de calidad y con una rigurosa recopilación de datos, en proyectos oficiales nacionales o internacionales, que permitan tratar a los pacientes y a su vez generar conocimiento que reduzca la incertidumbre.

La Red CIMLAC seguirá de cerca la evolución de resultados de los ensayos clínicos en desarrollo para poder brindar información oportuna actualizada e independiente.

## Referencias

1. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Documento técnico. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria [Internet]. Fecha de actualización: 19/03/2020. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_ah\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf)
2. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA March 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763802>
3. Chen Feng, Hao Yuantao, Zhang Zhijie, Tang Jinling, Xia Jielai, Zhan Siyan, Zhao Yang, Du Zhicheng, Wei Yongyue, Shen Sipeng, Jiang Qingwu, Li Liming. Sugerencias sobre el desarrollo científico, estandarizado y ordenado de la nueva neumonía por coronavirus Ensayos clínicos relacionados con la neumonía [J]. Chinese J Epidemiol. 2020; 41 (3): 301-302
4. Chen Feng, Hao Yuantao, Zhang Zhijie, Tang Jinling, Xia Jielai, Zhan Siyan, Zhao Yang, Du Zhicheng, Wei Yongyue, Shen Sipeng, Jiang Qingwu, Li Liming. Un llamado urgente para aumentar la rigurosidad científica de los ensayos clínicos en COVID-19 [J]. Chinese J Epidemiol., 2020; 41 (3): 301-302
5. Argentina. Ministerio de Salud. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 [Internet]. Acceso: 02/04/2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
6. México. Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS. Consulta de Ensayos clínicos registrado ante COFEPRIS. [Internet]. Acceso: 02/04/2020. Disponible en: <http://siiipris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicosDetalle.asp?dsolicitud=5843>
7. México. Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS. Consulta de Ensayos clínicos registrado ante COFEPRIS. [Internet]. Acceso: 02/04/2020. Disponible en:



# RED CIMLAC

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

- <http://siipris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicosDetalle.asp?dsolicitud=5842>
8. México. Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS. Consulta de Ensayos clínicos registrado ante COFEPRIS. [Internet] Acceso: 02/04/2020 Disponible en: <http://siipris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicosDetalle.asp?dsolicitud=5841>
  9. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Plan nacional de respuesta a virus respiratorios 2020. Coronavirus (SARS-CoV-2). [Internet] Acceso: 02/04/2020 Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/8f2b5d-3PLANNACIONALDERESPUESTAAVIRUSRESPIRATORIOS2020130320201.pdf>
  10. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. MSPYBS. Documento Técnico Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) [Internet] Actualización: 04/03/2020. Acceso: 02/04/2020 Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/6645ca-ManejioclinicodepacientesconenfermedadporelnuevocoronavirusCOVID19.pdf>
  11. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Resolución S.G.N° 107 [Internet] Acceso: 02/04/2020 Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/cb22c6-RESOLUCIONSG.N107.pdf>
  12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Nota Informativa n. 5 /2020-DAF/SCTIE/MS Uso da cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19. Disponible en: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/30/MS--0014167392---Nota-Informativa.pdf>
  13. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Hidroxicloroquina y cloroquina se podrán usar para tratamiento de covid-19. [Internet] Acceso: 06/04/2020 Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Hidroxicloroquina-y-cloroquina-se-podran-usar-para-tratamiento-de-covid-%E2%80%9319.aspx>
  14. Perú. Ministerio de la Salud. Resolución Ministerial N° 139-2020-MINSA Acceso: 06/04/2020 Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/574295/resolucion-ministerial-139-2020-MINSA.PDF>
  15. International Standard Randomised Controlled Trial Number ISRCTN registry. ISRCTN83971151 Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients. [Internet] Acceso: 02/04/2020 Disponible en: <http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151>
  16. 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>
  17. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
  18. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. 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. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>
  19. McIntosh Kenneth. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). In UpToDate. Wolters Kluwer [actualización 23 marzo 2020; acceso 23 marzo 2020] Disponible en: <https://www.uptodate.com/login>
  20. 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. Disponible en: <http://rs.yiigle.com/CN112147202003/1184469.htm>
  21. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2020.03.005>
  22. Perú. Instituto Nacional de Salud. Tratamiento específico para la infección por COVID-19. Elaborado por Huaroto F, Caballero P, Reyes N, Huamán K, Bonilla C, Carmona G, Curisínche M, Gutiérrez E. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Mes de Año. Serie Revisión Rápida N° 02-2020.
  23. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoanga VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. 2020a. "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial (In Press). Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
  24. Fernández LCS. Cloroquina e hidroxicloroquina como potenciales terapias frente al COVID-19. Disponible en: [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane\\_navarra\\_covid-19\\_cloroquina\\_hidroxicloroquina.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_covid-19_cloroquina_hidroxicloroquina.pdf)
  25. US Department of Health and Human Service. Centers for Disease Control and Prevention CDC. Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients. [Internet] Fecha de actualización: 21/03/2020 Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
  26. Gobierno de España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet] Fecha de actualización: 20/03/2020 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9319/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>  
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>



# RED CIMLAC

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

27. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30, 269–271 (2020).
28. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T Et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117 (12) 6771-6
29. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer 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 Jan; 10; 11:222
30. Uruguay. 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. [Internet] Fecha de actualización: 23/03/20 Acceso: 30/03/20 Disponible en: [http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/COVID19\\_antivirales\\_23\\_marzo\\_2020\\_2.pdf](http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/COVID19_antivirales_23_marzo_2020_2.pdf)
31. Argentina. Fundación Médica de la Provincia de Buenos Aires FEMEBA. Informe Área Farmacología. [Internet] Fecha de actualización: 31/03/20 Acceso: 02/04/20 Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/informe-coronavirus-y-medicamentos-especificos-que-sabemos-hasta-ahora-47679>
32. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04252664, A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients with Mild and Moderate 2019-nCoV Respiratory Disease. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
33. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04280705, A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
34. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier, NCT04257656, A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients with Severe 2019-nCoV Respiratory Disease. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
35. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04315948, Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
36. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04292899, A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
37. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04292730, A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
38. European Medicines Agency EMA. Summary on compassionate use. [Internet] Fecha de actualización: 03/04/20 Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf)
39. Mulangu S. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019 Dec; 12;381(24):2293-2303
40. Cinatl J, Michaelis M, Hoever G, Preiser W, Doerr HW. Development of antiviral therapy for severe acute respiratory syndrome. *Antiviral Res*. 2005 Jun 1;66(2):81-97
41. 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 Jan 28;326(4):905-8.
42. Falzarano D, Wit E de, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel  $\beta$  coronavirus replication by a combination of interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin. *Sci Rep*. 2013 Apr 18;3(1):1-6.
43. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, et al. Interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin treatment improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med*. 2013 Oct;19(10):1313-7.
44. Khalid M, Al Rabiah F, Khan B, Al Mobeireek A, Butt TS, Al Mutairy E. Ribavirin and interferon- $\alpha$ 2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: a preliminary report of two cases. *Antivir Ther (Lond)*. 2015;20(1):87-91.
45. 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 March; 20:42-6.
46. 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 Nov;14(11):1090-5.
47. Kim UJ, Won E-J, Kee S-J, Jung S-I, Jang H-C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- $\alpha$  for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther (Lond)*. 2016;21(5):455-9.
48. 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*. 2019 Jun 25; doi.org/10.1093/cid/ciz544
49. Arabi YM. et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferón-B1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials* 21, 8 (2020). [Consultado el 23 de marzo de 2020] <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3846-x>
50. ClinicalTrials.gov [Internet]. Ning Q. A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of interferón Atomization in the 2019-nCoV Pneumonia. 2020 [Consultado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04254874>
51. Zeng YM, Xu XL, He XQ, Tang SQ, Li Y, Huang YQ et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferón-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferón-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferón-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia. *Chin.Med.J*. 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000790.



# RED CIMLAC

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

52. Clinicaltrials.gov [Internet]. Hung FN. Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for nCoV Treatment. 2020 [Consultado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276688>
53. Ader F. Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy). ClinicalTrials.gov 2020 [Consultado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>
54. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Guohui F et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020 March 18 (epub). doi: 10.1056/NEJMoa2001282
55. Anon. Covid-19 et essais de médicaments: que faire des premiers résultats d'évaluation? Prescrire 23 mars 2020. <https://bit.ly/39ons1w>
56. Sociedad Española de Reumatología Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>
57. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930628-0>
58. Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19) (TOCIVID-19) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>