



ACTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE COVID-19

- 30 de marzo 2020 -

Al día de hoy siguen sin existir tratamientos específicos aprobados para COVID-19 por las distintas entidades regulatorias. El objetivo del presente documento es actualizar la evidencia existente que se suma a la ya [publicada](#) el 23 de marzo desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Los principales cambios de este documento hacen referencia a la incorporación y análisis de la evidencia sobre tratamientos preventivos, actualización de los estudios en curso según datos de la base ClinicalTrial.gov de Estados Unidos, incorporación de recomendaciones y acciones para el tratamiento en Francia, Brasil, Ecuador y Chile. Aún no se cuenta con evidencia que surja de ensayos clínicos controlados aleatorizados de calidad metodológica adecuada como para hacer recomendaciones.

Uso profiláctico de fármacos

Como ya se comentó en el documento anterior, **no hay vacunas disponibles para la prevención de esta enfermedad ni estarán disponibles en el futuro cercano**. El uso de fármacos como los que se están evaluando para el tratamiento etiológico, tanto en la preexposición como la postexposición, sería otra estrategia posible.¹⁻³

Sin embargo, no existe evidencia actual del beneficio para prevenir la infección por SARS-CoV-2 y por tanto no puede recomendarse su uso ni en personal de salud ni en la población general. En Ecuador ya han hecho recomendaciones al respecto en el mismo sentido sobre el uso de hidroxiquina.⁴

En la base de datos de ClinicalTrials.gov se hallaron 5 estudios que evaluarán el uso preventivo de hidroxiquina en contactos, personal de salud u otros actores de primera línea de atención (NCT04308668, NCT04304053, NCT04318015, NCT04303507, NCT04318444).

En China se llevó a cabo un estudio caso control para evaluar el beneficio de arbidol u oseltamivir. A los 24 días de la exposición se recogió información sobre uso de profilaxis y aparición de síntomas. En este estudio, 45 familiares contactos de algún caso usaron arbidol y uno de ellos enfermó y de los 21 familiares que usaron oseltamivir o sin tratamiento, 12 enfermaron. Del personal de salud, 55 usaron arbidol y uno enfermó, 68 usaron oseltamivir y 7 enfermaron. La relación de riesgo, calculada por el OR, fue significativa para arbidol y al contrario, aumentó el riesgo de infección con oseltamivir (arbidol en familiares: OR 0,011; IC 95% 0,001-0,125, $p=0,0003$; en personal de salud: OR 0,049, IC 95% 0,003-0,717, $p=0,0276$; oseltamivir en personal de salud: 20,446, IC 95% 1,407-297,143, $p=0,0271$). Estos resultados deben interpretarse muy cuidadosamente dado que la metodología utilizada

no permite sacar conclusiones confiables sobre eficacia. Se requieren estudios clínicos controlados y de gran escala para poder hacer cualquier tipo de recomendación al respecto. Las diferencias halladas entre arbidol y oseltamivir, además pueden explicarse por la mayor exposición y riesgo que tuvieron los que utilizaron oseltamivir.⁵ En ClinicalTrial.gov no se hallaron otros estudios en curso sobre estos antivirales.

Algunos autores han planteado que el nivel nutricional óptimo sería un factor protector contra la infección, y han teorizado sobre el rol de diferentes vitaminas y minerales. El uso de algunos de estos preparados se ha probado en infecciones respiratorias previas pero aún no hay evidencia en este virus, así como tampoco una asociación de riesgo con el estado nutricional para contraer la infección.⁶

Por tanto, a la fecha no hay evidencia adecuada para proponer el uso preventivo de ninguno de los tratamientos mencionados. La automedicación y el uso sin recomendación médica en este sentido puede ser extremadamente perjudicial. Se han notificado casos de personas que han fallecido por efectos tóxicos o errores de medicación con el uso de los antimaláricos.⁷

Uso terapéutico de fármacos

El manejo terapéutico se basa, como en cualquier otra infección respiratoria de etiología viral que no tiene tratamiento específico, en el tratamiento sintomático según el tipo de complicaciones.¹ **La evidencia sobre el uso de tratamientos específicos hasta hoy disponible (revisada para este documento hasta el 29 de marzo) es experimental, off label, y reservado principalmente para los casos graves, de neumonía por SARS Cov-2.**⁸

La Organización Mundial de la Salud (OMS), el National Institute of Health (NIH) y el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos indican que el tratamiento es de soporte y sintomático, en base a oxigenoterapia u otras medidas de sostén respiratorio según la severidad clínica. **Los corticoides sistémicos no están recomendados en la neumonía viral ni en el distress respiratorio y podrían prolongar la replicación viral. Su uso podría estar indicado por otra situación como una exacerbación de EPOC o shock séptico.**⁸⁻¹⁰

Dos estudios con metilprednisolona se están llevando a cabo para evaluar su eficacia en el tratamiento de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda severa (NCT 04244591_ y NCT04323592). El uso de antibióticos, sobre todo los de amplio espectro, excepto que exista una coinfección bacteriana, tampoco se recomienda.⁸

El uso de todos los fármacos que se han comentado hasta ahora en estos documentos se basa principalmente en datos de estudios *in vitro* o en el uso de estos medicamentos en epidemias previas a virus similares y estudios observacionales o estudios abiertos de los primeros países afectados. La lista de fármacos en investigación continúa creciendo. Lo importante es poder hacer un análisis crítico de esta información, tanto como del uso responsable y racional que se requiere con los fármacos que se usen experimentalmente.

Al 28 de marzo, una búsqueda en la base de datos Clinicaltrials.gov, donde se registran la mayoría de los estudios clínicos en curso, utilizando el término "Covid-19", mostró 202 estudios registrados. De estos 2 tercios son intervencionistas y el resto observacionales, la mayoría de ellos incluye pacientes asiáticos y casi la mitad corresponden a fase 2. Dentro de los medicamentos incluidos se encuentran hidroxiclороquina, ritonavir, lopinavir, cloroquina, interferón alfa, azitromicina y oseltamivir. A su vez, dentro de la categoría de agentes anti-infecciosos aparecen fármacos que no fueron categorizados por nombre pero que igualmente se ven mencionados con bastante frecuencia, como el caso de recibir y arbidol, y otros dentro de la categoría de anticuerpos monoclonales.

Es posible que existan más estudios en curso o finalizados que no llegan a registrarse en el

[ClinicalTrial.gov](https://www.clinicaltrials.gov) de Estados Unidos sino en la [base de datos China](#), por lo que hay que ser aún más cauteloso y crítico al hacer revisiones y considerar cuales son las fuentes de información que se están utilizando. Por ejemplo, en un estudio reciente se cita que al 25 de febrero de 2020, se habían realizado 21 estudios sobre el tratamiento de COVI-19 con cloroquina.¹¹

Otro aspecto fundamental y que comienza a ser resaltado a la luz de la mayor disponibilidad de estudios clínicos es la necesidad de aumentar la rigurosidad de los mismos. En un artículo publicado recientemente en la Revista China de Epidemiología se menciona que si se utiliza un paciente leve como objeto de investigación clínica, una de las variables primarias que proponen 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 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 800 pacientes críticos. También, señalan que si bien algunos autores pueden considerar que se puede ser menos riguroso en contextos como este, ellos creen que las consecuencias pueden ser peores, sacar conclusiones infundadas y que “*el riesgo de medicamentos ineficaces no se puede transmitir a los pacientes*”.¹²⁻¹³

Antimaláricos: cloroquina e hidroxiclороquina

Como novedad con respecto al documento del 23 de marzo, se halló un estudio clínico, controlado aleatorizado realizado en Shangai entre el 6 al 25 de febrero, en 30 pacientes de 18 años o más, hospitalizados, con diagnóstico COVID-19 catalogado como leve (se excluyeron alérgicos a la cloroquina e hidroxiclороquina; embarazadas; portadores de insuficiencia cardíaca, pulmonar, renal, cerebral, enfermedad de la retina, pérdida auditiva y con trastornos neurológicos o psiquiátricos graves). Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento convencional más **hidroxiclороquina oral 400 mg una vez al día durante 5 días**. El grupo de control recibió sólo tratamiento convencional sintomático. Todos los pacientes recibieron nebulización con interferón alfa, mientras que 12 (80%) del grupo experimental recibieron arbidol; 10 del grupo control (66,7%) recibieron arbidol y 2 (13,3%) recibió tratamiento con lopinavir/ritonavir. La variable primaria del estudio fue el aclaramiento virológico al día 7 o la muerte del paciente en 2 semanas. Se hallaron resultados similares entre ambos grupos de tratamiento. En el análisis por intención de tratar, al día siete 13 pacientes (86,7%) en el grupo experimental y 14 pacientes (93,3%) en el grupo control tuvieron resultados negativos ($p>0,05$). A las 2 semanas el resultado fue negativo para todos los pacientes. Ningún paciente falleció. No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre los dos grupos ($p>0,05$). En el grupo experimental hubo 4 eventos adversos: 2 casos de diarrea, 1 caso de debilidad y desarrollo de enfermedad grave y 1 caso de elevación transitoria de aspartato aminotransferasa. El paciente que desarrolló enfermedad grave recibió oxigenoterapia con catéter nasal de alto flujo y otros tratamientos. No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre los dos grupos ($p>0,05$). Los autores concluyen que a esta dosis, hidroxiclороquina no mostró beneficio en pacientes hospitalizados con infección leve. Se requerían muestras mucho más grandes de pacientes para llegar a conclusiones más contundentes y destacan la importancia que los estudios sean prospectivos (donde es posible controlar con mayor facilidad mayor número de variables, entre ellas comorbilidades y tratamientos concomitantes previos y durante la infección) y con variables primarias clínicamente relevantes.¹¹

Sobre el **perfil de seguridad** de estos fármacos en el tratamiento de COVID-19, existe escasa evidencia en los estudios analizados, por lo que se recomienda continuar estudiando a largo plazo su seguridad en este contexto.¹⁴⁻¹⁷

Sobre el estudio ya comentado de Gautret *et al.* en el que se incluyeron pacientes hospitalizados COVID-19 positivo, se destaca que dentro de los pacientes excluidos se describen pacientes con retinopatía, con QT prolongado y déficit de la enzima glucurónido 6 fosfodiesterasa. En este estudio

los pacientes que recibieron hidroxiclороquina fue con una posología de **600 mg al día**. El estudio a pesar de estipular como variable los efectos adversos, no hace mención a ellos en el texto.¹⁸

Antivirales

Se están probando diferentes antivirales en esta infección. Algunos autores refieren que los antivirales inhibidores de la neuraminidasa como oseltamivir así como ganciclovir, aciclovir o ribavirina no están recomendados. Dentro de los antivirales con posible efectividad se incluyen lopinavir/ritonavir y redes vivir. Sin embargo, para determinar la eficacia y seguridad para la neumonía COVID-19 de estos medicamentos aún se requieren más estudios y de mejor calidad.^{19,20}

Lopinavir/ritonavir, es como ya se ha descrito, uno de los medicamentos que más se ha considerado.^{21,22}

Se analizan dos estudios más a los analizados en el informe anterior^{23,24}; una cohorte retrospectiva de 16 pacientes en la que se analizó el uso de este antiviral con o sin la asociación con arbidol. La negativización de la PCR fue mayor en el grupo que recibió ambos medicamentos. La dosis utilizada de lopinavir/ritonavir fue **400/100 mg por vía oral cada 12 horas** hasta negativización de coronavirus por PCR 3 veces consecutivas. El período de administración fue de 5-21 días. Dentro de los efectos adversos se describe en más de la mitad de los pacientes aumento de la bilirrubina y síntomas digestivos como diarrea y náuseas, pero ningún paciente discontinuó el tratamiento por efectos adversos.²⁵

Otro estudio que analizó retrospectivamente los datos clínicos de 134 pacientes Covid 19 positivos hospitalizados en el Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai del 20 de enero al 6 de febrero de 2020. Todos recibieron tratamiento con interferón $\alpha 2b$ y tratamiento sintomático de soporte. Además, 52 de ellos recibieron lopinavir/ritonavir (**2 comprimidos cada 12 horas por 5 días**), 34 arbidol (200 mg cada 8 horas por 5 días) y 48 ningún antiviral. El efecto del tratamiento se comparó entre los tres grupos con una mediana de tiempo de tratamiento de 7 días. La mediana del tiempo para la negativización de la PCR fue 7 días después del tratamiento: 71.8% (28/39) en el grupo de lopinavir/ritonavir, 82.6% en el grupo de arbidol (19/23) y en el grupo control fue 77.1% (27/35) (diferencia no estadísticamente significativa, $P = 0.79$). Cuatro pacientes en el grupo lopinavir/ritonavir desarrollaron enfermedad grave, 1 en el grupo arbidol y 2 en el grupo control. Nueve pacientes (17.3%) en el grupo de lopinavir/ritonavir tuvieron reacciones adversas (principalmente síntomas gastrointestinales e insuficiencia renal leve), 3 pacientes (8.8%) en el grupo de arbidol (diarrea) y 4 pacientes (8.3%) en el grupo control (anorexia y diarrea), sin diferencias significativas entre los tres grupos ($P = 0,33$). Los autores concluyen que no hallaron diferencias entre tratar o no los pacientes para acortar el tiempo de negativización de la prueba serológica ni los síntomas y que su eficacia aún no se ha confirmado en estudios clínicos adicionales.²⁶

El estudio ya comentado en el documento anterior, tiene un dato que interesa profundizar sobre los resultados de sus variables secundarias. Fue un estudio randomizado controlado y abierto, incluyó pacientes hospitalizados con COVID-19, con una saturación de oxígeno menor o igual a 94% o un índice PaO₂/FiO₂ menor a 300. Estos se aleatorizaron a recibir lopinavir/ritonavir (**400 mg/100 mg dos veces al día por 14 días** más tratamiento estándar en 96 pacientes vs. 100 pacientes con tratamiento estándar. La variable primaria fue mejoría clínica (mejoría de 2 puntos en escala de 7 puntos o alta hospitalaria). Los pacientes incluidos se clasificaron según su gravedad con el score NEWS 2. La media de score fue similar entre ambos grupos sin embargo en el grupo de lopinavir/ritonavir al inicio del tratamiento hubo más pacientes que requieren suplementación con oxígeno. El score utilizado no es un score específico, es una herramienta de estandarización para la severidad de cuadros agudos. Los resultados no evidenciaron diferencias entre los grupos (HR 1,24; IC 95% 0,90-1,72), así como tampoco en la mortalidad a los 28 días (HR 19,2% vs. 25,0%; IC 95%

-17,3-5,7). Sin embargo, es importante destacar que dentro de las variables secundarias se incluyó los tratamientos adicionales que requirieron ambos grupos de pacientes y fue considerablemente mayor la necesidad de agentes vasopresores y ventilación mecánica invasiva y no invasiva en el grupo de tratamiento estándar que en el de lopinavir-ritonavir.²⁷

Remdesivir es un profármaco inhibidor análogo de nucleótidos de ARN polimerasas dependientes de ARN cuyo mecanismo de acción probable es la terminación retardada de la cadena de ARN.²⁸ Algunos estudios *in vitro* e *in vivo* han comparado la potencia antiviral de este medicamento con la asociación lopinavir-ritonavir e interferón y han mostrado cierta superioridad de este nuevo antiviral, incluso este último reduciría la patología pulmonar.²⁹⁻³²

En una reciente revisión narrativa sobre el rol potencial de recibir en el tratamiento del COVID-19, se incluyó el interesante reporte del primer caso de neumonía por COVID-19 al cual se le administró remdesivir a partir del séptimo día de internación, obteniendo clara mejoría clínica, así negativización de los hisopados orofaríngeo a partir del sexto día de iniciado dicho tratamiento. Es de destacar que no se observaron efectos adversos significativos.^{33,34}

Favipiravir, un inhibidor de la ARN polimerasa ARN dependiente, es capaz de bloquear la replicación de ARN virus, incluido SARS-Cov-2. Fue aprobado en febrero de este año en China para su uso. Los resultados preliminares del primer estudio clínico en 80 pacientes, mostraron que tiene una actividad antiviral más potente que lopinavir/ritonavir, con un perfil de seguridad adecuado.³⁵

Umifenovir (arbidol) es un antiviral usado contra influenza en China y Rusia, que se incluyó en la última guía de manejo china. La evidencia deriva de casos reportados con más de un tratamiento y de pruebas *in vitro* para COVID-19²⁰⁻²¹. También se ha reportado su uso en estudios retrospectivos en combinación con lopinavir/ritonavir como se mencionó.^{36,37}

Oseltamivir es un antiviral, inhibidor de la neuraminidasa, indicado para el tratamiento de la gripe por influenza en adultos y en niños, incluidos los recién nacidos a término que presentan los síntomas característicos de la gripe. También está indicado para la profilaxis post-exposición de la gripe por influenza en personas de 1 año o mayores y en niños menores de 1 año durante un brote pandémico. Oseltamivir ha sido inicialmente empleado en la epidemia de COVI-19 en China. Sin embargo, en el momento actual su eficacia no ha sido demostrada y por lo tanto, no está recomendado, salvo en coinfección con gripe por influenza.³⁸

Otras opciones terapéuticas en estudio

Interferón es otro medicamento en estudio, por observaciones clínicas en humanos y animales han mostrado que la infección por el MERS-CoV está mediada por la replicación del virus y por la respuesta inflamatoria del huésped. El estudio MIRACLE (NCT02845843) en Arabia Saudí se inició para valorar la combinación de interferón beta con lopinavir-ritonavir, sin embargo un estudio *in vitro* más reciente no vio que el efecto de interferón se viera potenciado por la combinación del antiviral en cuanto a la replicación viral pero si en mejorar la función pulmonar. Una revisión sistemática publicada en 2019 evaluó estos tratamientos utilizados para el síndrome respiratorio por coronavirus en medio oriente. Existe en China un protocolo para valorar la eficacia del interferón (ChiC TR2000029308).³⁹⁻⁴⁴

Una serie de casos de pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital universitario en el norte de una ciudad China incluyó 135 pacientes, todos tratados con lopinavir/ritonavir en combinación con interferón, y en algunos casos también antibiótico, corticosteroides y medicina tradicional China. Los pacientes fueron categorizados según la gravedad de su cuadro clínico en moderados (aquellos que tuvieron síntomas clínicos moderados y sin neumonía en imagen, o síntomas leves del tracto respiratorio y fiebre, con neumonía asociada en imagen) y severos (con distrés respiratorio, FR mayor a 30 rpm, saturación de oxígeno menor o igual a 93%, y una PaO₂/FiO₂ menor o igual a 300 mmHg,

o en estado crítico, con falla respiratoria, ventilación mecánica requerida, shock y falla multiorgánica). La mediana de edad fue 47 años (mayor en el grupo de los severos). El 70% fue catalogado como moderado y el 30% severo. De este último grupo el 67,5% requirió ventilación mecánica no invasiva y el 2,5% (un solo paciente) ventilación invasiva. La tasa de mortalidad a 28 días del conjunto de pacientes de ambos grupos fue de 2,5%.⁴⁵

Mesilato de camostat es un medicamento aprobado en Japón para su uso en pancreatitis. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la proteasa TMPRSS2. Dado que el virus ingresa a la célula por el receptor ECA2 y utiliza la proteasa TMPRSS2 para la síntesis proteica, se ha probado esta última como objetivo terapéutico para la infección por COVID-19.⁴⁶⁻⁵³

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 (SLC). En las infecciones virales por SARS-CoV, MERS-CoV y COVID-19 se describe un síndrome hiper inflamatorio que da lugar a altas concentraciones de citocinas que podría determinar falla multiorgánica. Sin embargo, hasta el momento no existe evidencia robusta que muestre la eficacia y seguridad de este fármaco para esta indicación.⁵⁴ Con respecto a esto, el laboratorio Roche (RoActemra®) emitió un comunicado en marzo 2020, a pedido de la Sociedad Española de Reumatología, aconsejando considerar los riesgos y beneficios del tratamiento previo al inicio del mismo para COVID-19, dado que constituye un uso *off-label* y hasta el momento no existe evidencia robusta para su utilización en este contexto.⁵⁵ Hay que destacar que el uso de agentes inmunosupresores se encuentra contraindicado en infecciones activas y severas.⁵⁴ La Comisión de Salud Nacional de China lo incluyó dentro de las recomendaciones del 7mo. Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía por Coronavirus.⁵⁶

Para el tratamiento de COVID-19, el protocolo elaborado en China recomienda utilizar una dosis de 400 mg intravenoso (esperando estar en el rango de 4-8 mg/kg, tras la imposibilidad de pesar a los pacientes), con la posibilidad de una segunda dosis si el paciente no mejor; no administrar más de dos dosis ni utilizar tocilizumab si coexiste una infección bacteriana.⁵⁷

Una serie de casos que incluyó 21 pacientes con COVID-19 catalogados como severos ($FR \geq 30$ rpm; $SpO_2 \leq 93\%$ VEA; $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg o críticos (falla respiratoria con necesidad de ventilación mecánica, shock o necesidad de ingresar a cuidados intensivos con alguna falla orgánica asociada). La edad promedio de los pacientes fue de 56,8 años. La expresión de IL-6 antes de recibir el tratamiento fue de $132,38 \pm 278,54$ pg/ml (lo normal es tener valores menores a 7 pg/ml). El 81% de los pacientes fue catalogado como severo y el 19% restante como crítico. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar de acuerdo a la sexta edición del Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento para la Neumonía por Coronavirus de China, a lo cual se agregó tocilizumab 400 mg una dosis vía intravenosa. Dentro de las valoraciones luego del tratamiento se destaca que todos los pacientes lograron alcanzar valores de normalidad para la fiebre en el primer día de tratamiento (3 pacientes tuvieron que recibir una dosis adicional de tocilizumab por persistir con fiebre a las 12 horas del tratamiento inicial). Un paciente dejó de requerir oxigenoterapia; el 75% de los que lo requerían bajaron las necesidades. Un paciente dejó de requerir ventilación mecánica durante el primer día del tratamiento y un paciente en estado crítico recibió extubación traqueal con recuperación de la conciencia al quinto día.⁵⁸

A pesar de que los autores concluyen que los resultados fueron positivos, la muestra es pequeña son necesarios datos más robustos para evidenciar los posibles beneficios. Un estudio multicéntrico ha sido aprobado para evaluar este medicamento en pacientes con neumonía Covid-19 e IL-6 elevada. Las dosis utilizadas en este protocolo son de 8 mg/kg, máx 800 mg, una dosis, y, si no mejora, se administra una segunda dosis 8-12 h luego de la inicial.⁵⁹

Otros anticuerpos monoclonales en estudio, sin evidencia robusta disponible al día de hoy, son

sarilumab (bloqueador de IL-6), eculizumab (inhibidor del complejo terminal del C5-9 del complemento terminal) y bevacizumab (neutralizador de la actividad biológica del factor de crecimiento del endotelio vascular).

Ciclesonide es un glucocorticoide inhalado que según datos de estudios *in vitro* bloquearía la replicación del ARN del coronavirus dirigiéndose a la endoribonucleasa NSP 15 en células cultivadas, pero que no suprimió la replicación del virus sincitial respiratorio o el virus influenza. Estas observaciones sugieren que el efecto de ciclesonida fue específico del coronavirus, lo que sugiere que este es un fármaco candidato para el tratamiento de pacientes con Covid-19⁴⁰. Un reporte de 3 pacientes en Japón muestra el uso de este medicamento, estos pacientes eran mayores de 65 años, con oxígeno pero no graves, 2 de estos pacientes mostraron mejoría y el tercero abandonó el tratamiento.⁶⁰

La terapia con **plasma de recuperación** se refiere a un método de inmunoterapia pasiva que recolecta sangre rica en anticuerpos de pacientes en la etapa de recuperación y luego la inyecta a otros pacientes después de un tratamiento especial. Esta terapia se ha probado en otras epidemias por virus como en el caso del ébola, el síndrome respiratorio de medio oriente y en la gripe H1N1. Los resultados en estos casos fueron favorables en diversos metaanálisis. Dentro de las posibles explicaciones de sus beneficios es que este plasma podría suprimir la viremia de la enfermedad si se administra precozmente. Aún no hay datos en el caso de la infección por COVID-19, pero autores lo refieren como una posibilidad.⁶¹

Teicoplanina, un antibiótico glicopéptido, se encuentra en vías de estudio como posible fármaco para el tratamiento de COVI-19. Este antibiótico ha mostrado eficacia en inhibir la primera etapa del ciclo viral MERS-coronavirus en células humanas y se encontró en estudios *in vitro* que esta actividad está conservada contra SARS-CoV, por lo que teicoplanina se ha unido a la lista de posibles moléculas para tratar la infección contra este virus.⁶²

No se hallaron datos de estudios con **células madre**, existiendo 2 estudios en curso según clinicaltrials.gov

Recomendaciones a nivel internacional

A los protocolos clínicos y recomendaciones regionales e internacionales que fueron publicados en el informe anterior, elaborados en base la escasa evidencia disponible. Se suman las que fueron publicadas la semana pasada por el Ministerio de Salud de Brasil y el agregado de cloroquina en Francia y también el posicionamiento del Instituto de Salud Pública de Chile y un grupo en Ecuador (tabla 1).

Interesa realizar dos observaciones sobre las mismas: China⁵⁷ propone por ejemplo en pacientes hospitalizados interferón alfa inhalado, lopinavir-ritonavir, ribavirin, cloroquina y arbidol, sin especificar cómo los selecciona; y en pacientes graves que cumplan con ciertas características, propone tocilizumab. España⁶³ cambió la estrategia para hacer recomendaciones y deja más abierta la selección de los tratamientos a nivel institucional o subnacional. Incluye como posibles opciones: lopinavir/ritonavir, recibir, cloroquina e hidroxiclороquina, tocilizumab, omalizumab e interferones. Se confecciona una lista con un grupo de fármacos para los cuales no existe ningún tipo de evidencia por el momento (eculizumab, danoprevir, favipiravir, darunavir/cobicistat, arbidol, APN01, leronlimab, camrelizumab y timosina, y REGN3048 and REGN 3051 (Regeneron)). Italia enumera todos estos fármacos sin establecer recomendaciones precisas y Argentina pauta lopinavir-ritonavir para neumonías graves. La publicación de Brasil⁶⁴ establece para pacientes hospitalizados graves y críticos cloroquina o hidroxiclороquina. Mientras Francia⁶⁵ para pacientes graves acepta el uso hidroxiclороquina. En el caso de Chile⁶⁶ y Ecuador⁶⁷ en recientes documentos aclaran que no existe suficiente evidencia para indicar tratamiento con hidroxiclороquina y deja a criterio del profesional el balance beneficio y riesgo para su indicación.

Y otro aspecto importante para considerar, en el marco de la mala calidad de la evidencia disponible y las recomendaciones internacionales, es, observar las diferencias en las dosis utilizadas y considerar cuál podría haber sido el criterio (empírico) para la selección de las pautas posológicas utilizadas en diferentes países. En Micromedex, se resume muy bien esta situación para hidroxiclороquina, y se listan las 3 pautas utilizadas, ninguna evaluada en estudios clínicos controlados: 400 mg/12 horas, día 1 y 400 mg/día por 5 días; 400 mg/12 horas día 1, 200 mg/día por 4 días; 600 mg/día día 1, 400 mg/día hasta el día 5.⁶⁸

Tabla 1. Recomendaciones internacionales para el tratamiento específico Covid 19 en pacientes hospitalizados.

País	Medicamentos y pauta posológica	Pacientes en los que está indicado*	Observaciones
China ⁵⁷	<p>En los hospitales se puede probar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferón alfa inhalado, 5 millones U, 2 veces al día - Lopinavir/ritonavir v/o 2 comp (de 200 mg/50 mg), 2 veces al día, 10 días - Ribavirin (utilizado en conjunto con interferón o lopinavir/ritonavir) 500 mg, 2 o 3 veces por día each time for adults, twice or three times of intravenous injection daily, no longer than 10 days), - Cloroquina v/o 500 mg 2 veces al día por 7 días, para adultos entre 18-65 años con peso mayor de 50 kg. Si peso menor a 50 kg, 500 mg 2 veces por día (día 1 y 2) y 500 mg por día, día 3 al 7. - Arbidol 200 mg, 3 veces al día, 10 días (adultos) 	Pacientes hospitalizados, no indica cuál opción sobre otra	<p>Se sugiere no utilizar más de 3 antivirales al mismo tiempo.</p> <p>Embarazadas: seleccionar el tratamiento con menos impacto para el feto.</p>
	<p>Tocilizumab 4-8mg / kg con la dosis recomendada de 400 mg diluida con 0.9% solución salina normal a 100 ml. El tiempo de infusión debe ser más de 1 hora. Si hay falla terapéutica se puede administrar una dosis adicional después de 12 horas. No deben administrarse más de dos veces.</p>	Pacientes críticos con lesiones pulmonares extensas y casos graves que también muestran un mayor nivel de IL-6 en pruebas de laboratorio,	<p>Utilizan también plasma y sangre purificada.</p> <p>Pacientes con deterioro progresivo de los indicadores de oxigenación: progreso rápido en formación de imágenes y activación excesiva de la respuesta inflamatoria los glucocorticoides pueden ser usado en un corto período de tiempo (tres a cinco días). Se recomienda que la dosis no exceda el equivalente de metilprednisolona 1-2 mg / kg / día.</p> <p>También utilizan Xuebijing (medicamento herbario).</p> <p>Niños graves: puede utilizarse γ-globulina i/v</p> <p>Embarazadas graves: interrupción del embarazo, preferiblemente con cesárea</p>
España ⁶³	<p>Remdesvir:</p> <p>Dosis Adultos: Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.</p> <p>Dosis Pediátricas: Para ≥ 40 kg de peso, igual que adultos: dosis de carga inicial de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.</p> <p>Para < 40 kg de peso: dosis de carga el primer día de 5 mg/kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg IV desde el día 2 al día 9</p>	Acceso a través de los ensayos clínicos o mediante el programa de uso compasivo.	

	<p>Lopinavir/ritonavir</p> <p>Dosis Adultos: 400/100 mg (2 comprimidos) cada 12 horas vía oral. La duración será individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre, y la duración máxima será de 14 días; de la solución oral 80/20 mg/ml la dosis es: 400/100 mg (5 ml) cada 12 horas vía administración por sonda. La solución debe reservarse para pacientes intubados en UCI y para la población pediátrica que no sea subsidiaria de tratamiento con los comprimidos, ya sea porque la dosis es inapropiada o por las dificultades para tragar los mismos.</p> <p>Dosis Pediátricas: Pacientes pediátricos desde los 14 días hasta los 6 meses: 16/4 mg/kg/dosis (corresponde a 0,2 mL/kg), 2 veces al día o 300/75 mg/m2 dosis (corresponde a 3,75 mL/m2), 2 veces al día; pacientes pediátricos desde los 6 meses hasta los 18 años: 7 a 15 kg 12/3 mg/kg/dosis, 2 veces/día; 15-40 kg 10/2.5 mg/kg/dosis, 2 veces/día; >40 kg: 400 /100 mg (200 mg/50 mg por cápsula), dos cápsulas (o 5 mL de la solución), 2 veces/día.</p>	<p>Debido a que la solución oral tiene alcohol, no se recomienda su uso con sondas de alimentación de poliuretano, debido a su incompatibilidad potencial, debiendo utilizarse sondas de silicona o polivinilo.</p> <p>No se puede administrar LPV/r si la edad postmenstrual es <42 semanas y la edad postnatal es <14 días por el riesgo de toxicidad.</p> <p>Los comprimidos de lopinavir/ritonavir se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar. Se debe administrar con alimentos.</p> <p>La solución oral contiene un 42.4% de alcohol (v/v) y 15.5% de propilenglicol (p/v) como excipiente. Se deberá tener especial precaución si se realiza el tratamiento con la solución oral, debido a la posible toxicidad por propilenglicol.</p>	
	<p>Cloroquina/hidroxicloroquina</p> <p>Dosis Adultos Hidroxicloroquina sulfato: duración 5 días:</p> <p>Día 1: Hidroxicloroquina sulfato 400 mg (dos comprimidos) cada 12h;</p> <p>Días 2º-5º: Hidroxicloroquina sulfato 200 mg (un comprimido) cada 12h desde el 2º al 5º día.</p> <p>Dosis Pediátricas. No está establecida dosis en el caso de infección por SARS-CoV-2. Inicialmente tratar durante 5 días, según la gravedad del paciente (duración máxima de 10 días).</p> <p>Dosis de carga: hidroxicloroquina sulfato 6,5 mg/kg/dosis cada 12 horas (máximo 400 mg/dosis);</p> <p>Mantenimiento: hidroxicloroquina sulfato 6,5 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máximo 400 mg/día), 4 días más.</p>	<p>En niños, debido al elevado volumen de distribución de la hidroxicloroquina se plantea la necesidad de administrar una dosis de carga en todos los casos, para lograr niveles efectivos rápidamente. Por ello, y para no aumentar toxicidad se considera adecuado emplear la misma dosis por kg de peso en todos los tramos de edad. Si se mantiene más de 5 días, monitorizar ECG. Para ajustar la dosis, se debe solicitar al servicio de farmacia la elaboración de fórmula magistral para garantizar el correcto manejo del paciente y motivos de seguridad.</p> <p>Las dosis están referidas a hidroxicloroquina sulfato. Según la ficha técnica de Dolquine, 200 mg de hidroxicloroquina fosfato equivalen a 155 mg de hidroxicloroquina base.</p> <p>Es recomendable extremar la precaución, especialmente en pacientes con afecciones médicas crónicas (por ejemplo, insuficiencia renal, enfermedad hepática) o que reciben medicamentos que pueden interactuar para causar arritmias.</p> <p>Es recomendable esperar a que se validen en el marco de ensayos clínicos controlados</p>	
	<p>Interferon alfa y beta</p>	<p>No disponible en España para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas</p>	
<p>Italia⁶⁹</p>	<p>Usos off label:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cloroquina, hidroxicloroquina. - Lopinavir / ritonavir y como alternativa a este último, darunavir en combinación con cobicistat o ritonavir. - Interferón beta 1-a en sujetos no tratados con esteroides. <p>Usos experimentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remdesvir, disponible a través de dos ensayos clínicos aleatorios autorizados por la Agencia en sujetos con enfermedad moderada o grave de COVID-19 y también a través del suministro para uso compasivo en sujetos graves. - Tocilizumab, el acceso a este medicamento puede tener lugar, para todos los centros que lo soliciten, mediante la inclusión de pacientes en un solo programa nacional que incluye un estudio no aleatorio de fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad. 		<p>No se encontró pauta de tratamiento nacional, pero se listan los fármacos que la Agencia Italiana de Medicamentos ha facilitado acceso (a pesar de ser usos <i>off label</i>) y promovido investigación en el marco de la pandemia.</p>
<p>CDC EEUU⁷⁰</p>	<p>Remdesvir como tratamiento experimental como parte de protocolos de investigación</p>		<p>Manejo clínico incluye la implementación inmediata de las medidas recomendadas de prevención y control de infecciones y el manejo de apoyo de las</p>

			complicaciones, incluido el soporte avanzado de órganos si está indicado. Evitar uso de corticoides.
Argentina ⁷¹	Lopinavir/ritonavir: inicio precoz v/o 400/100 mg cada 12 horas por 10-14 días. En pacientes en ARM: lopinavir/ritonavir 80/20 mg 5 mL cada 12 horas por SNG por 10 a 14 días	Neumonía grave	No se debe fraccionar el comprimido. Sonda nasogástrica: jarabe de lopinavir/ritonavir 80/20 mg (no por sondas de poliuretano)
Brasil ⁶⁴	Difosfato de cloroquina: 3 comp de 150 mg 2 veces al día el 1er. día (900 mg) seguido de 3 comp de 150 mg 1 vez al día del 2° al 5° día (450 mg/día) o Hidroxiclороquina: 1 comp 400 mg 2 veces al día el 1er. Día (800 mg/día) seguido de 1 comp 400 mg 1 vez al día del 2° al 5° día (400 mg/día)	Pacientes hospitalizados graves y críticos	Realizar ECG antes del inicio y monitorización subsecuentes durante el tratamiento.
Francia ⁶⁵	Hidroxiclороquina	Pacientes graves	No se halló protocolo nacional, solo la notifica de que el gobierno autorizó el uso
Chile ⁶⁶	Hidroxiclороquina	A criterio del profesional el balance beneficio y riesgo para su indicación	
Ecuador ⁶⁷	Hidroxiclороquina	a criterio del profesional el balance beneficio y riesgo para su indicación	

*es fundamental considerar las contraindicaciones, precauciones e interacciones de cada uno de estos fármacos experimentales ([ver tabla 2 del documento del 23 de marzo](#))

*El uso de este tipo de estrategias terapéuticas deben reservarse exclusivamente al tratamiento de los casos de **neumonía en pacientes hospitalizados y más graves**. Los pacientes catalogados como no severos, sin neumonía, “verdes” (Recomendaciones Conjuntas para el Manejo clínico de la infección por SAR CoV 2 y enfermedad COVID-19) de sociedades científicas y cátedras de la Facultad de Medicina de la UdelaR)⁷² **no deben recibir más que tratamiento ambulatorio y sintomático si lo requiere. Esta afirmación se mantiene, sobre todo a la luz de los estudios sobre lopinavir/ritonavir e hidroxiclороquina analizados.***

Los pacientes con neumonía que entran en categoría de severidad “amarilla” (neumonía, broncoespasmo, sin insuficiencia respiratoria grave o con comorbilidad) o “roja” (insuficiencia respiratoria, shock, neumonía severa, falla multiorgánica) deberán evaluarse individualmente en cuales se hará uso de algunas de estas estrategias *sui generis* de tratamiento. **De ninguna manera se alienta la automedicación ni el uso ambulatorio de ninguno de estos tratamientos. Es fundamental entender como prescriptores y hacer conocer a la comunidad lo empírico y experimental de estos usos y los riesgos que eso implica en casos que no estén debidamente seleccionados.** Desde el Hospital de Clínicas se está elaborando un documento con recomendaciones al respecto.

Se recuerda la importancia que tiene, ante esta situación de uso de fármacos con tan baja evidencia, la premisa de “no dañar” “*primum non nocere*”. Para ello es fundamental conocer con precisión dosis, efectos adversos, interacciones, precauciones, contraindicaciones y necesidades de monitorización clínicas y paraclínicas. El Departamento de Farmacología y Terapéutica ya realizó una reseña al respecto en el [documento](#) del 23 de marzo.

A la fecha, seguimos sin contar con evidencia de ensayos clínicos controlados (ECC) para recomendar un tratamiento específico contra esta infección. **Los tratamientos no autorizados (sean**

no registrados o usos *off label*) deben administrarse solo en el marco de ensayos clínicos autorizados por comité de ética o utilización controlada en situaciones de emergencia de intervenciones experimentales y no registradas, bajo supervisión estricta.

En suma:

- No existen tratamientos antivirales específicos aprobados para el tratamiento ni para la profilaxis de la COVID-19.
- El objetivo terapéutico es el tratamiento sintomático según el tipo de complicaciones de cada paciente.
- **Se desaconseja el uso de tratamiento específico en pacientes con enfermedad leve, pacientes asintomáticos y pacientes ambulatorios con PCR positiva para Covid 19.**
- **Los tratamientos experimentales se reservan para pacientes con neumonía Covid 19 hospitalizados, sobre todo los más graves.** Los más considerados han sido hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir. En situaciones clínicas más críticas se han incluido otros tratamientos también mencionado en el documento.
- **Se requieren estudios clínicos controlados de mejor calidad para hacer recomendaciones basadas en este tipo de evidencia y utilizar pautas posológicas menos empíricas**
- Frente al uso de cualquiera de estos medicamentos, recordar que son opciones aún empíricas, y que se trata de indicaciones fuera del prospecto (*off label*), por lo que se recomienda la solicitud de **consentimiento informado** escrito.
- En casos de comenzar tratamiento con alguna de estas estrategias farmacológicas, se sugiere consultar las recomendaciones de expertos a nivel local y en caso que no existan, a nivel internacional. Es prioritario, realizar un **estricto seguimiento sobre su efectividad y seguridad**, por el paciente y para generar evidencia local.
- Es fundamental conocer la disponibilidad nacional e institucional de estos medicamentos, que deben reservarse para el medio hospitalario y desalentar el uso en cualquier otro contexto sin control médico estricto.

BIBLIOGRAFÍA

1- Chang, R. ; Sun, W. Reposicionando la cloroquina como profiláctica antiviral ideal contra COVID-19 - El tiempo es ahora. *Preprints* 2020 , 2020030279 (doi: 10.20944 / preprints202003.0279.v1

2- Pasquale Pagliano, Ornella Piazza, Francesco De Caro, Tiziana Ascione*, Amelia Filippelli. Is Hydroxychloroquine a possible post-exposure prophylaxis drug to limit the transmission to health care workers exposed to COVID19? *Enfermedades infecciosas clínicas*. doi: 10.1093 / cid / ciaa320. Disponible en: [sci-hub.tw/10.1093/cid/ciaa320](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa320)

3- [Jiang S](#). Don't rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs without sufficient safety guarantees. *Nature*. 2020 Mar;579(7799):321. doi: 10.1038/d41586-020-00751-9.

4- No existe evidencia científica que sustente el uso profiláctico de hidroxiclороquina para prevenir la infección por COVID-19. *Excellencis Ecuador*. 24 marzo 2020. Disponible en: <https://www.excellencis.org/>

5- Jinnong ZhANG Wenjing WANG1# , Bo PENG2 , Wei PENG2 , Yisheng ZHANG3 , Yaling WANG. Potential of arbidol for post-exposure prophylaxis of COVID-19 transmission-preliminary report of a retrospective case-control study. Disponible en: <http://www.chinaxiv.org/user/download.htm?id=30258>

6- Lei Zhang | Yunhui Liu Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review *J Med Virol*. 2020;92:479–490.

7- A man thought aquarium cleaner with the same name as the anti-viral drug chloroquine would prevent coronavirus. It killed him. Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/nation/2020/03/24/coronavirus-chloroquine-poisoning->

[death/COVID-19](#): ne pas prescrire d'hydroxychloroquine ou de chloroquine pour la prévention du COVID-19 ou pour le traitement à domicile des patients COVID-19. CBIP. Bon à Savoir 18/03/2020.

8- Organización Mundial de la Salud. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 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)

9- Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (Covid-19) Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>

10- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>

11- Chen Jun, Liu Danping, Liu Li, Liu Ping, Xu Qingnian, Xia Lu, Ling Yun, Huang Dan, Song Shuli, Zhang Dandan, Qian Zhiping, Li Tao, Shen Yinzong, Lu Hongzhou. Estudio preliminar de sulfato de hidroxiclороquina en pacientes con enfermedad por coronavirus común (COVID-19) 2019. *Universidad de Zhejiang (Ciencias Médicas)* [J], 2020, 49 (1): 0-0 doi: 10.3785 / j.issn.1008-9292.2020.03.03

12- 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 Journal of Epidemiology*, 2020, 41 (3): 301-302

13- 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 Journal of Epidemiology* , 2020, 41 (3): 301-302.

14- [Colson P](#), [Rolain JM](#), [Lagier JC](#), [Brouqui P](#), [Raoult D](#). *Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight Covid-19. Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300820?via%3Dihub>

15- Gao.J, Tian.Z, Yang.X Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.

16- Christian A. Devaux , Jean-Marc Rolain , Philippe Colson , Didier Raoult New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?[Int J Antimicrob Agents](#). 2020:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.

17- [Cortegiani A.](#), [Ingoglia G.](#), [Ippolito M.](#), [Giarratano A.](#), [Einavb S](#). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of Covid-19 *Journal of Critical Care*. 2020 <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2020.03.005>

18- Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents – In Press* 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

19- [Li H](#), [Wang YM](#), [Xu JY](#), [Cao B](#). *[Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]*. [Epub ahead of print]. PMID 32023685 [- as supplied by publisher]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32023685/>

20- Dong L, Hu S, Gao J. *Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (Covid-19)*. [Drug Discov Ther](#). 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.

21- Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of Coronavirus disease 2019 in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020;35(6):e79.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036343/>

22- Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, Yu W, Zhang J, Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression, *International Journal of Infectious Diseases* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>

23- Sheahan T, Sims A, Leist S, Schafer A, Won J. *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nature Communications* volume 11, Article number: 222 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>

- 24- B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.*2020:1-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- 25- Deng L, Li C, Zeng Q et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against CoronaVirus Disease 2019:a retrospective cohort study. *J Infect.* 2020; (IDIS) (PubMed 32171872) (DOI 10.1016/j.jinf.2020.03.002) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171872>
- 26- Chen Jun, Ling Yun, Xi Xiuhong, et al. Eficacia de lopinavir, ritonavir y abidal para el tratamiento de la nueva neumonía por coronavirus [J / OL]. *Chinese Journal of Infectious Diseases*, 2020,38 (2020-02-21) .http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182592.htm. DOI: 10.3760 / cma.j.cn311365-20200210-00050. [Pre-publicación en Internet].
- 27- B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.*2020:1-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- 28- Gordon CJ 1 , Chesnokov EP 1 , Feng JY 2 , Porter DP 3 , Gotte M 4 .El compuesto antiviral recibir inhibe potentemente la ARN polimerasa dependiente de ARN del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio .*J Biol Chem.* 2020, 24 de febrero. Pii: jbc.AC120.013056. doi: 10.1074 / jbc.AC120.013056. [Epub antes de imprimir]
- 29- Sheahan T, Sims A, Leist S, Schafer A, Won J. *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.* *Nature Communications* volume 11, Article number: 222 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
- 30- 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)
- 31- *Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT.* [https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664) (accessed February 22, 2020). (in Chinese).
- 32- *Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656> (accessed February 22, 2020). (in Chinese).
- 33- W.-C. Ko, J.-M. Rolain and N.-Y. Lee et al., Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2
- 34- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.
- 35- Qingxian Cai et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 6 (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- 36- Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al .Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against CoronaVirus Disease 2019:a retrospective cohort study.*J Infect.* 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.002. [Epub ahead of print]
- 37- Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) released by the National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine, March 3, 2020. Disponible en : http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf
- 38- Ficha Técnica Tamiflu® EMA. Consultada 29 mar 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_es.pdf
- 39- Zhenwei Wang, Xiaorong Chen, Yunfei Lu, Feifei Chen, Wei Zhang, Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *BioScience Trends.* 2020; 14(1):64-68
- 40- Falzarano, D., de Wit, E., Martellaro, C. et al. *Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin.* *Sci Rep* 3, 1686 (2013). <https://doi.org/10.1038/srep01686>
- 41- Hensley L, Fritz L, Jahrling P, Karp C, Huggins J. Geisbert T. W. *Interferon-beta 1a and SARS coronavirus replication.* *Emerging infectious diseases* 2004, 10(2), 317–319. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030482>
- 42- Arabi, Y.M., Asiri, A.Y., Assiri, A.M. et al. *Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial.* *Trials* 21, 8 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3846-x>

- 43- Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 1 2019 coronavirus. Antimicrob. Agents Chemotherdoi:10.1128/AAC.00399-20. Accepted Manuscript Posted Online 9 March 2020
- 44- Sheahan TP et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6)
- 45- [Wan S1](#), [Xiang Y1,2](#), [Fang W](#) et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. [J Med Virol](#). 2020 Mar 21. doi: 10.1002/jmv.25783
- 46- [Momattin H](#), [Al-Ali AY](#), [Al-Tawfiq JA](#). A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). [Travel Med Infect Dis](#). 2019 Jul - Aug;30:9-18. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.06.012. Epub 2019 Jun 25.
- 47- Reinke LM, Spiegel M, Plegge T, et al. *Different residues in the SARS-CoV spike protein determine cleavage and activation by the host cell protease TMPRSS2*. PLoS One. 2017;12(6):e0179177. Published 2017 Jun 21. doi:10.1371/journal.pone.0179177
- 48- Glowacka I, Bertram S, Müller MA, et al. *Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response*. J Virol. 2011;85(9):4122–4134. doi:10.1128/JVI.02232-10
- 49- Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. *TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection*. J Virol. 2019;93(6):e01815-18. Published 2019 Mar 5. doi:10.1128/JVI.01815-18
- 50- Matsuyama S, Nao N, Kawase M. *Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells*. [Proc Natl Acad Sci U S A](#). 2020 Mar 12. pii: 202002589. doi: 10.1073/pnas.2002589117. [Epub ahead of print]
- 51- Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. *Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry*. J Virol. 2012;86(12):6537–6545. doi:10.1128/JVI.00094-12
- 52- Shirato K, Kawase M, Matsuyama S. *Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2*. J Virol. 2013;87(23):12552–12561. doi:10.1128/JVI.01890-13
- 53- [Hoffmann M](#), [Kleine-Weber H](#), [Schroeder S](#), [Krüger N](#), [Herrler T](#), [Erichsen S](#), et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. [Cell](#). 2020: S0092-8674(20)30229-4.
- 54- Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [www.thelancet.com](#) Published online March 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- 55- Sociedad Española de Reumatología. Nota informativa sobre el uso de tocilizumab y eculizumab para el tratamiento de COVID-19. Mar 2020. Disponible en: <https://www.ser.es/nota-informativa-sobre-el-uso-de-tocilizumab-y-eculizumab-para-el-tratamiento-de-covid-19/>
- 56- Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) released by the National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine, March 3, 2020. Disponible en: http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf
- 57- China: Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) released by the National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine, March 3, 2020. Disponible en : http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf
- 58- Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab.
- 59- Chinese Clinical Trial Registry A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19) .<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409>
- 60- Matsuyama S., Kawase M., Nao N., Shirato K., Ujike M., Kamitani W. et al The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. Biorxiv. 2020 (preprint) (https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/en/news/20200303_20/)

- 61- Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 www.thelancet.com/infection Vol 20 April 2020.
- 62- Sophie Alexandra Baron, Christian Devau, Philippe Colson, Didier Raoult , Jean-Marc Rolain, Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>
- 63- AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. 28 mar 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/?lang=en>
- 64- NOTA INFORMATIVA N° 5/2020-DAF/SCTIE/MS. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 27 . de marzo de 2020.
- 65- Noticia: Gobierno francés autoriza la cloroquina para pacientes graves de Covi-19. Disponible en: <http://www.rfi.fr/es/francia/20200327-gobierno-franc%C3%A9s-autoriza-la-cloroquina-para-pacientes-graves-de-covid-19>
- 66- Instituto Salud Pública Chile. Departamento Agencia nacional de medicamentos. Sobre el uso de Hidroxicloroquina, cloroquina y azitromicina en la enfermedad causada por Sars-cov: civic 19. 24 de marzo. Disponible en www.ispch.cl
- 67- María Belén Mena (UCE), Carlos Durán, et al. Cloroquina e hidroxiclороquina no han demostrado ser eficaces en el tratamiento de pacientes con Covid-19. Publicado por Excellencis; 29 de Marzo de 2020, Quito (Ecuador)
- 68- IBM Micromedex®: hydroxychloroquine. Consultado 29 mar 2020. <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
- 69- Azioni intraprese per favorire la ricerca e l'accesso ai nuovi farmaci per il trattamento del Covind-19. Disponible en: <https://www.aifa.gov.it/-/azioni-intraprese-per-favorire-la-ricerca-e-l'accesso-ai-nuovi-farmaci-per-il-trattamento-del-covind-19>
- 70- Interim Clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease. Centers for disease control and prevention Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- 71- Ministerio de Salud Argentina .Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID 19. Marzo 2020. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
- 72- Grupo interdisciplinario inter sociedades y cátedras. Manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad Covid-19. Uruguay. 12 de marzo 2020.