

**ACTUALIZACIÓN DEL USO DE ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA COVID 19.**

Bres. Santiago Cabral, Alex Edelman. Dres. Stefano Fabbiani, Stephanie Viroga

Gran parte de las infecciones virales respiratorias son autolimitadas y el tratamiento es sintomático, pero el fuerte impacto de la pandemia a nivel sanitario, científico, social y económico, impulsó una intensa búsqueda de un tratamiento antiviral para la COVID-19. En la tabla 1 se enumeran los antivirales en estudio hasta la fecha, que actuarían en diferentes pasos de la replicación viral con sus indicaciones aprobadas.

**Tabla 1. Antivirales en estudio contra COVID 19 <sup>(1-7)</sup>**

Fármaco	Disponibilidad en Uruguay	Mecanismo de acción	Indicaciones Aprobadas
<b>Azvodine</b>	x	Inhíbe transcripción viral	Fármaco aún sin aprobación por ninguna agencia.
<b>Baloxavir</b>	✓	Inhíbe transcripción viral	<b>EMA:</b> Aprobado para profilaxis post-exposición y/o tratamiento de influenza no complicada en pacientes >12 años. <b>FDA:</b> Aprobado para tratamiento de influenza no complicada en pacientes >12 años que están sintomáticos por menos de 48 hs.
<b>Darunavir-cobicistat</b>	✓	Inhíbe proteólisis	<b>FDA y EMA:</b> En combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos con y sin tratamiento previo y sin fenotipo de resistencia a darunavir.
<b>Favipiravir (*)</b>	x	Inhíbe transcripción viral	<b>VIDAL:</b> Tratamiento de la COVID-19 que requiere hospitalización. <b>PDMA:</b> Tratamiento de infección por virus influenza



# BOLETÍN FARMACOLÓGICO

			resistente a otros tratamientos. Sin aprobación de FDA o EMA.
<b>Lopinavir-ritonavir</b>	✓	Inhibe proteólisis	<b>EMA y FDA:</b> En combinación con otra antirretrovirales como tratamiento de infección por VIH en paciente >14 días de vida. <b>VIDAL:</b> En combinación con otra antirretrovirales como tratamiento de infección por VIH en paciente >3 años de vida.
<b>Molnupiravir</b>	x	Inhibe transcripción viral	Fármaco aún sin aprobación por ninguna agencia.
<b>Remdesivir (*)</b>	x	Inhibe transcripción viral	<b>FDA, PMDA, EMA y VIDAL:</b> Tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) que requieren hospitalización (FDA y PDMA) o con neumonía que requiere oxígeno (EMA y VIDAL).
<b>Ribavirina</b>	✓	No se conoce	<b>VIDAL:</b> Tratamiento de VHC crónico (en combinación con interferón alfa-2b o peginterferón alfa 2-b), fiebre hemorrágica con síndrome renal. Por vía tópica para tratamiento de infección cutáneo-mucosa por Herpes simple. <b>EMA y FDA:</b> En combinación con peginterferón alfa-2b para tratamiento de VHC crónico en pacientes >5 años con enfermedad hepática compensada y que no han recibido interferón alfa.
<b>Sofosbuvir-daclatasavir</b>	✓	Inhibe transcripción viral	<b>VIDAL:</b> En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección



# BOLETÍN FARMACOLÓGICO

			crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos. <b>FDA:</b> Tratamiento de infección por VHC genotipo 1. 2. 3. 4, en combinación con otros antivirales. <b>EMA:</b> Tratamiento de infección por VHC en combinación con otros antivirales en pacientes >3 años
<b>Triazavirina</b>	<b>x</b>	Inhibe transcripción viral	<b>VIDAL:</b> Tratamiento de influenza en adultos. Sin aprobación por FDA o EMA.
<b>Umifenovir</b>	<b>x</b>	Inhibe fusión de membranas	<b>VIDAL:</b> Tratamiento y prevención en adultos y niños de: influenza A o B, otras infecciones respiratorias virales agudas, terapia compleja de infecciones intestinales agudas de etiología viral por rotavirus en niños mayores de 3 años; terapia compleja de bronquitis crónica, neumonía e infección recurrente por herpes; prevención de complicaciones infecciosas postoperatorias. Sin aprobación de FDA o EMA.

**Fuente:** *Elaboración propia.*

**Antivirales en estudio obtenidos de:** *Organización Panamericana de la Salud (Marzo 2021).*

**Indicaciones aprobadas obtenidas de fichas técnicas de:** **FDA:** *Food and Drugs Administration (EE.UU.).* **EMA:** *European Medicines Agency (Unión Europea).* **VIDAL:** *Directory of Medicines (Rusia).* **PMDA:** *Pharmaceutical and Medical Devices Agency (Japón).*

**Disponibilidad en Uruguay:** *Farmanuario 2021.*

(\*) Antivirales con indicación aprobada para COVID 19

A nivel internacional, diversas organizaciones han analizado la evidencia disponible respecto al uso de estos antivirales como tratamiento y/o profilaxis de la COVID-19 y han realizado recomendaciones. En la tabla 2 se listan las recomendaciones de uso de los antivirales, publicadas por algunas de las principales organizaciones médicas.

**Tabla 2. Recomendaciones internacionales para el uso de antivirales en la COVID 19**  
(1,7-9)

	<b>Organización Panamericana de la Salud (OPS) <sup>(1)</sup></b>	<b>Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>(7)</sup></b>	<b>National Institute of Health (NIH) <sup>(8)</sup></b>	<b>Infectious Diseases Society of America (IDSA) <sup>(9)</sup></b>
	<b>Última actualización: marzo 2021</b>	<b>Última actualización: enero 2021</b>	<b>Última actualización: febrero 2021</b>	<b>Última actualización: marzo 2021</b>
<b>Azvodine</b>	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	No se menciona	No se menciona
<b>Baloxavir</b>	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	Sin beneficio frente al tratamiento estándar.	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.
<b>Darunavir-cobicistat</b>	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	Sin beneficio frente al tratamiento estándar.	Sin beneficio frente al tratamiento estándar.
<b>Favipiravir</b>	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	Sin beneficio frente al tratamiento estándar.	No se menciona.	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	Sin beneficio frente al tratamiento estándar.	En contra de su uso en la COVID-19	En contra de su uso en la COVID-19
<b>Molnupiravir</b>	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	No se menciona	No se menciona	no se menciona



<b>Remdesivir</b>	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	Sin beneficio frente al tratamiento estándar	A favor de su uso en algunos pacientes (ver texto)	A favor de su uso en algunos pacientes (ver texto)
<b>Ribavirina</b>	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	No se menciona	Sin beneficio frente al tratamiento estándar.	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.
<b>Sofosbuvir/ daclatasvir</b>	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	No se menciona	No se menciona	No se menciona
<b>Triazavirina</b>	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	No se menciona	No se menciona	No se menciona
<b>Umifenovir</b>	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	Sin beneficio frente al tratamiento estándar	No hay suficiente evidencia a favor o en contra.	No se menciona
<b>Fuente:</b> Elaboración propia.				

### **Remdesivir**

Remdesivir es un pro-fármaco antiviral del tipo análogo de nucleótidos, más específicamente de la adenosina tri-fosfato que actúa inhibiendo la ARN-polimerasa viral y presenta un amplio espectro de acción <sup>(10)</sup>. Propuesto originalmente como un potencial antiviral contra el virus del Ébola, su prometedora eficacia *in-vitro* no pudo ser correlacionada con un efecto clínico aceptable. En 2020 se amplió su estudio para la COVID 19.

Hasta la fecha, el ensayo clínico más grande que evaluó la eficacia y seguridad de remdesivir como tratamiento de la COVID-19, es el estudio **SOLIDARITY** <sup>(11)</sup>. Se trata de un ensayo clínico controlado aleatorizado abierto multicéntrico internacional, que incluyó pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 sin tratamiento previo para la enfermedad. Este estudio comparó contra placebo a cuatro fármacos: hidroxiclороquina, remdesivir, lopinavir/ritonavir e interferón-β1a. La variable primaria fue mortalidad intrahospitalaria. Entre marzo y octubre de 2020 se incluyeron 11.330 pacientes de 405 hospitales de 30



países. Centrándonos en remdesivir, 2750 pacientes fueron asignados a este antiviral, recibiendo 200 mg intravenoso el primer día y 100 mg/día intravenoso del día 2-10 y 4088 fueron asignados a placebo. El efecto sobre la mortalidad que tuvo remdesivir evidenció un RR=0.95 (IC 95% 0.81-1.11, p=0.50), por lo que se concluye que este antiviral no reduce de forma significativa la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con COVID-19 <sup>(11)</sup>.

En relación a los aspectos de seguridad, un metaanálisis publicado por Piscocoya et al. <sup>(12)</sup> analizó los efectos adversos de remdesivir, entre los estudios incluidos detalló que uno debió ser suspendido debido a la mayor aparición de efectos adversos dentro de la población que recibió remdesivir contra la que recibió placebo (12% vs 5%) que llevó a la discontinuación del tratamiento <sup>(13)</sup>. Los efectos adversos más frecuentes que ocurrieron luego del comienzo de la administración de remdesivir fueron estreñimiento, hipoalbuminemia, hipopotasemia, anemia, trombocitopenia y aumento de la bilirrubina total. Dentro de los efectos adversos graves, que era una de las variables primarias de los estudios, se encontraban insuficiencia respiratoria aguda, injuria renal aguda e hipotensión <sup>(12)</sup>.

La guía de tratamiento para la COVID-19 del instituto nacional de salud de Estados Unidos (NIH, por su sigla en inglés) <sup>(8)</sup> determinó que no hay suficiente evidencia a favor o en contra del uso de remdesivir en pacientes con COVID-19 leve a moderado no hospitalizado y

tampoco en pacientes hospitalizados que no requieren oxigenoterapia. En pacientes hospitalizados que requieren oxigenoterapia de bajo flujo, recomiendan utilizar remdesivir (**BIIa**, recomendación moderada basada en algún ensayo clínico aleatorizado), mientras que en pacientes más graves que requieren oxigenoterapia de alto flujo pero aun sin requerir ventilación mecánica invasiva, recomiendan utilizar la combinación dexametasona/remdesivir (**BIII**, recomendación moderada basada en opinión de expertos), aclarando además que esta combinación no ha sido evaluada en ensayos clínicos. El régimen posológico usado en la mayoría de los estudios aleatorizados es de 200mg en el día 1 y posteriormente 100 mg/día hasta el día 10. Este régimen es el recomendado solo difiriendo en una pauta de uso inicial de 5 días con posible aumento de la duración del tratamiento a 10 días si no hay mejoría <sup>(8)</sup>.

La guía de la sociedad americana de enfermedades infecciosas (IDSA, por su sigla en inglés) <sup>(9)</sup> recomienda el uso de remdesivir en lugar de ningún tratamiento antiviral en pacientes con COVID-19 severo. Adicionalmente recomiendan que el tratamiento con remdesivir en pacientes que requieren oxigenoterapia de bajo flujo sea por 5 días, mientras que en pacientes con ventilación mecánica o ECMO sea de 10 días. En pacientes hospitalizados que no requieren oxigenoterapia, recomiendan no utilizar remdesivir. Las tres recomendaciones tienen un nivel de certeza bajo o muy bajo <sup>(9)</sup>.

En la última actualización tanto de la OPS<sup>(1)</sup> como la OMS<sup>(7)</sup> no se recomienda su uso en ninguna situación dado la falta de evidencia a su favor hasta el momento.

El directorio de medicamentos ruso (VIDAL) <sup>(4)</sup> recomienda su uso en pacientes adultos infectados con SARS-CoV-2 que presentan neumonía y requieren oxigenoterapia. Se



administra por vía intramuscular con una dosis carga de 200 mg y luego 100 mg/día. No se especifica la duración del tratamiento. Su uso está contraindicado en >65 años, en pacientes con transaminasas hepáticas elevadas >5 veces el valor normal, en pacientes con falla renal o pacientes embarazadas <sup>(4)</sup>.

La agencia reguladora de medicamentos japonesa (PDMA)<sup>(5)</sup> le otorgó la aprobación especial en mayo de 2020 para su uso en la COVID-19, sin acotarlo a una severidad de la enfermedad en particular. Su posología en adultos y niños se ajusta al peso: en pacientes >40 kg se administra 200 mg el primer día y luego 100 mg/día; en <40 kg se administra 5 mg/kg el primer día y luego 2.5 mg/kg/día. El tiempo máximo de uso es de 10 días<sup>(5)</sup>.

## **Favipiravir**

Favipiravir es un profármaco que experimenta una ribosilación y posterior fosforilación intracelular, convirtiéndose en un nucleósido y nucleótido respectivamente. Una vez en forma de favipiravir-RTP este fármaco inhibe selectivamente la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) presente en los virus <sup>(14)</sup>.

En la revisión sistemática de OPS<sup>(1)</sup> se identificaron 11 estudios clínicos, con 1346 pacientes con favipiravir comparado con cuidados estándar u otros tratamientos, sin evidencia de

disminuir mortalidad ni necesidad de ventilación mecánica, con una mejoría en la resolución de los síntomas RR 1.3 (95%CI 1.09 to 1.55).

Los efectos adversos que aparecieron con la administración de favipiravir fueron tolerables e incluyeron náuseas, vómitos, diarrea y aumento de las transaminasas. No hubo efectos adversos graves después del inicio del tratamiento con este antiviral <sup>(1)</sup>.

El directorio de medicamentos ruso (VIDAL)<sup>(4)</sup> recomienda su uso intrahospitalario, para su administración vía oral 30 minutos antes de una comida por un máximo de 10 días. No se restringe su uso a una severidad de la COVID-19 específica. La posología recomendada varía según el peso corporal: en pacientes <75 kg se administra 1600 mg c/12h el primer día, luego 600 mg c/12 hs del día 2 al 10; en pacientes >75 kg se administra 1800 mg c/12 hs el primer día y luego 800 mg c/12 hs del día 2 al 10. Su uso está contraindicado en pacientes con fallo renal o hepático o pacientes embarazadas (por riesgo de aborto o teratogenicidad) <sup>(4)</sup>.

## **Otros antivirales**

**Lopinavir-ritonavir** son inhibidores de la proteasa utilizados en combinación a dosis fija en relación 4:1 para la infección por el virus del VIH. Son estructuralmente similares, pero mientras lopinavir es de 3 a 10 veces más potente contra el VIH-1, ritonavir tiene un potencial inhibitorio CYP3A4 mucho mayor, complejo enzimático que metaboliza el Lopinavir, lo que explica las concentraciones plasmáticas en proporción 20:1 encontradas luego de la administración oral <sup>(15)</sup>.

El documento de la OPS<sup>(1)</sup> identificó 10 estudios clínicos con 8790 pacientes que se comparó esta combinación versus cuidados estándar u otros tratamientos, no se evidenció



disminución de la mortalidad RR 1.02 (95%CI 0.92 to 1.22), de la necesidad de ventilación mecánica; RR 1.07 (95%CI 0.98 to 1.17), ni de la resolución de los síntomas RR 1.03 (95%CI 0.92 to 1.15) <sup>(1)</sup>.

La OMS realiza una recomendación en contra del uso de lopinavir-ritonavir independientemente de su severidad, en base a 7 ensayos clínicos con un total de 7429 pacientes <sup>(7)</sup>.

Según ficha técnica de lopinavir/ritonavir el mayor número de efectos adversos reportados fueron diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Lopinavir/ritonavir es una combinación de fármacos que tienen potencial inhibidor del CYP3A4, lo que lo vuelve un potencial riesgo de interacciones farmacocinéticas. Puede prolongar el intervalo QT, por lo que la administración concomitante de lopinavir/ritonavir con fármacos como macrólidos, quinolonas, algunos antipsicóticos, y otros fármacos que lo prolonguen tiene mayor riesgo de provocar taquiarritmias ventriculares como torsades de pointes <sup>(16)</sup>.

Hasta el momento el estudio de mayor trascendencia sobre la eficacia y seguridad de lopinavir/ritonavir para la COVID-19 es el estudio **RECOVERY** <sup>(17)</sup>. Se trató de un ensayo clínico controlado aleatorizado abierto, multicéntrico que evaluó varios fármacos en 176 hospitales de Reino Unido. La variable primaria fue mortalidad por cualquier causa a los 28

días de la aleatorización. El brazo de lopinavir/ritonavir consistió en 1616 pacientes asignados al antiviral y tratamiento habitual y 3424 asignados a placebo y tratamiento habitual. No hubo diferencias significativas en la tasa de mortalidad por cualquier causa a los 28 días, con un RR 1.02 (IC 95%, 0.91-1.17, p=0.60) <sup>(17)</sup>.

En consonancia con estos resultados, algunas organizaciones científicas como la NIH y la IDSA han hecho públicas su recomendación en contra de su uso en la COVID-19 <sup>(8-9)</sup>.

**Umifenovir** es un fármaco con conocida acción antiviral desde hace tiempo en China y Rusia, sin embargo, no se encuentra aprobado para su uso en occidente. Se le adjudica un espectro de acción para virus con y sin envoltura y se le asocia más de un mecanismo de acción antiviral, que incluyen entre ellos actividad inhibitoria de la liberación del SARS-CoV-2 de vesículas intracelulares como prevención de la fusión del virus con la membrana plasmática. Umifenovir evita el contacto entre el virus y las células huésped objetivo. Inhibe la fusión entre la cápside viral y la membrana celular de la célula objetivo, lo que evita la entrada del virus a la célula objetivo y, por lo tanto, la protege de la infección <sup>(18)</sup>.

En Irán se desarrolló un ensayo clínico controlado con lopinavir/ritonavir, abierto que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de umifenovir como tratamiento para la COVID-19. La variable primaria fue la duración de la hospitalización y mejoría clínica a los 7 días del ingreso hospitalario. 50 pacientes fueron asignados a umifenovir y 50 a lopinavir/ritonavir. Los pacientes tratados con umifenovir tuvieron menos días de internación (7.2 días en el grupo que recibió Umifenovir vs 9.6 días en el grupo que recibió lopinavir/ritonavir, p = 0.02). Sin embargo, el bajo número de pacientes incluidos y el hecho de que el control sea un



fármaco que no ha demostrado ser eficaz como tratamiento de la COVID-19, reducen la importancia de este hallazgo <sup>(19)</sup>.

En China un ensayo clínico aleatorizado abierto comparó la eficacia de umifenovir vs favipiravir como tratamiento de la neumonía por COVID-19 <sup>(20)</sup>. La variable primaria fue porcentaje de recuperados al séptimo día de tratamiento. 116 pacientes fueron asignados a favipiravir y 120 a umifenovir. Al séptimo día de tratamiento 52% de los tratados con umifenovir y 61% de los tratados con favipiravir tuvieron recuperación clínica, sin embargo la tasa de diferencia de recuperación (DRR) no varió de forma significativa: 0.0954 (IC 95%, -0.0305; 0.2213) por lo que los autores concluyen que favipiravir no es más eficaz que umifenovir <sup>(20)</sup>.

En las guías de la OPS se sugiere que es necesario mayor evidencia para realizar una recomendación, mientras que la OMS ya ha determinado que umifenovir no tiene beneficio frente al tratamiento estándar <sup>(1,7)</sup>.

**Azvodina** es un antiviral inhibidor de la transcriptasa inversa que ha demostrado tener efectos antiviral contra el VHC, VHB, VIH y SARS-CoV-2 in vitro. Desde entonces se ha investigado en humanos como tratamiento de la COVID-19, aunque poca literatura ha sido publicada al respecto <sup>(21)</sup>.

Ren et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado controlado abierto que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de azvodina como tratamiento de la

COVID-19. Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de COVID-19 leve sintomático. La variable primaria de dicho estudio fue la tasa de conversión de negatividad de ácido nucleico de SARS-CoV-2. Al cuarto día de tratamiento, la tasa de conversión de negatividad de la PCR para SARS-Cov-2 en el grupo tratado con azvodina fue del 100%, mientras que en el grupo control (tratados con hidroxiclороquina) fue del 40%. Si bien la tasa de negativización fue superior con azvodina, fue un estudio con pocos pacientes, con una variable de poco impacto clínico y fue comparada con hidroxiclороquina, fármaco que ya demostró no presentar beneficio contra la COVID-19 <sup>(21)</sup>.

Existen muy pocos trabajos publicados que evalúen este fármaco, por lo que organizaciones internacionales como la OPS concluyen que es necesario mayor evidencia para realizar recomendaciones, mientras que otras, como la OMS, IDSA y NIH no lo incluyen en sus análisis de evidencia <sup>(21)</sup>.

**Sofosbuvir/Daclatasvir** es una combinación a dosis fija de un profármaco que compite con el trifosfato de uridina para su incorporación al ARN (sofosbuvir) y un inhibidor de la NS5A (daclatasvir). Su indicación aprobada es para el tratamiento y curación de la hepatitis C <sup>(15)</sup>.

En Irán se realizó un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, multicéntrico que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DCV) como tratamiento de la COVID-19 <sup>(22)</sup>. La variable primaria fue tasa de recuperación clínica al décimo día de tratamiento. 541 pacientes fueron asignados a SOF/DCV 400/60 mg una vez al día y 542 recibieron placebo. La tasa de recuperación al décimo día fue de 66% en el grupo que recibió SOF/DCV y del 68% en el grupo control <sup>(22)</sup>.



Las organizaciones internacionales no han tenido en cuenta esta combinación de antivirales en su revisiones de la evidencia, de hecho solo la OPS se pronuncia al respecto admitiendo que no hay suficiente evidencia como para concluir sobre eficacia como tratamiento para la COVID-19<sup>(1,7)</sup>.

**Ribavirina** es un análogo nucleosídico de purina que inhibe la replicación de una amplia gama de virus de ARN y ADN<sup>(15)</sup>. Este antiviral se administra como inhibidor de la enzima CYP 3A4 y de esta forma aumentar la eficacia terapéutica de otros fármacos, y no por su efecto antiviral per se. Se suele administrar con interferones o como parte de una triple terapia interferón-lopinavir/ritonavir-ribavirina.

Debido a que casi no se utiliza como monoterapia existe poca información de su eficacia como tratamiento de la COVID-19. La IDSA, en su última revisión de la evidencia, analizó una revisión sistemática en la cual 26 estudios fueron inconclusos y 4 mostraron posible daño cuando se utiliza como tratamiento de esta enfermedad. La triple terapia antes mencionada tampoco ha logrado mostrar resultados favorecedores<sup>(9)</sup>.

Existen otros antivirales en estudio como **darunavir-cobicistat**, **triazavirina**, **baloxavir**, **molnupiravir**, con escasa evidencia hasta el momento y sin resultados clínicos beneficiosos todavía contra la COVID-19.<sup>(1)</sup>

**En suma**, la evidencia existente con los antivirales a marzo de 2021 no ha arrojado nuevos cambios en la terapéutica con respecto a la situación de un año atrás. No hay ningún antiviral hasta la fecha que haya mostrado claros beneficios. Las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos aleatorizados que se han llevado a cabo no han logrado demostrar con un buen nivel de certeza que los antivirales disponibles reduzcan ninguna de las variables evaluadas (mortalidad, necesidad de ventilación invasiva, duración de los síntomas, estancia hospitalaria, mejoría clínica) de manera estadísticamente significativa. Esto se podría deber en gran parte a la heterogeneidad de los pacientes que conforman los ensayos, las muestras poblacionales relativamente pequeñas y la falta de escalas estandarizadas para medir variables como pueden ser la mejoría clínica. Existen 2 antivirales con aprobación para uso en COVID-19. En el caso de remdesivir, a nivel del instituto de salud de EEUU se recomienda su uso, específicamente en pacientes hospitalizados que requieran oxígeno suplementario, pero con la evidencia actual disponible ni la OMS ni la OPS lo recomiendan. En el caso de favipiravir, Japón y Rusia lo aprueban para esta indicación pero la evidencia tampoco muestra un gran beneficio, por lo que no se encuentran en ninguna de las guías de recomendaciones analizadas. El resto de los antivirales se encuentran en estudio, aún sin evidencia suficiente sobre un posible beneficio.

## Bibliografía



1. Organización Panamericana de la Salud. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Washington DC (EE.UU): OPS; 2021 Marzo 25. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
2. U. S. Food and Drugs Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
3. European Medicines Agency. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>
4. Directory of Medicines. Rusia. Disponible en: <https://www.vidal.ru/>
5. Pharmaceutical and Medical Devices Agency. Japón. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/english/>
6. Farmanuario. Guía Farmacológica y Terapéutica. 31era ed. InforMédica S.R.L. Montevideo, Uruguay 2021. Disponible en: <https://farmanuario.com/>
7. World Health Organization. COVID-19 Clinical Management. Living guidance 25 January 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
8. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. [actualizado: 05/03/2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
9. Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
10. Drugbank®. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14761>
11. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817> [Preprint 15 October 2020].
12. Piscocya A., et al. Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020 Dec 10;15(12):e0243705. doi: 10.1371/journal.pone.0243705
13. Wang Y, Zhang D, Du G, Zhao J, Jin Y, Fu S, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; 395: 1569–78. 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
14. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res 2013; 100(2): 446-54.
15. Laurence L. Brunton. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 13era ed. McGraw-Hill Interamericana. Ciudad de México.
16. Ficha Técnica Kaletra®. AEMPS. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/01172006/FT\\_01172006.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/01172006/FT_01172006.html)
17. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2020; 396 (10259): 1345-52. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4).
18. Boriskin Y. Leneva A. Pécheur E. Polyak S. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion». Current Medicinal Chemistry 15 (10): 997-1005. 2008. PMID 18393857. doi:10.2174/092986708784049658.



19. Nojomi M., et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2020 Dec 14;20(1):954. doi: 10.1186/s12879-020-05698-w.
20. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020.
21. Ren Z, Luo H, Yu Z, Song J, Liang L, Wang L, et al. A randomized, open-label, controlled clinical trial of azvudine tablets in the treatment of mild and common COVID-19, a pilot study. *Adv Sci* 2020;7:2001435. Available from: <https://doi.org/10.1002/advs.202001435>.
22. Mobarak S, Salasi M, Hormati A, Khodadadi J, Ziaee M, Abedi F, et al. Evaluation of the Effect of Sofosbuvir and Daclatasvir in Hospitalised COVID-19 Patients: A Randomized Double-Blind Clinical Trial (DISCOVER). *SSRN Journal [Internet]*. 2021; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3792895>