Informe Técnico-Científico

TRATAMIENTO COVID-19:

Revisión de la Evidencia

Versión 3.0

Agosto 2020

Elaborado por:

Catalina Orozco González

MSc Epidemiología

Analista Gestión del Conocimiento

Revisado por:

Natalia Duque Zapata

MSc Epidemiología

Coordinadora Gestión del Conocimiento

Medicarte

gestión farmacoterapéutica avanzada

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción 3
2. Objetivo 3
3. Metodología 3
4. Revisión de la Evidencia Medicamentos 4
   4.1. Cloroquina (CLQ) e Hidroxicloroquina (HCLQ) 4
   4.2. Remdesivir 14
   4.3. Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV) 20
   4.4. Favipiravir 25
      4.4.1. Avifavir: 26
   4.5. Antagonistas Receptor Interleuquina-6 (IL-6) 29
      4.5.1. Tocilizumab: 30
      4.5.2. Siltuximab: 31
      4.5.3. Sarilumab: 32
   4.6. Plasma Convaleciente (PC) 36
   4.7. Antagonistas Interleuquina-1 (IL-1) (Anakinra) 40
   4.8. Inhibidores Janus Kinasa (JAK) 42
      4.8.1. Baricitinib: 42
      4.8.2. Ruxolitinib: 43
   4.9. Ivermectina 44
5. Revisión de la Evidencia Coadyuvantes 47
   5.1. Azitromicina 47
   5.2. Interferones (α-2a, α-2b, y β-1A) 49
   5.3. Corticoesteroides 50
6. Conclusiones 55
7. Recomendaciones 56
Referencias Bibliográficas 57

1. Introducción

El COVID-19, identificado por primera vez en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019, fue declarada como pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se ha convertido en una emergencia en salud pública de importancia internacional. Debido a la ausencia de vacuna y tratamiento específico para este virus, las únicas estrategias de salud pública disponibles que han mostrado controlar su transmisión son el aislamiento intrahospitalario y/o domiciliario, la cuarentena con restricción de movimiento y rastreo de contacto rápido y completo de cada paciente confirmado; el distanciamiento social, las medidas de contención comunitaria, además del uso de tapabocas (1,2)

De acuerdo a la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA), aún no existe un tratamiento con aprobación específica para el manejo del síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2019 (SARS-CoV-2/COVID-19). Actualmente, se están adelantando ensayos clínicos y protocolos con diferentes medicamentos basados en la actividad in vitro (contra el SARS-CoV-2 o virus relacionados) y la experiencia clínica de los países que han sido más afectados por la pandemia; sin embargo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la FDA y el Instituto Nacional de Salud (NIH), aún no se ha establecido la eficacia y seguridad de ninguna terapia farmacológica o vacunas, para el tratamiento o la prevención de SARS-CoV-2 (3–7).

2. Objetivo

Revisar la evidencia científica, recomendaciones y lineamientos nacionales e internacionales, para el manejo farmacológico de pacientes con infección por COVID-19 confirmada.

3. Metodología

Se realizó una revisión de la literatura relacionada con el tema de investigación, en la base de datos PubMed y literatura gris en Google. La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado explotado (MeSH) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, variaciones ortográficas y plurales. Los términos MeSH utilizados en PubMed fueron: (("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus

2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR (("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT]))) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]). Se establecieron como límites de búsqueda artículos en el último año, en idioma español e inglés.

4. Revisión de la Evidencia Medicamentos

4.1. Cloroquina (CLQ) e Hidroxicloroquina (HCLQ)

Cloroquina (CLQ):

Clasificación: Antimalárico, antirreumático.
Dosis: Presentación 250 mg (150 mg base) tableta. Dosis 300 mg base cada 12 horas por 5 días, en formas no severas y 10 días, en formas severas.

Hidroxicloroquina (HCLQ):

Clasificación: Antimalárico, antirreumático.
Dosis: Presentación 200 mg Tableta. Dosis: carga de 400 mg cada 12 horas y seguir 200 mg cada 12 horas por 5 días, en formas no severas y 10 días, en formas severas. Podría considerarse su uso en pacientes hospitalizados con infección grave o riesgo elevado de complicaciones, en monoterapia o en combinación con antivirales como lopinavir/ritonavir o remdesivir (3).

Justificación para uso CLQ e HCLQ: tienen actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 y puede tener propiedades inmunomoduladoras (3,8–13).

Mecanismo de acción CLQ e HCLQ: Interfiere con la entrada del virus a la célula y endosomas, produce alteraciones en la síntesis de ácido siálico, modificación post traslacional de proteínas y disminución de la liberación de citoquinas pro inflamatorias factor de necrosis tumoral alfa (α)TNF- α, Interleucina IL-1 e IL-6; en especial sobre este virus genera alteraciones en la glicosilación del receptor enzima Convertidora Angiotensina II (ECA-II). La hidroxicloroquina es más potente que la cloroquina y con mejor perfil de seguridad (3,8–12).

Evidencia/ Experiencia CLQ e HCLQ:

- ✓ Datos de estudios in vitro sugieren que la CLQ e HCLQ tienen actividad contra SARS-CoV-2 (3,6,9,10,14)
- ✓ Algunos protocolos incluyen recomendaciones de su uso, sin embargo, se debe realizar monitoreo de eventos adversos (3,6,9,10,14)
- ✓ Se están evaluando datos adicionales de eficacia y seguridad clínica para uso en COVID-19 (3,6,9,10,14)
- ✓ Un estudio in vitro sugiere que el efecto antiviral de la hidroxicloroquina puede ser más potente que la cloroquina (15).
- ✓ En la revisión sistemática rápida publicada en mayo, se identificaron siete estudios clínicos que evalúan la eficacia de HCLQ o CLQ como terapia para COVID-19; sus resultados muestran que HCLQ o CLQ es eficaz en comparación con la atención de apoyo y con Lopinavir/Ritonavir en el tratamiento de COVID-19; sin embargo, presentaron un riesgo significativo de sesgo y defectos metodológicos significativos. Aún falta evidencia clínica para apoyar el uso terapéutico de HCLQ o CLQ. Actualmente, hay varios Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) en curso, con un diseño de estudio más riguroso y un mayor número de participantes; los médicos deben evitar del uso rutinario de HCLQ o CLQ para COVID-19 (16).
- ✓ Un ensayo clínico realizado en China, publicado a principios de mayo, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la HCLQ vs sólo manejo estándar de los pacientes, en donde se encontró que la administración de HCLQ no dio como resultado una tasa de conversión negativa más alta, sino más alivio de los síntomas clínicos al comparar con manejo estándar en pacientes hospitalizados con COVID-19 que no reciben tratamiento antiviral; posiblemente esto es explicado por los efectos antiinflamatorios de la HCLQ. Se encontró aumento significativo en los eventos adversos en los pacientes que recibieron HCLQ, pero aparentemente no aumentaron los eventos adversos graves (17).
- ✓ La revista The Lancet, a finales de mayo de 2020 publicó los resultados de un estudio observacional multicéntrico de Mehra y colaboradores al, sobre el uso de HCLQ en COVID-19. Los autores concluyeron que no era posible confirmar algún beneficio en pacientes hospitalizados, además de documentar una mayor frecuencia de eventos adversos por su uso. La publicación generó bastante controversia sobre la continuidad o no de los ensayos clínicos en marcha con HCLQ (18). El 28 de mayo más de 100 investigadores envían una carta a Richard Horton editor de The Lancet y a Mehra y colaboradores, expresando su preocupación respecto a la replicabilidad del análisis estadístico y la integridad de los datos utilizados para el estudio observacional publicado. El editorial de The Lancet del 2 de junio manifiesta una “expresión de preocupación” y decide investigar y aclarar las dudas generadas sobre los datos utilizados para este estudio por Surgisphiere, el 4 de junio de 2020 The Lancet publica la carta de los autores del estudio con afiliación independiente a Surgisphiere en la que afirman

que intentaron realizar una auditoría independiente, pero no fue posible acceder a la base de datos completa y que, dadas estas circunstancias no podrían abogar por la veracidad de los datos primarios, presentando así, una retractación formal del artículo (19).

- ✓ Con esta publicación de la revista The Lancet de Mehra y colaboradores, la OMS anunció el 25 de mayo, la suspensión temporal del reclutamiento en el brazo de estudio de HCLQ del ensayo SOLIDARITY para resolver las preocupaciones sobre la seguridad, pero la OMS informó el 3 de junio de 2020, después de hacer el respectivo análisis interino de resultados, la continuación de todos los brazos investigativos del ensayo SOLIDARITY incluyendo HCQ (20)
- ✓ Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado del uso de HCLQ como profilaxis post exposición, concluyen que, frente a placebo, el uso de HCLQ no previene la incidencia de nuevas enfermedades compatibles con COVID-19 cuando se usó como profilaxis post-exposición dentro de los 4 días posteriores a la exposición (21).
  - ✓ En Brasil se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, de tres grupos, controlado, en el que participaron pacientes hospitalizados con Covid-19 sospechoso o confirmado que no recibían O_2 suplementario o un máximo de 4 L/min O_2 suplementario. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 para recibir atención estándar, atención estándar más HCLQ a una dosis de 400 mg dos veces al día, o atención estándar más HCLQ a una dosis de 400 mg dos veces al día más azitromicina a una dosis de 500 mg una vez al día durante 7 días. El resultado primario fue el estado clínico a los 15 días según lo evaluado con el uso de una escala ordinal de siete niveles (con niveles que van de uno a siete y puntuaciones más altas que indican una peor condición). Un total de 667 pacientes fueron aleatorizados; 504 pacientes con Covid-19 confirmado fueron incluidos en el análisis modificado por intención de tratar. En comparación con la atención estándar, las probabilidades proporcionales de tener una puntuación más alta en la escala ordinal de siete puntos a los 15 días no se vieron afectadas por la hidroxicloroquina sola (OR 1.21; IC95% 0.69-2.11; P= 1.00) o HCLQ más azitromicina (OR 0.99; IC95%, 0.57-1.73; P= 1.00). La prolongación del intervalo QT corregido y la elevación de los niveles de enzimas hepáticas fueron más frecuentes en pacientes que recibieron HCLQ, solos o con azitromicina, que en aquellos que no recibieron ninguno de los agentes. Demostrando nuevamente que entre los pacientes hospitalizados con Covid-19 leve a moderado, el uso de HCLQ, solo o con azitromicina, no mejoró el estado clínico a los 15 días en comparación con la atención estándar (22).

En la tabla 1 se resume la evidencia disponible sobre el uso de CLQ e HCLQ. Pendiente resultado de ensayos clínicos en curso.

Consideraciones Seguridad CLQ e HCLQ:

- ✓ No se recomienda el uso de CLQ e HCLQ en pacientes con COVID-19 fuera de los ensayos clínicos o en un entorno no hospitalario debido a la posibilidad de eventos adversos graves e interacciones farmacológicas (3,16,23)
- ✓ Riesgo de arritmias cardíacas (principalmente prolongación del intervalo QT), precaución en diabetes e interacciones con otros medicamentos (3,16,23–25)
- ✓ Riesgo de daño retiniano, especialmente con el uso a largo plazo (3,16,23)
- ✓ La Agence Nationale de Securité du Médicament et des Prouits de Santé (ANSM) francesa, en colaboración con la red nacional de centros de farmacovigilancia, notificó el 14 de abril de 2020, 100 casos de reacciones adversas, 82 casos clasificados como graves, con 4 casos de muerte, la mayoría de estas reacciones adversas, se dividen en partes iguales entre lopinavir/ ritonavir e HCLQ. Se reportaron 53 casos cardíacos, 43 de ellos por uso de HCLQ, sola o combinada con azitromicina, siete de ellos presentaron muerte súbita de los cuales tres se recuperaron tras proceso de reanimación cardiopulmonar, 12 presentaron trastornos del ritmo cardíaco (síncope) y de la conducción (prolongación de intervalo QTc). Ante estos hallazgos, la ANSM indica que ante la situación actual de estrés y presión asistencial a raíz de la pandemia, se debe realizar seguimiento y notificación de eventos adversos asociados al uso de medicamentos para el manejo de COVID-19, los cuales debe realizarse en centros hospitalarios donde se garantice el control y seguimiento estrecho de los pacientes (26).
- ✓ La EMA y la FDA emitieron a finales de abril, una alerta sobre la importancia de evaluar y tener precaución con el uso de HCLQ y CLQ por sus efectos adversos, principalmente arritmias cardíacas (prolongación del QT corregido) sobre en combinación con antibióticos como la azitromicina, con datos clínicos limitados e inconclusos, y sin claro beneficio demostrado, por cual recomiendan el seguimiento y monitoreo de los posibles efectos adversos de estos medicamentos, el ritmo cardíaco, función hepática y renal (27,28).
- ✓ La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) a mediados de mayo indicó que el uso de CLQ/HCLQ en el manejo de COVID-19, se ha asociado a la aparición de trastornos neuropsiquiátricos graves (cuadros agudos de psicosis, intento de suicidio o suicidio consumado) principalmente al inicio del tratamiento, por lo que se debe extremar precaución y vigilancia de cualquier cambio en el comportamiento de los pacientes en tratamiento, aunque su frecuencia de aparición sea baja de acuerdo a lo reportado en las fichas técnicas de ambos medicamentos (29).

- ✓ Aún no existe evidencia suficiente que respalde el uso de CLQ o HCLQ para prevención pre y post exposición (14,23,30).

Autorización por agencias reguladoras medicamentos CLQ e HCLQ:

- ✓ La FDA y la EMA no han aprobado la CLQ o HCLQ para uso en COVID-19 por fuera de ensayos clínicos o uso compasivo en pacientes hospitalizados con enfermedad grave. El 15 de junio de 2020 la FDA revocó la autorización como uso compasivo debido a la evidencia actual.
- ✓ La sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), en el boletín de prensa emitido a finales de mayo, indicaron: "Ante la evidencia recientemente publicada y a la recomendación de los expertos, el Ministerio de Salud y Protección Social solicitará al INVIMA el retiro de la hidroxicloroquina, cloroquina y lopinavir/ritonavir del listado UNIRS (usos no incluidos en el registro sanitario), para su posterior retiro del aplicativo MIPRES", explicó el viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios, Luis Alexander Moscoso (31)

Recomendaciones Consenso Colombiano CLQ e HCLQ:

La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en conjunto con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en la última revisión publicada en junio recomiendan:

- ✓ Se sugiere no usar en la práctica clínica Hidroxicloroquina o Cloroquina en el manejo de pacientes con infección por COVID-19. ***Débil en contra***

Punto de buena práctica: El uso de Hidroxicloroquina o Cloroquina solo se considerará en el escenario de un experimento clínico aprobado.

- ✓ Se recomienda no usar Azitromicina como antiviral sola o en combinación en pacientes con infección por COVID-19. ***Fuerte en contra*** (2)

Resumen ensayos clínicos registrados CLQ e HCLQ:

Al consultar en clinicaltrials.gov, en la primera quincena de julio de 2020, de 235 ensayos clínicos registrados para CLQ o HCLQ, 19 de estos se han suspendido debido a las alertas y efectos adversos relacionados con estos medicamentos, 3 se terminaron porque no se reclutó el número de pacientes necesario, 16 estudios se han completado y los resultados publicados ya se han descrito en esta sección previamente, el resto de estudios aún se encuentran en reclutamiento o no han iniciado aún.

A mediados de mayo según el Centro de Medicina Basada en la Evidencia (CEBM) de la Universidad de Oxford, la CLQ o HCLQ se mencionaron en 218 estudios. Esto representó el 12% de todos los estudios únicos de COVID-19 en el conjunto de datos International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). De ellos, 158 (72%) estaban examinando CLQ o HCLQ como tratamientos de investigación activos. Los 60 ensayos en los que la CLQ o HCLQ se usaban como control probablemente subestiman el número verdadero, ya que muchos ensayos que planean controlar con "atención estándar" probablemente estén usando CLQ o HCLQ. Por ejemplo, en Irán parece que el uso de hidroxicloroquina y lopinavir /ritonavir como "atención estándar" está muy extendido, incluso si no se menciona explícitamente en el registro. De los 159 ensayos centrados en estas terapias, 133 (84%) incluyeron HCLQ y 41 (26%) CLQ; 16 (10%) ambas terapias como brazos separados o en un solo brazo en el que se podía administrar cualquier medicamento. Aún no hay resultados preliminares (específicamente eventos adversos), regímenes de dosificación y población de estudio (32).

Tabla 1. Resumen evidencia disponible uso CLQ e HCLQ

Autor /Fecha	Diseño del estudio	Pacientes	Intervención	Desenlace	Resultados	Cometarios/ Recomendaciones
Soares et al. (22) 23/07/220	ECA multicéntrico, 3 grupos - Brasil	n= 504 con COVID + sin O2 suplementario o < 4L/min	Atención estándar sola (AE) AE+ HCLQ 400 mg 2/día AE+ HCLQ 400 mg 2/día + Azitromicina 500 mg/día por 7 días	Estado clínico a los 15 días según lo evaluado con el uso de una escala ordinal de siete niveles (con niveles que van de uno a siete y puntajes más altos que indican una condición peor)	En comparación con la AE, las probabilidades proporcionales de tener una puntuación más alta en la escala ordinal de siete puntos a los 15 días no se vieron afectadas por la HCLQ sola (OR 1.21; IC95%, 0.69 a 2.11; P = 1.00) o HCLQ más azitromicina (OR 0.99; IC 95%, 0.57 a 1.73; P = 1.00). La prolongación del intervalo QTc y la elevación de enzimas hepáticas fueron más frecuentes en pacientes que recibieron HCLQ, solos o con azitromicina, que en aquellos que no recibieron ninguno de los agentes.	Entre los pacientes hospitalizados con Covid-19 leve a moderado, el uso de hidroxicloroquina, solo o con azitromicina, no mejoró el estado clínico a los 15 días en comparación con la atención estándar.
Boulware; et al. (21) *03/06/20*	ECA	n= 821 con contacto estrecho y alto riesgo	HCLQ 800 mg (4 tabletas) una vez, luego 600 mg (3 tabletas) 6 a 8 horas más tarde, luego 600 mg (3 tabletas) diariamente durante 4 días más durante un ciclo total de 5 días (19 tabletas en total)	Incidencia de Covid-19 confirmada por laboratorio o de enfermedad compatible con Covid-19 en 14 días	El 87,6% de los participantes (719 de 821) informaron una exposición de alto riesgo a un contacto confirmado de Covid-19. La incidencia de nuevas enfermedades compatibles con Covid-19 no difirió significativamente entre los participantes que recibieron HCLQ (49 de 414 [11.8%]) y los que recibieron placebo (58 de 407 [14.3%]); la diferencia absoluta fue −2.4 puntos porcentuales (IC95%, −7.0 a 2.2; P = 0.35). Los efectos secundarios fueron más comunes con HCLQ que con el placebo (40.1% versus 16.8%), pero no se informaron reacciones adversas graves.	Después de la exposición de alto riesgo o de riesgo moderado a Covid-19, la hidroxicloroquina no previno la enfermedad compatible con Covid-19 o la infección confirmada cuando se usó como profilaxis posterior a la exposición dentro de los 4 días posteriores a la exposición
Tang W; et al (17) 7/05/20	ECA, controlado, AIT	n=150 Grupo HCQ: 75 Grupo tratamiento estándar (TE):75. Leve- moderado, hospitalización general	HCQ 800-1200 mg /24h vs Control durante 2-3 sem.	Aclaramiento viral a los 28 días	Sin diferencias en variable principal HCQ (85,4%) TE (81,3%). Los únicos puntos significativos en el resultado fueron la reducción de la PCR (p = 0.045) y aumento de los efectos adversos (p = .0001)	La administración de HCQ no dio como resultado una tasa de conversión negativa más alta, sino más alivio de los síntomas clínicos que el manejo estándar solo.

Geleris J, et al (30) 7/05/20	Observacional	n=1376 con COVID-19 en Nueva York. SX moderado-severo/ UCI	HCLQ (600 mg dos veces el día 1, luego 400 mg diarios durante 5 días	Intubación o muerte	RR 1.04, IC 95%, 0.82 a 1.32; la administración de HCLQ no se asoció con un riesgo muy reducido o aumentado de intubación o muerte	Los resultados no respaldan el uso de hidroxicloroquina en la actualidad, fuera de los ensayos clínicos aleatorios que prueben su eficacia.
Chowdhury S; et al (16) 2/05/20	Revisión sistemática	NA	NA	Eficacia de diferentes antivirales como tratamiento.	Actualmente hay 7 ensayos clínicos completos y 29 ensayos clínicos registrados que se centran en HCQ o CQ como una vía terapéutica para COVID-19. De estos, 5/7 ensayos han mostrado resultados favorables para pacientes que usan CQ o HCQ y 2/7 no han mostrado cambios en comparación con el control. Sin embargo, los 7 ensayos presentaron diversos grados de sesgo y un diseño deficiente del estudio.	No hay evidencia clínica suficiente para apoyar el uso rutinario de HCQ o CQ en el tratamiento de COVID-19. Algunos datos incluso sugieren que confieren una tasa de mortalidad más alta que el control. Debe haber ensayos clínicos más sólidos para probar el beneficio de estos medicamentos antes de que se usen de manera rutinaria.
Magagnoli J; et al (33) 23/04/20	Observacional retrospectivo	n=368 (HCLQ, n = 97; HCLQ + AZ, n = 113; no HCLQ, n = 158). Hospitalizados UCI	Exposición a la hidroxicloroquina sola (HCLQ) o con azitromicina (HCLQ + AZ) como tratamientos además del tratamiento estándar	Muerte y necesidad de ventilación mecánica.	No se encontró evidencia de que el uso de hidroxicloroquina, con o sin azitromicina, redujera el riesgo de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados con Covid-19. Se identificó una asociación de aumento de la mortalidad general en pacientes tratados con hidroxicloroquina sola.	Estos hallazgos resaltan la importancia de esperar los resultados de estudios prospectivos, aleatorizados y controlados en curso antes de la adopción generalizada de estos medicamentos.
Mahévas M; et al (34) 14/04/20	Observacional	N=181 (84 HCLQ, 97 control) COVID-19 con neumonía y oxígeno. UCI	HCLQ 600mg/24h vs Control	transferencia a unidad de cuidados intensivos (UCI) dentro de los 7 días posteriores a la inclusión y/o muerte por cualquier causa.	Mortalidad RR 0,6 (0,1-2,9) UCI 0,9 (0,5-1,8). En el análisis ponderado, el 20.2% de los pacientes en el grupo de HCLQ fueron transferidos a la UCI o murieron dentro de los 7 días frente al 22.1% en el grupo sin HCLQ (16 vs 21 eventos, riesgo relativo [RR] 0.91, IC 95% 0.47-1.80)	Sin resultados positivos; Protocolo no aportado. Estos resultados no respaldan el uso de HCLQ en pacientes hospitalizados por neumonía hipóxica positiva con SARS-CoV-2 documentada.
Gautret P; et al (35) 11/04/20	Estudio clínico abierto, no controlado, no aleatorizado	Estratificados según síntomas: 4 asintomáticos, 43 Infección de tracto respiratorio superior (URTI), 33 pacientes con Infección de tracto respiratorio inferior (LRTI) National Early Warning Score (NEWS)	HCLQ 600mg Día1-Día10 + Azitromicina 500mg Día1, 250mg Día2-Día5	Aclaramiento viral a los 10 días por RT-PCR (ARN> 35) y cultivo Duración de estancia hospitalaria	Resultado clínico: Alta hospitalaria según score NEWS: Bajo: (61/69) Medio: (4/4) Alto: (0/2) Después de 10 días, (2/80) los pacientes fueron presumiblemente contagiosos con carga viral (Ct) <34 Duración media de la estancia hospitalaria: 4.6 ± 2.1 días; 9% (7/80) tuvo efectos secundarios adversos.	No hay grupo de control para el estudio. La gran mayoría de los pacientes tenían baja gravedad clínica. Los pacientes con neumonía y NEWS> 5 recibieron además Ceftriaxona. El alta hospitalaria se basó en su carga viral.

Chen Z; et al (36) 10/04/20	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, análisis por intención de tratar	n=62 HCLQ: 31 Control: 31 Hospitalización, síntomas leves-moderados	HCLQ 400mg Día1-Día5 + cuidado estándar versus cuidado estándar	Tiempo de recuperación clínica (TTCR): definido como temperatura corporal normalizada y alivio de la tos durante más de 72 horas. Imágenes radiológicas TAC (en Día0 y Día6)	Grupo HCLQ: TTCR: Duración fiebre: 2.2 ± 0.4 días, Duración tos: 2.0 ± 0.2 días El 80.6% (25/31) había mejorado la neumonía por TAC de tórax; 2 tuvieron reacciones adversas leves. Grupo de control TTCR: Duración fiebre: 3.2 ± 1.3 días, Duración tos: 3.1 ± 1.5 días. El 54.8% (17/31) había mejorado la neumonía por TAC de tórax. 4 pacientes progresaron a enfermedad grave.	TTCR se midió solo por temperatura y disminución de tos. Sin análisis de datos de intercambio de oxígeno, extubaciones, cambios en el estado mental, anomalías renales y hepáticas. El análisis de la progresión de TAC de tórax solo se basa en 2 imágenes. Los resultados fueron estadísticamente significativos (p <0.05). No hay datos de carga viral. La mayoría de los pacientes críticos fueron excluidos.
Barbosa J; et al (37) 04/04/20	Estudio cuasi aleatorio	n=63 con neumonía por covid-19. HCLQ: 32 Control: 31	Dosis inicial de carga de 400 mg por vía oral dos veces al día de HCLQ durante uno o dos días, y tres o cuatro días posteriores de una dosis de 200 mg a 400 mg una vez al día.	Necesidad de aumentar el soporte respiratorio, el cambio en el recuento de linfocitos y en la relación de neutrófilos a linfocitos.	La administración de HCLQ se asoció con una necesidad de escalar el nivel de soporte respiratorio en comparación con aquellos que no recibieron HCLQ a los 5 días (p = 0.013). El cambio absoluto de linfocitos en el grupo de HCLQ no fue diferente del cuidado estándar (p = 0,413). El uso de HCLQ tiende a empeorar la relación de neutrófilos a linfocitos en comparación con cuidado estándar (+9.59 vs +1.58, p = 0.51), así como un mayor riesgo de intubación (p = 0.051).	La administración de hidroxicloroquina a la población hospitalizada con SARS-CoV-2 positivo se asoció con una mayor necesidad de escalada de soporte respiratorio. No hubo beneficios de la hidroxicloroquina en la mortalidad, la linfopenia o la mejora de la relación de neutrófilos a linfocitos
Huang M; et al (38) 01/04/2020	ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto, análisis por intención de tratar	n= 22 CLQ: 10: 3 graves 7 moderados Indinavir / Lopinavir: 12: 5 graves 7 moderados	Intervención: CLQ 500mg BID Día1-Día10 + Lopinavir / ritonavir 400mg / 100mg BID Día1-Día10 Control: Lopinavir / ritonavir 400mg / 10 0mg Día1-Día10	Tasa de conversión negativa de RT-PCR Duración de la hospitalización. Hallazgos de tomografía computarizada en los días 10 y 14	Grupo CLQ: para el día 13, el 100% (10/10) tenía resultados negativos de RT-PCR. El 100% (10/10) mostró una mejoría en la TAC en el día 14. Hospitalización: el 100% (10/10) egresó el día 14; 9 pacientes tuvieron eventos adversos que incluyeron: vómito, dolor abdominal, náuseas, erupción cutánea, prurito, tos. Lopinavir / Ritonavir: el día 14, el 91.7% (11/12) tenía resultados negativos de RT-PCR. El 75% (9/12) mostró una mejoría en la TAC. Hospitalización: 50% (6/12) dada de alta al día 14	Tamaño de muestra pequeño. Todos los resultados fueron estadísticamente no significativos (p> 0.05). Los pacientes que recibieron tratamiento con lopinavir / ritonavir eran mayores en promedio que el grupo CLQ (53.0 vs. 41.5 años) y tenían presentaciones más severas.

Gautret P; et al (39) 20/03/2020	Ensayo clínico no aleatorio abierto	n=42 HCLQ: 26 Control:16 Síntomas leves - moderados	HCLQ 600mg Día1-Día10 ± Azitromicina 500mg Día1, 250 mg Día2-Día5 + atención estándar versus atención estándar	Aclaramiento virológico al día 6 / Temperatura / frecuencia respiratoria /Duración de estancia hospitalaria/ Mortalidad / Efectos secundarios	Grupo HCLQ: 70% (13/20) tuvo RT-PCR negativa en el día 6. Grupo control: 12.5% (2/16) tuvo RT-PCR negativa en el día 6 Grupo HCLQ + Azitromicina: el 100% (6/6) tuvo RT-PCR negativa el día 6.	Se recomienda el uso de HCLQ y azitromicina para curar la infección y limitar la transmisión del virus a otras personas, para frenar la propagación de COVID-19 en el mundo. Limitaciones, tamaño de muestra pequeño, seguimiento limitado de los resultados a largo plazo, y abandono de seis pacientes del estudio.
Chen J; et al (40) 06/03/20	ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto, análisis por intención de tratar	N=30 HCLQ: 15 control: 15 Síntomas leves a moderados	HCLQ 400mg Día1-Día5 + estándar versus atención estándar	Aclaramiento virológico al día 7 Mortalidad en el día 14 Mediana de duración hospitalización Tiempo de normalización de la temperatura corporal/ Progresión radiológica / Efectos adversos secundarios	Grupo HCLQ: 86.7% (13/15) tuvo RT-PCR negativa en el día 7; Tiempo medio para la normalización de la temperatura: 1 día (IC 95% 0-2); Progresión radiológica: 5 personas Duración media hasta PCR negativa: 4 días (IC95% 1-9); eventos adversos: Diarrea transitoria y función hepática anormal: 4/15. Grupo control: 93.3% (14/15) tuvieron RT-PCR negativa el día 7; Tiempo medio para la normalización de la temperatura: 1 día (IC 95% 0-3) Progresión radiológica: 5 personas Duración media hasta PCR negativa: 4 días (IC 95% 1-4); eventos adversos: Diarrea transitoria y función hepática anormal: 3/15	Resultados no fueron estadísticamente significativos (p> 0.05). Todos los pacientes recibieron tratamiento de nebulización con interferón alfa. 12/15 en el grupo de intervención y 10/15 en el control recibieron Arbidol (dosis no especificada). 2 pacientes recibieron Lopinavir / Ritonavir (dosis no especificada). No hay datos de carga viral. Todos los pacientes mejoran el estado basal.

AIT: Análisis por intención de tratar

4.2. Remdesivir

Clasificación: Análogo de nucleósido en investigación

Dosis: 200 mg intravenoso (IV) de carga día 1 y continuar 100 mg c/24 horas por 9 días.

Este medicamento no se ha comercializado en Colombia, lo que limita su potencial utilidad.

Justificación para su uso: es un antiviral de amplio espectro con actividad in vitro contra coronavirus (3,6,41–43)

Mecanismo de acción: es un profármaco monofosforamidato de remdesivir-trifosfato (RDV-TP), un análogo de adenosina que actúa como un inhibidor de las RNA polimerasas dependientes de RNA (RdRps). RDV-TP compite con adenosina-trifosfato para la incorporación en cadenas de RNA virales nacientes. Una vez incorporado al RNA viral en la posición i, RDV-TP termina la síntesis de RNA en la posición i + 3. Debido a que RDV-TP no causa la terminación inmediata de la cadena (es decir, se incorporan 3 nucleótidos adicionales después de RDV-TP), el fármaco parece evadir la corrección de pruebas mediante la exoribonucleasa viral (una enzima que se cree que elimina los inhibidores de análogos de nucleótidos) (3,6,41–44).

Autorización por agencias reguladoras medicamentos:

- ✓ No tiene autorización por la FDA ni la EMA aprobada como tratamiento de COVID-19
- ✓ La FDA, el 01/05/2020 emitió una autorización de uso de emergencia para el remdesivir, medicamento antiviral en investigación para el tratamiento de COVID-19 sospechoso o confirmado por laboratorio en adultos (incluidas mujeres gestantes) y niños hospitalizados con enfermedad grave (definida como saturación de oxígeno (SpO2) del 94% o menos en el aire ambiente, o que requiera oxígeno suplementario, o requiera ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)). Aunque la información sobre seguridad y eficacia del tratamiento con remdesivir es limitada; en un ensayo clínico se demostró que éste acorta el tiempo de recuperación en algunos pacientes (45).
- ✓ El comité de medicinas humanas de la EMA, recomendó ampliar el uso de remdesivir en investigación para que puedan tratarse más pacientes con COVID-19 grave (46).
- ✓ La AEMPS recomienda priorizar el uso de remdesivir para tratamientos con una duración máxima de 5 días en pacientes con COVID-19 hospitalizados que requieran oxigeno suplementario, pero no ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Para el resto de los casos sigue siendo

necesario generar evidencia científica, por lo que es recomendable que se utilice dentro del marco de investigaciones clínicas. Hasta que remdesivir esté comercializado de forma efectiva, se puede acceder al tratamiento a través de ensayos clínicos autorizados y del uso compasivo (47).

Recomendaciones Consenso Colombiano:

- ✓ La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en conjunto con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en la última revisión publicada en junio recomiendan:
- ✓ Se sugiere que el uso de Remdesivir como antiviral en infección por COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados. *Recomendación Débil a favor* (2,48).

Evidencia/ Experiencia:

La guía de manejo del National Institute of Health (NIH), sobre la base de datos preliminares de ensayos clínicos, recomienda el agente antiviral en investigación remdesivir para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados con enfermedad grave, pero no recomienda remdesivir para el tratamiento de COVID-19 leve o moderado fuera del contexto de un ensayo clínico (49).

El reporte preliminar de la revisión sistemática realizada por el grupo L-OVE (Living Overview of Evidence), publicada por epistemonikos en julio de 2020 concluye que La evidencia sobre el efecto del remdesivir sobre la mortalidad y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 es muy incierta (certeza de evidencia muy baja). El uso de remdesivir podría resultar en poca o nula diferencia en la duración de la estadía hospitalaria (certeza de evidencia baja). El uso de remdesivir probablemente no aumenta el riesgo de eventos adversos serios o que lleven a la discontinuación del tratamiento (certeza de evidencia moderada). Existen múltiples ensayos en curso que deberían arrojar luz sobre el papel real de remdesivir en pacientes con COVID-19 (50).

Se analizaron los datos preliminares del uso compasivo en pacientes con enfermedad grave en Estados Unidos, en donde se informó mejoría clínica (mejora en el soporte de oxígeno) en 36 de 53 pacientes (68%); la cual fue menos frecuente en aquellos que recibieron ventilación invasiva y en mayores 70 años (51).

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, de fase III realizado el 5 de febrero de 2020 en China, que tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del remdesivir en pacientes con COVID-19; quienes en el grupo experimental recibieron una dosis inicial de 200 mg y una dosis posterior de 100 mg durante 9 días consecutivos mediante infusión IV, además del tratamiento de rutina; y en el grupo control recibieron tratamiento de rutina y placebo; observaron que el medicamento puede proporcionar un beneficio clínico

en el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 avanzado y con afectación pulmonar (52).

El ensayo aleatorizado, abierto, de fase 3 realizado en marzo, en donde se comparó la efectividad y seguridad del uso de remdesivir por 5 días (n = 200) vs 10 días (n = 197) en pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19, dentro de los principales resultados, no se observaron diferencias significativas entre los cursos de 5 y 10 días en pacientes con COVID-19 grave que no requerían ventilación mecánica. En cuanto a la mejoría clínica en el día 14 (medida en escala de 7 puntos), se logró una mejoría de al menos 2 puntos en un 65% en el grupo de 5 días y un 54% en el grupo de 10 días. Es de destacar que los pacientes asignados al azar al grupo de 10 días tenían un estado clínico significativamente peor al inicio del estudio (p = 0,02) (53).

En una evaluación sistemática que evaluó el perfil del remdesivir a través del marco de acción de riesgo- beneficio, se han identificado varios beneficios y riesgos clave para el uso de remdesivir en COVID-19 en comparación con placebo concluyo que los resultados preliminares de los ensayos clínicos sugieren que puede haber un perfil favorable de riesgo-beneficio para remdesivir en comparación con el placebo en la infección grave por COVID-19 y los datos adicionales sobre los beneficios fortalecerían esta evaluación. Hay datos de seguridad limitados para remdesivir, que deben obtenerse en estudios posteriores. El marco actual resume los principales beneficios y riesgos anticipados para los cuales se necesitan más datos. Los datos de ensayos clínicos en curso pueden incorporarse al marco cuando estén disponibles para proporcionar una evaluación actualizada de riesgo-beneficio (54).

En la tabla 2 se resume la evidencia disponible para uso de remdesivir.

Consideraciones Seguridad:

El ensayo clínico de Wang y colaboradores, reportó que el grupo tratado con remdesivir presento mayor hipoalbuminemia, hipocalemia, anemia, trombocitopenia y aumento de bilirrubina (52).

De acuerdo a otros reportes, debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal debido a la formulación con sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica (SBECD), además se han reportado reacciones relacionadas con la perfusión y riesgo de enzimas hepáticas elevadas (3).

Resumen ensayos clínicos registrados

De acuerdo al registro de clinicaltrials.gov se observa que, a inicios de julio de 2020, hay 36 ensayos clínicos registrados que evalúan el remdesivir como opción terapéutica, 3 de ellos se suspendieron debido a que la pandemia se ha controlado entonces no se logró recolectar los pacientes para iniciarlo; 2 estudios se

completaron y sus resultados fueron publicados por Beigel JH et al (55); el resto de estudios continúan en reclutamiento y aún no se dispone de resultados.

De acuerdo al registro de clinicaltrials.gov se observa que, a inicio de mayo de 2020, hay 13 ensayos clínicos registrados que evalúan el remdesivir como opción terapéutica, en ocho de ellos como intervención única, y en los cinco restantes se evalúa y compara frente a otras estrategias como HCLQ, LPN/RTV o Baricitinib. Cinco de estos ensayos se están desarrollando en Estados Unidos, uno en colaboración con Canadá, dos en Francia, uno en Canadá, uno en Noruega y dos multicéntricos en otros países. En China iniciaron 2 ensayos, pero se terminaron o suspendieron porque la epidemia de COVID-19 ya estaba controlada. Aún no se dispone de resultados de los ensayos mencionados.

Tabla 2. Resumen evidencia disponible para uso de remdesivir

Autor /Fecha Publicación	Diseño del estudio	Pacientes	Intervención	Desenlace	Resultados	Cometarios/ Recomendaciones
Goldman, Jason D; et al. (53) 27/05/20	Ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico	n= 397 (1:1) Hospitalizados con evidencia de neumonía Grupo 5 días: n= 200 Grupo 10 días: n= 197	Remdesivir 200 mg IV día 1 y 100 mg/día por 4 o 9 días más según grupo	Estado clínico evaluado el día 14 en una escala ordinal de 7 puntos Proporción de pacientes con eventos adversos que ocurrieron en o después de la primera dosis de remdesivir hasta 30 días después de la última dosis	Al inicio del estudio, los pacientes asignados al grupo de 10 días tenían un estado clínico significativamente peor que los asignados al grupo de 5 días (P = 0,02). Para el día 14, se produjo una mejoría clínica de 2 puntos o más en la escala ordinal en el 64% de los pacientes en el grupo de 5 días y en el 54% en el grupo de 10 días. Los EA más comunes fueron náuseas (9% de los pacientes), empeoramiento de la insuficiencia respiratoria (8%), alanina aminotransferasa elevada (7%) y estreñimiento (7%).	No se encontró una diferencia significativa en la eficacia entre un ciclo de 5 días y un ciclo de 10 días de tratamiento con remdesivir intravenoso en pacientes con Covid-19 grave debido a SARS-CoV-2 que no requirieron ventilación mecánica al inicio del estudio. Los pacientes que progresan a ventilación mecánica pueden beneficiarse de 10 días de tratamiento con remdesivir.
Beigel, J.H., et al. (55) *22/05/20*	Ensayo doble ciego aleatorizado, controlado con placebo	n=1059 (1:1) Adultos hospitalizados con Covid-19 con evidencia de ITRI Remdesivir: n= 538 Placebo: n= 521	Remdesivir (dosis de carga de 200 mg día 1, seguido de 100 mg diarios Día 2-9) o placebo hasta 10 días.	El resultado primario fue el tiempo de recuperación, definido por el alta del hospital o la hospitalización solo para el control de infecciones.	Remdesivir vs Placebo Mediana tiempo recuperación 11 días (IC95% 9-12) vs 15 días (IC95% 13-19) Índice tasa recuperación HR 1,32 - IC95% 1.12-1.55, valor p=<0.001 Estimaciones mortalidad Kaplan Meier a los 14 días fue 7,1% vs 11,9% (RR 0.70, IC95% 0.47-104). Eventos adversos graves 114/541 (21%) vs 141/522 (27%)	Remdesivir fue superior al placebo en acortar el tiempo de recuperación en adultos hospitalizados con Covid-19 y evidencia de ITRI. Estos resultados preliminares respaldan el uso de remdesivir para pacientes hospitalizados con Covid-19 y que requieren oxigenoterapia suplementaria para acelerar la recuperación, pero no impactó la mortalidad.
Yeming Wang, et al (52) 29/04/20	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico	n=237 (2:1) Hospitalizados con síntomas severos Remdesivir: n=158 Placebo: n=79	Remdesivir 200 mg IV día 1 y 100 mg/día los días 2-10	Tiempo a mejoría clínica observado a 28 días Mortalidad día 28 Mejoría clínica día 7 y 14 Seguridad (eventos adversos- EA)	Tiempo a mejoría clínica en 28 días: 21 días con RDV vs 23 placebo (HR 1,23; IC95% 0,87-1,75), p=>0.05 Mortalidad día 28 similar en ambos grupos 22/158 (14%) vs 10/78 (15%) (dif promedio -8,1 a 10.3 días) Mejoría clínica día 7: 4/158(3%) vs 2/78(3%) Dif 0%; IC -4,3 a -4,2) Mejoría clínica día 14: 42/158(28%) vs 18/78 (23%), Dif 3,5% (RR 3,5 IC95% -8,1 a -15). Seguridad: Se informaron EA en grupo RDV 102/155 (66%) vs 50/78 (64%) grupo placebo. Debido a eventos adversos, se interrumpió de forma temprana el remdesivir 18 (12%) pacientes y el placebo en cuatro (5%).	El remdesivir no afecto significativamente el tiempo hasta la mejoría clínica, la mortalidad o el tiempo de eliminación del virus en pacientes con COVID-19 grave en comparación con placebo. El grupo de remdesivir presento mayor número de EA.

Studemeister A, et al (51) 10/04/20	Serie de casos	n=53 Hospitalizados con síntomas severos. n= 40 (75%) recibieron ciclo completo de remdesivir de 10 días; n= 10 (19%) de 5 a 9 días y n= 3 (6%) menos de 5 días.	Remdesivir en una dosis de carga de 200 mg por vía IV el día 1, y 100 mg/día durante los días siguientes.	1) Cambios en los requisitos de soporte de oxígeno (O_2) (aire ambiente, O_2 de bajo y alto flujo nasal, ventilación no invasiva de presión positiva (VM), ventilación mecánica invasiva y ECMO) 2) Alta hospitalaria 3) Eventos adversos (EA)	36/53 pacientes (68%) mostraron mejoría en soporte de O_2, y 8/53 pacientes (15%) empeoramiento, todos estaban vivos en último seguimiento. 25/53 pacientes (47%) fueron dados de alta, 7/53 pacientes (13%) fallecieron después de completar el tratamiento con remdesivir. 32/53 pacientes (60%) informaron EA: aumento enzimas hepáticas, diarrea, erupción cutánea, insuficiencia renal e hipotensión. Un total de 12 pacientes (23%) tuvieron EA graves.	La interpretación de los resultados de este estudio está limitada por el pequeño tamaño de la cohorte, la relativamente corta duración del seguimiento, los posibles datos faltantes debido a la naturaleza del programa, y la falta de un grupo de control aleatorizado.

ITRI: Infección Tracto Respiratorio Inferior; HR: Hazard Ratio; ECMO: Oxigenación por Membrana Extracorpórea.

4.3. Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV)

Clasificación: inhibidor de proteasa, utilizado en pacientes con infección por VIH

Dosis: Presentación 200/ 50 mg cap. Dosis: 400/100 mg cada 12 horas por 7 a 14 días.

Justificación para su uso: Los estudios in vitro y en modelos animales muestran actividad potencial para otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) (3,56,57)

Mecanismo de acción: El lopinavir y el ritonavir pueden unirse a Mpro, una enzima clave para la replicación del coronavirus, suprimiendo su actividad (3,56,57).

Autorización por agencias reguladoras medicamentos:

- ✓ No tiene autorización por la FDA ni la EMA aprobada para tratamiento de COVID-19.
- ✓ La sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), en el boletín de prensa emitido a finales de mayo, indicaron que: “Ante la evidencia recientemente publicada y a la recomendación de los expertos, el Ministerio de Salud y Protección Social solicitará al INVIMA el retiro de la HCLQ, CLQ y lopinavir/ritonavir del listado UNIRS (usos no incluidos en el registro sanitario), para su posterior retiro del aplicativo MIPRES”, explicó el viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios, Luis Alexander Moscoso (31).

Evidencia/ Experiencia:

La guía de tratamiento de COVID-19 del NIH, debido a la farmacodinámica desfavorable y a los datos negativos de los ensayos clínicos, no recomiendan usar lopinavir/ ritonavir u otros inhibidores de la proteasa del VIH fuera de ensayos clínicos (49). La Campaña de Sobreviviendo la Sepsis, tampoco recomienda el uso rutinario de lopinavir/ritonavir en adultos en estado crítico con COVID-19 (58).

Un ensayo aleatorizado, controlado y abierto que incluyó pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 (n= 199), en el cual analizaron el tratamiento con lopinavir/ritonavir, no se encontró diferencia en al tiempo hasta le mejoría clínica entre el medicamento vs la atención estándar (mediana, 16 días vs 16 días; HR 1,31; IC 95%, 0,95 a 1,80; p= 0,09); los porcentajes de pacientes con ARN viral detectable fueron similares; la mortalidad a 28 días también fue similar (19.2% vs. 25%, respectivamente), no se observaron beneficios en el tratamiento con lopinavir-ritonavir (59).

Un ensayo clínico realizado en China, comparó LPN/RNV vs Favipiravir (un inhibidor de la RNA polimerasa), donde este último fue superior en el aclaramiento viral y en la mejoría clínica e imagenológica (por tomografía) de la neumonía por COVID-19; el LPN/RNV reportó además mayores efectos adversos (25/45 vs 4/35, con valor p=0.001), siendo la diarrea, emesis, rash, lesión hepática, molestia torácica y palpitaciones los más frecuentemente reportados (6,60)

Una revisión sistemática reportó eficacia en la disminución del síndrome de dificultad respiratoria, infección nosocomial y muerte, en pacientes con otros coronavirus como el Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) y síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) cuando se usa lopinavir/ritonavir solo o en combinación con ribavirina (8,61,62).

La guía rápida de la Universidad de Wuhan para el tratamiento de pacientes con COVID-19, hace una recomendación débil a favor para el uso de LPN/RNV oral, con la aclaración de que si se pierde la ventana de tratamiento ya no es efectivo y que no existen estudios clínicos que apoyen el uso de un tratamiento farmacológico específico (8,61,62).

En los estudios observacionales en los que se suministró LPN/RNV a los pacientes diagnosticados con COVID-19 como tratamiento principal o coadyuvante, se observó un efecto positivo, pero con eficacia variable; lo que se asocia a la diferencia en los esquemas de dosis administrados, momento de inicio y coadministración con otros medicamentos, por lo cual no emiten una recomendación respecto a su uso (3,63).

El CEBM de la Universidad de Oxford, según una revisión del 14 de abril sobre la evidencia científica disponible del Lopinavir/ritonavir en COVID-19, concluyeron que, aún no hay pruebas suficientes para recomendar el uso de LPN fuera de los estudios de investigación. Los resultados de los estudios clínicos disponibles, revelaron que los efectos secundarios gastrointestinales son más comunes con este tratamiento en comparación con la atención habitual. Sin embargo, para determinar eficacia y seguridad de LPN, se requieren ensayos clínicos aleatorios con mayor potencia (doble ciego, variedad de entornos), que ayuden a determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento (64).

En la tabla 3 se resume la evidencia disponible para uso de LPN/RNV.

Consideraciones Seguridad:

- ✓ El uso de los antivirales requiere seguimiento de los posibles efectos gastrointestinales, dado que al usarlos se debe hacer control de electrolitos, además de evaluar y revisar las potenciales interacciones medicamentosas (3,8)
- ✓ Precaución en pacientes con enfermedad hepática (3,8)

- ✓ Riesgo de arritmias cardíacas (prolongación QTc), sobre todo en pacientes con comorbilidades, clínicamente enfermos y uso de otros medicamentos con potencial de generar arritmias cardíacas (3,8)

Recomendaciones Consenso Colombiano:

La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en conjunto con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en la última revisión publicada en junio recomiendan:

- ✓ No se emite recomendación a favor o en contra para el uso de Lopinavir/Ritonavir en pacientes con infección por COVID-19.
  Punto de buena práctica El uso de Lopinavir/ritonavir solo se considerará en el escenario de un experimento clínico aprobado.
- ✓ No se recomienda usar inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir) en infección por COVID-19. *Recomendación Fuerte en contra*
  Punto de buena práctica clínica: Si se sospecha infección por Influenza, o se tiene evidencia de la misma está indicado el uso de oseltamivir (2,48).

Resumen ensayos clínicos registrados

Para inicio de julio de 2020, de acuerdo al registro de clinicaltrials.gov, se observaron 79 ensayos clínicos registrados, 2 de ellos suspendidos por la dinámica de la pandemia, 7 estudios se han completado, algunos de estos resultados fueron publicados por Ngai IV et al (65), el ensayo SOLIDARITY suspendió el brazo de lopinavir/ ritonavir por los hallazgos en otros reportes relacionados con eventos adversos; el restos de ensayos aún están en reclutamiento o no han iniciado y no hay resultados parciales disponibles.

De acuerdo al registro de clinicaltrials.gov se observa que, hasta finales de mayo de 2020, hay 13 ensayos clínicos registrados, cuatro estudios evaluaran únicamente LPN/RTN, diez los compararan con HCLQ o CLQ, y los 17 restantes contra HCLQ o CLQ vs algún otro medicamento (Remdesivir, Tocilizumab, Baricitinib, Interferón B1A o B1B, o células madre). Se están realizando siete estudios en Asia, seis en Norteamérica, tres en España, tres en Francia, tres en USA, tres son multicéntricos, y dos en Colombia (Bogotá-Neiva y Rionegro). Aun no se dispone de los resultados de estos estudios, de algunos se podrían tener resultados parciales en junio de este año.

De los ensayos clínicos registrados en Colombia, se evaluará la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento con LPN/ RNV vs HCLQ o vs células madre mesenquimales derivadas de gelatina de Wharton para COVID-19; ambos estudios terminaran reclutamiento a finales de mayo.

Tabla 3. Resumen evidencia disponible para uso de LPV/RTV

Autor /Fecha	Diseño del estudio	Pacientes	Intervención	Desenlace	Resultados	Cometarios/ Recomendaciones
Ivan Fan-Ngai Hung, et al (65) 08/05/20	Ensayo abierto aleatorizado, fase 2 multicéntrico	n= 127 LPV/RTV: n= 86 Grupo control: n= 41 Hospitalizados con síndrome respiratorio agudo severo	Combinación de LPV 400 mg y RTV 100 mg c/12 h por 14 días, ribavirina 400 mg c/12 h, y 3 dosis de 8 millones de UI de interferón B1B en días alternos (grupo de combinación) o hasta 14 días de LPV 400 mg y RTV 100 mg c/12 h (grupo control).	Tiempo a negativizar RT-PCR en hisopado nasofaríngeo.	Tiempo de negativización grupo intervención (7 días [RIC 5–11]) vs grupo control (12 días [8–15]; RR 4,37 [IC 95% 1 ,86–10,24], p = 0 · 0010). Los eventos adversos incluyeron náuseas y diarrea autolimitadas sin diferencias entre los dos grupos. Un paciente en el grupo control descontinuó lopinavir-ritonavir debido a hepatitis bioquímica. Ningún paciente falleció durante el estudio.	La terapia antiviral triple temprana fue segura y superior al lopinavir-ritonavir solo para aliviar los síntomas y acortar la duración de la eliminación del virus y la estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19 leve a moderado.
Cao B, et al.(59) 07/05/20	Ensayo aleatorizado, controlado, abierto	n= 199 (1:1) Hospitalizados con infección severa. LPV/RNV: n= 99 Grupo de atención estándar (AES): n=100	LPV/RNV (400 mg y 100 mg, respectivamente) dos veces al día durante 14 días, vs AES sola	Tiempo de mejoría clínica, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta una mejora de dos puntos en una escala ordinal de siete categorías o el alta del hospital, lo que ocurriera primero.	El tratamiento con LPV/RNV no se asoció con diferencia de la AES en tiempo de mejoría clínica (HR 1,24; IC 95%, 0,90 a 1,72). La mortalidad a los 28 días fue similar en ambos grupos (19.2% vs. 25.0%; diferencia, −5.8%; IC95%, −17.3 a 5.7). Los porcentajes de pacientes con ARN viral detectable en varios puntos temporales fueron similares. LPV/RNV condujo a una mediana de mejoría clínica de 1 día más corta que la observada con la AES (HR 1.39; IC 95%, 1.00 a 1.91). Los eventos adversos (EA) gastrointestinales fueron más comunes en grupo de LPV/RNV, pero los EA graves fueron más comunes en el grupo de AES. El tratamiento con LPV/RNV se interrumpió temprano en 13 pacientes (13,8%) debido a EA.	El tratamiento con lopinavir-ritonavir no aceleró significativamente la mejoría clínica, no redujo la mortalidad ni disminuyó la detectabilidad del ARN viral de la garganta en pacientes con Covid-19 grave. Estos datos iniciales deberían informar futuros estudios para evaluar este y otros medicamentos en el tratamiento de la infección por Covid-19.
Liu F; et al.(63) 12/03/20	Descriptivo	n= 10 Hospitalizados síntomas moderados	Exposición a lopinavir.	Características clínicas y epidemiológicas, los resultados terapéuticos y la progresión temporal de los hallazgos de laboratorio	Los niveles de potasio, albúmina, linfocitos y eosinófilos fueron bajos al inicio de la hospitalización, pero aumentaron persistentemente después del tratamiento con lopinavir. La carga viral de Covid-19, RX y eosinófilos mejoraron continuamente en 3–14, 6–8 y 7–9 días, respectivamente.	El aumento de eosinófilos puede ser un indicador de la mejoría de COVID-19, por lo cual concluyen que estos pacientes pueden beneficiarse del uso continuo de lopinavir.

Yao TT; et al. (66) 27/02/20	Revisión sistemática	NA	NA	Eficacia del LPV in vitro e in vivo, especialmente en pacientes con SARS y MERS, con potencial uso en pacientes con COVID - 19	Dos estudios de cohorte pareados retrospectivos de pacientes con SARS revelaron que LPV/r juega un papel esencial en el resultado clínico, especialmente en la etapa inicial. El tratamiento con LPV/r solo o en combinación con interferón mejoró los resultados clínicos en experimentos con titíes comunes y en algunos pacientes con MERS. Aunque la mayoría de los datos indican la eficacia del LPV, se deben tener en cuenta las reacciones adversas; diarrea, náuseas y astenia son las más frecuentemente reportadas; también se han reportado niveles elevados de bilirrubina, triglicéridos y enzimas hepáticas. Un estudio retrospectivo de MERS mostró que los síntomas más comunes fueron diarrea (40.9%), náuseas (40.9%), estomatitis (18.2%), fiebre (13.6%), anemia (45.0%), leucopenia (40.0%) e hiperbilirrubinemia (100%). Sin embargo, los síntomas y las pruebas de laboratorio volvieron a la normalidad después de que cesó la terapia con LPV.	Tras la aparición de SARS-CoV y MERS-CoV, los pacientes fueron tratados con antivirales off-label. El inhibidor de la proteasa LPV podría ser un tratamiento efectivo basado en la experiencia acumulada de los brotes de SARS y MERS. El tratamiento de pacientes con CoV con LPV / r mejoró sus resultados, lo cual puede ser una opción de tratamiento potencial para COVID - 19. Se necesitan estudios adicionales para obtener más información sobre el origen, el tropismo y la patogénesis de COVID - 19.
Cai Q; et al. (60) 18/03/20	estudio abierto de control no aleatorizado	n= 80 Neumonía leve-moderada. Grupo FPV: n=35 Grupo control LPV/RTV n=45	Grupo FPV: Día 1: 1600 mg dos veces al día; Días 2-14: 600 mg dos veces al día + interferón B1A (IFN) (5 millones de UI dos veces al día) Grupo control LPV/RTV días 1-14: 400 mg / 100 mg dos veces al día) + IFN-B1A (5 millones de UI dos veces al día).	Se evaluaron cambios en la tomografía computarizada (TC) de tórax, el aclaramiento viral y la seguridad de los medicamentos entre los dos grupos.	Se encontró un tiempo de eliminación viral más corto para el grupo FPV versus grupo control (mediana 4 (RIC 2.5-9) versus 11 (RIC 8-13), p <0.001). El grupo FPV también mostró una mejora significativa en las imágenes de tórax en comparación con el brazo de control, con una tasa de mejora del 91,43% frente al 62,22% (p = 0,004). Después del ajuste por posibles factores de confusión, el brazo de FPV también mostró una tasa de mejoría significativamente mayor en las imágenes de tórax. La regresión de Cox multivariable mostró que FPV se asoció independientemente con una eliminación viral más rápida. Además, se encontraron menos reacciones adversas en el brazo de FPV que en el brazo de control.	En este estudio el FPV mostró efectos de tratamiento significativamente mejores en COVID-19 en términos de progresión de la enfermedad y eliminación viral; estos hallazgos sugieren que FPV tiene efectos de tratamiento significativamente mejores en comparación con LPV / RTV.

HR: Hazard Ratio

4.4. Favipiravir

Clasificación: Inhibidor de ARN polimerasa dependiente en investigación.

Dosis: día 1: 1600 mg 2 veces al día, de los días 2 a 14: 600 mg 2 veces al día

Justificación para su uso: Favipiravir es un antiviral de amplio espectro con actividad in vitro contra virus de ARN (3,6,60,67)

Mecanismo de acción: es un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) que inhibe la síntesis de ARN viral (3,6,60,67)

Autorización por agencias reguladoras medicamentos:

- ✓ No tiene autorización por la FDA ni la EMA aprobada para tratamiento de COVID-19 y no hay recomendación sobre su uso en protocolos de manejo internacionales.

Recomendaciones Consenso Colombiano:

- ✓ La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en conjunto con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en la última revisión publicada en junio recomiendan:
- ✓ Aún no emite ningún tipo de recomendación para su uso, refiere que es un tratamiento experimental aún no autorizado en Colombia (2,8).

Evidencia/ Experiencia:

Un ensayo clínico realizado en China, comparó LPN/RNV vs Favipiravir, donde el favipiravir fue superior en el aclaramiento viral (mediana 4 días, RIC 2.5-9 vs 11 días, RIC 8-13). La tasa de mejoría de las imágenes de tórax en el tratamiento el día 14 fue del 91% para favipiravir frente al 62% para lopinavir/ ritonavir (p = 0,004), el LPN/RNV reportó además mayores efectos adversos que el favipiravir (25/45 versus 4/35, con valor p=0.001), siendo la diarrea, emesis, rash, lesión hepática, molestia torácica y palpitaciones los más frecuentemente reportados (6,60)

Un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico comparó favipiravir (n = 116) contra umifenovir [Arbidol] (n = 120) en el tratamiento de pacientes con COVID-19; ambos tratamientos se administraron en combinación con la terapia convencional. No hay diferencia en la tasa de recuperación clínica en el tratamiento el día 7 (61% para favipiravir vs. 52% para umifenovir; p= 0.139; diferencia de la tasa de recuperación: 0.0954 IC 95%: -0.0305 a 0.2213) (68).

En la tabla 4 se resume la evidencia disponible para uso de favipiravir.

Consideraciones Seguridad:

Contraindicado en el embarazo debido a muerte embrionaria temprana y teratogenicidad observada en estudios con animales (3)

Resumen ensayos clínicos registrados

Para inicio de julio de 2020, de acuerdo al registro de clinicaltrials.gov, se observaron 28 ensayos clínicos registrados, de estos 3 ya completaron la fase e reclutamiento pero aún no se dispone de resultados, 1 estudio fue retirado por decisión del patrocinador en Sao Paulo, Brasil; el resto de estudios continúan en fase de reclutamiento y aún no se dispone de resultados.

Se consultó en clinicaltrials.gov y se encontró que, a inicio de junio de 2020 hay 10 ensayos clínicos registrados, cuatro de ellos evalúa la eficacia de favipiravir solo vs atención estándar o placebo, los 6 restantes compararan el favipiravir con HCLQ o LPV/RNV, todos se encuentran en proceso de reclutamiento. Aun no se dispone de los resultados de estos estudios, de algunos se podrían tener resultados parciales en agosto de este año.

4.4.1. Avifavir:

Clasificación: Inhibidor de ARN polimerasa derivado de favipiravir.

Justificación para su uso: es el primer medicamento antiviral de acción directa registrado en Rusia que ha demostrado ser efectivo contra COVID-19 en ensayos clínicos (69).

Mecanismo de acción: inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) que inhibe la síntesis de ARN viral (6,60,67)

Autorización por agencias reguladoras medicamentos:

- ✓ No tiene autorización por la FDA ni la EMA aprobada para tratamiento de COVID-19 y no hay recomendación sobre su uso en protocolos de manejo internacionales.
- ✓ El Ministerio de Salud de la Federación de Rusia, otorgó el 29 de mayo de 2020, al avifavir certificado de registro y se convirtió en el primer medicamento ruso aprobado para el tratamiento de pacientes con COVID-19. El 3 de junio de 2020, el Ministerio de Salud incluyó avifavir en la séptima edición de las directrices para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la nueva infección por coronavirus COVID-19 (70).

Recomendaciones Consenso Colombiano:

La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en conjunto con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en la última revisión del consenso publicada en junio, no realizan ningún tipo de recomendación a favor o en contra del uso de avifavir en el tratamiento de COVID-19 (2).

Evidencia/ Experiencia:

Los datos intermedios de los ensayos clínicos de Avifavir confirman su alta eficacia contra COVID-19. La etapa final de los ensayos clínicos de Avifavir con 330 pacientes, aprobada por el Ministerio de Salud de Rusia el 21 de mayo de 2020, está en curso. El número de centros médicos aprobados para participar en los ensayos clínicos de Avifavir ha aumentado de 30 a 35 en todas las regiones de Rusia. El fármaco demostró ser altamente efectivo durante los ensayos clínicos que involucraron a I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Lomonosov Moscow State University y otras instituciones médicas y académicas. Según los resultados de los 10 días de los ensayos clínicos, Avifavir demostró seguridad sin detectar efectos secundarios nuevos o previamente no reportados, la mediana de eliminación del virus tardó cuatro días en comparación con nueve días con la terapia estándar; la eficacia del medicamento es superior al 80%, un criterio para un medicamento con alta actividad antiviral; después de los primeros cuatro días de tratamiento, el 65% de los 40 pacientes que tomaron Avifavir dieron negativo para COVID-19, que es el doble que en el grupo de terapia estándar. Para el día 10, el número de pacientes cuyas pruebas arrojaron resultados negativos alcanzó el 90%; la temperatura corporal del 68% de los pacientes que tomaron Avifavir volvió a la normalidad antes que en el grupo control (tercer día vs sexto día) (69,70)

Resumen ensayos clínicos registrados

Se consultó en clinicaltrials.gov y se encontró que a inicio de julio de 2020 hay un ensayo clínico registrado, que tiene como objetivo realizar una evaluación preliminar de la eficacia y la seguridad de avifavir, y seleccionar el régimen de dosificación óptimo para estudiar, adicionalmente compáralo con el estándar de atención en pacientes hospitalizados con neumonía moderada a grave por COVID-19, aún no ha iniciado reclutamiento.

Tabla 4. Resumen evidencia disponible para uso de Favipiravir

Autor /Fecha	Diseño del estudio	Pacientes	Intervención	Desenlace	Resultados	Cometarios/ Recomendaciones
Chang Chen, et al. (68) 15/04/20	Ensayo prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico	n=240 (1:1). Síntomas leves-moderados Grupo umifenovir: n=120 (116 incluidos) Grupo FVR: n=120	Terapia convencional + Umifenovir (600 mg /día) o Favipiravir (1600 mg/ cada 12 horas primer día seguido de 600 mg cada 12 horas) durante 10 días	Tasa de recuperación clínica del día 7. La latencia para el alivio de la pirexia y la tos, la tasa de oxigenoterapia auxiliar o la ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Los datos de seguridad fueron recolectados durante 17 días.	La tasa de recuperación clínica del día 7 no difiere significativamente entre el grupo de Favipiravir (71/116) y el grupo de umifenovir (62/120) (P = 0.1396, diferencia de la tasa de recuperación: 0.0954; IC del 95%: -0.0305 a 0.2213). Favipiravir condujo a latencias más cortas para el alivio de la pirexia (diferencia: 1.70 días, P <0.0001) y tos (diferencia: 1.75 días, P <0.0001). No se observó diferencia de la tasa de oxigenoterapia o VMNI (ambos P> 0.05). El evento adverso asociado con Favipiravir más frecuentemente observado fue el aumento de ácido úrico en suero (16/116, OR: 5.52, P = 0.0014)	Entre los pacientes con COVID-19, Favipiravir, en comparación con umifenovir, no mejoró significativamente la tasa de recuperación clínica en el día 7. Favipiravir mejoró significativamente la latencia para aliviar la pirexia y la tos. Los efectos adversos causados por Favipiravir son leves y manejables.
Cai Q, et al. (60) 18/03/20	estudio abierto de control no aleatorizado	n= 80 Neumonía leve-moderada Grupo FPV: n=35 Grupo control LPV/RTV n=45	Grupo FPV: Día 1: 1600 mg dos veces al día; Días 2-14: 600 mg dos veces al día + interferón B1A (IFN) por inhalación (5 millones de U dos veces al día) Grupo control LPV/RTV días 1-14: 400 mg / 100 mg dos veces al día) + IFN-B1A inhalado (5 millones de U dos veces al día).	Se evaluaron cambios en la tomografía computarizada (TC) de tórax, el aclaramiento viral y la seguridad de los medicamentos entre los dos grupos.	Se encontró un tiempo de eliminación viral más corto para el grupo FPV versus grupo control (mediana (RIC), 4 (2.5-9) versus 11 (8-13) días, P <0.001). El grupo FPV también mostró una mejora significativa en las imágenes de tórax en comparación con el brazo de control, con una tasa de mejoría del 91,43% frente al 62,22% (P = 0,004). Después del ajuste por posibles factores de confusión, el brazo de FPV también mostró una tasa de mejoría significativamente mayor en las imágenes de tórax. La regresión de Cox multivariable mostró que FPV se asoció independientemente con una eliminación viral más rápida. Además, se encontraron menos reacciones adversas en el brazo de FPV que en el brazo de control.	En este estudio abierto de control no aleatorizado, FPV mostró efectos de tratamiento significativamente mejores en COVID-19 en términos de progresión de la enfermedad y eliminación viral; estos hallazgos sugieren que FPV tiene efectos de tratamiento significativamente mejores en COVID-19 en términos de progresión de la enfermedad y eliminación viral, en comparación con LPV / RTV.

4.5. Antagonistas Receptor Interleuquina-6 (IL-6)

Justificación para su uso: El síndrome de liberación de citoquinas se ha relacionado como un componente de enfermedad grave en pacientes con COVID-19 (3,71,72)

Mecanismo de acción: La interleuquina-6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria que participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de células T, la inducción de la secreción de inmunoglobulina, el inicio de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática y la estimulación de la proliferación y diferenciación de células precursoras hematopoyéticas. La IL-6 es producida por varios tipos de células, incluidas las células T y B, linfocitos, monocitos y fibroblastos. Los anticuerpos monoclonales inhibidores del receptor de IL-6 bloquean la señalización mediada por IL-6 al unirse competitivamente a los receptores de IL-6 solubles y unidos a la membrana (sIL-6R y mIL-6R) (3,71,72)

Autorización por agencias reguladoras medicamentos:

- ✓ El uso de inhibidores del receptor de IL-6, no tienen autorización aprobada por la FDA ni la EMA para tratamiento de COVID-19 y aún no hay recomendación sobre su uso en protocolos de manejo internacionales.
- ✓ La guía de tratamiento de NIH para COVID-19, debido a la falta de datos clínicos, no recomiendan a favor o en contra del uso de inhibidores del receptor de IL-6 (49)
- ✓ La AEMPS considera como candidatos para uso de tocilizumab a pacientes con neumonía intersticial grave, con empeoramiento clínico rápidamente progresivo que requiere ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con soporte ventilatorio invasivo o no, fallo multiorgánico asociado a respuesta inflamatoria sistémica grave, además niveles elevados de IL-6 o Dímero D (73).

Recomendaciones Consenso Colombiano:

La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en conjunto con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en la última revisión publicada en junio recomiendan:

Se sugiere el uso de tocilizumab en pacientes que no respondieron a esteroides o tienen contraindicación para su uso y en quienes se cumplan todos los siguientes criterios:

- Más de 7 días de evolución de los síntomas.
- Deterioro respiratorio (evidente requerimiento de soporte ventilatorio o aumento en requerimiento de parámetros ventilatorios, en pacientes que ya se encuentran en ventilación mecánica).

- Niveles de IL- 6 > 40 pg/mL en donde estén disponibles o alternativamente niveles de dímero D mayores a 1500.
- 2 de 3 de los siguientes: 1. PCR > 100 mg/L o > 50 mg/L, si su valor se duplicó en las últimas 48 hrs. 2. LDH > 250 UI/ml. 3. Recuento absoluto de linfocitos < 600 cels/mm3
- Haber descartado otros posibles focos de infección aparte del SARS-CoV-2.
- Discusión del caso por parte de una Junta multidisciplinaria con al menos participación de 3 especialidades (hematología, infectología, medicina interna, pediatría, neumología, cuidado intensivo, reumatología, urgenciología, inmunología clínica).

Débil a favor

Puntos de buena práctica uso de tocilizumab: Se deben tener en cuenta las contraindicaciones para el uso de tocilizumab: recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 cel/ml, recuento plaquetario menor a 50.000cel/ml, diverticulitis activa, enfermedad inflamatoria intestinal u otra condición que predisponga a perforación intestinal, disfunción hematológica, renal o hepática severa y tuberculosis activa (74).

Evidencia/ Experiencia:

4.5.1. Tocilizumab:

Dosis: 4-8 mg/kg de peso corporal IV (dosis recomendada 400 mg hasta un máximo de 800 mg)

El 29 de julio de 2020, Roche publicó una declaración sobre el ensayo COVACTA aleatorizado, enmascarado y controlado con placebo de tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave, titulado “Roche proporciona una actualización del ensayo COVACTA de fase III de Actemra/RoActemra (tocilizumab) en pacientes hospitalizados pacientes con neumonía asociada a COVID-19 grave”. El criterio de valoración principal especificado fue "Estado clínico evaluado mediante una escala ordinal de 7 categorías". Los resultados publicados el 29 de julio indicaron que la razón de posibilidades para la mejoría clínica a las cuatro semanas no difirió significativamente entre los tratamientos: razón de posibilidades a favor de tocilizumab = 1,19 (IC95%: 0,81 - 1,76), y que la mortalidad a las 4 semanas fue de 19,7 % en el tocilizumab y 19,4% en el grupo de placebo (p= 0,9410).

Roche declaró que: “El ensayo COVACTA no alcanzó su criterio de valoración principal de mejoría del estado clínico en pacientes con neumonía asociada a COVID-19, o el criterio de valoración secundario clave de reducción de la mortalidad de los pacientes. El estudio es el primer ensayo de fase III global, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que investiga tocilizumab en este entorno".

También declararon que “además, no se cumplieron los criterios de valoración secundarios clave, que incluían la diferencia en la mortalidad de los pacientes en la semana cuatro; sin embargo, hubo una tendencia positiva en el tiempo hasta el alta hospitalaria en pacientes tratados con tocilizumab. El estudio COVACTA no identificó nuevas señales de seguridad para tocilizumab (75).

Una revisión retrospectiva que incluyó 21 pacientes, en la cual analizaron los cambios de las manifestaciones clínicas, la imagen de la tomografía computarizada (TC) y los exámenes de laboratorio, en quienes se adicionó tocilizumab al manejo estándar para COVID-19, se encontró que la fiebre volvió a la normalidad el primer día, y otros síntomas mejoraron notablemente en unos pocos días. Dentro de los 5 días posteriores al tocilizumab, 15/20 pacientes (75.0%) habían reducido su consumo de oxígeno. Las opacidades en TC mejoraron en 19 pacientes (90,5%). El porcentaje de linfocitos en sangre periférica, que disminuyó en el 85.0% de los pacientes (17/20) antes del tratamiento (media, 15.52% ± 8.89%), volvió a la normalidad en el 52.6% de los pacientes (10/19) al quinto día después del tratamiento. La proteína C reactiva anormalmente elevada disminuyó significativamente en el 84,2% de los pacientes (16/19). No se observaron reacciones adversas evidentes. Todos los pacientes fueron dados de alta en promedio 15.1 días después de administrar tocilizumab. Tocilizumab mejoró eficazmente los síntomas clínicos y el deterioro de los pacientes con COVID-19 grave, lo que podría suponer una estrategia terapéutica para esta enfermedad infecciosa mortal (76).

Se reportó el de caso de un paciente masculino de 60 años con antecedente de mieloma múltiple en tratamiento, que presentó infección por COVID-19, con síntomas atípicos como opresión en el pecho y dificultad para respirar, sin fiebre ni tos; por empeoramiento clínico y falta de respuesta con terapia estándar, se le inició tocilizumab, con el cual presentó mejoría clínica (77).

En la Tabla 5 se resume la evidencia disponible para uso de Tocilizumab.

4.5.2. Siltuximab:

Dosis: 11 mg/kg peso/día IV (700 a 1200 mg, promedio 900 mg). No disponible en Colombia.

Un estudio retrospectivo de 21 pacientes con neumonía inducida por COVID-19 que recibieron tratamiento con siltuximab, reportó que las concentraciones de proteína C reactiva se disminuyeron hasta rango normal el día 5 de hospitalización, y se mantuvieron estables en 16 pacientes, el 33% mejoró la necesidad de soporte ventilatorio, el 43% permaneció estable desde el ingreso, y en el 24% se aumentó la necesidad de soporte ventilatorio y requirieron intubación (78).

4.5.3. Sarilumab:

Dosis: Presentación solución para inyección 200 mg. Dosis 400 mg IV infusión 1 hora. No disponible en Colombia.

Una serie de casos en Italia, evaluó la respuesta de 8 pacientes hospitalizados con neumonía confirmada por COVID-19 que recibieron sarilumab adicional al manejo estándar (HCLQ + Azitromicina + Darunavir + Cobicistat) en la reducción de al menos 30% en el requerimiento de O_2 desde el inicio, y cambios en los parámetros inflamatorios como amiloide sérico A, IL-6, dímero D, Lactato Deshidrogenasa (LDH) y recuento de linfocitos; observaron que 7/8 pacientes presentaron mejoría clínica en parámetros de oxigenación y marcadores de inflamación, logrando alta hospitalaria al día 14, sólo un paciente empeoro y falleció (79).

Tabla 5. Resumen evidencia disponible para uso de Tocilizumab

Autor /Fecha Publicación	Diseño del estudio	Pacientes	Intervención	Variable Principal	Resultados	Cometarios/ Recomendaciones
Christina C. Price; et al.(80) 28/06/20	Observacional	n= 153 con COVID-19 severo	Tocilizumab: 8 mg kg hasta un máximo de 800 mg, segunda dosis con alto IMC	Determinar si el tocilizumab beneficia los pacientes hospitalizados con COVID-19. Se evaluaron los análisis pre / post de respuesta clínica, biomarcadores y resultados de seguridad. Se realizaron análisis de supervivencia post hoc para raza / etnia	Los pacientes tratados con tocilizumab con enfermedad grave tuvieron niveles más altos de admisión de proteína C reactiva (120 vs 71 mg/L; P <.001) y recibieron tocilizumab antes (2 vs 3 días; P <.001), pero la supervivencia fue similar a la de los pacientes con enfermedad no grave (83% frente a 91%; P = 0.11). Para los pacientes tratados con tocilizumab que requieren VM, la supervivencia fue del 75% (IC 95%, 64-89). Después del tratamiento con tocilizumab, ocurrieron pocos eventos adversos y mejoraron la oxigenación y los biomarcadores inflamatorios (p. Ej., Proteína C reactiva de alta sensibilidad, IL-6); sin embargo, los niveles de dímero D y receptor soluble de IL-2 (también denominado CD25) aumentaron significativamente. La supervivencia en pacientes negros e hispanos, después de controlar la edad, fue significativamente mayor que en pacientes blancos (prueba de log-Rank, P = .002).	Un algoritmo de tratamiento que incluye tocilizumab para atacar el síndrome liberación de citoquinas puede influir en los resultados de VM y supervivencia. En pacientes tratados con tocilizumab, la oxigenación y los biomarcadores inflamatorios mejoraron, con una supervivencia superior a la esperada. Los ensayos aleatorios deben confirmar estos hallazgos.
Guaraldi Giovanni, et al. (81) 24/06/20	Observacional retrospectivo	n= 544 pacientes con Neumonía por COVID-19 n= 179 Tocilizumab n= 365 Atención estándar (AE)	Tocilizumab: 8mg/kg IV (máx. 800mg) o SC 162 mg x2 (364 mg total). Atención Estándar: O2 suplementario, HCLQ, azitromicina, antirretrovirales y heparina de bajo peso molecular)	Evaluar el papel del tocilizumab en la reducción del riesgo de ventilación mecánica invasiva (VMI) y muerte en pacientes con neumonía grave por COVID-19 que recibieron tratamiento de atención estándar	544 (40%) tenían neumonía grave por COVID-19 y se incluyeron en el estudio. 57 (16%) de 365 pacientes en el grupo de AE necesitaban VMI, en comparación con 33 (18%) de 179 pacientes tratados con tocilizumab (p = 0 · 41; 16 [18%] de 88 pacientes tratados por vía IV y 17 [19%] de 91 pacientes tratados por vía subcutánea). Murieron 73 (20%) pacientes en el grupo de AE, en comparación con 13 (7%; p <0 · 0001) pacientes tratados con tocilizumab IV (seis [7%] y siete [8%] SC. Después del ajuste por sexo, edad, centro de reclutamiento, duración de los síntomas y puntaje SOFA, el tratamiento con tocilizumab se asoció con un riesgo reducido de VMI o muerte (RR ajustada 0.61, IC 95% 0.40–0.92; p = 0.020). 24 (13%) de 179 pacientes tratados con tocilizumab fueron diagnosticados con nuevas infecciones, frente a 14 (4%) de 365 pacientes tratados con AE sola (p <0 · 0001).	El tratamiento con tocilizumab, ya sea administrado por vía intravenosa o subcutánea, podría reducir el riesgo de VMI o muerte en pacientes con neumonía grave por COVID-19.

Somers Emily C; et al. (82) 03/06/20	Observacional controlado	n= 154 Pacientes COVID-19 con requerimiento de ventilación mecánica n=78 Tocilizumab n=76 No	La dosis estándar de tocilizumab fue de 8 mg / kg (máximo 800 mg) x 1	Probabilidad de supervivencia después de la intubación. Un criterio de valoración secundario evaluó el estado en el día 28 en una escala ordinal de 6 niveles de gravedad de la enfermedad, incluida la infección del torrente sanguíneo y la neumonía	Las características basales fueron similares entre los grupos, aunque los pacientes tratados con tocilizumab eran más jóvenes (media 55 vs. 60 años), menos probabilidades de tener enfermedad pulmonar crónica (10% vs. 28%) y tenían valores más bajos de dímero D al momento de la intubación. (mediana 2.4 vs. 6.5 mg / dL). En los modelos ajustados por IPTW, tocilizumab se asoció con una reducción del 45% en el riesgo de muerte [cociente de riesgo 0,55 (IC 95% 0,33, 0,90)] y un mejor estado en la escala de resultado ordinal [cociente de probabilidades por aumento de 1 nivel: 0,59 (0.36, 0.95)]. Aunque el tocilizumab se asoció con una mayor proporción de pacientes con sobreinfecciones (54% frente a 26%; p <0,001), no hubo diferencias en la tasa de letalidad de 28 días entre los pacientes tratados con tocilizumab con versus sin sobreinfección [22% vs. 15%; p = 0,42]	En esta cohorte de pacientes con COVID-19 ventilados mecánicamente, tocilizumab se asoció con una menor probabilidad de muerte a pesar de la mayor incidencia de sobreinfección. Se necesitan con urgencia ensayos controlados aleatorios para confirmar estos hallazgos.
Xiaoling Xu, et al. (76)29/04/20	Observacional retrospectivo	21 pacientes con Covid-19 severo	Tocilizumab: la primera dosis fue de 4 a 8 mg kg de peso corporal IV, y la dosis recomendada fue de 400 mg hasta un máximo de 800 mg.	Se analizaron retrospectivamente los cambios de las manifestaciones clínicas, la imagen de la tomografía computarizada (TC) y los exámenes de laboratorio.	La fiebre volvió a la normalidad el primer día, y otros síntomas mejoraron notablemente en unos pocos días. Dentro de los 5 días posteriores al tocilizumab, 15/20 pacientes (75.0%) habían reducido su consumo de O2, y 1 paciente no necesitaba O2. Las TAC manifestaron que la opacidad de la lesión pulmonar se absorbió en 19 pacientes (90,5%). El porcentaje de linfocitos en sangre periférica, disminuyó en el 85.0% (17/20) antes del tratamiento (media, 15.52 ± 8.89%), volvió a la normalidad en 52.6% de los pacientes (10/19) al quinto día después del tratamiento. La proteína C reactiva anormalmente elevada disminuyó significativamente en el 84,2% de los pacientes (16/19). No se observaron reacciones adversas evidentes. Todos los pacientes han sido dados de alta en promedio 15.1 días después de administrar tocilizumab	Tocilizumab mejora eficazmente los síntomas clínicos y reprime el deterioro de los pacientes con COVID-19 grave. Por lo tanto, tocilizumab es un tratamiento eficaz en pacientes graves de COVID-19, que proporcionó una estrategia terapéutica para esta enfermedad infecciosa mortal.

Fu B, et al. (83) 14/02/20	Comentario	n= 21 pacientes diagnosticados como COVID-19 graves o críticos	Primera dosis 4- 8 mg/ kg (400 mg máx. 800 mg). Para los pacientes con una eficacia inicial deficiente, se puede realizar una aplicación adicional después de 12 h (igual dosis)	Tocilizumab es un tratamiento efectivo en pacientes severos de COVID-19 para calmar la tormenta inflamatoria y reducir la mortalidad.	Entre estos 21 pacientes, 20 pacientes han sido recuperados y dados de alta dentro de las 2 semanas posteriores a la terapia con tocilizumab. Un paciente izquierdo se está recuperando y no recibe atención en la UCI. No se informaron reacciones adversas al medicamento durante el tratamiento con tocilizumab	Tocilizumab se puede usar en pacientes con opacidad extensa de lesiones pulmonares bilaterales o en pacientes graves o críticos, que tienen niveles elevados de IL-6 detectados en el laboratorio. Se puede usar tocilizumab. La IL-6 aumentará temporalmente en suero en los próximos días, ya que Tocilizumab ha bloqueado sus receptores. Juntos, se recomienda el tratamiento con tocilizumab para reducir la mortalidad por COVID-19 grave.

Consideraciones Seguridad:

De acuerdo a la ficha técnica de los inhibidores de IL-6, debe tenerse precaución en pacientes con neutropenia y trombocitopenia, puede haber riesgo de hepatotoxicidad y perforación gastrointestinales, las reacciones infusionales son poco frecuentes (3,71,84).

Resumen ensayos clínicos registrados

se consultó en clinicaltrials.gov y se encontró que, a inicio de julio de 2020, hay 59 ensayos clínicos registrados para tocilizumab, 3 de ellos suspendidos por falta de inscripción de participantes y costos del medicamento, 1 estudio completó reclutamiento, pero aún no se dispone de resultados, el resto de estudios continúan activos en fase de reclutamiento o sin iniciar, aún sin resultados disponibles. Con sarilumab se encontraron 17 ensayos clínicos registrados, 1 de ellos fue suspendido, el resto de estudios continúan activos en fase de reclutamiento o sin iniciar, aún sin resultados disponibles. Para siltuximab no hay nuevos ensayos registrados ni resultados disponibles. Se encontraron 5 ensayos registrados para evaluar clazakizumab que están en fase de reclutamiento.

En clinicaltrials.gov, hasta inicio de junio de 2020 hay 37 ensayos clínicos registrados para tocilizumab como intervención principal, 15 de ellos evalúan la efectividad de tocilizumab solo, siete de ellos comparan tocilizumab vs HCLQ vs otro medicamento (antiviral/antibiótico/radioterapia), cinco de ellos lo comparan con placebo, cuatro de ellos comparan contra algún antiviral (remdesivir/ lopinavir-ritonavir/ favipiravir), tres usan además metilprednisolona, dos lo comparan con anakinra y uno con pembrolizumab; todos se encuentran en proceso de reclutamiento. Hay 10 ensayos clínicos registrados en donde se evaluará sarilumab, en cinco como única intervención, en tres se comparará con HCLQ y en dos vs placebo, todos están en fase de reclutamiento. Hasta la fecha sólo hay 3 ensayos clínicos registrados para siltuximab, uno como única intervención y en los otros dos se comparará contra otros inhibidores de IL-6. Aun no se dispone de los resultados de estos estudios, de algunos se podrían tener resultados parciales en agosto de este año.

4.6. Plasma Convaleciente (PC)

Clasificación: Plasma recolectado de personas que se han recuperado de COVID-19 que pueden contener anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (3,85).

Justificación para su uso: El beneficio protector y terapéutico del plasma se atribuyó a la posible fuente de anticuerpos específicos de origen humano. Se están realizando ensayos clínicos para evaluar el uso de PC de COVID-19 para tratar

pacientes con infecciones graves o que ponen en peligro la vida de inmediato. El PC no está destinado a la prevención de la infección (3,85).

El PC es una estrategia de inmunización pasiva que se ha utilizado en la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas desde principios del siglo XX, se obtiene mediante aféresis en sobrevivientes con infecciones previas causadas por patógenos de interés en los que se desarrollan anticuerpos contra el agente causal de la enfermedad, con el objetivo de neutralizar y erradicar el patógeno. Por su rápida vía de obtención, el PC se ha considerado como intervención de emergencia en varias pandemias, incluida la gripe española, el SARS-CoV, el virus del Nilo Occidental y, más recientemente, el virus del Ébola. La administración temprana de después del inicio de los síntomas mostró una reducción en la mortalidad en comparación con placebo o ningún tratamiento en infecciones respiratorias agudas graves de etiología viral como influenza y SARS-CoV, sin embargo, no se observó una respuesta similar en la enfermedad por el virus del Ébola. El uso de PC en pacientes con COVID-19 ha demostrado en los pocos estudios realizados que logra reducir la carga viral y mejorar la condición clínica, se espera los resultados de los ensayos clínicos que confirmen su utilidad como intervención en pacientes hospitalizados con síntomas leves a graves (86).

Autorización por agencias reguladoras medicamentos:

- ✓ No tienen autorización aprobada por la FDA ni la EMA para tratamiento de COVID-19 y aún no hay recomendación sobre su uso en protocolos de manejo internacionales.
- ✓ Debido a la falta de datos clínicos, las pautas de tratamiento de NIH COVID-19 no dan recomendaciones a favor o en contra del uso de plasma convaleciente (49).

Recomendaciones Consenso Colombiano:

La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en conjunto con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en la última revisión del consenso publicada en junio, no realizan ningún tipo de recomendación a favor o en contra del uso de PC (2).

Evidencia/ Experiencia:

En una serie de casos de 5 pacientes críticos con COVID-19 confirmado y SDRA, los pacientes recibieron 2 transfusiones consecutivas de 200 ml a 250 ml de PC (dosis total: 400 ml) con un título de anticuerpo específico de IgG contra el SARS-CoV-2 mayor que 1: 1,000 el mismo día que se obtuvo del donante. Después de la infusión de plasma, la temperatura corporal se normalizó en 3 días en 4/5 pacientes, el puntaje de la Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) disminuyó

y el PAO_2/FIO_2 aumentó en 12 días, las cargas virales disminuyeron y se volvieron negativas dentro de los 12 días posteriores a la transfusión con el ELISA específico de SARS-CoV-2 y los títulos de anticuerpos neutralizantes aumentaron después de la transfusión. El SDRA se resolvió en 4 pacientes el día 12 después de la transfusión y 3 pacientes fueron destetados de la ventilación mecánica dentro de las 2 semanas de tratamiento (87).

En una serie de casos de 6 pacientes críticos con COVID-19 confirmado con anormalidades en la TC de tórax (con la excepción de 1 paciente) que presentaron deterioro clínico con el tratamiento estándar, se les realizó plasmaféresis con PC de 200 ml por ciclo al menos por un ciclo (rango, 1 a 3 ciclos), con el cual todos los pacientes mejoraron los síntomas e imágenes tórax y fueron dados de alta del hospital (88).

En los países Bajo se realizó el ensayo clínico aleatorizado ConCOVID que comparó el PC con la terapia estándar de atención en pacientes hospitalizados por COVID-19. Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 y recibieron 300 ml de plasma con títulos de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 de al menos 1:80. El objetivo fue evaluar la mortalidad en el día 60, estancia hospitalaria y mejoría en la escala de gravedad de la enfermedad de 8 puntos de la OMS en el día 15. El ensayo se detuvo prematuramente después de que se inscribieron 86 pacientes. Aunque fueran sintomáticos durante solo 10 días (IQR 6-15) en el momento de la inclusión, 53/66 pacientes evaluados tenían anticuerpos anti-SARS-CoV-2 al inicio del estudio. Una prueba de neutralización de la reducción de SARS-CoV-2 mostró anticuerpos neutralizantes en 44/56 (79%) pacientes evaluados con títulos medios comparables a los 115 donantes (1:160 vs 1:160, p=0,40). Estas observaciones causaron inquietudes sobre el beneficio potencial del plasma convaleciente en la población de estudio y, luego de una discusión con la junta de monitoreo de seguridad de datos, el estudio se suspendió. No se observaron diferencias en la mortalidad (p= 0,95), la estancia hospitalaria (p= 0,68) o la gravedad de la enfermedad del día 15 (p= 0,58) entre los pacientes tratados con PC y los pacientes con atención estándar. La mayoría de los pacientes con COVID-19 ya tenían altos títulos de anticuerpos neutralizantes al ingreso al hospital. La detección de anticuerpos y la priorización en los grupos de riesgo con aparición reciente de síntomas será clave para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse del PC (89).

En China se llevó a cabo un ensayo clínico abierto, multicéntrico, aleatorizado para comparar la efectividad del PC con el tratamiento estándar en pacientes con infección confirmada por COVID-19 severa (distrés respiratorio o hipoxemia) o que comprometiera la vida (shock, falla orgánica o requerimiento de ventilación mecánica), los pacientes se estratificaron por la severidad de la enfermedad (PC + tratamiento estándar n=52; terapia estándar sola o control n=51). El objetivo fue

evaluar la mejoría clínica en 28 días (alta o reducción de al menos 2 puntos en escala de gravedad de la enfermedad de 6 puntos (1=alta a 6=muerte), mortalidad a 28 días, tasa de aclaramiento viral por prueba RT-PCR en 72 horas. 101 pacientes completaron el estudio, la mejoría clínica ocurrió dentro de los 28 días en el 51.9% (27/52) del grupo de PC versus el 43.1% (22/51) en el grupo control (diferencia, 8.8%; IC95%, -10.4% a 28.0%; riesgo cociente [HR] 1,40; IC95% 0,79-2,49; valor p= 0,26). Entre aquellos con enfermedad grave, el resultado primario ocurrió en el 91.3% (21/23) del grupo de PC versus el 68.2% (15/22) del grupo control (HR, 2.15 [IC 95%, 1.07-4.32]; P= 0.03); entre aquellos con enfermedad que amenaza la vida, el resultado primario ocurrió en 20.7% (6/29) del grupo de PC versus 24.1% (7/29) del grupo control (HR, 0.88 [IC 95%, 0.30-2.63]; P = .83) (P para interacción = 0.17). No hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días (15.7% vs 24.0%; OR, 0.65 [IC 95%, 0.29-1.46]; P = .30) o el tiempo desde la aleatorización hasta el alta (51.0% vs 36.0% dado de alta por día 28; HR, 1,61 [IC 95%, 0,88-2,93]; P = 0,12). El tratamiento con PC se asoció con una tasa de conversión negativa de PCR viral a las 72 horas en el 87.2% del grupo PC frente al 37.5% del grupo control (OR, 11.39 [IC 95%, 3.91-33.18]; P <.001). Dos pacientes en el grupo de plasma convaleciente experimentaron eventos adversos no serios que mejoraron con manejo sintomático. La terapia de PC añadida al tratamiento estándar, en comparación con el tratamiento estándar solo, no produjo una mejora estadísticamente significativa en el tiempo dentro de los 28 días. La interpretación está limitada por la terminación temprana del ensayo, que puede haber tenido poca potencia para detectar una diferencia clínicamente importante (90).

Consideraciones Seguridad:

La FDA, a través del programa de acceso ampliado para PC evaluó los datos de seguridad de 5,000 adultos hospitalizados con COVID-19 grave o potencialmente mortal que recibieron plasma convaleciente (rango: 200 a 500 ml) en Estados Unidos, donde se reportaron: 36 eventos adversos graves dentro de las 4 horas posteriores a la transfusión (menos del 1% de todas las transfusiones), 15 muertes (0.3% de todas las transfusiones); 4 se atribuyeron al tratamiento (posible n = 3; probable n = 1; definitivo n = 0), 21 eventos adversos graves no letales: 7 casos de sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (TACO) y 11 de lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI); todos fueron atribuidos al tratamiento (posible n = 9; probable n = 7; definitivo n = 2), se presentaron 3 reacciones alérgicas infusionales graves. La tasa de mortalidad a los siete días fue del 14,9%, lo que en general muestra un adecuado perfil de seguridad del PC (91).

Resumen ensayos clínicos registrados

Se consultó en clinicaltrials.gov, a mediados de julio de 2020, hay 130 ensayos clínicos registrados que evaluaran el PC. Uno de ellos se suspendió apra abrir un protocolo más ampliados, 6 estudios ya se completaron, resultados publicados por

Gharbharan et al (89) y Ling Li et al (90), el resto de estudios continúan en fase de reclutamiento y no hay otros resultados disponibles.

En clinicaltrials.gov, hasta inicio de junio de 2020 hay 88 ensayos clínicos registrados que evaluarán el PC, en 69 de ellos como intervención única, en 9 se comparara PC vs plasma estándar, en cuatro vs placebo, en tres vs HCLQ/ Lopinavir, en tres vs inmunoglobulina; 31/88 se están adelantando en Estados Unidos, 13/88 son multicéntricos, 6/88 en México, 5/88 en Italia, 4/88 en Colombia y el resto en otros países; todos están en fase de reclutamiento. Aun no se dispone de los resultados de estos estudios, de algunos se podrían tener resultados parciales en agosto de este año.

4.7. Antagonistas Interleuquina-1 (IL-1) (Anakinra)

Justificación para su uso: El síndrome de liberación de citoquinas se ha relacionado como un componente de enfermedad grave en pacientes con COVID-19 (3,92–94)

Mecanismo de acción: Los antagonistas de IL-1, como anakinra y canakinumab, evitan la unión de IL-1 (una citocina proinflamatoria que media diversas respuestas inflamatorias e inmunológicas, incluida la activación de IL-6) a los receptores de IL-1. Anakinra actúa de manera similar al antagonista del receptor de IL-1 nativo al inhibir competitivamente la unión de IL-1 alfa e IL-1 beta al receptor de IL-1 tipo 1. Canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige específicamente y neutraliza la IL-1 beta; evitando así su interacción con los receptores de IL-1 (3,92–94)

Autorización por agencias reguladoras medicamentos:

- ✓ No tienen autorización aprobada por la FDA ni la EMA para tratamiento de COVID-19 y aún no hay recomendación sobre su uso en protocolos de manejo internacionales.
- ✓ Debido a la falta de datos clínicos, las pautas de tratamiento de NIH COVID-19 no dan recomendaciones a favor o en contra del uso de antagonistas de IL-1 (49).

Recomendaciones Consenso Colombiano:

La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en conjunto con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en la última revisión del consenso publicada en junio, no realizan ningún tipo de recomendación a favor o en contra del uso de antagonistas de IL-1 para el tratamiento de COVID-19 (2).

Evidencia/ Experiencia:

Una serie de casos retrospectiva de pacientes con COVID-19 (con fiebre, ferritina > 1000 ng/ml o un marcador adicional de hiperinflamación) + insuficiencia respiratoria hipóxica aguda -IRHA- (definida como requerimiento de >15 L/O_2 suplementario con máscara de no re-inhalación combinado con cánula nasa a 6L) además de signos o síntomas de síndrome de liberación de citoquinas en un hospital de New York de abril a junio de 2020, reportó la experiencia clínica con anakinra para prevenir la ventilación mecánica (VM) en estos pacientes. 11/14 pacientes recibieron anakinra durante un máximo de 19 días. Siete de los que iniciaron anakinra ≤36 horas después del inicio de IRHA no requirieron VM, y todos fueron dados de alta. Cuatro pacientes que comenzaron anakinra ≥4 días después del inicio de la insuficiencia cardíaca aguda requirieron VM. De ellos, 3 pacientes fueron extubados (2 dados de alta, 1 permanece hospitalizado) y 1 falleció. Los 3 pacientes que cumplieron con los criterios, pero no recibieron anakinra requirieron VM. Dos fueron extubados (1 dado de alta y 1 permanece hospitalizado) y 1 permanece en VM. Estos datos sugieren que anakinra podría ser beneficiosa en pacientes con COVID-19 con evidencia de síndrome de liberación de citoquinas cuando se inicia temprano después del inicio de la insuficiencia cardíaca aguda (95).

Un estudio de cohorte retrospectivo que comparo anakinra más la terapia estándar vs la terapia estándar sola en pacientes con COVID-19, que presentaban SDRA moderado a severo reportó que la supervivencia a 21 días fue del 90% en el grupo de anakinra y del 56% en el grupo de tratamiento estándar (p= 0,009), la función respiratoria mejoró en el 72% (n = 21/29) de los pacientes con anakinra y en el 50% (n = 8/16) de los pacientes en el grupo de tratamiento estándar (96).

Consideraciones Seguridad:

Debe tenerse precaución del uso de antagonistas de IL.1 en pacientes con trombocitopenia y neutropenia, anakinra puede inducir a reacciones infusionales (3).

Resumen ensayos clínicos registrados

En clinicaltrials.gov, hasta mediados de julio de 2020 hay 13 ensayos clínicos registrados que evaluarán anakinra, en 5 de ellos como intervención única, en 3 se comparara con inhibidores de Janus kinasa, en 2 vs tocilizumab, y el resto contra otros medicamentos, todos se están adelantando en la Unión Europea. El canakinumab se evaluará en 3 ensayos clínicos registrados en EEUU. Aún no se dispone de los resultados de estos estudios, todos están en fase de reclutamiento, de algunos se podrían tener resultados parciales en septiembre de este año.

4.8. Inhibidores Janus Kinasa (JAK)

Justificación para su uso: El síndrome de liberación de citoquinas se ha considerado como un componente de enfermedad grave en pacientes con COVID-19 (3,93,97,98).

Mecanismo de acción: Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales que surgen de la interacción de las citocinas y los factores de crecimiento con los receptores ubicados en la membrana celular. Estas enzimas fosforilan y activan transductores de señal y activadores de proteínas de transcripción (STAT), que modulan la actividad intracelular, incluida la expresión génica. La vía de señalización mediada por JAK es fundamental para influir en la activación del sistema inmune, ya que los receptores de citocinas se expresan en la mayoría de las células inmunes. Los inhibidores de JAK modulan la vía de señalización al evitar la fosforilación y la activación de STAT (3,93,97,98).

Autorización por agencias reguladoras medicamentos:

- ✓ No tienen autorización aprobada por la FDA ni la EMA para tratamiento de COVID-19 y aún no hay recomendación sobre su uso en protocolos de manejo internacionales.
- ✓ Debido a la falta de datos clínicos, las pautas de tratamiento de NIH COVID-19 no dan recomendaciones a favor o en contra del uso de inhibidores de JAK (49).

Recomendaciones Consenso Colombiano:

La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en conjunto con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en la última revisión del consenso publicada en junio, no realizan ningún tipo de recomendación a favor o en contra del uso de inhibidores de JAK para el tratamiento de COVID-19 (2).

Evidencia/ Experiencia:

4.8.1. Baricitinib:

Un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal multicéntrico en Italia de pacientes hospitalizados con neumonía moderada por COVID-19, evaluó la efectividad y seguridad de 2 semanas de baricitinib combinado con antivirales (lopinavir/ ritonavir) en comparación con la terapia estándar de atención que fue hidroxicloroquina y lopinavir/ ritonavir. El objetivo fue evaluar la tasa de mortalidad, evaluar la tasa de transferencia de la UCI, alta hospitalaria, mejoría de los parámetros respiratorios, aparición de eventos adversos (EA). Al inicio del estudio, 113 pacientes estaban en el brazo de baricitinib y 78 en el brazo de control. Los resultados indican que la tasa de letalidad de 2 semanas fue significativamente

menor en el brazo de baricitinib en comparación con los controles [0% (0/113) frente a 6.4% (5/78) (valor p: 0.010; IC95% 0.000– 0.456)]. Se solicitó transferencia a UCI en el 0,88% (1/113) frente al 17,9% (14/78) pacientes en el brazo de baricitinib en comparación con el brazo de control (semana 1, valor p: 0,019; IC del 95%: 0,0092-0,6818), (semana 2, valor p: <0.0001; IC 95% 0.0038–0.2624). La tasa de alta hospitalaria fue significativamente mayor en el brazo de baricitinib en la semana 1 [9.7% (11/113) frente a 1.3% (1/78) (valor p: 0.039; IC 95%: 1.41-90.71)], y en la semana 2 [77.8% (88/113) vs 12.8% (10/78) (p: <0.0001; IC 95% 10.79–51.74)]. Los resultados de este estudio confirman la efectividad y la seguridad de baricitinib en pacientes con neumonía moderada por COVID-19. En conclusión, el baricitinib es una terapia prometedora y segura en pacientes con neumonía moderada a COVID-19. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para confirmar estos hallazgos (99)

Un ensayo abierto no aleatorio comparó la seguridad y la eficacia de baricitinib más lopinavir/ritonavir en 12 pacientes con COVID-19 moderado vs un grupo de control tratado con HCLQ más lopinavir/ritonavir, dentro de los principales resultados se encontró que, los pacientes tratados con baricitinib, mejoraron todas las características clínicas y los parámetros de función respiratoria en las semanas 1 y 2 en comparación con el valor inicial. Para el grupo de control, no se observaron cambios significativos en la semana 2 en comparación con el valor inicial. Estos resultados preliminares no encontraron eventos adversos graves informados en los pacientes tratados con baricitinib; sin embargo, 1 paciente suspendió el tratamiento después de 10 días debido a una prueba de función hepática aumentada (100).

4.8.2. Ruxolitinib:

Un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo de fase 2 evaluó la eficacia y seguridad de ruxolitinib en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. No se encontraron diferencias estadísticas en la mejoría clínica entre ruxolitinib (n= 20) y placebo (n= 21); sin embargo, la mediana del tiempo hasta la mejoría clínica fue más rápida para ruxolitinib (12 vs 15 días; p= 0.147; HR 1.669; IC 95%, 0.836 a 3.335). El 80% de pacientes del grupo de ruxolitinib (n= 16/20) y el 71,4% de placebo (n= 15/21) desarrollaron eventos adversos al día 28. La mortalidad a los 28 días fue del 14,3% para el placebo (n= 3/21), mientras que ningún paciente falleció en el grupo de ruxolitinib (101).

Consideraciones Seguridad:

El uso de inhibidores JAK debe realizarse con precaución en pacientes con neutropenia, linfopenia o anemia, pueden producir elevación de enzimas hepáticas, perforación gastrointestinal y trombosis (3).

Resumen ensayos clínicos registrados

En clinicaltrials.gov, hasta mediados de julio de 2020 hay 13 ensayos clínicos registrados que evaluarán baricitinib, en 7 de ellos se evaluará como intervención única, en 4 se comparara con algún antiviral (remdesivir o lopinavir/ritonavir) y en 2 vs HCLQ, la mitad se realiza en Estados Unidos y la otra en la Unión Europea, todos están en fase de reclutamiento. Algunos resultados han sido publicados por Cantini et al (99,100), del resto aún no se dispone de resultados.

4.9. Ivermectina

Clasificación: Antiparasitario antihelmíntico con amplio espectro de actividad para manejo de enfermedades tropicales como oncocercosis y la filariasis linfática; y en otras parasitosis como escabiosis y estrongiloidiasis (102).

Justificación para su uso: La ivermectina inhibe la replicación in vitro de algunos virus de ARN monocatenarios positivos, como el virus del dengue, Zika, y fiebre amarilla entre otros (103)

Mecanismo de acción: La actividad antiviral de amplio espectro de la ivermectina se relaciona con su capacidad para apuntar a las proteínas de transporte nuclear α/β1 de importina (IMP) del huésped, responsables de la entrada nuclear de cargas como la integrasa y NS5, demostrando que en general la ivermectina parece inhibir las interacciones IMPα/β1 en general, en lugar de ser específica para una proteína viral particular, con lo cual se ha planteado la hipótesis de que la ivermectina puede atacar al heterodímero IMPα/β1 que ha servido de base para el estudio en múltiples virus incluido VIH, dengue, influenza y Zika. Los estudios sobre las proteínas SARS-CoV han revelado un papel potencial para IMPα/β1 durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína nucleocápside SARS-CoV, que puede afectar la división celular del huésped. Además, se ha demostrado que la proteína accesoria del SARS-CoV ORF6 antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 al secuestrar IMPα/β1 en la membrana rugosa de retículo endoplasmático/ Golgi, lo que sugiere que la actividad inhibidora del transporte nuclear de ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2 (104,105)

Evidencia/ Experiencia:

Para probar la actividad antiviral de la ivermectina hacia el SARS-CoV-2, los investigadores del Monash University's y el Biomedicine Discovery Institute (BDI) en Australia, evaluaron la actividad in vitro contra SARS-CoV-2, sus resultados informaron una reducción de 5.000 veces en los niveles ARN de SARS-CoV-2, en comparación con los controles, después de que las células Vero/hSLAM infectadas

se incubaron durante 48 horas con 5 µM ivermectina. La ivermectina IC50 para el virus se calculó a aproximadamente 2.5 µM. Estas concentraciones son equivalentes a 4,370 y 2,190 ng/mL, respectivamente, notablemente de 50 a 100 veces la concentración máxima (Cmáx) alcanzada en plasma después de la dosis única de 200 µg/kg (14 mg en adultos de 70 kg) comúnmente utilizada para el control de la oncocercosis. Los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos han sugerido que dosis únicas de hasta 120 mg de ivermectina pueden ser seguras y bien toleradas. Sin embargo, incluso con esta dosis, que es 10 veces mayor que las aprobadas por la FDA, los valores de Cmáx informados fueron ~250 ng/ml, dosis menor que las concentraciones in vitro efectivas contra el SARS-CoV-2. Estos hallazgos pueden parecer desalentar el seguimiento clínico ensayos con ivermectina. Sin embargo, algunos efectos in vivo pueden ser posibles incluso si las concentraciones in vitro eficaces son fisiológicamente inalcanzables (103,105–107).

El descubrimiento de la actividad de la ivermectina contra el SARS-CoV-2 es motivo de esperanza, pero el uso no autorizado y compasivo requiere consideraciones cuidadosas de riesgo-beneficio, especialmente en pacientes críticos. Un camino a considerar es la evaluación primero de los impactos sobre los resultados virológicos en pacientes no complicados y de bajo riesgo al inicio de la enfermedad. Se deben considerar ensayos clínicos bien realizados informados por modelos farmacocinéticos robustos para validar el impacto antes de implementar el uso de ivermectina para tratar el SARS-CoV-2 (103,108).

Peña et al., investigadores de la Universidad de los Andes en su publicación, refieren que es vital tener cuidado con la traducción de los hallazgos moleculares en resultados clínicos, y es especialmente importante comprender el perfil farmacocinético de los medicamentos que podrían reutilizarse para COVID-19, a fin de diseñar regímenes de dosificación óptimos. No hay evidencia de que la concentración de ivermectina utilizada en este estudio pueda lograrse en humanos. Múltiples equipos han evaluado la farmacocinética de la ivermectina en humanos, y los protocolos que usan las dosis más altas (aproximadamente 1800 µg/kg aproximadamente 10 veces la dosis habitual), han alcanzado concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 0.28 µM, por lo tanto, la concentración más alta alcanzada es 17.5 veces menor que la requerida para reducir la replicación del SARS-CoV-2. En consecuencia, aunque la ivermectina puede tener un efecto antiviral in vitro, probablemente no sea eficaz in vivo. La farmacocinética puede explicar la falta de efectividad de la ivermectina (400 µg/kg durante 3 días) para el tratamiento de infecciones virales como la fiebre del dengue. Estos resultados no deberían desanimarnos. No sabemos cuál es la concentración máxima de ivermectina en humanos, y la administración de dosis más altas de ivermectina puede ser útil, pero también podría aumentar el riesgo de efectos adversos. Además, algunos análogos de ivermectina más potentes también pueden tener un efecto antiviral sobre el SARS-CoV-2, aunque esta idea requiere más estudio. En resumen, es crucial ser cauteloso y considerar la farmacocinética clínica de los

posibles tratamientos para COVID-19 antes de iniciar terapias fuera de etiqueta en comunidades y trabajadores de la salud (109).

En la revisión sistemática realizada por Heidary et al., se revisaron los efectos antivirales de la ivermectina incluyendo estudios in vitro e in vivo en los últimos 50 años contra virus de ARN (zika, dengue, fiebre amarilla, Chikunguña, gripe aviar A, virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, y SARS-COV-2) y otros contra virus ADN (herpes equino tipo 1, poliomavirus BK, pseudorrabias, circovirus porcino 2 y el herpes virus bovino 1), con lo que se presenta la posibilidad de que la ivermectina pueda ser un agente antiviral útil en varios virus, incluidos aquellos con sentido positivo ARN monocatenario. Dado que la efectividad significativa de la ivermectina se observa en las primeras etapas de la infección en estudios experimentales, se propone que la administración de ivermectina puede ser efectiva en las primeras etapas o en la prevención. Por supuesto, la confirmación de esta afirmación requiere estudios en humanos y ensayos clínicos (110).

Autorización por agencias reguladoras medicamentos:

- ✓ No tienen autorización aprobada por la FDA ni la EMA para tratamiento de COVID-19 y aún no hay recomendación sobre su uso en protocolos de manejo internacionales.
- ✓ La FDA aprobó la inhibición in vitro de la replicación de SARS-CoV-2 (105)
- ✓ Debido a la falta de datos clínicos, las pautas de tratamiento de NIH COVID-19 no dan recomendaciones a favor o en contra del uso de ivermectina (49).
- ✓ El Centro de Medicina Veterinaria de la FDA, dado el uso extendido de la ivermectina por los resultados del estudio de Australia, emitió un comunicado sobre la preocupación de su uso en humanos, dado que este tipo de estudio se usa comúnmente en las primeras etapas del desarrollo de fármacos y en este estudio no se administró ivermectina a personas o animales en este estudio, por lo que se necesitan pruebas adicionales para determinar si la ivermectina podría ser segura o efectiva para prevenir o tratar el COVID-19 (111)

Recomendaciones Consenso Colombiano:

La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en conjunto con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en la última revisión del consenso publicada en junio, no realizan ningún tipo de recomendación a favor o en contra del uso de ivermectina en el tratamiento de COVID-19 (2).

Como punto de buena práctica se aconseja administrar ivermectina como desparasitante antes del uso de dexametasona (74)

Consideraciones Seguridad:

- Se ha documentado aumento del efecto anticoagulante de la Warfarina con su uso concomitante, por lo que se debe monitorear INR constantemente con el uso de anticoagulantes orales.
- Disminución del efecto terapéutico de la vacuna del bacilo Calmette-Guerin (BCG) y la vacuna de fiebre tifoidea viva atenuada, se recomienda evitar administrar simultáneamente (107,112).

Resumen ensayos clínicos registrados

En clinicaltrials.gov, hasta finales de julio de 2020 hay 33 ensayos clínicos registrados que evaluarán ivermectina, 2 ya se completaron, algunos de sus resultados se describen en la evidencia, el resto aún están en fase de reclutamiento, aún no se dispone de los resultados de estos estudios.

5. Revisión de la Evidencia Coadyuvantes

5.1. Azitromicina

Clasificación: Antibiótico macrólido
Justificación para su uso: Los macrólidos pueden prevenir la sobreinfección bacteriana y tener propiedades inmunomoduladoras para funcionar como terapia complementaria (3,35,39)
Mecanismo de acción: Los macrólidos pueden tener propiedades inmunomoduladoras en los trastornos inflamatorios pulmonares, pueden regular negativamente las respuestas inflamatorias y reducir la producción excesiva de citocinas asociadas con infecciones virales respiratorias; sin embargo, sus efectos directos sobre la eliminación viral son inciertos. Los mecanismos inmunomoduladores pueden incluir la reducción de la quimiotaxis de neutrófilos en los pulmones al inhibir las citocinas (es decir, IL-8), la inhibición de la hipersecreción de moco, la disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno, la aceleración de la apoptosis de neutrófilos y el bloqueo de la activación de los factores de transcripción nuclear (3,35,39,113)

Autorización por agencias reguladoras medicamentos:

✓ No tienen autorización aprobada por la FDA ni la EMA para tratamiento de COVID-19 y aún no hay recomendación sobre su uso en protocolos de manejo internacionales.

- ✓ Debido al potencial de toxicidad, las pautas de tratamiento de NIH COVID-19 recomiendan no usar azitromicina en combinación con hidroxicloroquina fuera de los ensayos clínicos (49).

Recomendaciones Consenso Colombiano:

La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en conjunto con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) en la última revisión del consenso publicada en junio, no realizan ningún tipo de recomendación a favor o en contra del uso de azitromicina para el tratamiento de COVID-19 (2).

Evidencia/ Experiencia:

En Brasil se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, de tres grupos, controlado, en el que participaron pacientes hospitalizados con Covid-19 sospechoso o confirmado que no recibían O_2 suplementario o un máximo de 4 L/min O_2 suplementario. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 para recibir atención estándar, atención estándar más HCLQ a una dosis de 400 mg dos veces al día, o atención estándar más HCLQ a una dosis de 400 mg dos veces al día más azitromicina a una dosis de 500 mg una vez al día durante 7 días. El resultado primario fue el estado clínico a los 15 días según lo evaluado con el uso de una escala ordinal de siete niveles (con niveles que van de uno a siete y puntuaciones más altas que indican una peor condición). Un total de 667 pacientes fueron aleatorizados; 504 pacientes con Covid-19 confirmado fueron incluidos en el análisis modificado por intención de tratar. En comparación con la atención estándar, las probabilidades proporcionales de tener una puntuación más alta en la escala ordinal de siete puntos a los 15 días no se vieron afectadas por la hidroxicloroquina sola (OR 1.21; IC95% 0.69-2.11; P= 1.00) o HCLQ más azitromicina (OR 0.99; IC95%, 0.57-1.73; P= 1.00). La prolongación del intervalo QT corregido y la elevación de los niveles de enzimas hepáticas fueron más frecuentes en pacientes que recibieron HCLQ, solos o con azitromicina, que en aquellos que no recibieron ninguno de los agentes. Demostrando nuevamente que entre los pacientes hospitalizados con Covid-19 leve a moderado, el uso de HCLQ, solo o con azitromicina, no mejoró el estado clínico a los 15 días en comparación con la atención estándar (22).

En un ensayo clínico abierto y no aleatorio de HCLQ (n= 26), se administró azitromicina en combinación con HCQL para prevenir la sobreinfección bacteriana en 6 pacientes. Los datos preliminares sugirieron el potencial beneficio como terapia complementaria. En el día 6, todos los pacientes tratados con la combinación (HCKQ y azitromicina) se presentó aclaramiento virológico completo en comparación con el 57,1% de los pacientes tratados con HCLQ sola (n= 20) (39,113).

En un análisis retrospectivo de un estudio de cohorte multicéntrico (n= 349) en pacientes con MERS-CoV, 136 pacientes recibieron terapia con macrólidos en combinación con tratamiento antiviral. La terapia con macrólidos no se asoció con una reducción en la mortalidad a los 90 días en comparación con el grupo control (OR ajustado: 0,84; IC del 95%: 0,47 a 1,51; p= 0,56) (113,114).

Una revisión prospectiva evaluó los resultados virológicos y clínicos de 11 pacientes hospitalizados que recibieron hidroxicloroquina y azitromicina. Dentro de los 5 días de seguimiento, 1 paciente falleció, 2 fueron transferidos a la UCI y 1 paciente interrumpió la terapia debido a la prolongación del intervalo QT. Los hisopos nasofaríngeos seguían siendo positivos para SARS-CoV-2 en 8 de 10 pacientes 5 a 6 días después del inicio del tratamiento, por lo que no sen encontró beneficio clínico de su uso (115).

Consideraciones Seguridad:

- ✓ Riesgo de arritmias cardíacas (p. ej., Prolongación del intervalo QT) (24,113,116)
- ✓ Evite otros agentes prolongadores de QT siempre que sea posible.
- ✓ Interacciones medicamentosas significativas (3,113,117).

Resumen ensayos clínicos registrados

En clinicaltrials.gov, hasta finales de julio de 2020 hay 65 ensayos clínicos registrados que evaluarán la azitromicina, sólo en cinco de ellos como intervención única, hay 49 registrados que la evaluarán combinada con HCLQ, de estos 7 se suspendieron por los hallazgos de otros estudios con HCLQ o porque los autores perdieron el interés en su continuidad; el resto de estudios compararan la combinación de HCLQ + azitromicina vs antivirales (favipiravir o lopinavir/ritonavir), vs antiparasitarios (ivermectina o nitazoxanida) o vs tocilizumab; todos están en fase de reclutamiento. Aún no se dispone de los resultados de estos estudios, de algunos se podrían tener resultados parciales a finales de julio de este año.

5.2. Interferones (α-2a, α-2b, y β-1A)

Evidencia/ Experiencia:

Ha sido uno de los coadyuvantes con más reportes de uso, la guía de la Universidad de Wuhan hace una recomendación débil a favor sobre uso, en dosis de 5 millones UI nebulizado 2 veces al día, siempre combinado con otras estrategias y medicamentos como ribavirina, LPN/RNV, ha mostrado actividad antiviral contra coronavirus en estudios de SARS y MERS y en algunos reportes de Covid-19, la guía de la campaña Sobreviviendo a la sepsis no recomienda su uso. En Arabia saudita se está llevando a cabo un estudio controlado aleatorizado (Estudio MIRACLE) para determinar si la combinación de LPV/RTV e INF b podría mejorar

desenlaces clínicos en este tipo de infección. A la fecha no se disponen de resultados concluyentes, y el perfil de seguridad de estas moléculas es bajo, con una alta frecuencia de efectos adversos de gran severidad o relevancia clínica por lo que no se emite ningún tipo de recomendación al respecto sobre su uso (2,6,8,58,60,62,118).

El objetivo de usar interferones para tratar COVID-19 es estimular la respuesta inmune a la infección, al menos en las primeras fases de la enfermedad. Sin embargo, existe el riesgo de que potenciar la respuesta inmunitaria en una infección grave pueda ser contraproducente y una mejor estrategia sería inhibirla, como lo demuestra la eficacia de la dexametasona. La respuesta habitual del huésped a la infección viral incluye la síntesis de interferón después de que el virus ha entrado en las células y ha comenzado a replicarse. Los receptores de reconocimiento de patrones intracelulares detectan ARN anormal y activan factores de transcripción celular, incluidos los factores reguladores de interferón (IRF) y el factor nuclear κB (NF-κB). Esto conduce a la inducción de IFN-I e IFN-III, seguida de una regulación positiva de genes estimulados por IFN, seguido de reclutamiento de leucocitos. Sin embargo, en COVID-19 hay una respuesta inflamatoria inapropiada, en la que hay bajas concentraciones de IFN-I e IFN-III; por el contrario, las respuestas de TNF-α e IL-6 mejoran en comparación con otros tipos de infección viral, independientemente de la señalización de IFN (119).

Hasta ahora, los interferones, no han demostrado ser tratamientos útiles para las infecciones virales agudas. Hasta ahora, los datos de estudios pequeños, de los cuales solo uno parece haber sido enmascarado y aleatorizado satisfactoriamente, muestran pocos efectos beneficiosos y ningún efecto convincente sobre la mortalidad. Se necesitarían ensayos controlados aleatorios grandes, enmascarados para demostrar si la inhalación o cualquier otra forma de interferón reduce la mortalidad por COVID-19. Es probable que sólo tres ensayos actualmente planificados sean lo suficientemente grandes y ninguno de ellos está enmascarado (119).

5.3. Corticoesteroides

Evidencia/ Experiencia:

La guía de la campaña Sobreviviendo a la Sepsis hace una recomendación débil para el tratamiento de pacientes con infección por Coivd-19 con falla ventilatoria en ventilación mecánica asociado a síndrome de dificultad respiratoria del adulto y en pacientes con choque refractario a manejo con líquidos endovenosos, soporte vasopresor, a pesar de resultados controversiales en la literatura y la baja calidad de la evidencia. La guía de la Universidad de Wuhan también hace una recomendación débil a favor del uso de metilprednisolona IV entre 40-80 mg/ dosis

al día, se ha reportado que mejoran la oxigenación y logran una rápida resolución de anormalidades en los RX de tórax, pero no mejoran la estancia hospitalaria. El uso de corticoides quedará a consideración del médico tratante y supeditado a otra indicación diferente para su uso (Choque séptico refractario, exacerbación de asma, insuficiencia suprarrenal entre otros). No se recomienda el uso de corticoesteroides para el manejo de neumonía viral (2,3,6,58,61,62,118).

5.3.1. Dexametasona

Clasificación: (9α-fluoro-16α-metilprednisolona) es un corticosteroide potente con efectos predominantemente glucocorticoides. Casi no tiene acción mineralocorticoide (120).

Mecanismo de acción: Los corticosteroides son hormonas endógenas producidas en la corteza suprarrenal o sus análogos sintéticos. Ingresan a las células y se unen a los receptores intracelulares. Los glucocorticoides en dosis bajas y altas aumentan la producción de compuestos antiinflamatorios, como anexina-1, SLP1, MOP-1, IκB-α, GILZ y óxido nítrico sintasa, y en dosis altas reducen la producción de compuestos proinflamatorios, incluyendo citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas proinflamatorias, como la fosfolipasa A2 y la ciclooxigenasa (120).

Justificación para su uso: La infección por COVID-19 produce un estado hiperinflamatorio, generando una tormenta de citoquinas. La supresión inmune durante la fase temprana de la infección viral podría permitir una mayor replicación viral y agravar la enfermedad. La proteinasa de tipo 3C en el SARS-CoV-2 (nsp5) inhibe el transporte de HDAC2 en el núcleo y, por lo tanto, altera la forma en que media la inflamación y las respuestas de citoquinas, por lo que la activación de la histona desacetilasa por la dexametasona puede oponerse directamente a la acción del SARS- CoV-2.

Evidencia/ Experiencia en otras infecciones virales: Existe poca evidencia del beneficio de los corticoesteroides en general o de la dexametasona

- Un estudio retrospectivo de 401 pacientes con Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) de Coronavirus-1 sugirió que el uso de corticosteroides podría reducir la mortalidad en casos "críticos" (121).
- Un estudio de cohorte retrospectivo del tratamiento temprano con corticosteroides en 241 pacientes con SDRA asociado con infección por influenza en UCI, mostró un aumento significativo en la mortalidad hospitalaria: 37/85 pacientes (44%) en la cohorte de corticosteroides murieron, pero solo 30/156 (19%) de los pacientes control murieron: OR ajustado = 5.02 (IC 95%

2.39–10.54; p <0.001). Aunque los autores de este estudio corrigieron lo más posible los factores que podrían haber influido en el resultado, los estudios retrospectivos son inherentemente poco confiables. El tratamiento temprano con corticosteroides se asoció con un aumento significativo de la mortalidad hospitalaria en pacientes adultos con SDRA asociado a la influenza. El tratamiento anterior y las dosis más altas se asociaron con una mayor mortalidad hospitalaria. Los médicos deben ser cautelosos al usar el tratamiento con corticosteroides en este grupo de pacientes (122).

- Un metaanálisis reciente de 10 ensayos concluyó que el riesgo de morir se redujo por el tratamiento prolongado con corticosteroides iniciado antes del día 14 de SDRA, RR 0,67 (IC 95% 0,52-0,87), pero nuevamente, las causas del SDRA no fueron diferenciadas (123).

Evidencia/ Experiencia en COVID-19:

- Las opiniones de expertos chinos que habían tratado COVID-19 en Wuhan, publicada por Shang et al, afirmaron que "los corticosteroides sistémicos probablemente no deberían usarse para el tratamiento de COVID-19. Para los pacientes críticos con SDRA en una etapa temprana, los corticosteroides probablemente deben usarse con prudencia a una dosis baja o moderada en un curso corto si no hay contraindicaciones (Grado 2, recomendación débil)" (124).
- Un estudio de cohorte de 201 pacientes de Wuhan mostró que en los 84 pacientes que desarrollaron SDRA (42%), "el tratamiento con metilprednisolona disminuyó el riesgo de muerte (HR, 0,38; IC del 95% 0,20-0,72)" (125). Una evaluación retrospectiva de 46 pacientes chinos gravemente enfermos mostró que la infección por COVID-19 se resolvió más rápidamente en los 26 pacientes que recibieron metilprednisolona en dosis bajas (126). Un análisis retrospectivo de datos históricos en EEUU de pacientes tratados con metilprednisolona, sugirió que el tratamiento redujo a la mitad la mortalidad (127). Un estudio francés similar, con coincidencia de puntaje de propensión, dio resultados similares (128).
- RECOVERY es un ensayo aleatorizado, controlado, abierto, adaptable que compara una gama de posibles tratamientos con la atención habitual en pacientes hospitalizados con COVID-19. Unos de sus brazos es dexametasona 6 mg administrados una vez al día durante un máximo de diez días versus la atención habitual sola. Se compararon 2104 pacientes asignados al azar para recibir dexametasona con 4321 pacientes asignados simultáneamente a la atención habitual, el resultado primario fue la mortalidad a los 28 días. En general, 454 (21,6%) pacientes del grupo dexametasona y 1065 (24,6%) pacientes del grupo de atención habitual fallecieron dentro de los 28 días (índice de frecuencia ajustada por edad -RR- 0,83; IC95% 0,74-0,92; p <0,001). Las

reducciones de la tasa de mortalidad proporcional y absoluta variaron significativamente dependiendo del nivel de soporte respiratorio en la aleatorización (prueba de tendencia p <0.001): la dexametasona redujo las muertes en un tercio en pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva (VMI) (29.0% vs. 40.7%, RR 0.65; IC95% 0,51-0,82]; p <0,001), en una quinta parte en pacientes que recibían O_2 sin VMI (21,5% frente a 25,0%, RR 0,80; IC95% 0,70-0,92; p= 0,002), pero no redujo la mortalidad en pacientes que no recibieron soporte respiratorio en la aleatorización (17.0% vs. 13.2%, RR 1.22; IC 95% 0.93-1.61; p=0.14). Dentro de los resultados preliminares de este brazo, se describió que en pacientes hospitalizados con COVID-19, la dexametasona redujo la mortalidad a los 28 días entre aquellos que recibieron VMI u O_2 al azar, pero no entre los pacientes que no recibieron soporte respiratorio (120,129)

Recomendaciones Consenso Colombiano

De acuerdo a la última actualización de junio: se recomienda usar dexametasona en los pacientes con infección por COVID-19 que requieran oxigenoterapia, preferiblemente después de 7 días de inicio de los síntomas. ***Fuerte a favor*** (74)

Consideraciones Seguridad: El NIH resalta que debe tenerse precaución con los efectos conocidos de los corticoesteroides (infecciones fúngicas o sistémicas, hipersensibilidad, supresión adrenal, alteración metabolismo carbohidratos, etc), y especial atención para uso a corto plazo en COVID-19 con algunas condiciones como: falla cardíaca congestiva, diabetes, diverticulitis, epilepsia, glaucoma, historia de tuberculosis, hipertensión, hipotiroidismo, infecciones no tratadas, miastenia gravis, herpes simple ocular, osteoporosis (mujeres post menopáusicas y personas con edad avanzada), úlcera péptica, infarto agudo de miocardio reciente, desordenes tromboembólicos, colitis ulcerativa (49,120).

Resumen ensayos clínicos registrados

Se consultó en clinicaltrial.gov, y en los primeros días de agosto se encuentran 22 ensayos clínicos registrados que evaluaran la eficacia de la dexametasona, 3 de ellos ya se completaron y se describieron previamente sus resultados, el resto continúan en reclutamiento, aún no se dispone de resultados parciales.

De acuerdo al reporte del CEBM de la Universidad de Oxford, para la última semana de junio se identificaron 49 ensayos en varios registros que involucran el uso de corticosteroides en el tratamiento de COVID-19: 30 figuran en ClinicalTrials.gov, ocho en el Registro Iraní de ensayos clínicos, cuatro en el Registro de ensayos clínicos de la Unión Europea, tres en el Registro de ensayos clínicos de China, dos en el Registro de ensayos clínicos japonés, uno en el Registro nacional de ensayos de los Países Bajos, y uno en el Indian Clinical Trials Registry. De estos, 18 no están reclutando actualmente. Todos menos cuatro son estudios intervencionistas, los

otros son observacionales. La mayoría usarán la atención estándar como comparador y solo 10 incluirán un placebo; siete incluirán comparadores activos como: tocilizumab, tacrolimus, levamisol o siltuximab. La mayoría de los protocolos publicados especifican el corticosteroide que se utilizará. En 45 casos será corticosteroide único: metilprednisolona (22), dexametasona (6), ciclesonida (6), prednisona o prednisolona (5), budesonida (5) o hidrocortisona (1). En cuatro casos se estudiará más de un esteroide (120).

5.4. Colchicina

Clasificación: Agente anti- inflamatorio

Mecanismo de acción: regula negativamente múltiples vías proinflamatorias y aumenta los niveles de mediadores antiinflamatorios, previene el ensamblaje de microtúbulos y, por lo tanto, interrumpe la quimiotaxis de células inflamatorias basadas en microtúbulos, la fagocitosis y la generación de leucotrienos y citocinas (incluida la IL-1 beta). En consecuencia, la colchicina previene la activación, desgranulación y migración de neutrófilos (130,131).

Justificación para su uso: El síndrome de liberación de citocinas puede ser un componente de la enfermedad grave en pacientes con COVID-19 (94,97,132)

Evidencia/ Experiencia

Un ensayo prospectivo, abierto, multicéntrico y aleatorizado comparó la eficacia de la colchicina más atención estándar (n = 55) con la atención estándar sola (n = 50) en pacientes hospitalizados con COVID-19. El desenlace primario fue el tiempo transcurrido hasta el deterioro clínico en 2 puntos en una escala de estado clínico de 7 grados que iba desde la reanudación de las actividades normales hasta la muerte. Este criterio se produjo en 1 paciente del grupo de colchicina y en 7 pacientes que recibieron la atención estándar sola (1,8% frente a 14%; OR 0,11; IC95%, 0,01 a 0,96; p = 0,046). En comparación con el grupo de colchicina, la tasa de deterioro clínico fue mayor y el tiempo hasta el deterioro clínico fue más corto en el grupo de atención estándar. El paciente del grupo de colchicina que alcanzó el punto final necesitó ventilación mecánica y posteriormente murió. De los 7 pacientes de atención estándar que cumplieron con el desenlace evaluado, 1 requirió ventilación mecánica no invasiva, 5 fueron intubados y ventilados mecánicamente (3 murieron poco después de la intubación) y 1 murió repentinamente por paro cardiorrespiratorio en la sala. El tiempo medio de supervivencia sin complicaciones para la colchicina fue de 20,7 días en el grupo de colchicina y de 18,6 días en el grupo de atención estándar sola (p = 0,03). Los tratamientos de atención estándar incluyeron cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir; ritonavir y tocilizumab. Remdesivir no se utilizó en ningún paciente. En este ensayo clínico aleatorizado, los participantes que recibieron colchicina mejoraron de manera

estadísticamente significativa el tiempo hasta el deterioro clínico. No hubo diferencias significativas en los niveles de troponina cardíaca de alta sensibilidad o de proteína C reactiva. Estos hallazgos deben interpretarse con precaución (130).

Montealegre et al., describieron cinco casos con historia clínica de biopolímeros en la región glútea que desarrollaron alogénosis iatrogénica (AI). Los 5 casos fueron sometidos a tratamiento con colchicina por crisis de AI y que presentaban síntomas inespecíficos (cefalea, tos sin disnea y artralgias) con prueba de SARS-CoV-2 positiva. Sus contactos cercanos tenían síntomas de leves a severos y tres de ellos murieron. Estos pacientes fueron tratados con una dosis de impregnación inicial como se hace en el manejo de un ataque agudo de gota: Primer día: 1 mg cada 8 horas. Segundo día: 1 mg cada 12 horas partir del tercer día en dosis de mantenimiento de 0,5-1 mg al día durante 3-4 semanas hasta la remisión de los síntomas. Estos pacientes desarrollaron síntomas leves (dolor de cabeza, tos, sin disnea y artralgias), pero no necesitaron ser hospitalizados. para recibir tratamiento. Con base en estos casos, plantearon la hipótesis de un posible efecto protector de la colchicina entre los pacientes IA que no sufrieron una infección grave por COVID-19 a pesar de que tenían varias comorbilidades (133).

Consideraciones Seguridad

El uso de colchicina se asocia a reacciones gastrointestinales (dolor abdominal diarrea, nauseas y vómito), toxicidad neuromuscular y rabdomiólisis, debe usarse con precaución en pacientes con supresión de medula ósea y con falla renal o hepática (131).

Recomendaciones Consenso Colombiano

En la última actualización de junio No se emite recomendación a favor o en contra de administración del uso de colchicina en pacientes con infección por COVID-19 (74).

6. Conclusiones

Desde la epidemia previa por gripe española en el año 1928, donde la atención médica era limitada, hoy con la pandemia por COVID-19 el mundo en general está mejor entrenado y equipado para combatirlo, aunque falta un largo camino y mucho trabajo para resolver las incertidumbres que ha presentado. Los esfuerzos a nivel mundial deben unirse para detener la propagación y brindar la mejor atención posible a las personas que contraen el virus y desarrollan la infección.

Se han identificado una serie de agentes terapéuticos nuevos y reutilizados con actividad contra el SARS-CoV-2 y la mayoría de las instituciones han desarrollado vías clínicas para poner en práctica su uso en pacientes con COVID-19, sin

embargo, las decisiones óptimas de terapia farmacológica para aquellos con moderada a severas infecciones por COVID-19 son extremadamente desafiantes en este momento ya que la evidencia es limitada y crece a una velocidad impresionante aunque aún no hay resultados de ensayos clínicos que den respuesta a una terapia efectiva y segura para el tratamiento, por lo que las lecciones aprendidas y prácticas realizadas deben ser colaborativas entre instituciones y países con el objetivo de desarrollar un enfoque uniforme para recopilar datos y evaluar los resultados (134).

7. Recomendaciones

En esta revisión se tomaron aspectos generales del manejo y tratamiento del COVID-19, y en vista de la creciente evidencia al respecto, la actualización de esta guía se hará con base en la evidencia científica disponible y en base a los resultados de ensayos clínicos en curso y consensos de especialistas de acuerdo a lo que se requiera. Se recomienda consultar fuentes externas adicionales de información y datos, en particular sobre los medicamentos a usar en determinadas indicaciones terapéuticas relacionadas o no con las indicaciones mencionadas en esta guía, por la nueva evidencia disponible que pueda existir en cuanto a dosis, recomendaciones y contraindicaciones para administración que no se hayan contemplado en esta revisión, principalmente sobre los fármacos con nuevas indicaciones terapéuticas que actualmente se investigan como antivirales para COVID-19.

8. Referencias Bibliográficas

1. Millán-Oñate J, Rodriguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). Infectio. 2020;24(3).

2. Asociación Colombiana de Infectología- ACIN, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS. Segunda Edición. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS- COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Infectio. 2020;3(2):1–120.

3. Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy Highlights Junio 9. Clin Drug Inf. 2020;(Cdc):1–21.

4. Li H, Zhou Y, Zhang M. Updated approaches against SARS-CoV-2. Antimicrob Agents Chemother. 2020;(March).

5. Zhan S, Sun F, Kou H. Medication patterns and disease progression among 165 patients with coronavirusArti. 2020;2019:10–27.

6. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58–60.

7. Zong Y. Clinical characteristics and treatment of patients infected with COVID-19 in Shishou ,. Lancet Respir Med. 12.

8. Asociación Colombiana de Infectología- ACIN, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS. Vabril_Consenso Colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV2/COVID-19 en establecimientos de atención de la Salud. Infectio. 2020;24(3 (S1)):1–163.

9. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(3):105923.

10. Colson P, Rolain JM, Lagier JC. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020;105932.

11. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. Antiviral Res. 2020;177:104762.

12. Yao X, Ye F, Zhang M. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020;2:1–25.

13. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020;105938.

14. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020;3–7.

15. Yao X, Ye F, Zhang M. 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) Main point : Hydroxychloroquine was found to be more potent than chloroquine at. 2:1–25.

16. Chowdhury MS, Rathod J, Gernsheimer J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. J Soc Acad Emerg Med. 2020;

17. Tang W, Cao Z, Han M. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv. 2020;1–45.

18. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet (London, England). 2020;6736(20):1–10.

19. (CODS) C de los O de DS para AL. Hidroxicloroquina en COVID-19: Una prueba ácida a la investigación biomédica [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 11]. Available from: http://www.proyectodime.info/informacion-regional/informacion-seleccionada-sobre-

20. Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments [Internet]. [cited 2020 May 29]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments

21. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med. 2020;1–9.

22. Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020;1–12.

23. Luis Carlos Saiz Fernéndez, Salud, Salud SN de. Cloroquina e hidroxicloroquina como potenciales terapias frente a COVID-19. Int Soc Drugs Bull. 2020;1–6.

24. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. Mayo Clin Proc. 2020;95:xx–xx.

25. Chorin E, Dai M, Eric Shulman. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv. 2020;

26. Iberoamérica C. Es necesaria una vigilancia estrecha de los efectos adversos relacionados con los medicamentos utilizados en pacientes con la COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 7]. Available from: https://es.cochrane.org/es/es-necesaria-una-vigilancia-estrecha-de-los-efectos-adversos-relacionados-con-los-medicamentos

27. The European Medicines Agency - EMA. COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine [Internet]. Vol.

31. 2020. p. 1–2. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf

28. U.S. Food and Drugs Agency. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems | FDA [Internet]. [cited 2020 May 13]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or

29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxicloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/

30. Geleris J, Sun Y, Platt J. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;May:1–8.

31. Ministerio de Salud y de la Proteccion Social. Boletín No. 289 de 2020. 2020.

32. DeVito NJ, Liu M, Aronson JK. COVID-19 Clinical Trials Report Card: Chloroquine and Hydroxychloroquine - CEBM [Internet]. 2020. [cited 2020 Jun 1]. Available from: https://www.cebm.net/covid-19/covid-19-clinical-trials-report-card-chloroquine-and-hydroxychloroquine/

33. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv. 2020;1–27.

34. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. medRxiv. 2020;2020.04.10.20060699.

35. Gautret P, Lagier J-C, Parola P. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. Travel Med Infect Dis. 2020;8:1–28.

36. Chen Z, Hu J, Zhang Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020;7:1–11.

37. Barbosa J, Kaitis D, Freedman R. Clinical outcomes of HCLQ in hospitalized patients with COVID-19 a quasi randomized comparative study. N Engl J Med. 2020;1–13.

38. Huang M, Tang T, Pang P. Treating COVID-19 with Chloroquine. J Mol Cell Biol. 2020;00:1–4.

39. Gautret P, Lagier J-C, Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;(March):1–24.

40. Jun C, Danping L, Li L. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J ZHEJIANG Univ. 2020;3(March):1–6.

41. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNAdependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Biol Chem. 2020;295(15):4773–9.

42. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;1–13.

43. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1).

44. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. J Biol Chem. 2020;1–26.

45. US Food and Drug Administration (FDA). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment

46. EUROPEAN MEDICINE AGENCY. EMA recommends expanding remdesivir compassionate use to patients not on mechanical ventilation | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 May 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation

47. AEMPS- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Recomendaciones para el tratamiento con remdesivir de pacientes con COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 9]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/recomendaciones-para-el-tratamiento-con-remdesivir-de-pacientes-con-covid-19/

48. Asociación Colombiana de Infectología- ACIN. Recomendaciones para el manejo de infección por SARS CoV-2/ COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: https://www.acin.org/images/guias/coronavirus/Comunicado_10.pdf

49. NIH Guidelines. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment

Guidelines. 2020;2019.

50. Evidence L-O-LO of. REVISIÓN SISTEMÁTICA – REPORTE PRELIMINAR Remdesivir para el tratamiento de COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 9]. Available from: https://drive.google.com/file/d/1_Tvvk8cuJFoRTsZbQPeFVPdESiNR_ehJ/view

51. Studemeister A, Redinski J, Ahmed S. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;1–10.

52. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;0(0):1–10.

53. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;1–11.

54. Davies M, Osborne V, Lane S, Roy D, Dhanda S, Evans A, et al. Remdesivir in Treatment of COVID-19: A Systematic Benefit-Risk Assessment. Drug Saf. 2020;1–12.

55. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med. 2020;1–12.

56. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. Antimicrob Agents Chemother. 2020;1–18.

57. Cao B, Wang Y, Wen D. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(19):1787–99.

58. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM. Surviving Sepsis Campaign : Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med. 2020;

59. Cao B, Wang Y, Wen D. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;1–13.

60. Cai Q, Yang M, Liu D. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering. 2020;(xxxx).

61. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020 May 3;92(5):479–90.

62. Jin YH, Cai L, Cheng ZS. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res. 2020;7(1):1–23.

63. Liu F, Xu A, Zhang Y. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. Int J Infect Dis. 2020;

64. Center of Evidence Based Medicine. Lopinavir/ritonavir: A rapid review of

effectiveness in COVID-19 - CEBM [Internet]. [cited 2020 May 19]. Available from: https://www.cebm.net/covid-19/lopinavir-ritonavir-a-rapid-review-of-the-evidence-for-effectiveness-in-treating-covid/

65. Hung IF, Lung K, Tso EY. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir – ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2020;6736(20):1–10.

66. Yao TT, Qian JD, Zhu WY. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. J Med Virol. 2020;92(6):556–63.

67. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir , an anti-in fl uenza drug against life-threatening RNA virus infections. Pharmacol Ther. 2020;(209):1–17.

68. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. 2020;2020.03.17.20037432.

69. ChemRar, Russian Direct Investment Fund (RDIF). RDIF and ChemRar to deliver 60,000 courses of the first COVID-19 drug registered in Russia, Avifavir, to the country's hospitals in June — HTC "Chemrar" [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 12]. Available from: http://en.chemrar.ru/rdif-and-chemrar-to-deliver-60000-courses-of-the-first-covid-19-drug-registered-in-russia-avifavir-to-the-countrys-hospitals-in-june/

70. ChemRar, Russian Direct Investment Fund (RDIF). RDIF and ChemRar deliver first batch of Avifavir antiviral drug to Russian hospitals — HTC "Chemrar" [Internet]. [cited 2020 Jun 12]. Available from: http://en.chemrar.ru/rdif-and-chemrar-deliver-first-batch-of-avifavir-antiviral-drug-to-russian-hospitals/

71. Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. J Transl Med [Internet]. 2020;18(1):9–10. Available from: https://doi.org/10.1186/s12967-020-02333-9

72. Zhang W, Zhao Y, Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. Vol. 214, Clinical Immunology. Academic Press Inc.; 2020. p. 108393.

73. Fisterra - Información sobre covid-19 [Internet]. Elsevier. [cited 2020 Jun 3]. Available from: https://www.fisterra.com/covid-19/ficha.asp?idficha=1804&version=0

74. Infectología AC de, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS. Actualización Consenso Colombiano para manejo COVID-19. Infectioio. 2020;24(3):1–18.

75. Oxford C of EBM-. Drug vignettes: Tocilizumab [Internet]. 2020 [cited 2020

Aug 9]. Available from: https://www.cebm.net/covid-19/tocilizumab/

76. Xu X, Han M, Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci. 2020;117(20):1–6.

77. Zhang X, Song K, Tong F. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. Blood Adv. 2020;4(7):1307–10.

78. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. medRxiv. 2020 May 22;2020.04.01.20048561.

79. Benucci M, Giannasi G, Cecchini P. COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: a clinical series of eight patients. J Med Virol. 2020;0–2.

80. Price CC, Altice FL, Shyr Y. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients Survival and Clinical Outcomes Q1 Q2 Q21. Chest [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 9]; Available from: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.006

81. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol. 2020 Jun;

82. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. medRxiv. 2020;

83. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? J Transl Med. 2020;18(1):164.

84. The Centre for Evidence Based Medicine (CEBM). Drug vignettes: Tocilizumab [Internet]. [cited 2020 Jun 2]. Available from: https://www.cebm.net/covid-19/tocilizumab/

85. Duan K, Liu B, Li C. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. medRxiv. 2020;(8):2020.03.16.20036145.

86. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. Autoimmun Rev. 2020;(April):1–9.

87. Shen C, Wang Z, Zhao F. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(16):1582–9.

88. Ye M, Fu D, Ren Y. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. J Med Virol [Internet]. 2020;0–1. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25882

89. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv. 2020;2020.07.01.20139857.

90. Li L, Zhang W, Hu Y. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;E1–11.

91. Joyner M, Wright RS, Fairweather D. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. medRxiv. 2020;2020.05.12.20099879.

92. Zhang C, Wu Z, Li J-W. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. Int J Antimicrob Agents. 2020 May;55(5):105954.

93. Zhang W, Zhao Y, Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. Vol. 214, Clinical Immunology. Academic Press Inc.; 2020.

94. Mehta P, McAuley DF, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet Publishing Group; 2020 Mar 28 p. 1033–4.

95. Navarro-Millan I, Sattui SE, Lakhanpal A. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ). 2020;2–18.

96. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol. 2020;2(6):e325–31.

97. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents. 2020 May 1;55(5).

98. Stebbing J, Phelan A, Griffin I. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):400–2.

99. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale ME Di, Lotti P, et al. Retrospective, multicenter study on the impact of baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia. J Infect. 2020 Jun;

100. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. J Infect. 2020;Apr(S0163-4453(20)):30228–0.

101. Cao Y, Wei J, Zou L. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020 May 26;0091–6749(20):30738–7.

102. Canga AG, Prieto AMS, Diez Liébana MJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans - A mini-review. AAPS J. 2008;10(1):42–6.

103. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S. Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency. Am J

Trop Med Hyg. 2020;1–2.

104. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β1 heterodimer. Antiviral Res. 2020;104760.

105. Caly L, Druce JD, Catton MG. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;

106. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2020;75(4):827–34.

107. Fundación Cardioinfantil. En los pacientes con diagnóstico de COVID-19 ¿se debe usar ivermectina como parte del tratamiento para reducir la progresión de la enfermedad o el riesgo de muerte? [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 29]. Available from: https://www.cardioinfantil.org/recados-unidad-sintesis-transferencia/ivermectina-y-covid-19/

108. Patrì A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2020. p. e221.

109. Silva RP, Rincon SJ. Pharmacokinetics limits clinical use of ivermectin for COVID-19. Authorea. 2020;1–2.

110. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. J Antibiot (Tokyo). 2020;

111. US Food and Drug Administration (FDA). Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 12]. Available from: https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans

112. Instituto Global de Excelencia Clínica Keralty. Resumen de evidencia: Uso ivermectina en pacientes con enfermedad COVID 19. 2020.

113. Center of Evidence Based Medicine. Drug vignettes: Azithromycin [Internet]. Oxford University. 2020 [cited 2020 Jun 11]. Available from: https://www.cebm.net/covid-19/drug-vignettes-azithromycin/

114. Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. Int J Infect Dis. 2019;81:184–90.

115. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Med Mal Infect. 2020;50(4):384.

116. Lane JC., Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin,

in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. medRxiv. 2020;2020.04.08.20054551.

117. Roden DM, Harrington RA, Poppas A. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. Circulation. 2020;

118. Antioquia F de MU de. Síntesis Rápida-Tratamiento específico de la infección por COVID-19. Unidad Evid y Deliberación para la Toma Decis. 2020;

119. Oxford C of EBM-. Drug vignettes: Interferons - CEBM [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 9]. Available from: https://www.cebm.net/covid-19/drug-vignettes-interferons/

120. Center of Evidence Based Medicine. Dexamethasone [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 30]. Available from: https://www.cebm.net/covid-19/dexamethasone/

121. Chen RC, Tang XP, Tan SY. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: The Guangzhou experience. Chest. 2006;129(6):1441–52.

122. Tsai MJ, Yang KY, Chan MC. Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study. Ann Intensive Care. 2020;10(1):26.

123. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. Crit Care Explor. 2020;2(4):e0111.

124. Shang Y, Pan C, Yang X. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. Vol. 10, Annals of Intensive Care. Springer; 2020. p. 73.

125. Wu C, Chen X, Cai Y. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;

126. Wang Y, Jiang W, He Q. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):57.

127. Fadel R, Morrison AR, Vahia A. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. medRxiv. 2020;

128. Chroboczek T, Lacoste M, Wackenheim C. Corticosteroids in patients with COVID-19: what about the control group? Clin Infect Dis. 2020;

129. Horby P, Lim WS, Emberson J. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report RECOVERY Trial. medRxiv. 2020;2020.06.22.20137273.

130. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. JAMA Netw open. 2020;3(6):e2013136.

131. Smith T, Bushek J, Leclaire A. julio15_COVID-19 Drug Therapy highlights. 2020;

132. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. medRxiv. 2020;2020.03.02.20030452.

133. Montealegre-Gómez G, Garavito E, Gómez-López A. Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients. Reumatol Clin. 2020;

134. Lodise TP, Rybak MJ. COVID-19: Important Therapy Considerations and Approaches in this Hour of Need. Pharmacotherapy. 2020;0–3.

Medicarte

gestión farmacoterapéutica avanzada

© Unidad Gestión del Conocimiento 2020