



RED CIMLAC

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

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19: ACTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA

COVID-19
CORONAVIRUS





TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19:

ACTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA

INTRODUCCIÓN

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

En esta segunda versión se revisaron los medicamentos incluidos en los protocolos nacionales de países de Latinoamérica, a los cuáles se les adiciona ivermectina, incluida recientemente en los protocolos de Perú y Bolivia. Para cada uno de ellos se abordó su eficacia a partir de las evidencias provenientes de ensayos clínicos y estudios observacionales, y se incorporó una reseña de los efectos adversos reportados e información de seguridad observada durante la realización de estos estudios.

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

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

Hasta la fecha de cierre de este informe, para cloroquina e hidroxiclороquina se encontraban registrados 176 ensayos; 87 de ellos en fase 3, siendo uno de los fármacos más investigados. Para remdesivir hay 15 estudios clínicos en curso, de los cuales nueve están en fase 3, para interferón hay 22 estudios en registro y 17 de ellos en proceso, la combinación lopinavir/ritonavir cuenta con 39 estudios registrados, de los cuales 17 son ensayos clínicos aleatorizados en curso (reclutando, o en fase 2 y 3). Tocilizumab tiene registradas cuatro investigaciones e ivermectina, diez.

Ideas claves

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

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



RESUMEN DE LA EVIDENCIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

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

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

Ensayos clínicos

El primer ensayo clínico aleatorizado (ECA) de hidroxiclороquina, se publicó en marzo de 2020 por **Chen J et al.** En este estudio, se incluyeron 30 pacientes hospitalizados con infección moderada, sin comorbilidades significativas (edad promedio 50 años, 70 % de sexo masculino). Los mismos se aleatorizaron en dos grupos; uno que recibió hidroxiclороquina 400 mg/día y el grupo control con tratamiento estándar durante cinco días. Todos los pacientes recibieron otros tratamientos en forma concomitante. No se encontraron diferencias entre los grupos en el aclaramiento viral nasofaríngeo en el día 7, ni en la duración de estancia hospitalaria o complicaciones. No falleció ningún paciente, ni hubo diferencias en los eventos adversos entre grupos.⁶

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

Tang et al. presentaron los resultados intermedios de un ensayo abierto controlado aleatorizado en el cual se incluyeron 150 pacientes en relación 1:1 con COVID-19 leve a moderada (75 pacientes fueron asignados a hidroxiclороquina más atención estándar y 75 pacientes a atención estándar sola). La duración media entre el inicio de los síntomas y el tratamiento con hidroxiclороquina o atención estándar fue de 16 días. El 63% de los pacientes en ambos grupos recibieron otros tratamientos con antivirales. La edad promedio fue 46 años. El grupo de intervención recibió 800-1.200-mg/día de hidroxiclороquina más tratamiento de sostén. La administración de hidroxiclороquina no resultó en una probabilidad significativamente mayor de conversión negativa de la PCR a los 28 días de tratamiento. Los eventos adversos fueron mayores en el grupo de hidroxiclороquina (30,0% versus 8,8%).⁸



RED CIMLAC

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

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

También se informaron los resultados preliminares del ensayo abierto controlado aleatorizado **Recovery**, que incluyeron aproximadamente 11.000 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 (clínicamente sospechoso o confirmado por laboratorio). Este estudio investiga varias ramas de tratamientos: LPV/r, hidroxiclороquina, dexametasona, azitromicina, plasma de convalecientes y tocilizumab. La variable principal de estudio es la mortalidad y las variables secundarias son: el tiempo de la estancia hospitalaria, la necesidad de ventilación, la necesidad de terapia de reemplazo renal y la aparición de arritmias graves (esta última incluida en una modificación del protocolo). No se excluyeron a los pacientes que recibían remdesivir.^{10,11}

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

Finalmente, se menciona un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la profilaxis post-exposición a COVID-19, realizado por **Boulware et al.** En éste, se incluyeron 821 participantes asintomáticos que tuvieron una exposición conocida a una persona con COVID-19 confirmada por laboratorio (una persona en su hogar, un proveedor de atención médica o personas con exposición ocupacional) aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir hidroxiclороquina (800 mg una vez, seguido de 600 mg en 6 a 8 horas y luego 600 mg/día por cuatro días adicionales) o placebo. La edad promedio fue de 40 años y 51,6% de sexo femenino. Los resultados no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de nuevas enfermedades compatibles con COVID-19, entre los participantes que recibieron hidroxiclороquina (49 de 414 [11,8%]) y aquellos que recibieron placebo (58 de 407 [14,3%]). La diferencia absoluta fue 2,4 puntos porcentuales (IC 95% -0 a 2,2; $P=0,35$). Los efectos secundarios fueron más comunes con la hidroxiclороquina que con el placebo (40,1% versus 16,8%), pero no fueron graves y no se produjeron arritmias ni muertes.¹³

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

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



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

Estudios observacionales

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

El primer estudio de **Gautret et al.** incluyó 36 pacientes con COVID-19 y observó que el uso de hidroxiclороquina (200 mg tres veces al día durante diez días) se asoció con una tasa más alta de ARN de SARS-CoV-2 indetectable en muestras nasofaríngeas en el día 6 en comparación con ningún tratamiento específico (70,0% versus 12,5%). En este estudio, el uso de azitromicina en combinación con hidroxiclороquina parece tener un beneficio adicional, pero existieron varias limitaciones metodológicas que condicionan la validez interna del estudio (no controlado, no aleatorizado, no enmascarado, con exclusión de pacientes sin adecuada justificación y la variable principal de estudio no presenta una duración o relevancia clínica óptima, entre otros aspectos) lo que limita su validez externa.¹⁴

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

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

Magagnoli et al., realizaron un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados con COVID-19 en los centros médicos de la Administración de Salud de Veteranos de EE.UU. Se incluyeron 368 pacientes de sexo masculino, mediana de 69 años, tratados con hidroxiclороquina más el tratamiento de sostén. Las variables de desenlace fueron mortalidad y necesidad de ventilación mecánica. La tasa de mortalidad fue de 27,8% en aquellos tratados con hidroxiclороquina, de 22,1% en aquellos tratados con hidroxiclороquina y azitromicina y de 11,4% en aquellos no tratados con hidroxiclороquina. La tasa de ventilación fue 13,3; 6,9 y 14,1%, respectivamente. El uso de hidroxiclороquina sola (pero no el uso de hidroxiclороquina y azitromicina) se asoció con un aumento de la mortalidad general en comparación con el tratamiento de sostén, mientras que el uso de hidroxiclороquina con o sin azitromicina no redujo el riesgo de ventilación mecánica.¹⁷

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



RED CIMLAC

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

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

Millon et al. realizaron un estudio observacional retrospectivo sin grupo control, en el que incluyeron 1.061 pacientes SARS-CoV-2 positivos, independientemente de la presencia de síntomas. El 95,0% de los pacientes tenían infección leve. Se observó mejoría clínica y aclaramiento viral en diez días en 91,7% de los pacientes. Cinco continuaban internados al momento de la finalización del estudio. Se observó eventos adversos en 2,3%, de carácter leve, en su mayoría de índole gastrointestinal y cutánea.²⁰

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

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

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

Riesgo de eventos adversos

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

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

Una carta de investigación de **Bessière et al.**, presentó un estudio de 40 pacientes con COVID-19 ingresados en una UCI francesa que recibieron hidroxiclороquina, donde más de 90% experimentó un aumento del intervalo QTc. El 33% de los que recibieron hidroxiclороquina más azitromicina



RED CIMLAC

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

desarrollaron QTc de 500 ms o más, frente a 5% de los que recibieron hidroxyclorequina sola. No hubo arritmias ventriculares.²⁵

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

Los resultados de un estudio de cohortes de *Lane et al.* (en formato de pre-impresión) mostraron que el tratamiento a corto plazo de hidroxyclorequina con azitromicina, tal como se ha propuesto para el manejo de COVID-19, puede inducir un aumento del 15-20% en el riesgo de angina/dolor torácico e insuficiencia cardíaca, y un doble riesgo de mortalidad cardiovascular en el primer mes de tratamiento. Los autores concluyen que el tratamiento a corto plazo con hidroxyclorequina es seguro, pero la adición de azitromicina puede inducir insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular, potencialmente debido a efectos sinérgicos sobre la duración del intervalo QT. Al ser un estudio observacional, se mencionan las limitaciones metodológicas para identificar adecuadamente la exposición y el resultado.²⁷

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

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

A la fecha se siguen realizando múltiples estudios clínicos para evaluar la utilidad de hidroxyclorequina y clorequina en esta infección. La base de datos *clinicaltrials.gov* de Estados Unidos, consultada en 18 de mayo de 2020, llevaba registrados 176 estudios clínicos, de los cuales 87 estaban en fase 3.³¹



REMDESIVIR

El remdesivir es un profármaco de administración intravenosa en investigación, análogo nucleotídico con actividad antiviral de amplio espectro. Inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN, que es 96% idéntica entre MERS, SARS y COVID-19. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola. Remdesivir presenta actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2 y actividad *in vitro* e *in vivo* contra otros betacoronavirus relacionados. Actualmente, se encuentran en marcha varios ECA con tratamiento estándar, en pacientes con COVID-19 moderada y grave.¹ Según la base de datos *clinicaltrials.gov* de Estados Unidos, consultada en 17 de mayo de 2020, hay 15 estudios clínicos en curso al respecto, estando nueve en fase 3.²

Ensayos clínicos

Recientemente, **Wang et al.** publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, que finalizó prematuramente por dificultades de reclutamiento. En este estudio, 237 pacientes hospitalizados con COVID-19, con saturación de oxígeno <95% o PaO₂/FiO₂ <200 mmHg y neumonía confirmada radiológicamente fueron aleatorizados para recibir remdesivir (n=158) o placebo (n=79); a ambos grupos de tratamiento se les permitió el uso concurrente de corticosteroides, interferones y LPV/r. La variable principal fue el tiempo hasta la mejora clínica, realizándose seguimiento durante 28 días. No se encontraron diferencias entre remdesivir y placebo en la variable principal (HR = 1,23; IC 95% 0,87-1,75), ni en las variables secundarias, incluyendo mortalidad. Los resultados encontraron que el tratamiento con remdesivir no se asoció con beneficios estadísticamente significativos.³⁻⁵

Los datos del estudio de **Wang et al.**, contrastan con los resultados preliminares del ECA, doble ciego, controlado con placebo, *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT), publicado por **Beigel et al.** y dados a conocer inicialmente por el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID). En este estudio, 1.059 pacientes hospitalizados con COVID-19, fueron aleatorizados para recibir remdesivir (n= 538) o placebo (n= 521). Se incluyeron pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de infección del tracto respiratorio inferior: infiltrados radiográficos por estudio de imagen, saturación periférica de oxígeno <94% en aire ambiente, o requerimiento de oxígeno suplementario, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea. El porcentaje de pacientes en ventilación mecánica en el momento de la aleatorización fue de 23,1% en el grupo remdesivir y de 28,2% en el grupo placebo. Fueron excluidos los pacientes con niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) mayores de 5 veces el límite superior normal y pacientes con insuficiencia renal, necesidad de hemodiálisis o hemofiltración, entre otros. La duración media de los síntomas antes del inicio de remdesivir fue de nueve días. La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la mejora clínica. Los resultados, muestran que el tiempo promedio de recuperación fue de 11 días en el grupo de remdesivir, comparado con 15 días en el grupo placebo (HR = 1,32; IC 95% 1,12 - 1,55; p<0,001). También hubo una tendencia hacia una menor mortalidad que no fue estadísticamente significativa; 7,1% en el grupo de remdesivir versus 11,9% con placebo (HR = 0,70; IC 95% 0,47 - 1,04).⁴⁻⁷ Los autores del estudio expresan que el porcentaje de mortalidad en el grupo de remdesivir, es alto a pesar del tratamiento, por lo que probablemente como estrategia futura se pueda evaluar la combinación de remdesivir con otros tratamientos antivirales para mejorar los resultados en los pacientes con COVID-19.⁷ Remdesivir mostró una mejoría en el tiempo de recuperación de cuatro días respecto del tratamiento de soporte. Este dato, a pesar



RED CIMLAC

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

que podría considerarse beneficioso por algunos en el contexto de una pandemia, presenta escasa relevancia clínica.

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

Otros estudios

Además de los ECA, también se han publicado estudios de serie de casos, como los de **Grein et al.** y **Antironi et al.** El primero incluyó 61 pacientes hospitalizados con saturación de oxígeno del 94% o menos, que iniciaron el tratamiento con remdesivir (uso compasivo). De éstos, ocho fueron excluidos por pérdida de datos, analizando finalmente 53 pacientes. La duración media de los síntomas antes del inicio de remdesivir fue de 12 días. Durante una mediana de seguimiento de 18 días, dos tercios de los casos tratados con remdesivir mostró una mejoría clínica; pero la ausencia de controles impide estimar la eficacia real.¹⁰ Los datos de este estudio tiene limitaciones debido al pequeño tamaño de la cohorte, la duración relativamente corta del seguimiento, la pérdida de datos de ocho pacientes debido a la naturaleza del programa y la falta de un grupo de control aleatorizado.^{4,5,8-11}

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

En cuanto a la duración del tratamiento, el estudio abierto de **Goldman et al.** incluyó a 397 pacientes hospitalizados que fueron asignados al azar a 5 versus 10 días de remdesivir (dosis de carga de 200 mg en el día 1, seguido de 100 mg al día). El estudio comparó la mejoría clínica de los pacientes de ambos grupos. Se incluyeron en el estudio pacientes hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2, saturación de oxígeno del 94% o menos mientras respiraban el aire ambiente y evidencia radiológica de neumonía. Los resultados no mostraron una diferencia significativa entre los dos regímenes, en pacientes con COVID-19 grave que no requieren ventilación mecánica.¹⁴ Los autores advierten que “sin un grupo control con placebo no se puede determinar la magnitud del efecto beneficioso”. En un artículo editorial acompañante, se advierte que en los momentos actuales de suministros limitados de remdesivir, para pacientes en las fases iniciales de la enfermedad grave, se debe dar prioridad a un tratamiento de cinco días.¹⁵

También se dieron a conocer por comunicado de prensa, los datos del segundo **SIMPLE trial**. En este estudio abierto, los pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 y evidencia de neumonía sin niveles reducidos de oxígeno fueron aleatorizados (1: 1: 1) para recibir remdesivir durante 5 o 10 días o sólo atención estándar. Según se informa en el comunicado no se observaron diferencias entre los dos regímenes de duración de tratamiento, en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada.¹⁶ Se espera la publicación de los resultados.



RED CIMLAC

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

Riesgo de eventos adversos

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

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

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

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

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

INTERFERÓN

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

Hasta el momento no existen evidencias suficientes para recomendar el uso de interferones en la enfermedad SARS-CoV-2. Las recomendaciones son basadas en los informes y estudios de observación en las epidemias previas del SARS y MERS, así como otras variedades de coronavirus, en los cuales el interferón ha demostrado reducción de la replicación viral en modelos *in vitro* de células de animales y humanos.¹⁻⁵

En estudios observacionales y reportes de casos donde se han empleado solos o en combinación con ribavirina y LPV/r, los resultados reportan que, en algunos de ellos, se ha producido una mejora de la gravedad de la enfermedad, resolución radiológica y beneficio en la supervivencia en el MERS⁶⁻⁹, mientras que, en otros, no se demuestran estos resultados.¹⁰

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



RED CIMLAC

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

Un estudio multicéntrico aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad de la triple combinación de LPV/r 400/100 mg y ribavirina 100 mg, cada 12 horas durante 14 días, asociada a tres dosis de 8 millones UI de interferón beta-1b en días alternados, contra el grupo control que recibió LPV/r, en pacientes adultos que ingresaron a seis hospitales diferentes en Hong Kong, entre febrero y marzo del 2020. Según los resultados, en el grupo que recibió la triple combinación más interferón, se acortó el tiempo para la obtención de la negativización de las pruebas clínicas (nasofaríngea, orofaríngea y heces) en un promedio de siete días, en comparación con el grupo control (12 días). Las reacciones adversas reportadas fueron náuseas y diarrea en ambos grupos y sólo un paciente discontinuó LPV/r debido a hepatitis. Ningún paciente falleció durante el estudio. Estos resultados sugieren que el tratamiento temprano con una triple terapia antiviral, en combinación con interferón beta-1b, es segura y eficaz en el acortamiento del tiempo de eliminación viral, disminuye la respuesta de las citoquinas y alivia los síntomas. Sin embargo, el estudio tuvo las limitantes de haber sido abierto sin un grupo placebo ni un subgrupo con la triple combinación sin interferón.^{11,12}

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

Respecto de los estudios en curso, cuatro se realizan en Estados Unidos y Canadá para evaluar la eficacia antiviral del Peg-interferón lambda-1a contra el tratamiento estándar, cuyos resultados estarán disponibles en noviembre de 2020 y a lo largo del 2021.¹⁷⁻²⁰ Además, se encuentran en evaluación diferentes tipos de interferones. El interferón alfa-2b asociado a rintatolimod será estudiado por Estados Unidos con resultados esperados en el 2021, mientras que China, ya cuenta con un estudio en etapa de reclutamiento con la asociación de dicho interferón con abidol, cuyos resultados se estiman que estarán disponibles en junio de este año.^{21,22} Por su parte, el interferón alfa-1b comparado al tratamiento estándar o placebo, está incorporado en estudios realizados en China y Reino Unido para concluir en junio 2020 y mayo 2021, respectivamente.^{23,24} Adicionalmente, China también consideró incluir a Peg-interferón alfa-2b asociado abidol y bromhexina²⁵, la combinación de antivirales, interferón nebulizado y la medicina tradicional china, en estudios separados, todos con resultados programados para 2021.²⁶⁻²⁸ En combinación con hidroxiquina y/o cloroquina, existen cuatro estudios en Canadá, España, Hong Kong y Francia, cuyos resultados estarán en 2020, 2022 y 2023 respectivamente.^{29,30,31,32} Por último, se reporta un estudio australiano-neozelandés que inició en 2016 para evaluar el efecto de las intervenciones en pacientes que ingresan a terapia intensiva por neumonía, al cual se ha incluido la evaluación de diferentes tratamientos de la COVID-19, entre ellos, el interferón beta-1a. Este estudio terminará en diciembre de 2023.³³

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

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



LOPINAVIR/RITONAVIR

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

Un ensayo clínico publicado recientemente realizado por *Cao et al*, en 199 pacientes hospitalizados con infección grave por COVID-19 encontró que LPV/r no fue más efectiva que la atención habitual. Fueron asignados al azar 99 pacientes para recibir LPV/r y 100 para recibir atención estándar, durante 14 días. Los pacientes incluidos fueron aquellos que tuvieron dificultades para mantener la saturación de O₂ > 94%; muchos de los pacientes estaban gravemente enfermos y recibieron tratamiento tarde como lo demuestra la mortalidad de casi el 25%. El resultado primario fue la mejoría clínica en 2 puntos de una escala ordinal de 7 puntos, o al alta hospitalaria, lo que ocurriera primero. El ensayo no encontró diferencias entre los dos grupos en el resultado primario. La eliminación viral no fue diferente entre los grupos. La mortalidad fue menor en el brazo de tratamiento, pero no fue estadísticamente significativa. Casi el 14% de los pacientes en el grupo de tratamiento tuvieron que suspender el medicamento debido a efectos adversos como intolerancia gastrointestinal y anomalías de laboratorio; pero los eventos adversos graves fueron más comunes en el brazo de control.¹

En el estudio de *Hung et al*, un ensayo abierto, aleatorizado, de fase 2 en adultos con COVID-19, 127 pacientes fueron asignados aleatoriamente (2:1), a una triple combinación de LPV/r (400 mg + 100 mg, a cada 12 horas, 14 días), ribavirina (400 mg cada 12 horas) e interferón beta-1b (tres dosis de 8 millones de UI, en días alternos) o al grupo control LPV/r (400 mg + 100 mg, a cada 12 horas, 14 días). La variable de desenlace principal fue el tiempo hasta obtener un hisopado nasofaríngeo negativo por RT-PCR. La variable principal, fue significativamente más corta en el grupo de terapia de combinación (7 versus 12 días; HR = 4,37; IC 95% 1,86–10,24). El grupo de combinación también tuvo mejores resultados clínicos, incluido un tiempo más corto para el alivio de los síntomas (4 versus 8 días) y una estancia hospitalaria mediana más corta (9 versus 15 días). Los pacientes en el grupo de triple terapia sólo recibieron interferón si se presentaron dentro de los siete días posteriores al inicio de los síntomas. Un paciente en el grupo control discontinuó LPV/r debido a hepatitis bioquímica. Ningún paciente falleció durante el estudio.²

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

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

A la fecha se siguen realizando múltiples estudios clínicos para evaluar la utilidad de LPV/r en esta infección. La base de datos *clinicaltrials.gov* de Estados Unidos, consultada en 05 de junio de 2020, llevaba registrados 39 estudios clínicos, de los cuales 17 son ECA, algunos en etapa de reclutamiento y otros en fase 2 o 3.⁵ Los resultados del estudio de *Cao et al*. no mostraron diferencias entre los grupos, el estudio de Hong Kong relata que faltan más estudios que puedan señalar eficacia, lo que deja incertezas e incluye posibilidad de riesgo de agravamiento de la enfermedad debido a aspectos no evaluados. Es indispensable buscar experiencia de investigaciones en el marco de protocolos, recolección de datos e interpretación prudente.⁶



TOCILIZUMAB

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

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

La IL-6 juega un papel importante en el síndrome de liberación de citocinas y parece ser un factor clave de esta inflamación desregulada.² El SARS-CoV-2 se une a las células epiteliales alveolares, activando el sistema inmunitario innato y el sistema inmunitario adaptativo, lo que resulta en la liberación de una gran cantidad de citocinas, incluida la IL-6.¹

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

Además, ratificando todo esto, **Mehta et al.** recomiendan que todos los pacientes con COVID-19 grave deben someterse a pruebas de detección de hiperinflamación para identificar el subgrupo de pacientes para quienes la inmunosupresión podría mejorar la mortalidad.³

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

En el estudio observacional prospectivo controlado (en formato de pre-impresión), realizado por **Somers et al.**, 154 pacientes fueron admitidos por neumonía severa por COVID-19, confirmada por PCR y que necesitaron de ventilación mecánica invasiva. El estudio se centra en resultados comparativos de pacientes ventilados mecánicamente quienes recibieron tocilizumab y aquellos que no. El resultado primario fue supervivencia después de la ventilación mecánica. Tocilizumab fue asociado con menor riesgo de muerte (HR = 0,54; IC 95% 0,29 - 1,00). Varios ajustes estadísticos confirmaron este resultado. Los autores relataron que pacientes quienes recibieron tocilizumab tuvieron dos veces más chance de desarrollar superinfección que el grupo no tratado (control) (54% versus 26%) orientado principalmente por un mayor aumento en neumonía asociada a la ventilación (45% versus 20%; P<0,001). La tasa de fatalidad en el 28 día fue similar tanto en los pacientes tratados con tocilizumab, como los quienes tuvieron superinfección y los que no (8/37 (22%)) versus 6/41 (15%); P=0,42). Los autores concluyen que tocilizumab fue asociado con mejor supervivencia, a pesar de la alta tasa de superinfección en pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica. Consideran los datos promisoros y que pueden ayudar en la práctica clínica mientras los resultados de ECA de inhibidores de IL-6 son esperados.⁴

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



RED CIMLAC

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

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

La literatura reporta un informe de 21 pacientes con COVID-19, este mostró que la administración de tocilizumab, 400 mg, se asoció con una mejoría clínica en el 91% de los pacientes, medida por la función respiratoria mejorada, la defervescencia rápida y el alta, y la mayoría de los pacientes sólo recibieron una dosis. Los autores ponderan que la falta de un grupo de comparación limita la interpretación del efecto específico del fármaco y garantiza precaución hasta que se disponga de datos más rigurosos.²

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

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

Sobre reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT. Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.⁹ Hay que destacar que el uso de agentes inmunosupresores se encuentra contraindicado en infecciones activas y severas.¹⁰

En 4 de mayo de 2020, la Agencia Española de Medicamentos y otros Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado el protocolo para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. En este documento se actualizan los medicamentos disponibles para la COVID-19 y se señala que la solución de tocilizumab para perfusión queda reservada para los pacientes con infección por SARS-CoV-2, la agencia hará una distribución controlada únicamente del concentrado para solución para perfusión de tocilizumab a través de la aplicación de situaciones especiales.⁹

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

Sin embargo, únicamente la fundamentación teórica de esto no es suficiente, la existencia de cohorte o de una serie de informes preliminares de casos de varias partes del mundo, como los citados aquí, tampoco lo es. Así, actualmente faltan datos, provenientes de ECA de buena calidad, sobre la eficacia y seguridad de esta terapia anti-IL-6.

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

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



IVERMECTINA

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

Caly et al., informaron recientemente que la ivermectina es un potente inhibidor de la replicación *in vitro* SARS-CoV-2. Según Caly, la actividad reportada es una reducción de 5.000 veces en los niveles de ARN del SARS-CoV-2, en comparación con los controles.⁵ Sin embargo, se encontró que las dosis administradas son inferiores a las concentraciones efectivas *in vitro* contra el SARS-CoV-2, de tal manera que las concentraciones eficaces *in vitro* no se pueden alcanzar a nivel fisiológico.⁵⁻⁷ Así mismo, en estudios clínicos con ivermectina en otras enfermedades virales como el dengue, se ha determinado que dosis diarias de 400 µg/kg durante tres días son seguras, pero no eficaces, ya que su efecto *in vivo* es modesto e indirecto.⁸

En el caso del SARS-CoV-2, la única información disponible actualmente proviene de un estudio observacional de **Patel et al.** (n=1.408; 704 tratados con ivermectina y 704 controles) con el método de pareamiento por puntaje de propensión, que comparó la administración de ivermectina (150 µg/kg) en pacientes con COVID-19 y aquellos que no la recibieron. De los pacientes que requirieron ventilación mecánica, en el grupo de ivermectina murieron menos (7,3% versus 21,3%), y las tasas de mortalidad generales fueron más bajas (1,4% versus 8,5%; HR = 0,20; IC 95% 0,11-0,37; P <0,0001). Así mismo, se reportó una menor duración de la estancia hospitalaria, así como la estancia en la UCI. Presenta limitaciones metodológicas al no ser aleatorizado, no incluir enmascaramiento y estratificación; en general se reporta una información subóptima de los métodos y resultados.⁹ Por lo anterior, tiene alto riesgo de sesgo, así como bajo nivel de evidencia.^{9,10} No obstante, este estudio no ha sido publicado, es una pre-impresión, que, a la fecha de este informe, ha sido retractado por dudas con relación a la fiabilidad de los datos provenientes de la base Surgical Outcomes Collaborative (SurgiSphere Corporation).^{11,12}

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

Se describe frecuentemente como efectos adversos asociados a la ivermectina: el edema facial y periférico, taquicardia, hipotensión postural, mareo, prurito e irritación ocular leve a altas dosis y exposición prolongada. Menos frecuentes son: la anorexia, diarrea, vómito, dolor abdominal y de espalda, vértigo, temblor, fatiga, somnolencia, aumento de enzimas hepáticas y de la bilirrubina, eosinofilia transitoria, empeoramiento del asma bronquial. En pacientes con oncocercosis, se ha presentado, de forma rara, encefalopatía y reacción de Mazzotti leve luego de 3 días del tratamiento, a consecuencia de la muerte de las microfilarias.²³

Las recomendaciones para su uso requieren una mayor evaluación por la posibilidad de efectos neurotóxicos (sobre todo en pacientes con factores que puedan incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica) a las altas dosis requeridas según los estudios *in vitro*; otro elemento a considerar son las posibles interacciones con el sistema citocromo P450 3A4, al combinarse con antivirales en estudio contra el SARS-CoV-2 en este momento (LPV/r y el darunavir/cobicistat), potentes inhibidores de esta principal vía metabólica de la ivermectina, por lo que existe mayor riesgo de exposición sistémica a este fármaco. Además, el ritonavir y el cobicistat pueden inhibir fácilmente una de las principales bombas de efluentes de la BHE, la glicoproteína P, lo que favorece la neurotoxicidad.²⁴



RED CIMLAC

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

CONSIDERACIONES

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

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

La situación emergente de la COVID-19 ha determinado la toma de decisiones apresuradas y controversiales con base a estudios cuestionados y/o de baja calidad.

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

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

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

Miembros de la Red CIMLAC participantes de este informe

Argentina: Mariana Caffaratti¹, y Martín Cañas²; Brasil: Pamela Alejandra E. Saavedra³; Chile: María Francisca Aldunate⁴; Cuba, Dulce María Calvo Barbado⁵; El Salvador Daniel Saravia⁶; México: Liliana Barajas Esparza⁷ y Mario Ramirez⁸; Panamá: Lisbeth Tristán de Brea ⁹; Perú: Roselly Robles Hilario¹⁰; Uruguay: Noelia Speranza¹¹

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



REFERENCIAS

Referencias de hidroxicloroquina y cloroquina

1. Cennimo D, Windle M, Bronze M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment & Management. Medscape. [actualizado 23 marzo 2020; acceso 24 marzo 2020] Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-treatment>
2. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. Cell Res. 2020;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
3. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. *In Vitro* Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. -8. doi:10.1093/cid/ciaa237.
4. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). In Wolters Kluwer UpToDate. [Internet][actualizada: 23 marzo 2020; acceso: 23 marzo 2020] Disponible en: <https://www.uptodate.com/login>
5. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):185-188. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
6. Chen J, Liu D, Liu L, A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ (Med Sci). 2020; 49(1)
7. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. MedRxiv. [Epub ahead of print] 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>
8. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial BMJ 2020; 369: m1849. Disponible en: <https://bit.ly/2TpxQKL>
9. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020;3(4.23): e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857 Disponible en: <https://bit.ly/2YeJaTN>
10. Clinicaltrials. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) Identifier: NCT 04381936 [Internet] [actualización: 3 junio 2020] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>
11. Remdesivir and RECOVERY [Internet] [acceso 5 junio 2020] Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/files/recovery-and-remdesivir-v1-0-2020-05-27-1.pdf>
12. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 [Internet] [actualización 5 junio 2020] Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>
13. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
14. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. [Epub ahead of print] 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
15. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. JAMA. 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630.



16. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. May 7, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410 Disponible en: <https://bit.ly/2Wjdrzo>
17. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. MedRxiv. 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2.full.pdf>
18. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C et-al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ 2020;369:m1844 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1844>.
19. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. Travel Med Infect Dis. 2020;34(Mar-Apr). Doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663
20. Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille. France Travel Med Infect Dis. [Epub ahead of print] 2020 doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>
21. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima D, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Letter to the editor/Med Mal Infect. 2020;50(2020):382-387. Doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006
22. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
23. Fernández LCS. Cloroquina e hidroxiclороquina como potenciales terapias frente al COVID-19 [Internet]. [actualizado: 5 junio 2020; acceso: 5 junio 2020;]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_covid-19_cloroquina_hidroxiclороquina.pdf
24. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum Pj, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834.
25. Bessière F, Rocca H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated with Hydroxychloroquine Alone or in Combination with Azithromycin in an Intensive Care Unit. JAMA Cardiol. 2020, May 1doi:10.1001/jamacardio.2020.1787.
26. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen RB, Barbhaiya C, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. MedRxiv [Epub ahead of print] 2020 Apr 3. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>
27. Lane J, Weaver J, Kotska K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. MedRxiv [Epub ahead of print] 2020 May 31. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>
28. Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos RACIM. Ficha Técnica RACIM [Internet] [actualizado: 3 mayo 2020]. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2020/05/RACIM-Hidroxiclороquina-versi%C3%B3n1-03.05.2020.pdf>
29. Caffaratti M. Informe CIME Precaución con el uso de hidroxiclороquina en pacientes con enfermedad cardiovascular y COVID-19 [Internet] [actualizado 24 abril 2020] Disponible en: http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2020/04/Informe-CIME-uso-HCQ-v.final_.pdf
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cloroquina e Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 [Internet] [actualizado: 14 mayo 2020; acceso: 16 mayo 2020] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19>



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

Referencias de remdesivir

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



<https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-remdesivir-in-patients-with-moderate-covid-19>

17. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Mbaya OT, Proschan M, Mukadi D. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;12;381(24):2293-2303. DOI: 10.1056/NEJMoa1910993

Referencias de interferón

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



RED CIMLAC

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

15. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04350684 Umifenovir in Hospitalized COVID-19 Patients (UAIC). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350684?term=interferon&cond=covid+19&draw=2&rank=8>
16. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04291729 Evaluation of Ganovo (Danoprevir) Combined with Ritonavir in the Treatment of SARS-CoV-2 Infection. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291729?term=interferon&cond=covid+19&draw=2>
17. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04354259 Interferon Lambda for Immediate Antiviral Therapy at Diagnosis (ILIAD). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04354259?term=interferon&cond=covid+19&draw=3>
18. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04388709 Interferon Lambda Therapy for SARS-CoV-2 Infection. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388709?term=interferon&cond=covid+19&draw=3&rank=11>
19. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04344600 Peginterferon Lambda-1a for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Infection (PROTECT). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344600?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=20>
20. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04343976 Pegylated Interferon Lambda Treatment for COVID-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343976?term=interferon&cond=covid+19&draw=2&rank=3>
21. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04379518 Rintatolimod and IFN Alpha-2b for the Treatment of Mild or Moderate COVID-19 Infection in Cancer Patients. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379518?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=14>
22. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04273763 Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets Combined with Standard Treatment/ Standard Treatment in Patients with Suspected and Mild Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273763?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=25>
23. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04293887 Efficacy and Safety of IFN- α 2 β in the Treatment of Novel Coronavirus Patients. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293887?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=13>
24. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04385095 Trial of Inhaled Anti-viral (SNG001) for SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04385095?term=interferon&cond=covid+19&draw=4>
25. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04254874 A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Interferon Atomization in the 2019-nCoV Pneumonia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04254874?term=interferon&cond=covid+19&draw=2&rank=5>
26. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04251871 Treatment and Prevention of Traditional Chinese Medicines (TCMs) on COVID-19 Infection. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251871?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=18>
27. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04295551 Multicenter Clinical Study on the Efficacy and Safety of Xiyanning Injection in the Treatment of New Coronavirus Infection Pneumonia (General and Severe) Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04295551?term=interferon&cond=covid+19&draw=4>
28. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04275388 Xiyanning Injection for the Treatment of New Coronavirus Infected Pneumonia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275388?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=23>
29. US National Library of Medicine. clinicaltrials.gov [Internet]. Identifier: NCT04324463 Anti-Coronavirus Therapies to Prevent Progression of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Trial (ACT COVID19). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324463?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=21>



RED CIMLAC

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

30. US National Library of Medicine. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04366245?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=15) [Internet]. Identifier: NCT04366245 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Treatment with Hyperimmune Plasma Obtained from Convalescent Antibodies of COVID-19 Infection. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04366245?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=15>
31. US National Library of Medicine. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350281?term=interferon&cond=covid+19&draw=4) [Internet]. Identifier: NCT04350281 Double Therapy with IFN-beta 1b and Hydroxychloroquine. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350281?term=interferon&cond=covid+19&draw=4>
32. US National Library of Medicine. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=24) [Internet]. Identifier: NCT04315948 Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948?term=interferon&cond=covid+19&draw=4&rank=24>
33. US National Library of Medicine. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02735707?term=interferon&cond=covid+19&draw=2) [Internet]. Identifier: NCT02735707 Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community- Acquired Pneumonia (REMAP-CAP). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02735707?term=interferon&cond=covid+19&draw=2>
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos para la Salud (AEMPS). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratorias por SARS-CoV-2. [Internet] [acceso: 17 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>

Referencias de lopinavir/ritonavir

1. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
2. Ivan Fan-Ngai Hung, et al. Triple combination of interferon bta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*, May 08, 2020 May 8; [e-pub] doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
3. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488-94. doi:10.1001/jama.2020.3204
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. [actualizada: 20 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
5. US National Library of Medicine. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/) [Acceso: 5 de junio de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
6. Anon. COVID-19 et essais de médicaments: que faire des premiers résultats d'évaluation? *Prescrire* 2020 Mar 23. Disponible en: <https://prescrire.org/fr/203/1845/58597/0/PositionDetails.aspx>

Referencias de tocilizumab

1. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):1-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TM, Cutrell JB. Pharmacological treatments for coronavirus disease 2019 (COVID19) A review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836. doi:10.1001/jama.2020.6019
3. Mehta P, McAuley DFM, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, on behalf of the HLH Across Speciality Collaboration, UK. Correspondence: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.2020;395(10229) s 1033-1034[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
4. Somers EC, Eschenauer GA, Trost J, Golob JL, Gandhi TN, Wang L et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *medRxiv* [Epub ahead of print] 2020 Jun 3. doi.org/10.1101/2020.05.29.20117358
5. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center



RED CIMLAC

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

study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(7):1-6. Disponible en: doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568

- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *PNAS* 2020;117(20):10970-10975 Disponible en: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2005615117
- Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. *Chest* 2020 Apr 25. doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.024
- US National Library of Medicine. Clinical Trials [Internet]. [Acceso en mayo 2020]. Disponible en: clinicaltrials.gov
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. [Internet] [acceso: 17 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>.
- Universidad de la República. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas. Departamento de Farmacología y Terapéutica. ¿Existe tratamiento específico de la infección COVID -19?: evidencia aún escasa. Uruguay [Internet] [acceso: mayo 2020] Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/COVID19__antivirales_23_marzo_2020__2.pdf. Acceso: 30 mar 2020

Referencias de ivermectina

- Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1–4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Research* 2013;99(3):301-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354213001599>
- Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J* 2012;443(Pt 3):851-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3327999/>
- Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Research* 2020; 177:104760. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354219307211>
- Barrows NJ, Campos RK, Powell S, Prasanth KR, Schott-Lerner G, Soto-Acosta R, et al. A screen of FDA-approved drugs for inhibitors of Zika virus infection. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):259-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993926/>
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Research* 2020; 178:104787. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011>
- Serap SY, Serhal U. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci* 2020;50(3):611-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195979/>
- Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect* 2020; 35:100684. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175902/>
- Yamasmith E, Saleh-arong FA, Aviruntan P, Angkasekwina N, Mairiang D, Wongsawat E. Efficacy and safety of ivermectin against dengue infection: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. En: *The 34th Annual Meeting the Royal College of Physicians of Thailand Internal Medicine and One Health, Chonburi, Thailand. 2018.* Disponible en: http://www.rcpt.org/abstractdb/media/abstract/CON2018/Best%20Resident27/BRA_77_Eakkawit.pdf
- Patel A, desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 illness. *SSRN* 220:3580524 [doi: https://doi.org/10.2139/ssrn.3570270](https://doi.org/10.2139/ssrn.3570270).
- Pan American Health Organization (PAHO). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews - PAHO/WHO. [Internet]. [acceso: 13 mayo 2020]. Disponible en:



RED CIMLAC

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

<http://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews>

11. Chaccour CJ. Ivermectina y COVID-19: cómo una base de datos dudosa dio forma a la respuesta de varios países latinoamericanos a la pandemia [Internet] [actualizado: 29 mayo 2020; acceso: 5 junio 2020] Disponible en: <https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/ivermectin-and-covid-19-how-a-flawed-database-shaped-the-covid-19-response-of-several-latin-american-countries/2877257/0>
12. Pillar C, Servick K. Two elite medical journals retract coronavirus papers over data integrity questions [Internet] [actualizado: 4 junio 2020; acceso: 5 junio 2020. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/06/two-elite-medical-journals-retract-coronavirus-papers-over-data-integrity-questions>
13. US National Library of Medicine. Clinical Trials [Internet]. Identifier NCT04360356, Ivermectin and Nitazoxanide Combination Therapy for COVID-19. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04360356>
14. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04345419, A Real-life Experience on Treatment of Patients with COVID 19. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04345419>
15. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04382846 Novel Regimens in COVID-19 Treatment. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382846>
16. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04351347 The Efficacy of Ivermectin and Nitazoxanide in COVID-19 Treatment. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351347>
17. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04374019 Novel Agents for Treatment of High-risk COVID-19 Positive Patients. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374019>
18. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet] Identifier NCT04374279 Trial to Promote Recovery from COVID-19 With Ivermectin or Endocrine Therapy (RECOVER). Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374279>
19. US National Library of Medicine. Clinicaltrialsregister.eu [Internet] Identifier 2020-001994-66 Randomised clinical trial of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001994-66/ES>
20. US National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04343092 Ivermectin Adjuvant to Hydroxychloroquine and Azithromycin in COVID-19 Patients. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343092>
21. US National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04373824 Max Ivermectin-COVID-19 Study Versus Standard of Care Treatment for COVID-19 Cases. A Pilot Study. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373824>
22. US National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04381884 Ivermectin Effect on SARS-CoV-2 Replication in Patients with COVID-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381884?term=ivermectin&cond=Covid-19&draw=2&rank=1>
23. Brayfield A, Martindale: The Complete Drug Reference. 39ª ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2017.
24. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2020;102(6):1156–1157. doi:10.4269/ajtmh.20-0271.