



Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas  
Facultad de Medicina, Universidad de la República.

## **¿Existe tratamiento específico de la infección Covid -19?: evidencia aún escasa**

**23 de marzo 2020**

**Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UdelaR**

**Si bien son muchas las estrategias terapéuticas que se están experimentando a nivel internacional en forma empírica (y algunos ensayos clínicos -ECC-), aún no existe tratamiento antiviral aprobado por ninguna agencia reguladora de medicamentos ni recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para este nuevo tipo de coronavirus, por falta de evidencia.**

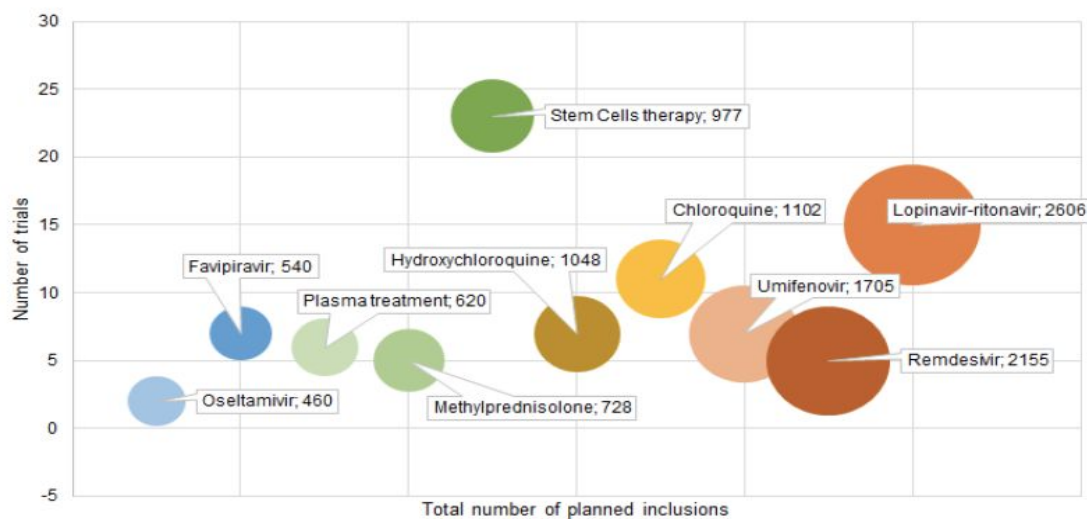
El manejo terapéutico se basa, como en cualquier otra infección respiratoria de etiología viral que no tiene tratamiento específico, en el tratamiento sintomático según el tipo de complicaciones.<sup>1</sup> La evidencia sobre el uso de tratamientos específicos hasta hoy disponible (revisada para este documento hasta el 21 de marzo) es experimental, *off label*, y reservado principalmente para los casos graves, de neumonía por SARS Cov-2.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), el National Institute of Health (NIH) y el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos indican que el tratamiento es de soporte y sintomático, en base a oxigenoterapia u otras medidas de sostén respiratorio según la severidad clínica. Los corticoides sistémicos no están recomendados en la neumonía viral ni en el distress respiratorio y podrían prolongar la replicación viral. Su uso podría estar indicado por otra situación como una exacerbación de EPOC o shock séptico.<sup>1-3</sup> Tampoco se recomienda el uso de antibióticos excepto que exista una coinfección bacteriana.<sup>1</sup>

Los tratamientos empíricos más utilizados en los países que han tenido casos graves son antivirales (ribavirina, lopinavir, ritonavir), antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina) e inmunomoduladores (interferón alfa y beta), todos por fuera de las indicaciones registradas en sus fichas técnicas (*off label*). También se están probando, algunos como parte de protocolos de investigación y otros como usos *off label* otros fármacos como remdesivir, mesilato de camostat, tocilizumab y ciclesonide inhalado. El uso de estos fármacos se basa principalmente en datos de estudios *in vitro* o en el uso de estos medicamentos en epidemias previas a virus similares y estudios observacionales o estudios abiertos de los primeros países afectados. Recientemente se publicó el primer ensayo clínico controlado con lopinavir/ritonavir y otros se encuentran en fase III (remdesivir, interferón alfa 2 beta, fingolimod, favipiravir con tocilizumab, hidroxiclороquina, darunavir con cobicistat, bevacizumab, ritonavir combinado con ganovo e interferón, sildenafil - según datos actualizados de *Clinical Trials* al 23 de marzo-) Probablemente la lista cuando este documento esté publicado siga creciendo. Lo importante es poder hacer un análisis crítico de esta información, tanto como del uso responsable y racional que se requiere con los fármacos que se usen experimentalmente en los pacientes.

Una revisión al 7 de marzo de los ensayos clínicos registrados en las bases de datos de Estados Unidos (clinicaltrials.gov) y China (chictr.org.cn) que utilizó como criterios de búsqueda “2019-nCoV”, “Covid-19”, “SARS-CoV-2”, “Hcov-19”, “new coronavirus”, “novel coronavirus” halló 353 estudios en proceso. En la revisión se seleccionaron 115. En los que se pudo identificar la fase del estudio (53/115, 46%), el tipo de estudio más frecuente fue los de fase 4 (n=27). De los estudios incluidos, 92 fueron randomizados, en grupos paralelos con. El rango de pacientes a incluir en cada muestra era de 9 a 600 (Figura 1). Dos estudios incluían pacientes pediátricos y 6 a partir de los 15 años (todos de la base de datos de China). Todos excluían embarazadas. La mayoría eran estudios abiertos (46%), seguidos por los doble ciego (13%) y simple ciego (10%). Los tratamientos más evaluados fueron: terapias con células madre (n=23), lopinavir/ritonavir (n=15), cloroquina (n=11), umifenovir (n=9), hidroxiclороquina (n=7), tratamientos con plasma (n=7), favipiravir (n=7), metilprednisolona (n=5), y remdesivir (n=5). Solo la mitad de los estudios incluyó la pauta posológica (n=60) y 34% (n=39) la duración. La variable primaria fue una variable clínica en 76 estudios (66%), virológica en 27 (23%); radiológica en 9 (8%) e inmunológica en 3 estudios (3%). (Figura 1) <sup>4</sup>

Figura 1. Números de pacientes a incluir en relación al número de estudios de los 10 tratamientos más evaluados (el tamaño del círculo corresponde a la suma del número total de inclusiones planificadas para todos ensayos que evalúan uno de los tratamientos)



Los autores de este trabajo señalan la importancia de trabajar sobre los candidatos terapéuticos “más prometedores” según los datos *in vitro* e *in vivo* preclínicos, diseñarlos y publicarlos con la mayor exactitud de información posible sobre pauta posológica, inicio y duración del tratamiento, utilizando variables clínicas de interés (aclaramiento viral, evolución radiológica o inmunológica y estado clínico) Sin dudas será necesario, enmarcados en el paradigma de la medicina basada en la evidencia, optimizar y orientar el desarrollo de la información de los estudios clínicos hacia la rigurosidad metodológica, transparencia y validez clínica, en un marco ético insoslayable.

### **Antimaláricos: cloroquina e hidroxiclороquina**

**Cloroquina** es un antimalárico que también tiene una potente actividad antiviral. No se encuentra disponible en nuestro medio, pero existe en el mercado **hidroxiclороquina**, un

fármaco de la misma familia. Se sabe que sería capaz de reducir la infección mediante el aumento del pH en el endosoma, así como el bloqueo del receptor ECA2, entre otros mecanismos, que se necesita para la fusión del virus con la célula, lo cual inhibiría su entrada. Se ha comprobado que este compuesto bloquea al nuevo coronavirus *in vitro*. Se utilizó en las neumonías en China, con buenos resultados, independientemente de la severidad. En diferentes estudios clínicos realizados, más de 100 pacientes mostraron mejores resultados con cloroquina por 72 horas, en comparación con los controles, para las variables de exacerbación de la neumonía, duración de la sintomatología y demora en eliminar el virus. Las dosis adecuada aún no están claras, dado que se utilizaron dosis diferentes en los distintos ensayos, siendo de 200 mg de hidroxiclороquina dos veces la día (correspondientes a 250 mg de cloroquina) en un estudio realizado en Singapur, mientras que en otro estudio llevado a cabo en India utilizó 800 mg de hidroxiclороquina (correspondiente a 500 mg de cloroquina).<sup>5-7</sup>

Esto llevó a este país a incluir cloroquina en las recomendaciones sobre la tratamiento de la neumonía Covid-19 para adultos entre 18 y 65 años<sup>8</sup>. A su vez, una revisión sistemática donde se evalúa la eficacia y seguridad de cloroquina en el tratamiento del Covid-19 incluyó 23 estudios clínicos realizados en China, con gran variabilidad del número de pacientes incluidos, las características de severidad de los pacientes y las dosis de cloroquina empleada, concluye que existe evidencia preclínica pero no se cuenta hasta el momento con evidencia clínica de cloroquina que apoye su efectividad en neumonía Covid-19, y que por tanto su eventual uso debe de realizarse bajo estricto seguimiento en el marco de la monitorización del uso de emergencia de intervenciones no registradas (MEURI)<sup>9</sup>.

En esta línea, P. Gutreta *et al.* condujeron un ensayo clínico con hidroxiclороquina en una población francesa portadora de Covid-19. Se realizó un estudio no aleatorizado que incluyó pacientes de 10 hasta 60 años. Fueron divididos en tres grupos según sintomatología, entre estos, asintomáticos, pacientes con infección del tracto respiratorio alto y pacientes con infección del tracto respiratorio bajo. Inicialmente 26 individuos iniciaron el tratamiento con hidroxiclороquina, perdiéndose 6 pacientes de los cuales 3 requirieron cuidados intensivos, 1 murió, otro abandonó el estudio y el último suspendió el tratamiento por náuseas. El tratamiento consistió en la administración de 200 mg de hidroxiclороquina cada 8 horas con el objetivo de determinar el aclaramiento viral al sexto día de iniciado el tratamiento. El mismo se llevó a cabo mediante la determinación viral por PCR de muestras de hisopado faríngeo a partir del primer día de tratamiento hasta el sexto día. Los autores encontraron que de los 20 pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina, 13 obtuvieron la negativización de los hisopados faríngeos al sexto día. De estos la mayoría (12 individuos) presentaban infección del tracto respiratorio alto. Además el ensayo tuvo la peculiaridad de la adición de azitromicina, según criterio médico, al tratamiento con hidroxiclороquina. El mismo se llevó a cabo principalmente en los pacientes con sintomatología respiratoria baja (4 individuos) y 2 individuos con síntomas altos. En este grupo particularmente se observó la negativización de los hisopados a partir del quinto día de instaurado el tratamiento<sup>10</sup>.

### **Antivirales**

Se están probando diferentes antivirales en esta infección. Algunos autores refieren que los antivirales inhibidores de la neuraminidasa como oseltamivir así como ganciclovir, aciclovir o ribavirina no están recomendados. Dentro de los antivirales con posible efectividad se incluyen remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir combinado con interferón-β. Sin embargo para determinar la eficacia y seguridad para la neumonía Covid-19 de estos medicamentos aún se requieren de más estudios<sup>11-12</sup>.

**Remdesivir** es un antiviral aún en fases de desarrollo, es un análogo de nucleósido con resultados beneficiosos demostrados en animales, existen actualmente estudios fase III tratando de probar su eficacia en humanos. Algunos estudios *in vitro* e *in vivo* han comparado la potencia antiviral de este medicamento con la asociación lopinavir-ritonavir e interferón y han mostrado cierta superioridad de este nuevo antiviral, incluso este último reduciría la patología pulmonar.<sup>13-16</sup> En una reciente revisión narrativa sobre el rol potencial de remdesivir en el tratamiento del Covid-19 se incluyó el interesante reporte del primer caso de neumonía por Covid-19 al cual se le administró remdesivir a partir del 7mo día de internación, obteniendo clara mejoría clínica, así negativización de los hisopados orofaríngeo a partir del 6to día de iniciado dicho tratamiento. Es de destacar que no se observaron efectos adversos significativos.<sup>17</sup>

Se han estudiado también los antivirales inhibidores de la proteasa utilizados en el VIH. Un estudio *in vitro* valoró la fuerza de unión al virus, mostrando ser mayor para lopinavir, con los siguientes resultados: Lopinavir > Saquinavir > Tipranavir > Ritonavir > Indinavir > Atazanavir > Darunavir > Nelfinavir. **Lopinavir y ritonavir** son dos inhibidores de las proteasas empleados como terapia antirretroviral que inhiben la maduración final del virus del sida. Como se ha comprobado que la proteasa del SARS-Cov-2 es similar a la del VIH, ya se ha ensayado esta combinación en enfermos por el coronavirus.<sup>16</sup> Un estudio recientemente publicado, de tipo randomizado controlado abierto, incluyó pacientes hospitalizados con infección confirmada con enfermedad respiratoria Covid -19, con una saturación de oxígeno menor o igual a 94 % o un índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor a 300. Estos se aleatorizaron a recibir lopinavir-ritonavir (400 mg /100 mg) dos veces al día por 14 días más tratamiento estándar en 96 pacientes vs. 100 pacientes con tratamiento estándar. La variable primaria fue mejoría clínica (mejoría de 2 puntos en escala de 7 puntos o alta hospitalaria). Los resultados no evidenciaron diferencias entre los grupos (HR 1.24 IC 95% 0.90 to 1.72), así como tampoco en la mortalidad a los 28 días (HR 19.2% vs. 25.0% IC 95% -17.3 to 5.7)<sup>18</sup>.

El interferón ha sido probado en estudios *in vitro* e *in vivo* en algunos coronavirus en epidemias previas y actualmente hay protocolos de estudios en proceso. Una revisión sistemática publicada en 2019 evaluó los tratamientos utilizados para el *síndrome respiratorio por coronavirus en medio oriente*, incluyó estudios *in vitro* en animales y en humanos. Una combinación que arrojó resultados positivos en animales fue **lopinavir/ritonavir con interferón beta** mientras que la más probada en estudios observacionales fue **ribavirina con interferón alfa**.<sup>19-22</sup>

**Favipiravir**, un inhibidor de la ARN polimerasa ARN dependiente que es capaz de bloquear la replicación de ARN virus, incluido SARS Cov 2. Fue aprobado en febrero de este año en China para su uso. Los resultados preliminares del primer estudio clínico en 80 pacientes, mostró que tiene una actividad antiviral más potente que lopinavir/ritonavir, con un perfil de seguridad adecuado.<sup>23</sup>

**Umifenovir (arbidol)** es un antiviral usado contra influenza en China y Rusia, que se incluyó en la última guía de manejo china. La evidencia deriva de casos reportados con más de un tratamiento y de pruebas *in vitro* para Covid 19<sup>24-25</sup>.

**Oseltamivir** es un antiviral, inhibidor de la neuraminidasa, indicado para el tratamiento de la gripe por influenza en adultos y en niños, incluidos los recién nacidos a término que presentan los síntomas característicos de la gripe. También está indicado para la profilaxis post-exposición de la gripe por influenza en personas de 1 año o mayores y en niños menores de 1 año durante un brote pandémico. Oseltamivir ha sido inicialmente empleado

en la epidemia de Covid-19 en China. Sin embargo, en el momento actual su eficacia no ha sido demostrada y por lo tanto, **no está recomendado**, salvo en coinfección con gripe por influenza. Se encuentran en desarrollo por lo menos tres estudios clínicos controlados para evaluar la eficacia de oseltamivir en combinación con otros fármacos para el tratamiento de Covid-19 (NCT04303299, NCT04261270, NCT04255017)<sup>26</sup>.

### **Otras opciones terapéuticas en estudio**

**Mesilato de camostat** es un medicamento aprobado en Japón para su uso en pancreatitis. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la proteasa TMPRSS2. Dado que el virus ingresa a la célula por el receptor ECA2 y utiliza la proteasa TMPRSS2 para la síntesis proteica, se ha probado esta última como objetivo terapéutico para la infección por Covid 19

27-34

El desarrollo de una **proteína humana recombinante de ECA-II soluble** podría ser un novel blanco terapéutico para tratar o limitar la progresión de la infección causada por los coronavirus que utilicen ECA-II como receptor. Aún no están en marcha estudios en animales ni humanos que ensayen esta opción terapéutica. Existen dos isoformas de ECA-II. Una que se expresa en diferentes tejidos (riñón, tracto gastrointestinal y en menor medida en pulmón), la cual presenta un dominio extracelular que actúa de receptor para la proteína S del SARS-CoV-2. Otra isoforma, soluble en plasma y que se encuentra menos expresada, carece de éste dominio de unión y podría actuar como un interceptor del SARS-CoV y otros coronavirus previniendo la unión de la partícula viral a la isoforma completa. Estudios *in vitro* mostraron que la replicación del SARS-CoV es bloqueada por una forma soluble de ECA-II en células renales de mono. Además, se evidenció que la unión de ECA-II con la porción Fc de las inmunoglobulinas neutraliza a SARS-CoV *in vitro* y el SARS-CoV-2 se une con mayor afinidad a ECA-II que ésta. La eficiencia del uso del receptor ECA -II por el virus es un determinante clave de su transmisibilidad. Los IECA, al inhibir la ECA-I favorecerían la sobreexpresión de receptores ECA-II, por lo que se planteó por múltiples autores que la expresión de ECA-II en las células *target* del SARS-CoV-2 estaría aumentada por el uso de IECA y empeoraría el pronóstico de los pacientes que los usan. Sin embargo, investigaciones recientes indican lo contrario<sup>35</sup>. Esto lo desarrollaremos en profundidad en otro documento del Departamento de Farmacología y Terapéutica.

**Tocilizumab** es un anticuerpo monoclonal que actúa antagonizando el receptor de IL-6. Está aprobado para ser utilizado en el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes como la Artritis Reumatoide o la Artritis Idiopática Juvenil. A su vez, la presentación intravenosa se encuentra aprobada para el Síndrome de liberación de citocinas. En las infecciones virales se describe un síndrome hiper inflamatorio (*secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis*) que en pacientes con Covid-19 severo da lugar a altas concentraciones de citocinas que podría determinar falla multiorgánica. A partir de esto, la Comisión de Salud Nacional de China lo incluyó dentro de las recomendaciones del 7mo. Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía por Coronavirus.<sup>24</sup> Sin embargo, hasta el momento no existe evidencia robusta que muestre la eficacia y seguridad de este fármaco para esta indicación. Hay que destacar que el uso de agentes inmunosupresores se encuentra contraindicado en infecciones activas y severas. Un estudio multicéntrico ha sido aprobado para evaluar este medicamento en pacientes con neumonía Covid-19 e IL-6 elevada. Las dosis empleadas en el manejo de la respuesta inflamatoria mediada por citocinas son: para  $\geq 80$  kg: dos dosis de 600 mg separadas por 12 horas; en  $< 80$  kg: primera dosis: 600 mg, segunda dosis: 400 mg separadas por 12 horas. Existe la posibilidad

de utilizar una tercera dosis a las 16-24 horas ante la persistencia de fiebre o el empeoramiento de parámetros analíticos como PCR, dimero-D o IL-6<sup>36,37</sup>.

**Ciclesonide** es un glucocorticoide inhalado que según datos de estudios *in vitro* bloquearía la replicación del ARN del coronavirus dirigiéndose a la endoribonucleasa NSP 15 en células cultivadas, pero que no suprimió la replicación del virus sincitial respiratorio o el virus influenza. Estas observaciones sugieren que el efecto de ciclesonida fue específico del coronavirus, lo que sugiere que este es un fármaco candidato para el tratamiento de pacientes con Covid-19<sup>38</sup>.

Más allá de la falta de evidencia, existen varios protocolos clínicos a nivel internacional que establecen diferentes lineamientos de tratamientos específicos, basados en la escasa evidencia disponible (tabla 1)

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

País	Medicamentos y pauta posológica	Pacientes en los que está indicado*	Observaciones
China <sup>25</sup>	<p>En los hospitales se puede probar:</p> <p><b>Interferón alfa inhalado</b>, 5 millones U, 2 veces al día</p> <p><b>Lopinavir/ritonavir</b> v/o 2 comp (de 200 mg/50 mg), 2 veces al día, 10 días</p> <p><b>Ribavirin</b> (utilizado en conjunto con interferón o lopinavir/ritonavir) 500 mg, 2 o 3 veces por día each time for adults, twice or three times of intravenous injection daily, no longer than 10 days),</p> <p><b>Cloroquina</b> v/o 500 mg 2 veces al día por 7 días, para adultos entre 18-65 años con peso mayor de 50 kg. Si peso menor a 50 kg, 500 mg 2 veces por día (día 1 y 2) y 500 mg por día, día 3 al 7.</p> <p><b>Arbidol</b> 200 mg, 3 veces al día, 10 días (adultos)</p>	Pacientes hospitalizados, no indica cuál opción sobre otra	<p>Se sugiere no utilizar más de 3 antivirales al mismo tiempo.</p> <p>En embarazadas seleccionar el tratamiento con menos impacto para el feto</p>
	<p><b>Tocilizumab</b> 4-8mg / kg con la dosis recomendada de 400 mg diluida con 0.9% solución salina normal a 100 ml. El tiempo de infusión debe ser más de 1 hora. Si hay falla terapéutica se puede administrar una dosis adicional después de 12 horas. No deben administrarse más de dos veces.</p>	Pacientes críticos con lesiones pulmonares extensas y casos graves que también muestran un mayor nivel de IL-6 en pruebas de laboratorio,	<p>Utilizan también plasma y sangre purificada.</p> <p>En pacientes con deterioro progresivo de los indicadores de oxigenación, progreso rápido en formación de imágenes y activación excesiva de la respuesta inflamatoria los glucocorticoides pueden ser usado en un corto período de tiempo (tres a cinco días). Se recomienda que la dosis no exceda el equivalente de</p>

			<p>metilprednisolona 1-2 mg / kg / día.</p> <p>También utilizan Xuebijing (medicamento herbario)</p> <p>Niños graves: puede utilizarse <math>\gamma</math>-globulina i/v</p> <p>Embarazadas graves: interrupción del embarazo, preferiblemente con cesárea</p>
España <sup>39</sup>	<p><b>Lopinavir/ritonavir v/o</b> 400 mg/100 mg dos veces al día. Duración individualizada (desaparición de la fiebre) Duración máxima será de 14 días.</p> <p>y/o</p> <p><b>Hidroxiclороquina v/o</b>, 400 mg/12 horas el día 1, seguido de 200 mg/12 horas</p>	<p>Cuadro clínico moderado (hipoxemia o dificultad respiratorio con infiltrado pulmonar)</p>	<p>Como alternativa a lopinavir-ritonavir en niños, podría usarse darunavir con ritonavir o en mayores de 12 años coformulado con cobicistat</p> <p>Hidroxiclороquina en niños a los 5 días disminuir dosis a la mitad</p>
	<p><b>A los 2 fármacos anteriores valorar agregar:</b></p> <p><b>Interferón beta 1 b s/c</b> 0,25 mg cada 48 horas durante 14 días.</p> <p><b>Interferon alfa 2b inhalado</b> 5 millones de unidades agregando 2 mL de suero estéril, dos veces al día.</p> <p><b>Remdesivir i/v</b> dosis de carga primer día de 200 mg, seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg al día desde el día 2 al día 10.</p> <p><b>Tocilizumab iv</b> <math>\geq 30</math> kg: 8 mg/kg (diluir hasta 100 cc con SSF y administrar en 1 hora .Dosis máxima 800mg por infusión</p>	<p>Cuadros graves, posibles opciones:</p> <p>lopinavir- ritonavir +hidroxiclороquina + interferón 1b,</p> <p>o</p> <p>hidroxiclороquina +remdesivir</p> <p>o</p> <p>valorar tocilizumab en pacientes graves ingresados en CTI y con elevación de IL-6 por encima de los valores del laboratorio de referencia (en general <math>&gt;40</math> pg/mL) y/o dímero D (<math>&gt;400</math> ng/mL o en progresivo aumento</p>	<p>Interferón beta 1 b no hay información en niños menores de 12 años si en mayores de esa edad</p> <p>Remdesivir opción en niños graves con ventilación respiratoria sin inotrópicos</p> <p>Tocilizumab posible tratamiento en niños graves</p>
Italia <sup>40</sup>	<p><b>Usos off label:</b></p> <p><b>Cloroquina, hidroxiclороquina.</b></p> <p><b>Lopinavir / ritonavir</b> y como alternativa a este último, <b>darunavir en combinación con cobicistat o ritonavir.</b></p> <p><b>Interferón beta 1-a</b> en sujetos no tratados con esteroides.</p>		<p>No se encontró pauta de tratamiento nacional, pero se listan los fármacos que la Agencia Italiana de Medicamentos ha facilitado acceso (a pesar de ser usos <i>off label</i>) y promovido</p>

	<p><b>Usos experimentales:</b></p> <p><b>Remdesvir</b>, disponible a través de dos ensayos clínicos aleatorios autorizados por la Agencia en sujetos con enfermedad moderada o grave de COVID-19 y también a través del suministro para uso compasivo en sujetos graves.</p> <p><b>Tocilizumab</b>, el acceso a este medicamento puede tener lugar, para todos los centros que lo soliciten, mediante la inclusión de pacientes en un solo programa nacional que incluye un estudio no aleatorio de fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad</p>		investigación en el marco de la pandemia.
CDC EEUU <sup>41</sup>	<b>Remdesvir</b> como tratamiento experimental como parte de protocolos de investigación		El manejo clínico incluye la implementación inmediata de las medidas recomendadas de prevención y control de infecciones y el manejo de apoyo de las complicaciones, incluido el soporte avanzado de órganos si está indicado.  Evitar uso de corticoides
Argentina <sup>42</sup>	<p><b>Lopinavir ritonavir</b></p> <p>Inicio precoz de lopinavir/ritonavir v/o 400/100 mg cada 12 horas por 10-14 días</p> <p>En pacientes en ARM: lopinavir/ritonavir 80/20 mg 5 mL cada 12 horas por SNG por 10 a 14 días</p>	Neumonía grave	No se debe fraccionar el comprimido  Sonda nasogástrica: jarabe de lopinavir/ritonavir 80/20 mg ( no por sondas de poliuretano)

\*es fundamental considerar las contraindicaciones, precauciones e interacciones de cada uno de estos fármacos experimentales (ver tabla 2)

El uso de este tipo de estrategias terapéuticas deben reservarse exclusivamente al tratamiento de los casos de **neumonía en pacientes hospitalizados y más graves**. Los pacientes catalogados como no severos, sin neumonía “verdes” (Recomendaciones Conjuntas para el Manejo clínico de la infección por SAR CoV 2 y enfermedad COVID-19)<sup>43</sup> de sociedades científicas y cátedras de la Facultad de Medicina de la UdelaR) **no deben** recibir más que tratamiento ambulatorio y sintomático si lo requiere. Los pacientes con neumonía que entran en categoría de severidad “amarilla” (neumonía, broncoespasmo, sin insuficiencia respiratoria grave o con comorbilidad) o “roja” (insuficiencia respiratoria, shock, neumonía severa, falla multiorgánica) deberán evaluarse individualmente en cuales se hará uso de algunas de estas estrategias *sui generis* de tratamiento. **De ninguna manera se alienta la automedicación ni el uso ambulatorio de ninguno de estos tratamientos**. Es fundamental entender como prescriptores y hacer conocer a la comunidad lo empírico y experimental de estos usos y los riesgos que eso implica en casos que no estén debidamente seleccionados.



Las recomendaciones de la OMS sobre el uso de tratamientos no autorizados (sean no registrados o usos *off label*) refieren a realizarlas en el marco de ensayos clínicos **autorizados por comité de ética o como intervenciones experimentales y controlada en situaciones de emergencia bajo estricta supervisión.** <sup>44</sup>

La oportunidad de tratamiento con este tipo de fármacos o el uso de vacunas sin dudas interpela al uso racional de medicamentos que clásicamente se maneja. Se requiere una discusión ética al respecto, que posibilite el uso eficiente, que genere el mayor beneficio al menor riesgo posible, siempre que la situación clínica lo amerite. En este momento, y del punto de vista farmacológico pensando en la disminución de la morbimortalidad individual y para el caso de las vacunas para controlar la infección a nivel poblacional

Es necesario no apresurarse a implementar vacunas y medicamentos para el tratamiento de la COVID-19 sin suficientes garantías de seguridad. <sup>45</sup>

Si bien es difícil seleccionar alguna estrategia por sobre otra con este tipo de evidencia, frente a cualquiera de las alternativas se impone la solicitud de **consentimiento informado** escrito. Este consentimiento debería aclarar que los tratamientos antivirales son aún empíricos, que no son usos que figuran en los prospectos y que por tanto hay menos soporte teórico para su uso, qué beneficios se esperan aunque no están aún claramente demostrados y qué efectos adversos pueden sobrevenir.

**Antes de comenzar cualquier tratamiento el prescriptor debe conocer con precisión dosis, efectos adversos interacciones y necesidades de monitorización clínicas y paraclínicas (Tabla 2 y 3)** Para valorar el riesgo de posibles interacciones o ajuste de la prescripción a los pacientes con cualquier tratamiento prescrito se recomienda visitar la página <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Es fundamental este aspecto, conocer las poblaciones de más vulnerables para no exponerse innecesariamente a estos riesgos, sobre todo considerando lo frecuente de la polimedicación y el riesgo inminente de interacciones farmacológicas. En un documento próximo se profundizará en este aspecto.

Tabla 2. Perfil de efectos adversos de los medicamentos disponibles en Uruguay\* y poblaciones de riesgo

Fármaco	Efectos adversos muy frecuentes o frecuentes	Efectos adversos poco frecuentes o raros	Poblaciones de riesgo
<b>Hidroxiclороquina</b> 46	Fotofobia, visión borrosa, escotomas, miopatía, neuromiopatía y debilidad muscular, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia	Hipoglucemia, trastorno psicótico, acúfenos, vértigos  Puede potenciar prolongación QT si uso simultáneo que con fármacos con este efecto	Alteraciones de la agudeza o del campo visual.  Insuficiencia renal o hepática.  Alcoholismo o fármacos hepatotóxicos.  Alteraciones neurológicas (epilepsia).  Historia de dermatitis y psoriasis.  Pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

			<p>Porfiria.</p> <p>Miastenia gravis.</p>
<b>Lopinavir-ritonavir</b> <sup>47</sup>	<p>Diarrea, náusea, pancreatitis, infección respiratoria alta, dislipidemia, trastornos de glicemia, prolongación moderada asintomática del intervalo PR, cefalea, mialgias</p>	<p>Hipogonadismo, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, ACV, convulsiones, trombosis venosa profunda</p>	<p>Insuficiencia hepática grave.</p> <p>Hemofilia tipo A y B</p>
<b>Interferón beta 1-b</b> <sup>48</sup>	<p>Anemia, hipotiroidismo, alteración de peso, taquicardia, artralgia, hiperbilirrubinemia, urticaria prurito, menorragia</p>	<p>Trombocitopenia, hipertiroidismo, convulsiones, broncoespasmo, insuficiencia hepática, glomerulonefritis.</p>	<p>Pacientes con depresión grave y/o ideación suicida Pacientes con hepatopatía descompensada.</p> <p>Trastornos convulsivos y tratamiento con anticonvulsivantes.</p> <p>Fallo renal grave.</p>
<b>Interferón alfa 2 b</b> <sup>49</sup>	<p>Disnea, tos, epistaxis, rinorrea. Leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, infecciones virales. Hepatomegalia, alteración del hepatograma. Palpitaciones, taquicardia, hipertensión. Náuseas, vómitos, dispepsia, anorexia. Hipocalcemia, hiperuricemia, deshidratación. Prurito, rash, alopecia. Mialgias, artralgias. Amenorrea, dismenorrea. Visión borrosa, conjuntivitis. Parestesias, migraña, hipoestesia. Hipo e hipertiroidismo.</p>	<p>Infiltrado pulmonar, neumonitis, fibrosis pulmonar. Infecciones bacterianas, neumonía, sepsis. Anemia aplásica, púrpura trombocitopènica idiopática, púrpura trombocitopenica trombotica. Pericarditis, miocardiopatía, infarto de miocardio. Hipotensión. Vasculitis, angioedema, anafilaxia. Diabetes. Hiperglicemia, hipertrigliceridemia. Isquemia cerebral, hemorragia cerebral, alteración de conciencia, encefalopatía, neuropatía periférica. Retinopatía, hemorragia retiniana.</p>	<p>Pacientes con trastornos psiquiátricos, historia de abuso de sustancias.</p> <p>Población pediátrica en tratamiento con interferón alfa 2b más ribavirina por hepatitis C pueden detener el crecimiento.</p> <p>Pacientes con disfunción hepática o anticoagulados puede alterar la hemostasia.</p>
<b>Tocilizumab</b> <sup>50</sup>	<p>Infección de las vías respiratorias superiores, hipercolesterolemia. Infecciones por Herpes simple, Zoster, celulitis, úlceras orales, gastritis, dolor abdominal. Urticaria, prurito. Cefaleas, mareos. Aumento de transaminasas hepáticas y de bilirrubina total. Hipertensión arterial. Leucopenia, Neutropenia</p>	<p>Diverticulitis. Estomatitis. Úlcera gástrica. Hipertrigliceridemia. Nefrolitiasis. Hipotiroidismo Síndrome de Stevens-Johnson. Anafilaxia (mortal). Daño hepático por medicamentos, hepatitis, ictericia. Fallo hepático (muy raro)</p>	<p>Población pediátrica.</p> <p>Enfermedad hepática e insuficiencia hepatocítica.</p> <p>Pacientes neutropénicos. Plaquetopenia.</p> <p>Infección en curso.</p> <p>Tuberculosis activa o tuberculosis latente, se debe buscar serología de la misma. De presentarse debe realizarse tratamiento previo al inicio de tocilizumab.</p> <p>Serología de hepatitis positiva por riesgo de</p>

	Hipofibrinogenemia. Tos disnea. Conjuntivitis. Edema periférico.		reactivación.  Enfermedad diverticular.  Antecedente de patología neoplásica.  Cardiopatía.
--	---------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\*según datos de Farmanuario 2020 (Anexo 1)

Tabla 3. Principales características farmacocinéticas de los medicamentos disponibles en Uruguay\*.

Medicamento	Absorción	Distribución	Metabolismo	Excreción
Hidroxicloroquina	Rápida y completa  Se recomienda tragar los comprimidos, sin masticar, con comida o un vaso de leche.	Gran volumen de distribución aparente (580 – 815 l/Kg)  tejidos que contienen melanina y en tejidos no adiposos por este motivo se recomienda calcular la dosis diaria a administrar utilizando el peso corporal ideal.	Metabolismo hepático que da lugar a dos metabolitos de primer paso, desetilhidroxicloroquina y desetilcloroquina	Semivida de eliminación prolongada (32-50 días) La mayor parte de la dosis (hasta un 60%) se elimina por la orina, un 23-25% de forma inalterada. La eliminación urinaria podría incrementarse si se acidifica la orina. También se elimina a través de la bilis.
Lopinavir/ritonavir	Concentración plasmática máxima media (Cmax) se alcanza a las 4 horas post administración.  Para favorecer la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad se debe administrar con alimentos.	99% de unión a proteínas plasmáticas.	Lopinavir tiene extenso metabolismo hepático por CYP 3A4, ritonavir es un inhibidor de CYP 3A4 que permite aumentar los niveles plasmáticos de lopinavir. Las concentraciones de lopinavir antes de la administración de la dosis disminuyen con el tiempo durante la administración de dosis múltiples, estabilizándose aproximadamente después de 10 días a 2 semanas.	10-20% de excreción en orina, 80-90% excreción en heces.  Semivida de eliminación de lopinavir al administrarse cada 12 horas, es de 5-6 horas.
Interferon beta 1b	Administrado por vía subcutánea .  Biodisponibilidad absoluta por vía subcutánea del 50%.	Sin datos en fichas técnicas	Sin datos en fichas técnicas.	Semivida de eliminación de 5 horas.
Interferon alfa 2b	Administrado por vía subcutánea	Sin datos en ficha técnica	Sin datos en ficha técnica	Semivida de eliminación de 2-3 hs

	alcanza concentración máxima a las 6 hs (dosis alta) y 12 hs (dosis baja)..			al administrarse por vía subcutánea.
Tocilizumab	Administrado por infusión intravenosa de 1 hora	Volumen de distribución entre 3,5 y 37 litros	Sin datos en ficha técnica	Eliminación bifásica

\*según datos de Farmanuario 2020 (Anexo 1)

**Una vez iniciado un tratamiento de este tipo además, se impone un registro completo de toda la respuesta terapéutica (efectos terapéuticos, adversos y tóxicos), tanto clínica como paraclínica.**

Por tanto aún no existe evidencia disponible de ensayos clínicos controlados (ECC) hasta el momento para recomendar un tratamiento específico contra esta infección. Los tratamientos no autorizados (sean no registrados o usos *off label*) deben administrarse solo en el marco de ensayos clínicos autorizados por comité de ética o utilización controlada en situaciones de emergencia de intervenciones experimentales y no registradas, bajo supervisión estricta. En el sitio web de la OMS sobre el SARS-Cov-2 se pueden encontrar protocolos para manejarse en estas situaciones. La OMS ha establecido una plataforma mundial de datos clínicos sobre el SARS-Cov-2, que los Estados Miembros pueden ir alimentando.

Es necesario que siga surgiendo evidencia, sobre todo la resultante de ECC para poder hacer recomendaciones más fuertes al respecto del mejor tratamiento para estas situaciones clínicas.

Aún no es claro cuál de las opciones terapéuticas tiene mayor beneficio, así como tampoco que situaciones clínicas ameritan un tratamiento farmacológico específico. La evidencia actual disponible, con sus limitantes, utiliza estos medicamentos en aquellos casos de neumonía por este virus. En el paradigma actual de la medicina basada en la evidencia, que determina que la utilización de cualquier fármaco en la práctica clínica debe basarse en criterios de eficacia probados en estudios que sigan el método científico, donde la única variable no controlada es el evento que se desea demostrar, la falta de certezas cuando se trata del Covid-19 es notoria. En primer lugar, los estudios son realizados en pocos pacientes, con variables blandas y no permiten determinar si la eficacia demostrada para esa población perfectamente caracterizada, podrá o no ser aplicable a un paciente en particular y en determinado momento. El impacto del SARS-CoV-2 a nivel mundial determina la necesidad rápida de encontrar tratamientos específicos eficaces, por lo que se promueven tratamientos de eficacia incierta, en comparación con el tratamiento de sostén.

Mientras tanto, las agencias reguladoras de medicamento tendrán que ir acompasando las necesidades de prescripción, según criterios que balanceen la posibilidad de uso en determinados contextos, con máximas garantías de seguridad para los pacientes en los que

se utilice (idealmente dentro de protocolos de investigación si son *unlicensed* o farmacovigilancia intensiva si son *off label*), asegurando en ellos adecuada disponibilidad.

En suma:

- No existen tratamientos antivirales específicos aprobados para el tratamiento de la Covid-19.
- El objetivo terapéutico es el tratamiento sintomático según el tipo de complicaciones de cada paciente.
- **Se desaconseja el uso de tratamiento específico en pacientes con enfermedad leve o pacientes asintomáticos con PCR positiva para Covid 19.**
- **Un estudio clínico aleatorizado abierto controlado no mostró beneficio del uso de lopinavir/ ritonavir en pacientes que requirieron hospitalización por insuficiencia respiratoria.**
- **Los tratamientos experimentales se reservan para pacientes con neumonía Covid 19 con criterios de gravedad.** La evidencia aún es escasa para hacer recomendaciones fuertes, pero varios países incluyen en sus protocolos hidroxiclороquina o cloroquina, lopinavir/ritonavir e interferón alfa o beta.
- Frente al uso de cualquiera de estos medicamentos, recordar que son opciones aún empíricas, y que se trata de indicaciones fuera del prospecto (*off label*), por lo que se recomienda la solicitud de **consentimiento informado** escrito. Este consentimiento debería aclarar que los tratamientos antivirales son aún empíricos, que no son usos que figuran en los prospectos y que, por tanto, hay menos soporte teórico para su uso, qué beneficios se esperan aunque no están aún claramente demostrados y qué efectos adversos pueden sobrevenir.
- En casos de comenzar tratamiento con alguna de estas estrategias farmacológicas, se recomienda realizar concomitantemente un **estricto seguimiento sobre su efectividad y seguridad** porque es necesario generar base de evidencia, aunque en este caso sea empírica, para poder hacer recomendaciones cada vez más sólidas al respecto
- Es fundamental conocer la disponibilidad nacional e institucional de estos medicamentos que deben reservarse para el medio hospitalario, y desalentar el uso en cualquier otro contexto sin control médico estricto.

### **Desarrollo de vacunas**

Para la profilaxis de esta infección no se cuenta aún con vacunas específicas, las mismas están en fase de investigación. La inmunopatogénesis desempeña un papel importante en la infección por este virus, por lo tanto, es importante asegurarse de que las vacunas contra este virus no provocan el mismo tipo de respuestas inmunitarias perjudiciales. Experimentación previa en modelos animales y ensayos de fase I realizadas con vacunas frente a los virus SARS y MERS, ha mostrado que vacunas basada en la proteína S inducen anticuerpos que previenen una infección posterior por el correspondiente virus salvaje. Ninguna de estas vacunas entró posteriormente en ensayos de fases 2 y 3. La mayoría de las vacunas que se están desarrollando frente al SARS-CoV-2 están basadas en la proteína S, que es la proteína que se une al receptor celular y media la actividad de fusión de membranas.

Se están evaluando las siguientes opciones:

1. Proteína S recombinante purificada, bien como proteína completa, como un fragmento o como proteína de fusión
2. Proteína S expresada *in vivo* a partir de un virus recombinante
3. Proteína S expresada a partir de una vacuna basada en ácidos nucleicos (mRNAs o DNA). Las vacunas basadas en ácidos nucleicos son fáciles de fabricar y por eso su desarrollo se encuentra muy avanzado, y casi con toda seguridad empezarán ensayos de Fase I en abril de este año

Un desafío es que se observó con el uso de vacunas frente a SARS y MERS, que alguna de ellas inducía una respuesta inmune que producía un daño inmunopatológico y eosinofilia a nivel pulmonar, cuando el animal vacunado se desafiaba con el correspondiente virus salvaje. No está claro porque algunas vacunas producen esto y no se sabe el correlato clínico de este efecto observado en animales a humanos.<sup>51,52</sup>

Sin embargo no se debe olvidar la importancia de vacunas con eficacia ya demostrada contra otras infecciones respiratorias como influenza y neumococo. Estas deben ser parte de las medidas preventivas a tomar para evitar la aparición de síntomas respiratorios, ayudar a descartar diagnósticos diferenciales y evitar posibles complicaciones o sobreinfecciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 2020. Disponible en : [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
2. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (Covid-19) Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>
4. Belhadi D., Peiffer-Smadja N, Yazdanpanah Y. , Mentré F. , Laouénan C.A brief review of antiviral drugs evaluated in registered clinical trials for Covid-19 MedRxiv. 2020 (preprint) doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038190>.
5. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. *Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight Covid-19*. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300820?via%3Dihub>
6. Gao,J, Tian,Z, Yang,X Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies
7. Christian A. Devaux , Jean-Marc Rolain , Philippe Colson , Didier Raoult New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?Int J Antimicrob Agents. 2020:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
8. Departamento Provincial de Ciencia y Tecnología de Guangdong y el Grupo de colaboración multicéntrico de la Comisión Provincial de Salud y Salud de Guangdong sobre fosfato de cloroquina para la neumonía por nuevo coronavirus. (2020-02-20). [Pre-publicación en Internet]. Disponible en .http: //rs.yiigle.com/yufabiao/1182323.htm. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.1001-0939.2020.0019.

9. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of Covid-19 *Journal of Critical Care*. 2020 <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
10. Gautret Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
11. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [*Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus*]. [Epub ahead of print]. PMID 32023685 [ - as supplied by publisher]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32023685/>
12. Dong L, Hu S, Gao J. *Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (Covid-19)*. *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
13. Wang, M., Cao, R., Zhang, L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 30, 269–271 (2020)
14. *Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT*. [https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664) (accessed February 22, 2020). (in Chinese).
15. *Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656> (accessed February 22, 2020). (in Chinese).
16. Sheahan T, Sims A, Leist S, Schafer A, Won J. *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV*. *Nature Communications* volume 11, Article number: 222 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
17. W.-C. Ko, J.-M. Rolain and N.-Y. Lee et al., Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections, *International Journal of Antimicrobial Agents*, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105933>
18. B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*.2020:1-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
19. Zhenwei Wang, Xiaorong Chen, Yunfei Lu, Feifei Chen, Wei Zhang, Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *BioScience Trends*. 2020; 14(1):64-68
20. Falzarano, D., de Wit, E., Martellaro, C. et al. *Inhibition of novel  $\beta$  coronavirus replication by a combination of interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin*. *Sci Rep* 3, 1686 (2013). <https://doi.org/10.1038/srep01686>
21. Hensley L, Fritz L, Jahrling P, Karp C, Huggins J, Geisbert T. W. *Interferon-beta 1a and SARS coronavirus replication*. *Emerging infectious diseases* 2004, 10(2), 317–319. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030482>
22. Arabi, Y.M., Asiri, A.Y., Assiri, A.M. et al. *Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- $\beta$ 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial*. *Trials* 21, 8 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3846-x>
23. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *ProcJpn Acad, Ser B, Phys Biol Sci*. 2017; 93:449-463.
24. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against CoronaVirus Disease 2019:a retrospective cohort study. *J Infect*. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.002. [Epub ahead of print]
25. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) released by the National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine, March 3, 2020. Disponible en : [http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol\\_V7.pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf)
26. Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for COVID19 : A Randomized Control Trial (THDMS-COVID19). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299>
27. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. *A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)*. *Travel Med Infect Dis*. 2019 Jul - Aug;30:9-18. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.06.012. Epub 2019 Jun 25.

28. Reinke LM, Spiegel M, Plegge T, et al. *Different residues in the SARS-CoV spike protein determine cleavage and activation by the host cell protease TMPRSS2*. PLoS One. 2017;12(6):e0179177. Published 2017 Jun 21. doi:10.1371/journal.pone.0179177
29. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, et al. *Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response*. J Virol. 2011;85(9):4122–4134. doi:10.1128/JVI.02232-10
30. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. *TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection*. J Virol. 2019;93(6):e01815-18. Published 2019 Mar 5. doi:10.1128/JVI.01815-18
31. Matsuyama S, Nao N, Kawase M. *Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Mar 12. pii: 202002589. doi: 10.1073/pnas.2002589117. [Epub ahead of print]
32. Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. *Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry*. J Virol. 2012;86(12):6537–6545. doi:10.1128/JVI.00094-12
33. Shirato K, Kawase M, Matsuyama S. *Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2*. J Virol. 2013;87(23):12552–12561. doi:10.1128/JVI.01890-13
34. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. Cell. 2020: S0092-8674(20)30229-4.
35. D Battle D., Wysock J., Satchell K. *Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy?* Clin Sci (Lond) (2020) 134 (5): 543–545. <https://doi.org/10.1042/CS20200163>
36. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online March 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
37. Chinese Clinical Trial Registry A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409>
38. Matsuyama S., Kawase M., Nao N., Shirato K., Ujike M., Kamitani W. et al *The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15*. Biorxiv. 2020 (preprint)
39. Ministerio de Sanidad de España. Manejo clínico del Covid-19: tratamiento médico. Marzo 2020. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_tto\\_Covid-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_tto_Covid-19.pdf)
40. Azioni intraprese per favorire la ricerca e l'accesso ai nuovi farmaci per il trattamento del Covid-19. Disponible en <https://www.aifa.gov.it/-/azioni-intraprese-per-favorire-la-ricerca-e-l-accesso-ai-nuovi-farmaci-per-il-trattamento-del-covid-19>
41. Interim Clinical guidance for management of patient with confirmed coronavirus disease. Centers for disease control and prevention Disponible en : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
42. Ministerio de Salud Argentina .Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID 19. Marzo 2020. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
43. Grupo interdisciplinario inter sociedades y cátedras. Manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad Covid-19. Uruguay. 12 de marzo 2020.
44. Organización Mundial de la Salud. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 2020. Disponible en : [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)



45. fundacion FAMEBA disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/no-apresurarse-a-implementar-vacunas-y-medicamentos-covid-19-sin-suficientes-garantias-de-seguridad-47644>
46. Ficha Técnica Doloquine®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74904/FT\\_74904.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74904/FT_74904.pdf)
47. Ficha Técnica Kaletra®. AEMPS. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01172005/01172005\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01172005/01172005_ft.pdf)
48. Ficha Técnica Betaferon®. EMA. (interferon beta 1b) Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_es.pdf)
49. Ficha Técnica Intron A®. EMA (interferón alfa 2b subcutáneo). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/introna-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/introna-epar-product-information_es.pdf)
50. Ficha técnica Roactemra® EMA Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf)
51. Shan Lu. Timely development of vaccines against SARS-CoV-2, Emerging Microbes & Infections. 2020; 9:1, 542-544
52. Ministerio de Sanidad. SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. INFORME TÉCNICO Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización; 17 de marzo 2020. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200317\\_ITCoronavirus.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200317_ITCoronavirus.pdf)

#### ANEXO 1. Medicamentos disponibles en Uruguay (extraído de Farmanuario 2020)

Medicamento	Marca comercial	Presentación
Hidroxicloroquina	Droxiquina (Roemmers)	Comprimidos 200 mgrs x 30
	Evoquin (Teva)	Comprimidos 200 mgrs x 30
	Hcqs (Cipharma-Ipca)	Comprimidos 200 mgrs x 30
Lopinavir-ritonavir	Kaletra (abbvie)	100 mgrs/25 mg comprimidos recubiertos
		200 mgrs/50 mg comprimidos recubiertos
		solución 160 ml, c/ml 80 mgrs/20 mgrs
Interferón beta 1 a	Avonex (Biogen) Befiner (Roemmers) BLAstoferon (pellier biosidus) Rebif (Tergne pharma merck)	Inyectable 6 MUI / amp inyectable 12 MUI /amp
interferon beta 1b	Betaferon (Bayer)	inyectable 9,6 MUI/amp
Interferon alfa 2a	Roferon (Roche)	Ampollas de 3 Millones de UI
interferon alfa 2 b	Inrec (Roemmers) Bioferon (Pellier biosidus)	Inyectable 3 MUI/amp y de 5 MUI/amp Inyectable 3 MUI/amp y de 5 MUI/amp

Tocilizumab	Actemra (Roche)	inyectable 80 mg, 162 mg, 200 mg, 400 mg
-------------	-----------------	------------------------------------------