



NOTA INFORMATIVA

PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO PARA COVID-19 (en progreso)

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS PARA LA SALUD
ACTUALIZACIÓN AL 19 DE JUNIO, 2020



Junio, 2020
D.R. Secretaría de Salud
Lleja 7, Col. Juárez
06600, México, Ciudad de México

México. Secretaría de Salud, CENETEC.
Se permite la reproducción total o parcial, sin fines comerciales, citando la fuente.

Este documento contiene información objetiva e imparcial de la mejor evidencia disponible a nivel nacional e internacional sobre la seguridad y eficacia de las perspectivas de tratamiento para COVID-19 a la fecha de la realización.

CENETEC no se responsabiliza de la interpretación, opinión, recomendaciones o acciones que pudieran derivarse del uso del presente documento.

Este documento puede usarse solo con fines académicos y de investigación otorgando los créditos correspondientes; queda prohibido su uso con fines de lucro. La reproducción, copia o distribución en versiones impresas o electrónicas requiere la autorización previa del CENETEC.

Los integrantes de este Centro se declaran libres de conflicto de interés. Este documento se realizó con financiamiento y recursos de la Secretaría de Salud/Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO PARA COVID-19

Debido a la contingencia por COVID-19 provocada por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, en la actualidad hay una intensa investigación de alternativas terapéuticas que sean seguras y eficaces. (Hay registrados 2208 protocolos de estudios en ClinicalTrials.gov). Con el propósito de conocer el panorama terapéutico actual contra COVID-19, se realizó una búsqueda exhaustiva de las alternativas que han demostrado cierta eficacia en esta infección, concluyendo que los estudios que se han realizado tienen limitaciones metodológicas. Se trata de estudios no controlados, con alta probabilidad de sesgos que comprometen la validez interna y externa, consideran evidencia indirecta o la experiencia de expertos ante esa emergencia sanitaria, por lo que toda recomendación derivada de estos documentos debe tomarse con extrema cautela. El uso de esas alternativas debe considerar los riesgos y los beneficios en casos individuales, en una decisión compartida entre médicos, pacientes y familiares ya que la mayoría de la evidencia se considera de baja o muy baja calidad. A la fecha no existe tratamiento específico en contra de este virus. A continuación, se cita la información relevante de la búsqueda realizada:

Inmunoglobulinas intravenosas^{2,3}

Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) es un grupo de IgG obtenido de donantes sanos, expuestos a enfermedades infecciosas endémicas, vacunas y microorganismos ubicuos que participan en la producción de anticuerpos IgG contra diferentes microorganismos y sus productos. El uso de inmunoglobulina intravenosa se ha informado en varias series de pacientes con COVID-19 pero no se dispone de datos de eficacia. En ausencia de títulos adecuados de anticuerpos neutralizantes, es poco probable que la inmunoglobulina intravenosa estándar tenga un efecto biológico en COVID-19. Si bien la IgIV puede tener acciones inmunomoduladoras, su uso puede asociarse a un riesgo de reacciones adversas graves (reacciones anafilácticas, meningitis aséptica, insuficiencia renal, tromboembolismo, reacciones hemolíticas, lesión pulmonar relacionada con transfusiones y otras reacciones tardías). Se están desarrollando preparaciones de anticuerpos policlonales o monoclonales anti-SARS-CoV-2. Sin embargo, los datos de ensayos recientes sobre el uso de terapias basadas en anticuerpos en pacientes hospitalizados con influenza estacional no demostraron una mejoría en los resultados.

Plasma convaleciente^{2,4,5}

Se ha sugerido que el plasma convaleciente obtenido de pacientes que se han recuperado de COVID-19 es una terapia potencial que puede proporcionar inmunidad pasiva de los anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 (ya que el paciente usualmente desarrolla respuesta inmune primaria entre los días 10 y 14, seguida de la eliminación del virus). Un metaanálisis reciente de estudios observacionales que utilizan inmunoterapia pasiva para el tratamiento de infecciones respiratorias agudas graves de etiología viral sugiere que la terapia con plasma convaleciente se asoció con una reducción en la mortalidad (OR 0.25, IC95%, 0.14 a 0.45).

Una revisión sistemática rápida publicada por Cochrane utilizando todos los estudios publicados y encontrados (series de casos, cohortes, estudios prospectivos, ensayos clínicos aleatorizados) en World Health Organization (WHO) COVID-19 Global Research Database, MEDLINE, Embase, Cochrane COVID-19 Study Register, Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 Research Article Database y ensayos registrados en proceso de realización hasta el 23 de abril de 2020 (de los cuales fueron incluidos siete series de casos y un estudio de intervención de brazo único con planeación prospectiva, con 32 pacientes en total) reportaron que aunque todos lograron mejoría clínica en

algunos de sus pacientes incluidos, y el tiempo hasta el alta hospitalaria fue de 4 a 35 días, todos los estudios evaluados poseían un alto riesgo de sesgo y una baja certeza debido al tipo de estudio, selección de participantes con amplia variabilidad, seguimiento de los pacientes, un número muy pequeño de muestra. En relación a la seguridad, aunque los estudios no reportaron reacciones adversas grado 3 o 4, en uno de los estudios se encuentra reportado un caso de choque anafiláctico. En la actualidad se encuentran 47 estudios en proceso para el uso de plasma convaleciente, de los cuales 22 son ensayos clínicos aleatorizados³⁴

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta (baja calidad) con pacientes hospitalizados graves, o no. De los 103 pacientes incluidos en el protocolo (52 en el grupo de plasma y 51 en el grupo control), todos recibieron tratamiento estándar (que contenía los siguientes tratamientos, de forma arbitraria o bajo el uso de la guía de práctica clínica nacional de China para el manejo de COVID-19: antivirales, antibióticos, esteroides, inmunoglobulinas humanas, y hierbas tradicionales chinas). El desenlace primario medido fue el tiempo hasta la mejoría clínica, la cual fue definida como alta del paciente, o disminución en dos grados de la escala de 6 puntos de gravedad (6 puntos, muerte; 5 puntos, hospitalización más uso de ECMO o ventilación mecánica asistida; 4 puntos, hospitalización más ventilación no invasiva u oxígeno a flujo alto; 3 puntos, hospitalización más uso de oxígeno suplementario; 2 puntos, hospitalización sin oxígeno suplementario; 1 punto, alta hospitalaria, la cual ocurría con paciente eutérmico por más de tres días y la ausencia de necesidad de oxígeno suplementario por más de tres días, además de requerirse dos PCR negativos obtenidos por raspado nasal, con diferencia de 24 horas entre tomas). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, al analizar la mejoría clínica a los 28 días en la totalidad de los pacientes (HR 1.40, IC95% 0.79 a 2.49, $p=0.26$), pero al analizar a los pacientes graves se observó una mayor respuesta en aquellos que recibieron el plasma convaleciente (HR 2.15, IC 95% 1.07 a 4.32, $p=0.03$)⁴¹.

Dexametasona a dosis bajas

El estudio RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY), en el cual se encuentran bajo análisis varias líneas de tratamiento para pacientes con COVID en sus distintas fases, ha mostrado parte de sus resultados en lo referente al brazo de uso de dexametasona a dosis baja (6 mg por 10 días), informando un beneficio clínico en la mortalidad de los pacientes graves con uso de ventilación mecánica, donde se encontró un efecto a favor del uso del esteroide (RR 0.65, IC95% 0.48 a 0.88, $p=0.0003$), y en aquellos con suplementación de oxígeno, aunque no se especificó el tipo de asistencia (RR 0.80, IC95% 0.67 a 0.96; $p=0.0021$). Los resultados deben tomarse con cautela ya que no son el análisis definitivo y se desconocen características de la población incluida y demás detalles metodológicos⁴³.

Remdesivir

Es un antiviral de amplio espectro, análogo de nucleótido, que ha sido utilizado en el tratamiento del Ébola. En modelos de experimentación en animales, ha demostrado eficacia frente al coronavirus causante de MERS. Inhibe la replicación vírica a través de la terminación prematura de la transcripción de ARN. Ha demostrado actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2.⁶

El 1 de mayo del 2020⁷, la FDA emitió una autorización de uso de emergencia (Emergency Use Authorization, EUA) para Remdesivir para el tratamiento de pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 sospechada o confirmada por laboratorio y enfermedad grave, la cual se define por los siguientes criterios: saturación de oxígeno (SpO₂) $\leq 94\%$ al aire ambiente, o requerimiento de oxígeno suplementario por medios invasivos (ventilación mecánica asistida), o no (puntas nasales,

maskarilla reservorio, membrana extracorpórea de oxigenación [ECMO], u otros), y en quienes el uso de un agente intravenoso es clínicamente apropiado. A continuación, se mencionan los resultados de estudios realizados para este medicamento⁸

1. *Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Preliminary Report. Estudio NIAID ACTT-1 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Adaptive COVID-19 Treatment Trial [ACTT]; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04280705).*^{8,9,10,35}

Se presentan los resultados preliminares obtenidos del ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó remdesivir 200 mg una vez al día durante 1 día, seguido de remdesivir 100 mg una vez al día durante 9 días (para un total de hasta 10 días de terapia administrada por vía intravenosa) en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19, donde se incluyeron 1063 pacientes hospitalizados de los cuales solo se analizaron 1059 (538, para remdesivir y 521 para placebo). El desenlace clínico primario fue el tiempo de recuperación dentro de los 28 días posteriores a la aleatorización. La mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 11 días en el grupo remdesivir en comparación con 15 días en el grupo placebo (razón de tasa de recuperación de 1.31; IC95% 1.12 a 1.55, $p < 0.001$). En el análisis por subgrupos, se categorizó de forma ordinal de acuerdo al estado clínico en 8 posibles rangos (subgrupo 1, no hospitalizados sin limitaciones; subgrupo 2, no hospitalizados con limitaciones; subgrupo 3, hospitalizados sin problema médico activo; subgrupo 4, hospitalizados sin requerimiento de oxígeno suplementario; subgrupo 5, hospitalizados con requerimientos de oxígeno suplementario; subgrupo 6, hospitalizados con requerimientos de oxígeno suplementario de alto flujo por medios no invasivos de ventilación mecánica; subgrupo 7, hospitalizados con necesidad de ventilación mecánica o ECMO; subgrupo 8, muertos) encontrando beneficio solo en el subgrupo 5 ($n = 421$) con una razón de tasa de recuperación de 1.47 (IC95% 1.17 a 1.84). La mortalidad a los 14 días fue del 7.1% para el grupo remdesivir versus 11.9% para el grupo placebo, sin diferencias estadísticamente significativas (hazard ratio 0.70, IC95% 0.47 a 1.04). Se reportaron 21.1% vs. 27% de reacciones adversas graves y 28.8% vs. 33% de reacciones adversas grado 3 o 4, en el grupo de remdesivir contra el grupo placebo, respectivamente. En este estudio fueron incluidos pacientes reclutados en México (INER e INNyCMSZ). Es importante mencionar que la calidad de la evidencia del desenlace primario es muy baja (GRADE) ya que incurre en el sesgo de reporte selectivo (inicialmente se había considerado como desenlace principal el estatus clínico de los pacientes en el día 15 acorde a las categorías referidas previamente) y por evidencia indirecta (el estado de recuperación fue definido como aquel paciente que lograba llegar al subgrupo 1, 2 o 3). Por tanto, los resultados se deben tomar con cautela ya que el beneficio clínico neto de la intervención con remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren suplemento con oxígeno (sin incluir los pacientes que requieren ventilación invasiva o no invasiva o ECMO) son 4 días en el tiempo de recuperación, sin impacto en la mortalidad u otro desenlace de importancia para los pacientes, con un perfil de seguridad aceptable comparado con placebo.

2. *Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04292899.*^{8, 11, 12}

Se anunciaron los resultados parciales del ensayo clínico fase III de remdesivir en pacientes con COVID-19 grave, donde se comprueba que hay mejoría clínica similar en aquellos que recibieron este tratamiento durante 10 días (10D) que en aquellos que lo recibieron durante 5 días (5D) (OR 0.75 IC95% 0.51 a 1.12). Así mismo, se reportó que la mejoría clínica del 50% de los pacientes del grupo 5D fue de 10 días, mientras en el grupo 10D fue de 11 días. Las altas hospitalarias del grupo 5D fueron de 60% (120/200), y de 52.3% (103/197) en el grupo 10D. La totalidad de los resultados serán publicados en las próximas semanas. En el día 14, las tasas observadas entre los grupos de tratamiento de 5 y 10 días

fueron del 65% versus 54% para la mejoría clínica, del 70% versus 59% para la recuperación clínica y del 8% versus 11% para la mortalidad.

3. *Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.*¹³

La administración de remdesivir en uso extendido (compassionate use) en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR y con saturación igual o menor de 94%, o uso de oxígeno suplementario. Se requería un aclaramiento de creatinina por encima de 30mL/min y valores de AST y ALT menores de 5 veces su límite superior, así como aceptar el uso exclusivo de remdesivir sin medicamentos agregados. 61 pacientes recibieron por lo menos una dosis de remdesivir, con 8 exclusiones (7 por pérdida de información postbasal y 1 por datos erróneos al inicio de la administración del medicamento); de los 53 pacientes incluidos al análisis 40 recibieron los 10 días de tratamiento, 10 recibieron de 5 a 9 días y 3 menos de 5 días de tratamiento. La mediana de edad para los pacientes bajo tratamiento en este estudio fue de 64 años con un rango intercuartil de 48 a 71. La mayoría de los pacientes se encontraban bajo manejo ventilatorio invasivo: 57% ventilación mecánica y 8% con ECMO (membrana extracorpórea de oxigenación). La mediana de seguimiento fue de 18 días (RIQ 13 a 23) encontrando mejoría en la categoría de apoyo ventilatorio en 36 de 53 pacientes (68%), y sólo 8 pacientes mostraron empeoramiento (15%). La mortalidad fue de 13% (7 de 53). La reacción adversa más frecuente fue el aumento de enzimas hepáticas.

También está publicado un estudio aleatorizado 2:1, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, finalizado prematuramente por dificultades de reclutamiento, que no está considerado como parte de la evidencia que dio pie a la EAU. Los 237 pacientes incluidos presentaban infección grave por COVID-19, con neumonía confirmada y saturación de oxígeno <95% o PaO₂/FiO₂ ≤300 mmHg. Se aleatorizaron a recibir remdesivir 200 mg el día 1 seguido de 100 mg los días 2 a 10, durante 10 días, o placebo, permitiéndose en ambos grupos el uso de otros fármacos antivirales, interferón o corticoides. El desenlace principal fue el tiempo hasta la mejora clínica, realizándose seguimiento durante 28 días. Los resultados no encontraron diferencias entre remdesivir y placebo en la variable principal [Hazard Ratio 1.23 IC95% (0.87-1.75)], ni en las variables secundarias, incluyendo la mortalidad. La tasa de efectos adversos fue similar en ambos grupos, si bien la interrupción del tratamiento fue más frecuente en los pacientes con remdesivir (12%) que en aquellos del grupo placebo (5%).¹⁴

La EUA de remdesivir no es definitiva por lo que está supeditada a cumplir con los requisitos solicitados por la FDA para una aprobación formal y, hasta entonces, se encuentra bajo monitoreo especializado de su eficacia y seguridad en pacientes graves con infección por SARS-CoV-2. Los resultados preliminares de los estudios no muestran un impacto estadísticamente significativo o clínico en desenlaces finales importantes para los pacientes como la mortalidad; sin embargo, a la fecha, los beneficios potenciales de remdesivir superan los riesgos que puede provocar en este tipo de pacientes.^{7,8}

Ivermectina^{15,16,17}

Es un agente antiparasitario de amplio espectro aprobado por la FDA con esa indicación. En los últimos años ha mostrado capacidad antiviral *in vitro* contra un amplio grupo de virus. Originalmente se identificó como un inhibidor de la interacción entre la proteína integrasa (IN) del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VH1) y el heterodímero importina (IMP) alfa uno beta uno, responsable de la importación nuclear de IN. Ivermectina ha demostrado que limita la infección por ARNvirus como es el del dengue, el virus del Nilo occidental, el de la encefalitis equina venezolana y de la gripe y se cree que su actividad de amplio espectro se debe la dependencia de muchos ARNvirus del IMP alfa-beta.

En cuanto a COVID-19, tiene acción antiviral contra SARS-CoV-2 *in vitro*, una dosis única es capaz de controlar la replicación viral en 24-48 horas. Sin embargo, a pesar de sus resultados favorables *in vitro* (reducción del 99.8% en el ARN viral) aún falta mayor investigación para recomendar su uso en COVID-19.

En un estudio observacional multicéntrico basado en registros que evaluó pacientes críticamente enfermos diagnosticados con COVID-19 con lesión pulmonar que requirieron de ventilación mecánica, se identificaron dos grupos: 1) ivermectina (n=52 pacientes) y 2) tratamiento convencional (n=1918 pacientes). Los resultados más importantes que se reportaron son: una tasa de mortalidad de 18.6% vs. 7.7%, HR 0.18 (IC95% 0.07 a 0.48), estancia hospitalaria de 15.7 (+/- 8.1) vs. 10.9 (+/- 6.1) días con $p < 0.001$, y una estancia en la unidad de cuidados intensivos de 8.2 (+/- 6.2) vs. 6 (+/- 3.9) días con $p < 0.001$, respectivamente. Los resultados obtenidos se deben tomar con mucha reserva y cautela ya que incurre en varios sesgos de relevancia como el de susceptibilidad pronóstica (no describen comorbilidades u otros factores de riesgo que modifican los resultados pronósticos de los pacientes) y de ejecución (no se describen las maniobras periféricas que se llevaron a cabo en cada uno de los grupos que pudieron modificar los resultados obtenidos); y, tampoco se describe a que se refiere con tratamiento convencional. Las observaciones obtenidas no se deben considerar definitivas y solo permiten establecer una hipótesis del posible beneficio de la ivermectina que requiere ser confirmada o refutada con ensayos clínicos controlados.

Un estudio observacional de casos y controles (obtenidos de un registro de datos del Surgical Outcomes Collaborative, Surgisphere Corporation, Chicago, IL, del 1 de enero al 31 de marzo del 2020) analizado por medio de una técnica estadística de pareamiento por puntaje de propensión o Propensity score matching (PSM) de 1.408 pacientes (704 que recibieron versus 704 que no recibieron ivermectina) hospitalizados diagnosticados con COVID-19 mostraron una asociación del uso de ivermectina (administrada en una dosis promedio de 150 mcg/Kg de peso corporal) con una menor mortalidad tanto general (1.4% versus 8.5%; HR 0.20, IC95% 0.11-0.37; $p < 0.001$) como de pacientes que requirieron de ventilación mecánica (7.3% versus 21.3%; $p < 0.001$) comparado con el no uso de ivermectina. Estos resultados no deben considerarse concluyentes ya que los factores de confusión desconocidos no siempre se pueden tener en cuenta de manera confiable en este tipo de estudios, incluso cuando se emplean técnicas como el PSM. Los resultados requieren de confirmación en ensayos clínicos aleatorizados.¹⁷

Cloroquina e hidroxiclороquina con o sin azitromicina^{18,19,20,21,22,23,24,44}

Estos medicamentos se han usado por largo tiempo para el tratamiento de la malaria y otras enfermedades; su seguridad es conocida en esas indicaciones y en una revisión sistemática se observó una respuesta adecuada de la cloroquina en limitar la replicación viral *in vitro*. En un estudio observacional con 100 pacientes, realizado en China, se sugiere que existió una mejor respuesta clínica en pacientes que recibieron cloroquina que en aquellos del grupo control, pero no existen los datos específicos de los desenlaces analizados. Su eficacia se encuentra bajo evaluación en 23 ensayos clínicos (principalmente en China).

En un ensayo clínico abierto, no aleatorizado, se indica que tanto la hidroxiclороquina como la combinación con azitromicina disminuyen o desaparecen la carga viral en las vías respiratorias de los pacientes con el virus del SARS-CoV-2 en comparación con el grupo control. Este estudio no analizó disminución de la mortalidad o mejora clínica en los pacientes²⁵.

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, multicéntrico (datos obtenidos de diferentes bases de datos de Nueva York) con el objetivo de evaluar desenlaces clínicos y eventos adversos asociados con

el uso de hidroxiclороquina o azitromicina solas o combinadas como terapia en pacientes hospitalizados con COVID-19. De un total de 7914 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado en alguno de los hospitales metropolitanos de Nueva York, se seleccionaron aleatoriamente 2362 registros, de los cuales se analizaron 1438 pacientes quienes recibieron: hidroxiclороquina más azitromicina (n=735, representa 51.1% de la muestra), hidroxiclороquina sola (n=271, representa 18.8% de la muestra), azitromicina sola (n=211, representa 14.7% de la muestra), y ninguno de los dos medicamentos (n=221, representa 15.4% de la muestra). Los desenlaces evaluados fueron: el primario la mortalidad hospitalaria, y los secundarios paro cardíaco y hallazgos electrocardiográficos anormales (definidos como arritmia o prolongación del fragmento QT). En el modelo ajustado por riesgos (fue ajustado por sexo, edad, diabetes, cualquier enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular, estudios de imagen anormales, frecuencia respiratoria mayor a 22 por minuto, saturación menor a 90%, creatinina elevada, AST >40), comparado con los pacientes que no recibieron ninguno de los medicamentos, no hubo diferencias significativas en mortalidad hospitalaria en pacientes que recibieron hidroxiclороquina + azitromicina (HR, 1.35; IC95% 0.76-2.40), hidroxiclороquina sola (HR, 1.08; IC95% 0.63-1.85), o azitromicina sola (HR, 0.56; IC95% 0.26-1.21). De igual forma, con modelos logísticos, comparado con los pacientes que no recibieron ninguno de los medicamentos, hubo una mayor probabilidad significativa de paro cardíaco en pacientes que recibieron hidroxiclороquina + azitromicina (OR ajustado, 2.13; IC95% 1.12-4.05), pero no contra hidroxiclороquina sola (OR ajustado, 1.91; IC95% 0.96-3.81) o azitromicina sola (OR ajustado, 0.64; IC95% 0.27-1.56). No hubo diferencias significativas en la probabilidad relativa de hallazgos electrocardiográficos anormales en modelos de regresión logística ajustados en los pacientes que recibieron hidroxiclороquina + azitromicina (OR ajustado 1.55; IC95% 0.89-2.67), hidroxiclороquina sola (OR ajustado 1.50; IC95% 0.88-2.58) o azitromicina sola (OR ajustado 0.95; IC95% 0.47-1.94), comparado con los pacientes que no recibieron ninguno de los medicamentos. Aunque la interpretación de estos resultados puede ser limitada por el diseño observacional, se debe tomar en consideración el hecho que no hubo diferencias en mortalidad en pacientes que recibieron o no hidroxiclороquina o azitromicina solas o en combinación, pero sí un mayor riesgo de paro cardíaco, en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Nueva York, para la toma de decisiones y vigilancia estrecha del uso de estos medicamentos ya sea como parte de un protocolo o como una autorización de uso de emergencia en este tipo de pacientes.³³

Una revisión sistemática con metaanálisis consideró 7 estudios que incluyen 358 pacientes. El tiempo hasta la normalización de la temperatura y los días con tos fueron considerados como cura clínica. Hidroxiclороquina resultó con menos casos de progresión radiológica (OR 0.31, 0.11 a 0.9). No hubo diferencias en la cura virológica (OR 2.37, 0.13 a 44.53), muerte o empeoramiento de la enfermedad (OR 1.37, 1.37 a 21.97), al compararse contra la terapia convencional o lo que fue considerado control²²

En relación a su eficacia en prevención, en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo se evaluó la eficacia de hidroxiclороquina como profilaxis postexposición, encontrando que de la población expuesta (821 reclutados, 414 en el grupo de hidroxiclороquina y 407 en el grupo de placebo) 107 desarrollaron enfermedad en los 14 días de seguimiento (11.8% en grupo hidroxiclороquina y 14.3% en el grupo placebo; p=0.35), sin diferencias estadísticas entre ambos grupos, por lo que, al parecer no tiene efecto protector en la población en general; aunque los investigadores recomiendan se realicen más estudios sobre población en riesgo alto⁴².

El 24 de abril del presente año, la FDA emitió un comunicado de seguridad de informes de casos en diferentes bases de datos en relación con eventos adversos graves relacionados con el corazón y muerte en pacientes con COVID-19 que reciben hidroxiclороquina o cloroquina, ya sea solos o combinados con azitromicina u otros medicamentos que prolongan el QT. Estos eventos adversos incluyeron la prolongación del intervalo QT, la taquicardia y la fibrilación ventriculares y, en algunos casos, la muerte. La FDA recomienda la evaluación inicial y el monitoreo cuando se usa

hidroxicloroquina o cloroquina bajo la [Emergency Use Authorization](#) (EUA) o en ensayos clínicos para tratar o prevenir COVID-19. La monitorización puede incluir un electrocardiograma basal, electrolitos, función renal y pruebas hepáticas. Se debe tener en cuenta que la hidroxicloroquina o la cloroquina pueden: 1) causar prolongación del intervalo QT, 2) aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT en pacientes con falla o insuficiencia renal, 3) aumentar los niveles de insulina y la acción de la insulina, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia grave, 4) causar hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), y 5) interactuar con otros medicamentos que causan la prolongación del intervalo QT incluso después de suspenderlos debido a su larga vida media de aproximadamente 30-60 días. Si un profesional de la salud está considerando el uso de hidroxicloroquina o cloroquina para tratar o prevenir COVID-19, la FDA recomienda consultar www.clinicaltrials.gov para un ensayo clínico adecuado y considerar inscribir al paciente²³

El 22 de mayo de 2020, el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la Organización Mundial de Salud, solicitó la suspensión temporal de la investigación de cloroquina, hidroxicloroquina^{37,38}, tanto en uso independiente, como acompañadas por macrólidos, debido al reporte de un análisis del registro multinacional de uso de cloroquina e hidroxicloroquina en COVID 19, realizado en 671 centros hospitalarios, donde se demostró un incremento en la mortalidad ante el uso de cloroquina (16.4%; HR 1.365 IC95% 1.218 a 1.531), cloroquina más macrólido (22.2%; HR 1.368, IC95% 1.273 a 1.469), hidroxicloroquina (18.0%; HR 1.335, IC95% 1.223 a 1.457) e hidroxicloroquina más macrólido (23.8%; HR 1.447, IC95% 1.368 a 1.531), al compararse contra el grupo control (9.3%). Así mismo se observó un aumento en la presentación de arritmia (hidroxicloroquina 6.1%, HR 2.36, IC95% 1.93 a 2.9; hidroxicloroquina más macrólido 8.1%, HR 5.10, IC95% 4.1 a 5.9, cloroquina 4.3%, HR 3.5, IC95% 2.7 a 4.5; cloroquina más macrólido 6.5%, HR 4.01, IC95% 3.3 a 4.8), en comparación contra el grupo control (0.3%)³⁶. Actualmente, los resultados presentados por la revista Lancet se encuentran en revisión, ya que al parecer no hay confiabilidad en el análisis realizado ni en los datos primarios obtenidos⁴⁰.

El 15 de junio de 2020 la FDA emitió una carta revocando la autorización de uso para tratamientos orales de fosfato de cloroquina y sulfato de hidroxicloroquina. La solicitud de revocación se basa en los resultados de nuevos ensayos clínicos, al concluir que este medicamento puede no ser efectivo para tratar COVID-19, y que los beneficios potenciales del medicamento no superan sus potenciales riesgos conocidos. El aumento sustancial en la dosificación que se necesitaría para aumentar la probabilidad de un efecto antiviral no sería aceptable debido a problemas de toxicidad.

En el ensayo RECOVERY anunciaron el cierre del brazo de hidroxicloroquina (5 de junio de 2020) debido a la falta de beneficios. Con 1542 pacientes asignados al azar a hidroxicloroquina y 3132 a la atención estándar, se observó una mortalidad de 25.7% y de 23.5%, respectivamente (HR 1.11 IC 95% 0.98-1.26, $p = 0.10$). La diferencia en la tasa de mortalidad presentó tendencias a favor del comparador de atención estándar.

Se realizó vigilancia y revisión epidemiológica de reacciones adversas, identificando un total de 347 casos asociados a hidroxicloroquina y 38 a cloroquina. La mayoría de los casos (69%) involucraron a hombres con una edad media de 60 años. De todos los eventos adversos graves (cardíacos y no cardíacos), la prolongación del intervalo QT fue el evento adverso más común reportado. Hubo 109 casos con reacciones adversas cardíacas graves, 23% con desenlace fatal.⁴⁴

Arbidol (umifenovir)

En un estudio retrospectivo con 50 pacientes diagnosticados con COVID-19 de acuerdo la guía para diagnóstico y tratamiento de China, divididos en dos grupos, 34 pacientes para tratarse con lopinavir/ritonavir y 16 en el grupo de tratamiento de arbidol. Ninguno de los pacientes desarrollo

neumonía ni SDRA. No hubo diferencia en la duración de la fiebre entre los grupos ($p=0.61$). La carga viral fue indetectable en 50% de los pacientes del grupo arbidol y 23.5% del grupo lopinavir/ritonavir, al día siete de tratamiento²⁶.

Arbidol demostró, en un estudio de cohorte de baja calidad, un efecto profiláctico contra la infección con SARS-CoV2. En el análisis de esta investigación, realizada en miembros de familias de pacientes con COVID-19 leve a moderado, se observó que sólo 1 de 45 miembros que se encontraban bajo dosis preventiva de arbidol (22 familias) desarrolló infección de COVID-19, mientras que 12 de 21, que no recibieron arbidol, desarrollaron la enfermedad, obteniendo un hazard ratio de 0.025 (IC95% 0.003 a 0.209; $p= 0.0006$)³⁹.

Lopinavir/ritonavir²⁷

Es un inhibidor de la proteasa, usado para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este medicamento se usó ampliamente por las autoridades sanitarias chinas durante la fase crítica de manejo.

Hay resultados de un ensayo clínico donde se compara la terapia lopinavir/ritonavir vs el tratamiento estándar. Lopinavir/ritonavir comparado con la atención estándar no tuvo diferencias en el tiempo de mejoría clínica. La mortalidad a los 28 días fue similar en el grupo de lopinavir/ritonavir y el grupo de atención estándar. Se requieren más estudios para determinar la presencia o ausencia de efecto benéfico.

Tocilizumab²⁸

Se trata de un agente inmunosupresor, que inhibe a IL6, usado en artritis reumatoide. La Comisión Nacional de Salud de China lo incluyó como plan de tratamiento para SARS-CoV-2. Aunque alrededor de 500 pacientes recibieron tratamiento con este fármaco en Wuhan, no existe evidencia de eficacia ni aprobación de uso para esta indicación, en ningún país.

En un estudio retrospectivo con 21 pacientes se observó una mejoría en la saturación periférica de oxígeno, así como en el control térmico, donde todos los pacientes presentaron disminución de la temperatura dentro de las primeras 24 horas después de su administración.

Nitazoxanida^{29,30}

Tradicionalmente es un agente antihelmíntico, tiene una amplia actividad antiviral y un perfil de seguridad relativamente favorable. La nitazoxanida ha demostrado actividad antiviral *in vitro* de amplio espectro contra la gripe, el virus sincitial respiratorio, la parainfluenza, el rotavirus y el norovirus, así como el MERS y SARS-CoV-2. Se cree que la actividad antiviral de amplio espectro se debe al hecho de que el mecanismo de acción se basa en la interferencia con las vías reguladas por el huésped involucradas en la replicación viral en lugar de las vías específicas del virus. En espera de más pruebas, la actividad antiviral, los efectos inmunomoduladores y el perfil de seguridad de la nitazoxanida garantizan su estudio adicional como una opción de tratamiento para el SARS-CoV-2.

Siltuximab (STX)³¹

STX es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8).

Se han publicado los resultados de un estudio observacional de casos y controles con STX en pacientes con COVID-19 y que desarrollaron complicaciones respiratorias graves. Este estudio presenta una recopilación de datos y el análisis de una serie de 25 pacientes tratados en un programa de uso compasivo con STX en Italia. Un 33% (n=7) de los pacientes experimentó una mejoría clínica con una menor necesidad de soporte de oxígeno y en un 43% (n = 9) de los pacientes se estabilizó su condición. Como contraste, se observó un empeoramiento de la enfermedad en 3 (14%) pacientes, mientras que 1 (5%) paciente falleció y 1 (5%) experimentó un evento cerebrovascular, que no se consideró relacionado con el tratamiento.

Sarilumab^{29,31}

Es un antagonista del receptor de la Interleucina-6 aprobado para la artritis reumatoide, se está estudiando en un ensayo multicéntrico, doble ciego, de fase 2/3 para pacientes hospitalizados para COVID-19 grave (NCT04315298), no hay datos del uso de sarilumab en pacientes con infección respiratoria por SARS-CoV-2. Actualmente se está explorando si el uso de otros anti IL-6, como sarilumab, pueden reducir la morbilidad/mortalidad de la neumonía por SARS-CoV-2. Es inminente el inicio de ensayos clínicos en España.

Sofosbuvir más ribavirina^{29,31}

En un experimento de acoplamiento molecular utilizando el ARN SARS-CoV-2 el modelo de ARN polimerasa dependiente (RdRp) identificó una unión fuerte de sofosbuvir y ribavirina al coronavirus RdRp, lo que sugiere una posible eficacia de sofosbuvir y ribavirina en el tratamiento de la infección por COVID-19

La ribavirina es un análogo de guanina, inhibe la ARN polimerasa dependiente del ARN viral. Su actividad contra coronavirus lo hace candidato para el tratamiento con COVID-19. Sin embargo, su actividad fue limitada y requirió altas concentraciones para inhibir la replicación viral, requiriendo dosis altas y terapia combinada. La falta de datos clínicos con ribavirina para el SARS-CoV-2 significa que su papel debe extrapolarse de otros datos. La ribavirina causa toxicidad hematológica grave dependiente de la dosis y también es teratógeno conocido.

Favipiravir ^{29,31}

Es un profármaco de un nucleótido de purina inhibidor de la ARN polimerasa viral para el tratamiento de la gripe y en infección por virus del Ébola. En un ensayo clínico abierto de dos brazos, donde se compararon favipiravir contra lopinavir con ritonavir, se encontró que favipiravir mostró mejores resultados en términos de progresión de enfermedad y en valores de aclaramiento viral. Se ha informado una experiencia clínica limitada que respalda el uso de favipiravir para COVID-19

Camrelizumab y timosina²⁹

Camrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la molécula PD-1 de la superficie de las células activadas del sistema inmune. Existen dos ensayos clínicos en curso en dos centros hospitalarios en Wuhan (ChiCTR2000029806 y NCT04268537).

REGN3048 y REGN3051: Combinación de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteína espicular de superficie del coronavirus, en fase de investigación para uso en síndrome de distrés respiratorio agudo causado por MERS-CoV-2.

Eculizumab²⁹

Inhibe C5 del complemento, pudiendo controlar procesos inflamatorios que dan lugar al síndrome de distrés respiratorio agudo que produce el virus.

Danoprevir²⁹

Inhibidor de la proteasa del virus de hepatitis C utilizado regularmente en combinación con ritonavir. Existe un reporte de curación de tres pacientes chinos con esta terapia (Ninth Hospital of Nanchang).

Darunavir con cobicistat²⁹

Inhibidor de proteasa del VIH con un potenciador farmacocinético. *In vitro* se encontró actividad contra SARS-CoV-2 a dosis más altas que las necesarias para la infección de VIH. Se está probando un ensayo clínico en China (NCT04252274).

Leronlimab²⁹

Anticuerpo monoclonal tipo IgG4 antagonista de receptores CCR5, en investigación para el tratamiento de la infección por VIH-1. El laboratorio propietario de la patente tiene la intención de realizar un ensayo clínico para su uso en COVID-19.

Investigación en México

En la consulta de ensayos clínicos registrados en COFEPRIS³², se encuentran 14 protocolos, los cuales se describen en la siguiente tabla:

No. de Protocolo	Fecha de autorización	Título del estudio	Sitios de investigación	Intervención evaluada
20-0006	31/03/2020	"Un Ensayo Multicéntrico, Adaptativo, Aleatorizado, Cegado, Controlado sobre la Seguridad y Eficacia de la Terapéutica de Investigación para el Tratamiento de COVID-19 en Adultos Hospitalizados".	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán e Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	Remdesivir
C13-20	01/04/2020	"Hidroxicloroquina para el Tratamiento de Infección Respiratoria Grave por COVID-19: Ensayo Clínico Controlado".	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	Hidroxicloroquina (Plaquenil)
C14-20	01/04/2020	"Hidroxicloroquina para la profilaxis de COVID-19 sintomática en trabajadores de salud: Ensayo clínico aleatorizado".	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	Hidroxicloroquina (Plaquenil)
2020-785-029	22/04/2020	"Eficacia y seguridad de plasma de donadores convalecientes por COVID-19 en pacientes con Síndrome de Infección Respiratoria Aguda Grave por el virus SARS-COV-2".	Banco Central de Sangre Centro Médico Nacional La Raza. Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI (Instituto Mexicano del Seguro Social). U.M.A.E. Hospital de Cardiología No. 34, 19. MONTERREY, Nuevo León. Banco Central de Sangre Centro Médico de Occidente, 14. GUADALAJARA, Jalisco.	Plasma convaleciente
CE/168/20	04/05/2020	"Plasma de donadores Convalecientes por COVID-19, para el manejo de pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2, en Etapa II (moderada) y Etapa III (Grave). Estudio Aleatorizado doble ciego Multicéntrico".	Centro Médico Naval	Plasma convaleciente
PC-TecSalud Fase I	08/05/2020	"Estudio Fase I para evaluar la seguridad del plasma convaleciente como terapia adyuvante en pacientes con infección por SARS-CoV-2".	FUNDACION SANTOS Y DE LA GARZA EVIA IBP., 19. MONTERREY, Nuevo León	Plasma convaleciente
3381	18/05/2020	"Pirfenidona XR como protector en pacientes con COVID-19".	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	Pirfenidona
3380	19/05/2020	"Ensayo clínico de fase 2b/3 para evaluar la eficacia y la seguridad de la transfusión de plasma de pacientes convalecientes de la infección por SARS-CoV-2 sobre la gravedad y mortalidad de la enfermedad en pacientes hospitalizados por COVID-19 grave".	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	Plasma convaleciente
SARS-COV-IverMx-01	25/05/2020	"Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ivermectina en sujetos positivos a	Investigación Biomédica para el Desarrollo de Fármacos, S.A. de C.V., Zapopan, Jalisco	Ivermectina

		virus (SARS-CoV-2) leve con o sin sintomatología".	
INF-3323-20-21-1.	28/05/2020	"Piridostigmina como manejo inmunomodulador en pacientes con infección por SARS-CoV-2 hospitalizados con criterios de gravedad".	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Piridostigmina
3343	02/06/2020	"Tratamiento de pacientes con COVID-19 grave y crítico con Tocilizumab".	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y el Instituto Nacional de Cancerología. Tocilizumab
C32-20	03/06/2020	"Ensayo clínico multicéntrico, de etiqueta abierta, no controlado con placebo, para evaluar el efecto y la seguridad de Favipiravir en comparación con el cuidado estándar en el manejo de pacientes adultos con Covid-19 moderada con riesgo de complicaciones graves."	Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, México; el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango; el Hospital General Dr. Enrique Cabrera y el Hospital General Ajusco Medio. Favipiravir
ABC-20-14	05/06/2020	"Tratamiento de neumonía severa y crítica por COVID-19 con plasma convaleciente".	The American British Cowdray Medical Center I.A.P. Plasma convaleciente
3374	05/06/2020	"Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo del uso de colchicina para el manejo de pacientes con infección leve y grave por SARS-Cov2".	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Colchicina

También se han registrado 24 protocolos en ClinicalTrials.gov¹ que evaluarán la eficacia y seguridad de las siguientes intervenciones en pacientes mexicanos con COVID-19: transfusión de plasma convaleciente (1 en Puebla, 2 en Nuevo León, y 1 multicéntrico en Jalisco, Sonora y CDMX), plasma convaleciente versus inmunoglobulina humana (1 en el Hospital Centenario Miguel Hidalgo de Aguascalientes), plasma convaleciente más hidroxiquina y azitromicina versus placebo más hidroxiquina y azitromicina (1 en el Hospital Naval de Alta Especialidad y el Hospital General de México en la CDMX), ruxolitinib (1 en el Estado de México), piridostigmina (1 en la CDMX, INCMNSZ), bajas dosis de hidroxiquina y bromehexina como profilaxis (1 en la CDMX, Instituto Nacional de Rehabilitación [INR]), nitazoxanida (Toluca, Estado de México), nitazoxanida más hidroxiquina versus hidroxiquina (Materno-Perinatal Hospital "Mónica Pretelini" en Toluca, Estado de México), remdesivir (CDMX, INER y el INCMNSZ), remdesivir más baricitinib versus remdesivir más placebo (CDMX, INCMNSZ), hidroxiquina (1 como profilaxis en personal de salud y 1 como tratamiento, ambos en la CDMX, INER), baricitinib versus placebo (multicéntrico en varios países incluido México en diferentes hospitales: Médica Sur, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, INCan, ITESM campus Monterrey, y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey, Nuevo León), hidroxiquina versus ivermectina (1 en el Hospital Centenario Miguel Hidalgo en Aguascalientes), cloroquina más losartán versus cloroquina (Hospital Universitario José E. González, en Nuevo León), ivermectina más azitromicina más colecalciferol (tratamiento ambulatorio Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado), tocilizumab (1 en la CDMX, Instituto Nacional de Cancerología [INCan]), colchicina versus placebo (CDMX, INCMNSZ), y extracto dializado de leucocitos (conocido también como factor de transferencia, en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional) células madre mesenquimales (CDMX, INCMNSZ), y terapia antitrombótica (un estudio multicéntrico en diferentes países, incluido México en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del IMSS). Además, hay 9 protocolos registrados que evaluarán: 1) desenlaces y características clínicas de pacientes con COVID-19 en la unidad de cuidados

intensivos (CDMX, INCMYNSZ); 2) el impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la salud mental y los factores psicosociales entre los trabajadores de los servicios de salud en diversos países, incluido México (Instituto Jalisciense De Salud Mental [SALME]); 3) pruebas serológicas de contactos domésticos de casos confirmados con COVID-19 (Nuevo León, en el Hospital Universitario José E. González); 4) posición prona para disminuir el riesgo de intubación endotraqueal (multicéntrico, en diferentes localidades de México); 5) la respuesta inflamatoria y desarrollo de la inmunidad humoral y celular de los pacientes con COVID-19 (UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS); y 6) salud mental y rendimiento académico en estudiantes que toman clases en línea durante la pandemia COVID-19 (IMSS, Guadalajara), 7) prevalencia de anticuerpos SARS CoV-2 en trabajadores de la salud (Hospital Universitario José E. González, Nuevo León); 8) asociación de la relación neutrófilos/linfocitos con complicaciones clínicas y mortalidad en pacientes con COVID-19 (Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Estado de México); y, 9) respuestas inmunitarias al virus que causa COVID-19 (multicéntrico en varios países incluido México, en Mérida y CDMX). Todos los estudios se encuentran en el proceso de reclutamiento de pacientes, excepto 2: factor de transferencia y baricitinib versus placebo.

INFORMACIÓN PARA REDES

Bibliografía

1. ClinicalTrials.gov. Consultado en <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid&term=&cntry=&state=&city=&dist=> , Acceso el 18 de junio del 2020
2. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM., Loeb M., Gong M., Fan E., et al Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of Critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine journal and Wolters Kluwer Health* DOI:10.1097/CCM.00000000000004363
3. Awhara S. *International Journal of Molecular Sciences* 25 march 2020;21,2272; doi:10.3390/ijms21072272.
4. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent Plasma. *JAMA* 2020, doi:10.1001/jama.2020.4783.
5. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The lancet infection* volume 20 April 2020. [https://doi.org/10.1010/S1473.3099\(20\)30141.9](https://doi.org/10.1010/S1473.3099(20)30141.9)
6. 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* 30, 269–271 (2020).
7. FDA NEWS RELEASE. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. Consultado en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>. Acceso el 4 de mayo del 2020
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734™). Consultado en: <https://www.fda.gov/media/137566/download>. Acceso el 4 de mayo del 2020
9. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH). Consultado en: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>. Acceso el 4 de mayo del 2020.
10. ClinicalTrials.gov. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). Consultado en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>. Acceso el 4 de mayo del 2020.
11. Gilead Sciences, Inc. Gilead Announces Results From Phase 3 Trial of Investigational Antiviral Remdesivir in Patients With Severe COVID-19. [Online]. [Actualizado 29 April 2020; citado 2020 April 29]. Disponible en: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>
12. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). Consultado en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>. Acceso el 4 de mayo del 2020.
13. Grein J (Abril, 10,2020). Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*; April 10, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
14. 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. Doi: 10.1016/S0140- 6736(20)31022-9.
15. Caly L, Druce JD, Gattton MG, Jans DA., Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *ScienceDirect*. 3 abril.2020 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
16. Patel A and Desa S. Ivermectin in COVID-19 Related Critical Illness (April 6, 2020). Available <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3570270>
17. Patel AM, Desai SS, Grainger DW and Mehra MR. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. April 19, 2020. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3580524>
18. Gao J, Zhenxue T, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* Published online. 2020 Febrero; DOI: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
19. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020 Marzo;: p.3.

20. Yao Z, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxycloquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. 2020 Marzo;; p.25.
21. 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; 5(DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005).
22. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*. 2020; 16(6): p.4.
23. Sarma P, Kaur H, et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. Doi. 10.1002/jmv.25898
24. FDA Alert - Drug Safety Communication: Hydroxychloroquine or Chloroquine for COVID-19 - FDA Cautions Against Use Outside of the Hospital Setting or a Clinical Trial Due to Risk of Heart Rhythm Problems. Consultado en: https://www.drugs.com/fda/safety-communication-hydroxychloroquine-chloroquine-covid-19-fda-cautions-against-outside-hospital-14366.html?utm_source=ddc&utm_medium=email&utm_campaign=FDA+Alert++Drug+Safety+Communication%3A+Hydroxychloroquine+or+Chloroquine+for+COVID-19++FDA+Cautions+Against+Use+of+the+Hospital+Setting+or+a+Clinical+Trial+Due+to+Risk+of+Heart+Rhythm+Problems. Acceso el 28 de abril del 2020.
25. 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. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
26. Zhu Z (Abril, 10, 2020) Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19
27. 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. *NEJM*. 2020 Marzo;; p.13
28. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1*. 2020;(Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>): p.12
29. Sanders J., Monogue M., Jodlowski T., Cutrell J., Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *Clinical Review and Education JAMA Review*. American Medical Association. 13.april.2020. doi:10.1001/jama.2020.6019
30. McCreary EK., Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases*. DOI:10.1093/ofid/ofaa105
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. [Online]. [Actualizado el 19 de mayo del 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>. Acceso el 19 de mayo del 2020..
32. COFEPRIS.Consultado en <http://siipris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebReqEnsayosClinicos.asp>. Acceso el 18 de junio del 2020.
33. Rosenber ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in NewYork State. *JAMA*. Published online May 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630
34. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD013600. Published 2020 May 14. doi:10.1002/14651858.CD013600
35. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Preliminary Report. This article was published on May 22, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
36. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 2020 Mayo;(DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)).
37. World Health Organization. Consultado en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> Acceso el 22 de mayo del 2020
38. World Health Organization. Consultado en: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19> Acceso el 22 de mayo del 2020

39. Zhang J, Wang W, Peng B, et al. Potential of Arbidol for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19 Transmission—A Preliminary Report of a Retrospective Cohort Study. *Current Medical Science*. 2020. 40(3): 1-6
40. Mehra M, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 2020, Junio. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6)
41. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, Kong Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020, Junio. DOI: 10.1001/jama.2020.10044
42. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, Skipper CP, Nascene AA, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
43. RECOVERY. Randomized evaluation of COVID-19 therapy. Consultado en: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>. Acceso el 18 de junio de 2020
44. Food and Drug Administration (FDA). Revoke the Emergency Use Authorization (EUA) for emergency

INFORMACIÓN PARA REDES



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



CENETEC
CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA
TECNOLÓGICA EN SALUD