

GENERACIÓN DE EVIDENCIA CIENTÍFICA PARA EL USO DE MEDICAMENTOS EN CONTEXTO COVID-19

Farm. Leila ALLEGRO
Dra. María Luz TRAVERSO¹

Resumen

La comunidad científica internacional busca soluciones en el plano farmacológico que mitiguen los profundos efectos de la pandemia por SARS-CoV-2. Muchos de los ensayos clínicos que se están desarrollando en este contexto de COVID-19, son estudios de uso *off-label* de medicamentos. Estas investigaciones buscan proveer información sobre efectividad y seguridad que respalden el uso de estos hasta tanto se apruebe esta nueva indicación.

Tanto las autoridades sanitarias como los profesionales de la salud deben basar sus decisiones en la mejor evidencia disponible. Se requieren ensayos clínicos bien diseñados, con resultados sólidos, para definir qué medicamento usar, dosis y duración del tratamiento, así como qué pacientes incluir y excluir.

Se presenta un resumen de la información científica disponible sobre efectividad de las alternativas terapéuticas en debate, extraídas de las publicaciones de las investigaciones desarrolladas durante esta pandemia

1. Búsqueda de tratamientos efectivos para una nueva enfermedad

En los últimos años, nuevas infecciones por coronavirus han surgido periódicamente en varios países del mundo. En el año 2002 se inicia en China y Vietnam una epidemia por coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), infectando a 8422 personas y causando 916 muertes. El coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) se identificó por primera vez en 2012, una epidemia con inicio en Arabia Saudita y propagada en Oriente Medio. A fines de 2019, se habían notificado en todo el mundo 2499 casos confirmados por laboratorio de síndrome respiratorio del Medio Oriente

¹ Investigadora Principal de la Carrera del Investigador Científico de la UNR. Centro de Información de Medicamentos (CIM) Área Farmacia Asistencial. Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR.

(MERS), incluidas 861 muertes asociadas (Yao, Qian, Zhu, Wang & Wang, 2020).

A fines de 2019, surge una nueva neumonía por coronavirus en Wuhan (China) que se propagó rápidamente. El patógeno fue confirmado como nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), siendo esta neumonía oficialmente denominada enfermedad de coronavirus - 19 (COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Yao et al, 2020).

La epidemia de COVID-19 es única debido a su escala, la velocidad de su propagación, la falta de datos científicos preexistentes y la importancia que le ha dado la cobertura de los medios. La comunidad científica y de salud pública ha respondido con la publicación temprana de datos clínicos y predicciones de propagación y orientación para una contención efectiva. Además, y de manera crítica, las autoridades sanitarias y los profesionales de la salud deben encontrar un tratamiento efectivo y seguro para los pacientes infectados con SARS-CoV-2 (Belhadi, Peiffer-Smadja, Lescure, Yazdanpanah, Mentré & Laouénan, 2020).

Por ello, la comunidad científica internacional continúa desde hace semanas buscando soluciones en el plano farmacológico que mitiguen los profundos efectos de la pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19). La opción de una vacuna eficaz y segura se dibuja como la alternativa ideal. Sin embargo, su investigación requiere de unos plazos inasumibles para el momento actual. Es por ello que, mientras tanto, el mundo ha puesto sus ojos en medicamentos ya desarrollados para otras indicaciones, y también en otros no aprobados, pero en etapa avanzada de desarrollo con un perfil aún no totalmente definido. Explorar su potencial frente al COVID-19 podría abrir caminos viables a su control en el corto plazo. Si bien se están desarrollando más de 300 ensayos clínicos con diferentes tratamientos, no hay datos que sostengan una farmacoterapia profiláctica (Sanders, Monogue, Jodlowski & Cutrell, 2020).

El uso de medicamentos con efectividad demostrada e indicación aprobada para otras patologías, pero sin indicación aprobada para COVID-19, plantea un uso *off-label* de estos medicamentos. Entendiéndose por uso *off-label* el uso de un medicamento de una manera diferente a la prevista, a la indicación aprobada, que consta en el prospecto o “etiqueta”. Una definición clara del concepto la presenta la European Medicines Agency (EMA), según la cual son “situaciones donde un producto medicinal es usado intencionalmente para un propósito médico que no concuerda con la información autorizada del producto” (European Medicines Agency [EMA], 2014).

En relación con el tema, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) explicita que autoriza la comercialización de un medicamento para las indicaciones solicitadas por el laboratorio productor, aclarando que "... El proceso descrito no significa que la indicación de un medicamento para otras situaciones clínicas esté prohibida por la ANMAT. Simplemente, significa que esas otras indicaciones (llamadas "*off label*") no fueron evaluadas, pues en el proceso de registro no fue solicitada la verificación de la calidad, eficacia y seguridad del producto para esa finalidad. Las indicaciones *off-label* son de exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien las realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en su experiencia y en el conocimiento científico disponible, motivado por la necesidad de brindar una respuesta a problemas de salud para los cuales no existan estándares de tratamiento o que, en caso de existir, los mismos sean de muy difícil acceso ..."

(Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT], 2016).

Muchos de los ensayos clínicos que se están desarrollando en este contexto de COVID-19, son estudios de uso *off-label* de medicamentos. Estas investigaciones buscan proveer información sobre efectividad y seguridad que respalden el uso de estos hasta tanto se apruebe esta nueva indicación.

Es importante recordar que su condición de tratamientos experimentales los convierte no sólo en fuente de esperanza, sino de daños inesperados. Por bien que se conozca el perfil de efectos adversos de un fármaco en una determinada indicación, es razonable sospechar que el contexto de una patología distinta pueda influir en dicho perfil según un patrón desconocido. Este aspecto tiene capital importancia, máxime cuando nuestro primer deber ético como profesionales sanitarios se concreta en no hacer daño al paciente (*primum non nocere*) para en un segundo momento, siempre que se pueda, hacerle el mayor bien posible (Saiz Fernández, 2020).

Los profesionales de la salud están cada vez más obligados a basar las decisiones clínicas en la mejor evidencia disponible. En el contexto de esta pandemia, es esencial tener acceso rápido a la información de los ensayos clínicos de alta calidad, ya que estos resultados guiarán a los médicos en su decisión sobre qué medicamento usar, la dosis y la duración del tratamiento, y qué pacientes incluir y excluir. Por lo tanto, los ensayos clínicos deben diseñarse con cuidado, porque los resultados sólidos son esenciales. Se necesitan informes transparentes y completos sobre estos ensayos clínicos para permitir una evaluación

independiente del beneficio potencial para los pacientes con COVID-19 (Delang & Neyts, 2020).

2. Construcción de evidencia para toma de decisiones en salud pública

La toma de decisiones en salud pública es un proceso que implica que los gobiernos puedan responder continuamente a las circunstancias cambiantes, anticipando las amenazas emergentes e identificando formas para controlarlas. La capacidad exigida de los sistemas en salud pública para ofrecer tales respuestas de control es decididamente insuficiente en muchos países, siendo necesario fortalecer dichos procesos con métodos basados en la evidencia.

La salud pública basada en la evidencia puede ser definida como la integración de la mejor evidencia disponible con el conocimiento y juicios de parte de los actores y expertos considerados para el beneficio de las necesidades de la población. Los datos de estudios observacionales, vigilancia y modelación, juegan un papel importante como base de evidencia en salud pública en el campo de enfermedades infecciosas (Cediel Becerra & Krause, 2013).

La evidencia se construye a través del análisis y evaluación de todas las publicaciones científicas sobre el tema en cuestión, resultado de los diferentes proyectos de investigación. En este contexto de COVID-19, se han implementado diferentes ensayos clínicos que investigan la efectividad de diversas alternativas terapéuticas, los cuales están siendo publicados en tiempos abreviados.

En este entramado también debemos considerar la toma de decisiones clínicas para un paciente en particular, proceso complejo, donde la información científica también es un elemento esencial. Por ello surge un concepto estrechamente relacionado con el anterior, y que contribuye a remarcar la necesidad de contar con información científica, actualizada y objetiva. Así, la medicina basada en la evidencia (MBE) presenta un enfoque sistemático para la resolución de problemas clínicos que permite la integración de la mejor evidencia de investigación disponible con la experiencia clínica y los valores de cada paciente en particular. La razón más importante para practicar MBE es mejorar la calidad de la atención a través de la identificación y promoción de prácticas que funcionan, y la eliminación de aquellas que son ineficaces o perjudiciales. MBE promueve el pensamiento crítico. Exige que la efectividad de las intervenciones clínicas, la precisión de las pruebas de diagnóstico y el poder de los marcadores pronósticos se analicen y se pruebe su utilidad (Akobeng, 2005; Sackett,

Strauss, Richardson, Rosenberg & Haynes, 2000). En el caso de los medicamentos y la farmacoterapia, busca optimizar la terapéutica en beneficio del paciente y la sociedad.

Por lo tanto, la información de medicamentos puede estar centrada en un paciente concreto, ser una parte integral de procesos de atención de la salud, o bien alcanzar a una población amplia cuando se utiliza para la toma de decisiones y/o evaluación de medicamentos para definir, implementar y evaluar políticas de medicamentos.

3. Gestión de información científica

Estas circunstancias hacen necesaria la gestión de información científica, mediante un método sistemático de rastreo, selección y evaluación de las publicaciones que se generan vertiginosamente en este contexto de COVID-19; proveyendo información con soporte de bibliografía científica, para optimizar la atención que se brinda a los pacientes y mejorar los resultados.

Esta información sostiene tanto la decisión clínica ante un paciente en particular, como la redacción de Guías de Práctica Clínica y recomendaciones de asociaciones de referencia y de la autoridad sanitaria, construyendo políticas de medicamentos.

El proceso de selección, análisis y utilización de información científica necesita de personal específicamente capacitado en la gestión de fuentes de información. Esta necesaria condición para usar apropiadamente las fuentes de información no siempre está presente en quienes la necesitan o demandan (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 1995).

Se requiere apoyo en el análisis crítico de la información disponible, de forma que se cuente con información balanceada, confiable, apropiada, comparativa y correspondiente al contexto para ser tomada como herramienta de decisión y a través de fuentes de información independientes y de fácil acceso (Drug Utilization Research Group – Latinoamérica [DURG- LA], 2010).

Esta gestión de información científica sobre medicamentos y farmacoterapia se materializa en el Centro de Información de Medicamentos (CIM). El CIM es definido, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS, como una unidad operacional que proporciona información técnica y científica sobre medicamentos, de una forma objetiva y oportuna, constituyendo una estrategia para atender las necesidades particulares de información (D'Alessio, Busto y Girón, 1997). Otro concepto que se suma al anterior es reconocerlo como una unidad funcional, estructurada, bajo la dirección de un

profesional cualificado, cuyo objetivo es dar respuesta a la demanda de información sobre medicamentos de forma objetiva y en tiempo útil, contribuir a una correcta selección y al uso racional de los medicamentos, así como promover una terapéutica correcta (Pla, García, Martín y Porta, 2002; Silva, Coelho, Arrais y Cabral, 1997).

En general, se puede reconocer como objetivo de un CIM el promover el uso racional de los medicamentos a través de información: técnica, científica, objetiva, actualizada, oportuna y pertinente, debidamente procesada y evaluada.

Siendo su propósito proveer información con sostén en literatura científica, y cuidadosamente evaluada, que respalde la toma de decisiones en el uso de medicamentos, buscando mejorar la calidad de la atención de los pacientes y optimizar los resultados terapéuticos, humanísticos y económicos.

Tanto en la prestación del servicio de información, como para el adecuado funcionamiento de un CIM es importante contar con fuentes de información no sesgada, de alta calidad, objetivas e idealmente que resuman la investigación de la evidencia. Así mismo, es clave desarrollar habilidades para analizar de manera crítica la evidencia disponible y su aplicabilidad (DURG- LA, 2010).

En la Universidad Nacional de Rosario, más específicamente en el Área Farmacia Asistencial de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, empieza a funcionar en el año 1982 un CIM, pionero en nuestro país. Nuestro CIM responde a consultas sobre farmacoterapia, emite Boletines periódicos bimestrales, brinda información y educación para un uso racional, seguro y costo efectivo de los medicamentos, y actúa como soporte de proyectos de investigación enfocados al uso de medicamentos.

Uno de los aspectos centrales de un CIM es poder colaborar en la resolución de problemas en las principales áreas vinculadas al medicamento, por lo que es muy importante que en su integración se priorice la formación de equipos interdisciplinarios y que se establezcan redes con otros centros de información.

En el año 2018, se conforma a nivel nacional la Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos (RACIM), que nuclea a todos los CIM que funcionan activamente dentro del territorio de la República Argentina; siendo una red colaborativa en la gestión de información sobre medicamentos. La conformación de esta red tiene el aval y el apoyo de la ANMAT.

La RACIM tiene la misión de vincular y potenciar el desempeño de los CIM del país que conforman la red, respetando sus autonomías, dotando de mayor accesibilidad a la información científica, de calidad, independiente y objetiva de los medicamentos, a todos los rincones del país (Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos [RACIM], 2018).

Entre sus objetivos:

- Contribuir a la educación sanitaria sobre medicamentos del equipo de salud y de la población en general.
- Capacitar a los profesionales de la salud en la gestión de información de medicamentos para favorecer su uso racional.
- Contribuir en políticas sanitarias de agencias reguladoras, entidades públicas o privadas, organizaciones científicas, académicas, a través de la gestión de información sobre medicamentos.

En el escenario actual de pandemia de COVID-19, una nueva enfermedad para la cual no hay medicamentos con indicación aprobada de efectividad, es necesario obtener información científica, evidencia que respalde la toma de decisiones, tanto para definir normas o recomendaciones como para establecer una terapia farmacológica en un paciente con COVID-19. Por ello, cada CIM resuelve consultas específicas sobre el tema y además, a través de la RACIM, se han redactado Fichas Técnicas de los medicamentos considerados útiles, incluyendo el análisis de los ensayos clínicos en COVID-19 publicados hasta la fecha. Estas fichas han sido difundidas tanto a la autoridad sanitaria nacional como a las de las diferentes provincias.

4. Efectividad de alternativas terapéuticas

A continuación, se presenta la información sobre efectividad de esas alternativas terapéuticas en relación con el COVID-19, extraída de las publicaciones disponibles (a fecha junio 2020) de las investigaciones que están siendo llevadas adelante en este contexto de pandemia.

- Lopinavir/ritonavir:

Antirretroviral. Combinación de 2 inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Indicado para tratamiento del VIH.

En los últimos años, ante la emergencia de la aparición de SARS-CoV y MERS-CoV, a los pacientes se les administraron medicamentos antivirales *off label*. Dada la similitud entre estos

virus, los resultados de estudios previos pueden ser útiles para definir una terapéutica para SARS-CoV-2 (Mahase, 2020).

Un estudio de cohorte retrospectivo, publicado en 2003, incluyó 1052 pacientes con SARS (75 pacientes tratados y 977 pacientes control) mostraron que la adición de lopinavir – ritonavir (LPV/r) como tratamiento inicial se asoció con una reducción de la tasa de mortalidad (2,3%) y la tasa de intubación (0%) en comparación con una cohorte compatible que recibió tratamiento estándar (11.0% y 15,6%, respectivamente, $P < 0,05$) (Yao et al, 2020).

En otro estudio, publicado en 2004, la combinación de LPV/r entre pacientes con SARS-CoV se asoció con un beneficio clínico sustancial (menos resultados clínicos adversos). Cuarenta y un pacientes con SARS seguidos durante 3 semanas fueron tratados con una combinación de LPV/r y ribavirina. El progreso clínico y los resultados virológicos fueron monitoreados y comparados con 111 pacientes tratados sólo con ribavirina que sirvieron como controles históricos (Chu, Cheng, Hung, Wong, Chan et al, 2004).

Una revisión sistemática de LPV/r para el tratamiento del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el MERS encontró estudios disponibles limitados, la mayoría de los cuales investigan el SARS. Los estudios clínicos en SARS se asociaron con tasas reducidas de mortalidad e intubación, pero su naturaleza retrospectiva y observacional impide conclusiones definitivas. El momento de la administración durante la fase de replicación viral “pico” temprana (7-10 días iniciales) parece ser importante porque el inicio tardío de la terapia con LPV/r no tuvo efecto en los resultados clínicos (Sanders et al, 2020).

Más allá de la frágil evidencia indirecta proporcionada por estos estudios y la procedente de la comunicación de varias series de casos, LPV/r se investiga en la actualidad frente al COVID-19 a través de numerosos ensayos clínicos. En concreto, una revisión sistemática identificó 15 proyectos activos a fecha 7 de marzo 2020, registrándose la dosis de 400/100 mg cada 12 horas como posología más ensayada, durante 7 a 14 días, en pacientes con severidad de la enfermedad: moderada a severa (Saiz Fernández, 2020; Behaldi et al, 2020).

Probablemente uno de los proyectos en marcha más ambiciosos es el ensayo SOLIDARITY, auspiciado por la OMS, que compara 5 posibles estrategias de tratamiento de COVID-19: LPV/r, remdesivir, LPV/r + interferón β , cloroquina/hidroxiclороquina y cuidados estándar. La variable principal propuesta es la mortalidad por todas las causas, estratificada según la gravedad

de la enfermedad en el momento de la aleatorización (World Health Organization [WHO], 2020a).

Un relevante ensayo clínico tuvo una publicación inicial en *The Lancet*, en enero 2020, donde se informó que desde que estuvo disponible la combinación de LPV/r en el Hospital JinYintan en Wuhan (China), se inició rápidamente un ensayo controlado aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad del uso combinado de LPV/r en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 (Huang, Wang, Li, Ren, Zhao, Hu et al, 2020). Los resultados de este estudio se han publicado en marzo 2020 en el *New England Journal of Medicine*. Un total de 199 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, y una saturación de oxígeno de 94% o menor, se sometieron a aleatorización; 99 fueron asignados al grupo de LPV/r (400 mg y 100 mg, respectivamente) dos veces al día durante 14 días, y 100 al grupo de atención estándar. El resultado primario (tiempo hasta la mejoría clínica) no difirió entre los grupos (mediana, 16 días). La mortalidad a los 28 días fue numéricamente menor con LPV/r, pero la diferencia entre grupos no alcanzó significación estadística (19% con LPV/r, 25% con la atención estándar sola). Aunque el inicio tardío del tratamiento podría explicar parcialmente la ineficacia de LPV/r para el tratamiento de COVID-19, un análisis de subgrupos no encontró un tiempo menor para la mejoría clínica de los pacientes que recibieron terapia dentro de los 12 días. En conclusión, el tratamiento con LPV/r no aceleró significativamente la mejoría clínica, ni logró reducir la mortalidad o disminuir ARN viral detectable en la garganta en pacientes con COVID-19 severo. Estos primeros datos permiten informar para estudios futuros para evaluar este y otros medicamentos, pudiendo combinar LPV/r con otros agentes antivirales, como se ha hecho en SARS (Baden y Rubin, 2020; Cao, Wang, Wen, Liu, Wang, Fan et al, 2020).

En mayo 2020 se publicaron los resultados de otro ensayo clínico, aleatorizado, que compara una triple combinación, LPV/r con ribavirina e interferón β -1b versus LPV/r solo, en pacientes adultos con COVID-19 en estadio leve a moderado en un hospital de Hong Kong. En este estudio participaron 127 pacientes, aleatorizados 2:1 para recibir LPV/r (400 mg/100 mg dos veces al día) durante 14 días con ribavirina (400 mg dos veces al día) e interferón β -1b (8 millones de UI sub-Q en días alternos por hasta 3 dosis dependiendo de qué tan pronto se inicie el tratamiento después del inicio de los síntomas) o un régimen de 14 días de LPV/r solo. La mediana de tiempo hasta resultados negativos de RT-PCR para el SARS-CoV-2 en muestras nasofaríngeas fue de 7 días en pacientes tratados con el régimen de 3 fármacos versus 12 días en aquellos tratados sólo con LPV/r; la mediana de duración de la hospitalización fue

de 9 y de 14,5 días, respectivamente. Se informaron efectos adversos en el 48% de los tratados con el régimen de 3 fármacos y en el 49% de los tratados con LPV/r. Los resultados indican que el régimen de 3 medicamentos que incluía LPV/r, ribavirina e interferón β -1b fue más efectivo que LPV/r solo en pacientes con COVID-19 leve a moderado, especialmente cuando el tratamiento se inició dentro de los 7 días de inicio de síntomas. Limitaciones del estudio: algunos pacientes asignados a triple terapia no recibieron interferón, no se incluyeron pacientes en estadio severo (American Society Health-System Pharmacists [ASHP], 2020; Hung, Lung, Tso, Liu, Chung, Chu et al, 2020).

El régimen de dosificación de LPV/r más utilizado y estudiado para el tratamiento con COVID-19 es de 400 mg/100 mg dos veces al día durante un máximo de 14 días.

Dadas las importantes interacciones farmacológicas y las posibles reacciones adversas a los medicamentos, se requiere una revisión cuidadosa de los medicamentos concomitantes y el monitoreo si se usa LPV/r.

Los principales efectos adversos de LPV/r incluyen malestar gastrointestinal como náuseas y diarrea (hasta 28%) y hepatotoxicidad (2% -10%). En pacientes con COVID-19, estos efectos adversos pueden ser exacerbados por la terapia combinada o infección viral porque aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes tienen transaminasas elevadas en la presentación de COVID-19. Un ensayo clínico reciente mostró que aproximadamente el 50% de los pacientes con LPV/r experimentaron un efecto adverso y el 14% de los pacientes interrumpieron la terapia debido a los efectos adversos gastrointestinales. La transaminitis inducida por fármacos es especialmente preocupante porque puede exacerbar la lesión hepática resultante de COVID-19. Es importante destacar que las elevaciones de alanina transaminasas son un criterio de exclusión en varios ensayos de investigación de COVID-19, lo que significa que la hepatotoxicidad inducida por LPV/r podría limitar la capacidad de los pacientes para acceder a estos medicamentos (RACIM, 2020a).

- **Hidroxicloroquina:**

Antiprotozoario. Antirreumático. Inmunomodulador. Indicado para malaria (profilaxis y tratamiento), artritis reumatoidea aguda o crónica, lupus eritematoso sistémico y discoide crónico.

La cloroquina y la hidroxicloroquina parecen bloquear la entrada viral en las células al inhibir la glucosilación de receptores del huésped, procesamiento proteolítico y acidificación endosómica. Estos agentes también tienen efectos

inmunomoduladores a través de la atenuación de la producción de citosinas en las células huésped. No existe evidencia de alta calidad para la eficacia de tratamiento con cloroquina/hidroxicloroquina para SARS y MERS. Una conferencia de prensa de China informó que la cloroquina se usó con éxito para tratar una serie de más de 100 casos de COVID-19, lo que resultó en mejores hallazgos radiológicos, mayor eliminación viral y menor progresión de la enfermedad. Sin embargo, el diseño del ensayo clínico y los datos de los resultados no fueron presentados o publicados para revisión por pares, evitando la validación de estas afirmaciones (Sanders et al, 2020).

Un estudio francés abierto no aleatorizado de 36 pacientes (20 en el grupo de hidroxycloroquina y 16 en el grupo de control) informó un aclaramiento virológico mejorado con hidroxycloroquina (200 mg por vía oral cada 8 horas) en comparación con los pacientes de control que recibieron atención de apoyo estándar. Los autores también informaron que la adición de azitromicina a la hidroxycloroquina en 6 pacientes resultó en un aclaramiento viral numéricamente superior (6/6, 100%) en comparación con la monoterapia con hidroxycloroquina (8/14, 57%) (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mialhe et al, 2020). Este estudio tuvo varias limitaciones, las que se suman a las preocupaciones de cardiotoxicidad aditiva con terapia combinada, por lo cual se requieren estudios adicionales.

Un estudio prospectivo de 30 pacientes en China asignó al azar en relación 1:1 con hidroxycloroquina (400 mg diarios) durante 5 días más atención estándar (atención de apoyo, interferón y otros antivirales) versus atención estándar sola; no hubo diferencia en los resultados virológicos (Chen, Liu, Liu, Liu, Xu, Xia et al, 2020).

Otro estudio realizado en China, con 150 pacientes (148 con enfermedad leve a moderada y 2 con enfermedad grave) comparó hidroxycloroquina con atención estándar versus atención estándar sola. Los resultados indican que el uso de hidroxycloroquina en pacientes con COVID-19 de leve a moderado no proporcionó beneficios adicionales en comparación con el uso de atención estándar sola. Se informaron efectos adversos en el 30% de los tratados con hidroxycloroquina y en el 9% de los tratados solo con atención estándar (Tang, Cao, Han, Wang, Chen, Sun et al, 2020).

En mayo 2020 se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico que evaluaba los efectos de la hidroxycloroquina utilizada con o sin macrólido (azitromicina), con resultados de

más de 90.000 pacientes hospitalizados con COVID-19. Este estudio ha sido retirado por el editor a solicitud de tres de los autores originales. Se plantearon inquietudes con respecto a la veracidad de los datos y los análisis realizados por un colaborador mundial de datos sanitarios (ASHP, 2020; Mehra, Ruschitzka y Patel, 2020).

Se necesitan más estudios para delinear la dosis óptima para COVID-19. Algunos utilizan 400 mg por vía oral al día. Sin embargo, un estudio establece que el tratamiento con hidroxiclороquina a dosis de carga de 800 mg en el primer día, seguido de 200 mg/12 horas durante 6 días, fue el que alcanzó más rápidamente el objetivo terapéutico, sin exceder los 2 mg/L de concentración en sangre (dosis objetivo 1-2 mg/L) (Perinel, Launay, Botelho-Nevers, Diconne, Louf-Dourier, Lachand et al, 2020).

La hidroxiclороquina puede causar efectos adversos raros y graves (<10%), incluida prolongación del intervalo QT, hipoglucemia, efectos neuropsiquiátricos y retinopatía. La electrocardiografía basal para evaluar prolongación del intervalo QT, es aconsejable antes y después del inicio de estos medicamentos debido al potencial de arritmias, especialmente en pacientes críticos y aquellos que toman medicamentos concomitantes para prolongar el intervalo QT como azitromicina y fluoroquinolonas. Debido a que hidroxiclороquina tiene excreción renal, la toxicidad puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal (RACIM, 2020b; Sanders, 2020).

- **Remdesivir:**

Antiviral, droga en investigación (GS-5734). No está aprobada su comercialización.

La investigación y el desarrollo del agente se mostraron prometedores durante el brote de Ébola. Remdesivir es una terapia potencial prometedora para COVID-19 debido a su amplio espectro, potente en actividad in vitro contra varios coronavirus, incluido el SARS-CoV-2.

Los ensayos clínicos en curso para evaluar la seguridad y la actividad antiviral de remdesivir se están llevando adelante en diferentes países (Delang y Neyts, 2020).

Una de las primeras investigaciones publicadas en relación con COVID-19 fue un ensayo clínico controlado, en pacientes hospitalizados en China, sus limitaciones no permiten determinar diferencias entre los tratamientos aplicados (Wang, Zhang, Du, Du, Zhao, Jin et al, 2020).

Un estudio en pacientes graves con COVID-19, esponsorado por el laboratorio que lo fabrica, incluyó 397 pacientes. El tratamiento con remdesivir más allá de 5 días no pareció mejorar los resultados entre los pacientes que estaban recibiendo ventilación no invasiva de presión positiva u oxígeno de alto flujo, oxígeno de bajo flujo o respirando aire ambiente. Los resultados para los pacientes iniciales del estudio con COVID-19 grave que no requieren ventilación mecánica al ingreso al estudio no pueden extrapolarse a los pacientes críticos que reciben ventilación mecánica (Goldman, Lye, Hui, Marks, Bruno, Montejano et al, 2020). El análisis preliminar de los resultados de un estudio similar al anterior, pero que incluye 1059 pacientes en estado moderado (538 asignados al azar a remdesivir y 521 al azar a placebo) indicó un tiempo medio más corto para la recuperación en el grupo de remdesivir (11 días) frente al grupo de placebo (15 días) y sugirió que el tratamiento con remdesivir pudo haber proporcionado un beneficio de supervivencia (Beigel, Tomashek, Dodd, Mehta, Zingman, Kalil et al 2020).

En base a los resultados de los dos últimos ensayos clínicos, de fase III y financiados por el laboratorio productor, y debido a que se trata de un medicamento antiviral en etapa de investigación, la Food & Drug Administration (FDA) de los E.U.A. autorizó el uso de emergencia de remdesivir para el tratamiento de COVID-19 sospechoso o confirmado por laboratorio en adultos y niños hospitalizados con enfermedad grave (Food & Drug Administration [FDA], 2020).

- **Plasma:**

Un tratamiento de investigación que se está explorando para COVID-19 es el uso de plasma convaleciente (PC) o inmunoglobulinas hiperinmunes. El PC es la parte líquida de la sangre que se recolecta de pacientes que se han recuperado de la infección, y por lo tanto contiene anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2. Esta terapia de administración pasiva de anticuerpos ha despertado gran interés en este contexto particular por ofrecer una estrategia a corto plazo para conferir inmunidad inmediata a individuos susceptibles. El PC además puede usarse para fabricar un producto biológico llamado inmunoglobulina hiperinmune, que también se puede usar para tratar pacientes con COVID-19 (Bloch, Shoham, Casadevall, Sachais, Shaz, Winters et al, 2020).

La inmunización pasiva se ha utilizado para la prevención y el tratamiento de algunas enfermedades infecciosas humanas desde el siglo pasado. El plasma inmune obtenido de personas curadas o recuperadas fue el tratamiento de elección en casos de fiebre hemorrágica argentina. Además, fue utilizado en los

brotos de ébola, SARS y MERS, donde se pusieron en práctica protocolos de tratamiento similares, considerando que en el momento no existían otras alternativas terapéuticas (OPS, 2020). Como parte de una revisión sistemática de 2015, se realizó un metaanálisis post hoc de 8 estudios observacionales que incluyeron 714 pacientes con SARS o influenza severa (no con COVID-19). La evidencia disponible sugiere que es probable que el PC reduzca la mortalidad durante las infecciones respiratorias agudas severas de etiología viral, con mayores efectos de tratamiento si comienza temprano después del inicio de los síntomas. En teoría, los beneficios de esta terapia se acumularían principalmente dentro de los primeros 7 a 10 días de infección, cuando la viremia está en su punto máximo y la respuesta inmune primaria aún no ha ocurrido (Sanders et al, 2020).

Según una reciente revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane, la evidencia actualmente disponible sobre la seguridad y efectividad del PC y la inmunoglobulina hiperinmune para el tratamiento de personas con COVID-19 es de muy baja certeza. Hasta ese momento estaban identificados ocho estudios completos (7 series de casos y 1 estudio de intervención de rama simple planificado prospectivamente) con un total de 32 participantes. En general, se trata de diseños de investigación no aleatorios y con alto riesgo de sesgo, con resultados que podrían deberse a diversos factores distintos del tratamiento, como la progresión natural de la enfermedad o a otros tratamientos que los participantes recibían (Valk, Piechotta, Chai, Doree, Monsefl, Wood et al, 2020).

Diversos estudios clínicos controlados se encuentran en marcha, lo que permitirá recolectar mayor evidencia científica de calidad para confirmar la eficacia y seguridad de esta intervención. La revisión de Cochrane hace alusión a 48 estudios en curso que evalúan el PC (47 estudios) o la inmunoglobulina hiperinmune (un estudio), de los cuales 22 son aleatorizados; y cuyos resultados habrá que esperar para poder generar una imagen más nítida de la efectividad del PC para COVID-19 (Valk et al, 2020).

Los datos iniciales disponibles de los estudios que utilizan plasma convaleciente COVID-19 para el tratamiento de individuos con enfermedad grave o potencialmente mortal indican que una dosis única de 200 ml mostró beneficio para algunos pacientes, lo que condujo a una mejoría (Mayo Clinic, 2020a).

Por otra parte, se ha publicado el primer resumen de indicadores de seguridad temprana del plasma convaleciente COVID-19 en

5.000 pacientes hospitalizados transfundidos con plasma de investigación como parte del Programa Nacional de Acceso Expandido (EAP) para Plasma Convaleciente COVID-19 de la FDA de EE.UU. Estos primeros indicadores sugieren que el plasma experimental convaleciente es seguro en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos. La incidencia de todos los eventos adversos graves en las primeras cuatro horas después de la transfusión fue <1%, incluida la tasa de mortalidad (0,3%). Es importante tener en cuenta que este es un primer informe de seguridad y no proporciona ningún hallazgo sobre la efectividad del PC en el tratamiento de COVID-19. Además, el EAP está en curso y todavía se están recopilando datos. Este no es un ensayo clínico, no existe grupo control (Joyner, Wright, Fairweather, Senefeld, Bruno, Klassen et al, 2020; Mayo Clinic, 2020b).

Aunque prometedor, el PC aún no ha demostrado ser seguro y efectivo como tratamiento para COVID-19. El uso de PC en COVID-19 se considera actualmente terapia experimental, y en este sentido, al objeto de demostrar su eficacia, un adecuado diseño experimental puede favorecer el avance en la confirmación de evidencias respecto de la utilidad de estas opciones. Asimismo, resulta necesario llevar a cabo una evaluación detallada de los riesgos y beneficios asegurándose que los servicios de atención médica tengan capacidad suficiente para extraer, procesar, almacenar y administrar de forma segura y con aseguramiento de calidad el PC (OPS, 2020).

- **Vacuna:**

La estrategia a largo plazo más efectiva para la prevención de futuros brotes de este virus sería el desarrollo de una vacuna que brinde inmunidad protectora, tanto individual como poblacional, frente al virus. El esfuerzo global de Investigación + Desarrollo de vacunas en respuesta a la pandemia de COVID-19 no tiene precedentes en términos de escala y velocidad. Sin embargo, se requeriría un mínimo de 12 a 18 meses antes del despliegue generalizado de la vacuna (Sanders et al, 2020). Aunque muchos expertos en enfermedades infecciosas argumentan que incluso 18 meses para una primera vacuna es un programa increíblemente agresivo, algunos optimistas creen que cientos de millones de dosis de vacuna podrían estar listas para su implementación a fines de 2020 (Mullard, 2020).

Esta es una estimación del mejor de los casos que supone que una o dos de las primeras vacunas que entran en desarrollo tendrán éxito. El desarrollo de vacunas es un proceso largo y costoso, y por lo general, una proporción significativa de las vacunas que se prueban en ensayos clínicos no funcionan.

Desarrollar una vacuna rápidamente requiere un nuevo paradigma de pandemia, con un inicio rápido y muchos pasos ejecutados en paralelo antes de confirmar un resultado exitoso de otro paso, lo que resulta en un riesgo financiero elevado. Al mismo tiempo, los desafíos y esfuerzos necesarios para desarrollar, evaluar y producir esto a gran escala son enormes. Proceder rápidamente más allá de los ensayos de la fase II significa que la fabricación deberá ampliarse a niveles comerciales antes de que estén disponibles datos sustanciales de seguridad e inmunogenicidad. Por lo tanto, cuantos más enfoques diferentes se aborden para encontrar una vacuna mayores posibilidades de éxito (Lurie, Saville, Hatchett y Halton, 2020). Se necesitará una fuerte coordinación y cooperación internacional entre los desarrolladores de vacunas, los reguladores, los encargados de la formulación de políticas, los financiadores, los organismos de salud pública y los gobiernos para garantizar que los candidatos prometedores de vacunas en etapa tardía puedan fabricarse en cantidades suficientes y suministrarse de manera equitativa a todas las áreas afectadas, especialmente a regiones de bajos niveles de recursos.

La disponibilidad de una vacuna segura y efectiva es reconocida como una herramienta adicional para contribuir al control de la transmisión y los brotes causados por el SARS-CoV-2. Se han propuesto más de 130 vacunas en todo el mundo y los candidatos en investigación se agrupan en seis grandes grupos: virus inactivado, virus atenuado, vector viral, vacuna de ADN o ARN, subunidades y partículas. Es vital que se evalúen tantas vacunas como sea posible, ya que no puede predecirse cuántas resultarán viables. La OMS pone a disposición la lista autorizada y continuamente actualizada de todos los programas activos de desarrollo de vacunas informados. Actualmente hay diez vacunas en evaluación clínica y más de 120 en evaluación preclínica. En general, los proyectos más avanzados se encuentran en estudios de fases I y II y se proponen estudiar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad (WHO, 2020a).

Dentro de este grupo, la vacuna candidata desarrollada por la Universidad de Oxford ha progresado a ensayos clínicos de fase II/III en etapa tardía. La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (que ahora se conoce como AZD1222) fue desarrollado por el Instituto Jenner de la Universidad de Oxford, en colaboración con el Grupo de Vacunas de Oxford; utiliza un vector viral de chimpancé deficiente en replicación basado en una versión debilitada de un virus del resfriado común (adenovirus) que causa infecciones en los chimpancés y contiene el material genético de la proteína spike del SARS-CoV-2. Recientemente se anunció el inicio de una prueba de fase II/III de la vacuna en aproximadamente 10.000 voluntarios adultos, con otras pruebas

en etapa tardía que comenzarán en varios países del mundo. Este estudio tiene como objetivo evaluar qué tan bien un gran número de personas, en un amplio rango de edades, podrían protegerse de COVID-19 con esta nueva vacuna. También proporcionará información valiosa sobre los aspectos de seguridad de la vacuna y su capacidad para generar buenas respuestas inmunes contra el virus (University of Oxford, 2020a).

La Universidad de Oxford y la compañía biofarmacéutica AstraZeneca han concretado un acuerdo de licencia de la vacuna de adenovirus recombinante. Este acuerdo incluye el compromiso de hacer que la vacuna esté disponible sin fines de lucro durante la pandemia y garantizar un acceso amplio y equitativo en todo el mundo (University of Oxford, 2020b).

Por su parte, la OMS propone acelerar masivamente la evaluación de vacunas a través del ensayo internacional SOLIDARITY, un gran ensayo clínico controlado aleatorio diseñado para permitir la evaluación simultánea de los beneficios y riesgos de diferentes vacunas en sitios con tasas suficientemente altas de la enfermedad (WHO, 2020b).

5. Impacto en políticas de medicamentos

La aparición de una enfermedad hasta el momento desconocida, como es COVID-19, supone un enorme desafío desde el punto de vista sanitario. Algunos de estos desafíos se trasladan al campo de los medicamentos con un incremento importantísimo de su demanda, por la gestión de una enorme cantidad de información procedente de la investigación que se está realizando, y por la necesidad de proteger a la sociedad de productos o tratamientos cuyo efecto no solamente no sea beneficioso, sino que incluso pueda ser más dañino que la propia enfermedad.

En las condiciones de la actual pandemia de COVID-19 con considerable mortalidad y la falta de una opción de tratamiento comprobada o de una vacuna preventiva, es una prioridad de salud pública global considerar opciones potencialmente útiles. Los gobiernos nacionales, la OMS y sus socios están trabajando con urgencia para coordinar el rápido desarrollo de contramedidas médicas incluidas vacunas, terapias y diagnósticos, de manera de acelerar la investigación, la innovación y el intercambio de conocimientos. La velocidad y el volumen de los ensayos clínicos lanzados para investigar posibles terapias para COVID-19 resaltan tanto la necesidad como la capacidad de producir evidencia de alta calidad incluso en medio de una pandemia.

Tanto el acceso a nuevos medicamentos, como la autorización de nuevas indicaciones para medicamentos ya aprobados para otras enfermedades, normalmente se producen a través de un sistema bien reglado de ensayos clínicos, procedimientos reguladores y, finalmente, puesta en el mercado que garantiza la calidad, seguridad y eficacia de los tratamientos en las condiciones en las que han sido autorizados. No obstante, en esta situación crítica, y dado que los ensayos clínicos tardarán un tiempo significativo en producir resultados, las recomendaciones prevén el uso controlado de diversas alternativas farmacológicas bajo condiciones experimentales en el marco de la regulación de cada país. Este uso experimental implica que se deben seguir protocolos aprobados para ensayos controlados que garanticen el cumplimiento de las condiciones técnicas, así como los principios éticos. Por ello, es imprescindible contar con evidencia científica para un uso adecuado, seguro y oportuno de tales opciones potencialmente útiles.

Como ejemplo, el Ministerio de Salud de Argentina anunció en abril 2020 la puesta en marcha del Plan estratégico para regular el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos, un ensayo clínico experimental que procura obtener un medicamento a partir del plasma sanguíneo de personas que hayan enfermado de COVID-19 y ya estén recuperadas. Este también permitirá brindar el tratamiento con plasma a los enfermos que se encuentren internados en los centros de salud estatales y privados cursando la infección, en el marco de un ensayo clínico nacional orientado a evaluar la seguridad y eficacia de este tratamiento.

El Plan estratégico contiene 3 ejes / proyectos de investigación:

- Desarrollo de una Inmunoglobulina Hiperinmune a partir del plasma de convalecientes. Coordina la Universidad Nacional de Córdoba. Laboratorio de Hemoderivados.
- Desarrollo de un sistema in vitro para la determinación de anticuerpos neutralizantes antiSARS-Cov-2 en convalecientes del COVID-19. Coordina ANLIS (INEI –Malbrán, INEVH-Maiztegui)
- Implementación de un Ensayo Clínico Nacional para evaluar seguridad y eficacia del uso de plasma de convalecientes en enfermos COVID-19. Coordina Dirección de Sangre y Hemoderivados. (Ministerio de Salud, 2020a)

Los resultados de las investigaciones que se están llevando a cabo través de diferentes tipos de estudios se transforman en evidencia que contribuye a la construcción de las políticas de medicamentos relacionadas con COVID-19, generando

normativas y/o recomendaciones de uso de la farmacoterapia para tratar esta nueva enfermedad.

En nuestro país, el Ministerio de Salud publicó en marzo 2020 las “Recomendaciones condicionales para el Abordaje Terapéutico de COVID-19”, donde se establecía que debido a lo limitado de la evidencia disponible sobre COVID-19 y la dinámica epidemiológica del SARS-CoV-2, estas recomendaciones estaban sujetas a eventuales modificaciones y en revisión permanente. En esta primera versión de las recomendaciones se propone, en los escenarios de pacientes con neumonía grave (sospechoso o confirmado de COVID-19) sumar, al tratamiento de sostén y antimicrobiano de neumonía grave, a los medicamentos LPV/r y/o hidroxiclороquina.

El 29 de mayo 2020, considerando la vertiginosa generación de información a la que hacíamos referencia, se publica la versión 2.0 de estas Recomendaciones, en las mismas se reconoce que no hay datos clínicos suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de LPV/r, hidroxiclороquina, remdesivir, interferón o terapias inmunomoduladoras. Por esto, ya no se propone el uso de LPV/r y/o hidroxiclороquina en los escenarios de neumonía grave, dejándose en claro que no hay evidencia que apoye el empleo de un tratamiento antiviral o inmunomodulador específico excepto en contexto de un ensayo clínico. Asimismo, declara que si bien la situación actual plantea un desafío único en términos de la necesidad de generar rápidamente información científica de calidad para guiar la práctica clínica y la toma de decisiones en salud pública, ésto no debe significar bajo ningún concepto una excepción al cumplimiento de las normas y principios éticos que deben guiar la investigación clínica en seres humanos, ni al respeto por los derechos irrenunciables de los participantes (Ministerio de Salud, 2020b).

Existe una necesidad clara y urgente de más información para guiar la toma de decisiones clínicas para pacientes con COVID-19. Las normativas que desarrolla la autoridad sanitaria, así como las guías de práctica clínica de las diferentes asociaciones profesionales consideradas de referencia en el tema, son luego trasladadas a la elaboración de protocolos de tratamiento locales o institucionales, conformándose así una política de medicamentos específica para esta patología.

Bibliografía

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). (2016). *Indicaciones médicas fuera de prospecto*. Recuperado de:

[http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Indicaciones de medicamentos fp.pdf](http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Indicaciones_de_medicamentos_fp.pdf)

AKOBENG, A. (2005). Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child. BMJ*, 90:837–840.

American Society Health-System Pharmacists. (2020). *Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments: Updated 6/8/2020*. ASHP COVID-19 Resource Center. Recuperado de: <https://www.ashp.org/COVID-19?loginreturnUrl=SSOCheckOnly>

BADEN, L. y RUBIN, E. (2020). Covid-19 — The Search for Effective Therapy. *New Engl J Medicine*, 382:1851-1852.

BEIGEL, J.H., TOMASHEK, K.M., DODD, L.E., MEHTA, A.K., ZINGMAN, B., KALIL, A.C. et al. (2020). Remdesivir for the treatment of COVID-19—preliminary report. *New Engl J Medicine*. May 22 [Epub ahead of print]. PMID: 32445440 DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.

BELHADI, D., PEIFFER-SMAJDA, N., LESCURE, F.X., YAZDANPANA, Y., MENTRÉ, F. y LAOUÉNAN, C. (2020). A brief review of antiviral drugs evaluated in registered clinical trials for COVID-19. [NO PUBLICADO]. Recuperado de: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038190v2>

BLOCH, E.M., SHOHAM, S., CASADEVALL, A., SACHAIS, B., SHAZ, B., WINTERS, J. et al. (2020). Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*, 130(6):2757–2765

CAO, B., WANG, Y., WEN, D., LIU, W., WANG, J., Fan, G., et al. (2020) A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New Engl J Medicine*, 382:1787-1799.

CEDIEL BECERRA, N. y KRAUSE G. (2013). Herramientas para la toma de decisiones en salud pública basadas en la evidencia y priorización de enfermedades. *Revista Salud Pública*, 15 (5): 694-706.

CHEN, J., Liu, D., LIU, L., LIU, P., XU, Q., XIA, L. et al. (2020). A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 49(2) 215-219.

CHU, C., CHENG, V., HUNG, I., WONG, M., CHAN, K., CHAN, K.S. et al. (2004). Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59:252–256

D'ALESSIO, R., BUSTO, U. y GIRÓN, N. (1997). *Guía para el desarrollo de servicios farmacéuticos hospitalarios: Información de Medicamentos*. Serie de Medicamentos esenciales y tecnologías. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. OPS/OMS

DELANG L, y NEYTS J. (2020). Medical treatment options for COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 9(3), 209–214.

Drug Research Utilization Group - Latin America. (2010). *Guía para el Desarrollo y Funcionamiento de Centros de Información de Medicamentos*. DURG-LA. Disponible en: http://www.durg-la.uab.es/pub/Home/WebHome/Guia_cim_09132010.pdf

European Medicines Agency. (2014). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*. London, United Kingdom: Science Medicines Health. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf

Food and Drug Administration. (2020). *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment*. FDA News Release. Mayo, 1. Recuperado de: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>

GAUTRET, P., LAGIER, J.C., PAROLA, P., HOANG, V.T., MEDDEB, L., MIALHE, M. et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020;105949.

GOLDMAN, J., LVE, D., HUI, D., MARKS, K., BRUNO, R., MONTEJANO, R. et al. (2020). Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe covid-19. *New Engl J Medicine*. May 27:[Epub ahead of print]. PMID: 32459919 DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y. et al.(2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395: 497-506.

HUNG, I., LUNG, K., TSO, E., LIU, R., CHUNG, T., CHU, M. et al. (2020). Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomized, phase 2 trial. *The Lancet*, 395:1695-1704.

JOYNER, M., WRIGHT, R., FAIRWEATHER, D., SENEFFELD, J., BRUNO, K., KLASSEN, S. et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv* 2020.05.12.20099879; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099879>

LURIE, N., SAVILLE, M., HATCHETT, R., HALTON, J. (2020). Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *New Engl J Medicine*, 382: 1969-1973.

MAHASE, E. (2020). Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ*, marzo 26;368. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>

MAYO Clinic (2020a). *COVID-19 expanded access program*. E.U.A. Recuperado de: <https://www.uscovidplasma.org/#why>

MAYO Clinic (2020b). *Early Indicators: Investigational convalescent plasma is safe for patients with COVID-19*. E.U.A. Recuperado de: <https://www.uscovidplasma.org/early-indicators-report>

MEHRA, M.R., RUSCHITZKA, F., PATEL, A.N. (2020). Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. Jun 4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6. Recuperado de: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext).

Ministerio de Salud. Argentina. (2020a). *Salud lanzó plan para el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos*. Recuperado de: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-lanzo-plan-para-el-uso-de-plasma-de-pacientesrecuperados-de-covid-19-con-fines>

Ministerio de Salud. Argentina. (2020b). *Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. Versión 2.0*. Mayo, 29. Recuperado de: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>

MULLARD, A. (2020). COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *The Lancet*, 395 (10239): 1751-1752.

Organización Panamericana de la Salud. (1995). *Centro de Información de Medicamentos. Una estrategia de apoyo al Uso racional de medicamentos*. Programa regional de Medicamentos Esenciales y Tecnologías para la Salud. Santo Domingo, Rep Dominicana: OPS.

Organización Panamericana de la Salud. (2020). *Consideraciones regulatorias sobre la autorización del uso de plasma de convalecientes (PC) para atender la emergencia de COVID-19*. (OPS/HSS/MT/COVID-19/20-0005). Recuperado de:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52024/HSSMTC-OVID19200005_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y

PERINEL, S., LAUNAV, M., BOTELHO Nevers, E., DICONNE, E., LOUF DOURIER, A., LACHAND, R. et al. (2020). Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. pii: ciaa394. doi: 10.1093/cid/ciaa394.

PLA, R., GARCÍA, D., MARTIN, M.I., PORTA, A. (2002). Información de Medicamentos. Cap. 28. En: *Farmacia Hospitalaria*. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital. SEFH. Recuperado de: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap28.pdf>

Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos. (2018). *Reunión de la Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos (RACIM) y la ANMAT*. Buenos Aires: RACIM - ANMAT.

Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos. (2020a). *Ficha Técnica Lopinavir – Ritonavir (LPV/r)*. Recuperado de: <https://www.fbioyf.unr.edu.ar/uof/racim/pdfs/RACIM-Lopinavir-Ritonavir2020-05.pdf>

Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos. (2020b). *Ficha Técnica Hidroxicloroquina*. Recuperado de: <https://www.fbioyf.unr.edu.ar/uof/racim/pdfs/RACIM-Hidroxicloroquina2020-05.pdf>

SACKETT, D.L., STRAUSS, S.E., RICHARDSON, W.S., ROSENBERG, W. y HAYNES, B. (2000). *Evidence-based*

medicine: how to practice and teach EBM. London: Churchill-Livingstone.

SAIZ FERNANDEZ, L. (2020). *Lopinavir-Ritonavir como potencial terapia frente al COVID-19*. Servicio Navarro de Salud. Osasunbidea. Informe BITN.

SANDERS, J.M., MONOGUE, M.L., JODLOWSKI, T.Z. y CUTRELL, J.B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. *JAMA*, 323(18):1824–1836

SILVA, C.D., COELHO, H.L., ARRAIS, P.S., CABRAL, F.R. (1997). Drug Information Center: Contribution for rational use of drugs. *Cad Saúde Publ*, 13 (3): 531-535.

TANG, W., CAO, Z., HAN, M., WANG, Z., CHEN, J., SUN, W. et al. (2020). Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomized controlled trial. *BMJ*, 369:m1849.

University of Oxford. (2020a). *Oxford COVID-19 vaccine to begin phase II/III human trials*. Recuperado de: <http://www.ox.ac.uk/news/2020-05-22-oxford-covid-19-vaccine-begin-phase-iii-human-trials>

University of Oxford. (2020b). *Oxford University's COVID-19 vaccine: next steps towards broad and equitable global access*. Recuperado de: <http://www.ox.ac.uk/news/2020-06-05-oxford-university-s-covid-19-vaccine-next-steps-towards-broad-and-equitable-global>

VALK, S.J., PIECHOTTA, V., CHAI, K.L., DOREE, C., MONSEF, I., WOOD, E.M., et al. (2020). Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 5. Art. No.: CD013600. DOI: 10.1002/14651858.CD013600.

WANG, Y., ZHANG, D., DU, G., DU, R., ZHAO, J., JIN, Y. et al. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 395 (10236) 1569-1578.

World Health Organization. (2020a). *“Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments*. WHO. Recuperado de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novelcoronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

World Health Organization. (2020b). *Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine*. Recuperado de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine>

YAO, T., QIAN, J., ZHU, W., WANG, Y. y WANG, G. (2020). A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *Journal of Medical Virology*, 1-8.