

ARTÍCULO DE REVISIÓN

AGENTES POTENCIALMENTE TERAPÉUTICOS CONTRA EL SARS-CoV-2: REVISIÓN RÁPIDA DE LA EVIDENCIA

Guido Bendezu-Quispe ^{1,a,b}, Milton José Max Rodríguez-Zúñiga ^{1,a,c}, Yuani Miriam Roman ^{1,a,d}, Laura Melissa Mori-Llontop ^{1,a,e}, Verónica Peralta ^{1,a,f}, Fabián Fiestas ^{1,a}

¹ Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud, Lima, Perú.

^a Médico cirujano; ^b magíster en Informática Biomédica en Salud Global con mención en Informática en Salud;

^c especialista en Dermatología; ^d especialista en Pediatría, magíster en Salud; ^e magíster en Diabetes y Obesidad con mención en Manejo Nutricional; ^f especialista en Gestión en Salud.

RESUMEN

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social de Salud (EsSalud) ha desarrollado siete informes breves mediante revisiones rápidas de evidencia sobre los agentes potencialmente terapéuticos contra el SARS-CoV-2 con la finalidad de brindar información actual y relevante para los decisores, clínicos, investigadores y la comunidad académica en el Perú. Los agentes terapéuticos evaluados incluyeron cloroquina/hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, tocilizumab, oseltamivir, interferón, atazanavir y plasma anti-SARS-CoV-2. La identificación de evidencia incluyó la revisión de las bases electrónicas PubMed y Cochrane Library. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud, así como, en las principales sociedades o instituciones especializadas, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés). Asimismo, para disminuir el sesgo de publicación, se buscó en las páginas web www.clinicaltrials.gov y <http://apps.who.int/trialsearch>, para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún. Finalmente, se consideró extraer información con una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de las listas de referencias de las revisiones sistemáticas, estudios primarios y revisiones narrativas que sean de relevancia. A la fecha de la última revisión (27 de marzo de 2020), no se dispone de evidencia para recomendar un medicamento específico para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se necesita de mayor evidencia, preferentemente ensayos clínicos de buena calidad, para la toma de decisiones terapéuticas contra el SARS-CoV-2.

Palabras clave: Coronavirus; Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2; COVID-19; Tratamiento Farmacológico COVID-19; Evaluación de la Tecnología Biomédica; Perú (fuente: DeCS BIREME).

POTENTIALLY THERAPEUTIC AGENTS AGAINST SARS-CoV-2: RAPID REVIEW OF THE EVIDENCE

ABSTRACT

The Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) of the Seguro Social de Salud (EsSalud) has completed seven brief reports by means of rapid reviews of evidence regarding the potentially effective therapies against SARS-CoV-2 in order to provide current and relevant information for decision makers, clinicians, researchers and the academic community in Peru. The therapeutic agents evaluated were chloroquine/hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, tocilizumab, oseltamivir, interferon, atazanavir and anti SARS-CoV-2 serum. Evidence identification included the review of PubMed and Cochrane Library electronic databases. Additionally, manual search was carried out on websites from groups dedicated to research and education on health, as well as in the main specialized societies or institutions, such as, the World Health Organization (WHO) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Furthermore, in order to reduce publication bias, the websites: www.clinicaltrials.gov and <http://apps.who.int/trialsearch> were searched to identify in-progress or unpublished clinical trials. Finally, a “snowball” strategy was performed by reviewing the reference lists of the systematic reviews, primary studies and selected narrative reviews to identify relevant information. The latest review (March 27, 2020) showed that there is no evidence to recommend any medication for patients’ treatment with COVID-19. More evidence, preferably high-quality randomized clinical trials, is needed for decision-making against SARS-CoV-2.

Keywords: Coronavirus; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; COVID-19; COVID-19 Drug Treatment; Technology Assessment, Biomedical; Peru (source: MeSH NLM).

Citar como: Bendezu-Quispe G, Rodríguez-Zúñiga MJM, Roman YM, Mori-Llontop LM, Peralta V, Fiestas F. Agentes potencialmente terapéuticos contra el SARS-CoV-2: revisión rápida de la evidencia. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(2):320-6. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5409>

Correspondencia: Verónica Victoria Peralta Aguilar; Av. Arenales 1400, Jesús María, Lima, Perú; veronica.peralta@essalud.gob.pe

Recibido: 25/03/2020
Aprobado: 08/04/2020
En línea: 16/04/2020

INTRODUCCIÓN

A finales del 2019, un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) ⁽¹⁾ emergió en China ⁽²⁾. El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae* y al orden *Nidovirales* ^(2,3), al igual que las cepas del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) que fueron causantes de epidemias en las últimas décadas con más de 800 muertes en diversas partes del mundo ⁽⁴⁾. Sin embargo, el SARS-CoV-2 es un virus con características únicas, con alta transmisibilidad y propagación, así como una alta mortalidad en grupos de riesgo, causando graves consecuencias sociales y económicas en muchos países ⁽⁵⁾.

Actualmente, la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) ha generado más de 350 000 casos confirmados y casi 16 000 muertes en 195 países alrededor del mundo al 23 de marzo de 2020 ⁽⁶⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la calificó de pandemia y una emergencia de salud pública internacional ⁽⁷⁾. Esta situación ha generado un rápido incremento de información sobre este nuevo virus en cuanto a medidas terapéuticas efectivas para el manejo de esta enfermedad. A pesar de ello, para el 21 de marzo de 2020, la OMS, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) sostienen que aún no se dispone de tratamientos específicos para la COVID-19 ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En el Perú, con 395 casos confirmados y cinco muertes por COVID-19 al 23 de marzo de 2020 ⁽¹¹⁾, se viene acatando un estado de emergencia como ha ocurrido en diversas partes del mundo. A la fecha, no se disponen de estudios o sistematizaciones de evidencia dentro del contexto peruano. Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud), a través del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), ha elaborado siete informes breves usando revisiones rápidas de evidencia sobre medicamentos con potencial efecto terapéutico para la COVID-19. En ese sentido, el objetivo de la presente revisión es brindar información actual y relevante para los decisores, clínicos, investigadores y comunidad académica del Perú sobre la eficacia y seguridad de agentes potencialmente terapéuticos contra el SARS-CoV-2.

BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda rápida de bibliografía científica para identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de medicamentos con uso potencial para el tratamiento de la COVID-19 en las principales bases de datos, incluyendo MEDLINE vía PubMed y Cochrane Library. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación en salud y de las principales sociedades o instituciones especializadas, incluidos la OMS y los

CDC. Adicionalmente, para disminuir el sesgo de publicación, se buscaron ensayos clínicos que estén en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en www.clinicaltrials.gov o en <http://apps.who.int/trialsearch>. Finalmente, se consideró extraer información con una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de las revisiones sistemáticas (RS), estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean de relevancia.

Se incluyeron las RS, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios observacionales, series de casos y estudios preliminares, disponibles hasta el 27 de marzo de 2020, que hayan evaluado las tecnologías cloroquina/hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, tocilizumab, oseltamivir, interferón, atazanavir y plasma antiSARS-CoV-2 para el tratamiento de la COVID-19.

REVISIONES RÁPIDAS DE EVIDENCIA DE AGENTES POTENCIALMENTE TERAPÉUTICOS CONTRA EL SARS-COV-2

1) Uso de cloroquina e hidroxicloroquina ⁽¹²⁾

Análisis de la evidencia

La evidencia que se viene mostrando para indicar cloroquina e hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19 se sustenta en estudios *in vitro* que encuentran actividad de la cloroquina o hidroxicloroquina contra la COVID-19 ^(13,14).

Según la RS de Cortegiani *et al.*, para marzo de 2020, se habrían estado conduciendo más de 20 ensayos clínicos en China con la finalidad de evaluar la utilidad de la cloroquina o hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19 ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, estos estudios se encuentran en su mayoría en fase de reclutamiento, y no se dispone siquiera de resultados preliminares ⁽¹⁵⁾.

Se ha difundido el estudio clínico de Gautret *et al.* ⁽¹⁶⁾, de diseño de etiqueta abierta, no aleatorizado, que evaluó el aclaramiento viral al día seis como desenlace primario. Este estudio no midió desenlaces clínicos relevantes. Como resultado, el 70% de los pacientes tratados con hidroxicloroquina alcanzaron aclaramiento viral comparado al 12,5% ($p=0,001$) en el grupo control (pacientes con tratamiento sintomático). Los cinco pacientes tratados con hidroxicloroquina y azitromicina alcanzaron el aclaramiento viral comparado con el 57,1% en pacientes tratados con hidroxicloroquina solamente y 12,5% lo alcanzó en el grupo control ($p<0,001$). Adicionalmente, se describe un estudio piloto de Chen *et al.* ⁽¹⁷⁾ en 30 pacientes diagnosticados con COVID-19 y no tratados previamente, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de hidroxicloroquina como respuesta a la COVID-19. El desenlace primario del estudio fue el aclaramiento viral al día siete, encontrándose en el análisis por intención de tratar, que 13 pacientes (86,7%) en

el grupo de prueba y 14 pacientes (93,3%) en el grupo control presentaron aclaramiento viral, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$). A las dos semanas, todos los participantes presentaron aclaramiento viral.

Respecto al estudio de Gautret *et al.*, aporta evidencia de muy baja calidad, siendo un estudio de etiqueta abierta (lo que podría inducir sesgos a través del cuidado médico recibido por los pacientes en estudio) y no aleatorizado para la intervención (hidroxicloroquina) ni para otras variables de interés como la terapia antibiótica, incluida la azitromicina (sin asegurar una distribución equitativa de factores que podrían influir en los resultados). Adicionalmente, el número de participantes ($n=36$) es menor al calculado por los autores ($n=42$) para el análisis estadístico del desenlace primario (aclaramiento viral), es además una muestra de pequeño tamaño, lo que limita la interpretabilidad de los resultados. Respecto al grupo control, este comprendía participantes que no aceptaron recibir hidroxicloroquina o se atendían en otros centros de investigación (en este ensayo clínico, todos los pacientes en el brazo de tratamiento eran del mismo centro de investigación) y también menores de edad, lo que genera cuestionamientos respecto a la idoneidad del grupo control.

Sobre el estudio de Chen *et al.*, este tuvo un pequeño tamaño muestral y usó como desenlace primario al aclaramiento viral, mas no un desenlace clínico de alta relevancia desde la perspectiva del paciente.

Actualmente, ninguna organización internacional, como los CDC de los Estados Unidos, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades o la OMS^(8,9,18), ha establecido recomendaciones específicas para el manejo clínico de pacientes con COVID-19 con cloroquina o hidroxicloroquina, debido a la ausencia de evidencia sobre la eficacia y seguridad de su uso en pacientes con esta enfermedad.

Conclusión a partir de la evidencia revisada

A la fecha, 27 de marzo de 2020, no se dispone de resultados de ECA ni de estudios observacionales sobre la eficacia/efectividad y seguridad de la cloroquina en pacientes con COVID-19 en desenlaces clínicos de relevancia desde la perspectiva del paciente, como la supervivencia global, mejoría clínica, estancia hospitalaria, entre otras variables clínicas. Los estudios de Gautret *et al.*⁽¹⁶⁾ y Chen *et al.*⁽¹⁷⁾ presentan limitaciones metodológicas importantes lo que limita seriamente establecer conclusiones sobre la eficacia de la hidroxicloroquina o su combinación con azitromicina en pacientes con COVID-19. Por ello, son necesarios futuros ECA para sostener el uso de este medicamento en el tratamiento de COVID-19.

2) Uso de lopinavir/ritonavir⁽¹⁹⁾

Análisis de la evidencia

Los resultados de un ECA publicado por Cao *et al.*⁽²⁰⁾ no observan diferencias estadísticamente significativas entre el

grupo de tratamiento lopinavir/ritonavir (LPV/r) más terapia estándar en comparación con la terapia estándar sola, en desenlaces de alta relevancia clínica, como el tiempo de mejoría clínica (mediana de 16 días en ambos grupos, *hazard ratio*: 1,31; $p=0,09$), mortalidad a los 28 días de tratamiento (19% vs. 25%, riesgo relativo: 0,326; $p=0,326$) y carga viral durante el desarrollo del estudio. La información proporcionada en la publicación no permite determinar si hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto a los desenlaces días de estadía en UCI, tiempo al alta y mejoría clínica al día 14 (el equipo del IETSI pudo calcular la significancia estadística a favor del grupo LPV/r más terapia estándar, respecto a la mejoría clínica al día 14, $p=0,019$). Sobre la seguridad, no se encontraron diferencias en el total de eventos adversos (EA) (48% vs. 50%), aunque se observaron diferencias estadísticamente significativas favorables para el grupo LPV/r más terapia estándar, respecto a las proporciones de EA serios (19% vs. 32%).

Existe una serie de amenazas a la validez interna del ECA de Cao *et al.*⁽²⁰⁾, lo cual limita la interpretación de sus resultados. En primer lugar, la potencia estadística del estudio no se esclarece, lo cual no permite saber si existen verdaderas diferencias respecto a los desenlaces mencionados entre los grupos de tratamiento. Adicionalmente, no hubo corrección por múltiples análisis, por lo cual no se puede determinar si las diferencias presentadas en algunos desenlaces, como tiempo de estadía en UCI, tiempo al alta y mejoría clínica al día 14, serían estadísticamente significativas. Asimismo, los desbalances en las características clínicas clave en las mediciones de línea base entre los grupos en tratamiento y la naturaleza de etiqueta abierta del ECA pudieron introducir sesgos. Por ello, los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela debido a sus limitaciones metodológicas.

Las guías de práctica clínica (GPC) de los CDC y la OMS no contienen recomendación específica respecto al uso de LPV/r en los casos de COVID-19^(8,9).

La evidencia del estudio observacional retrospectivo de Jun *et al.*⁽²¹⁾ sobre el uso de LPV/r en COVID-19 señala que LPV/r más terapia estándar no era más efectivo que la terapia estándar sola para la conversión negativa de la reacción en cadena de la polimerasa luego de siete días de tratamiento ni tampoco luego de terminar los esquemas de tratamiento, en pacientes con neumonía por COVID-19. Debido a las limitaciones de este estudio, no pueden interpretarse sus resultados, ya que, al no haber sido aleatorizados los grupos de comparación, se produciría un sesgo en sus resultados.

Conclusión a partir de la evidencia revisada

La recomendación del uso de LPV/r en el tratamiento de COVID-19 se basa en aspectos de plausibilidad biológica, se describe que LPV/r tendría algún beneficio clínico contra el SARS-CoV-1 (virus del mismo género que el de la COVID-19). La evidencia disponible al 23 de marzo de

2020, proveniente del ECA de Cao *et al.*⁽²⁰⁾ y del estudio observacional de Jun *et al.*⁽²¹⁾, no muestra beneficios netos atribuibles a LPV/r en comparación con el uso de la terapia estándar en los principales desenlaces de eficacia para los pacientes con neumonía grave por COVID-19. Asimismo, las GPC de los CDC y la OMS no recomiendan el uso de LPV/r en pacientes con COVID-19. Por ello, con la limitada evidencia actual, se necesitan ECA de calidad para tener mayor certeza de estos hallazgos. Por lo tanto, con la evidencia disponible a la fecha, no es posible recomendar con sustento técnico el uso del LPV/r en pacientes con COVID-19.

3) Uso de tocilizumab⁽²²⁾

Análisis de la evidencia

La única evidencia disponible del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 proviene de una pequeña serie de casos recogidos retrospectivamente por Xiaoling *et al.*⁽²³⁾, en donde 21 pacientes con neumonía por COVID-19 en estado grave o crítico (con alteraciones en las imágenes de tomografía pulmonar y que requirieron oxigenoterapia) recibieron tratamiento convencional y una dosis de 400 mg de tocilizumab. Los autores informan una media de permanencia en hospitalización de 13,5 días, al cabo de la cual solo dos pacientes permanecían hospitalizados. Adicionalmente, se describió una mejora en los síntomas, la hipoxemia y las imágenes de tomografía; no se han notificado eventos adversos.

Sin embargo, los datos del estudio de Xiaoling *et al.*⁽²³⁾ son considerados muy preliminares dado el pequeño número de pacientes y los significativos riesgos de sesgos derivados del diseño del estudio. Por ello, los autores del estudio están desarrollando un ECA con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del uso de tocilizumab en pacientes con neumonía por COVID-19, y planean reclutar a 188 pacientes y terminar el estudio en mayo de 2020.

Conclusión a partir de la evidencia revisada

La posible acción de tocilizumab en el tratamiento de COVID-19 se sustenta en el bloqueo de la citoquina inflamatoria IL-6, que se encuentra muy elevada durante las infecciones virales respiratorias, incluso las causadas por SARS-CoV-2⁽²⁴⁾. No obstante, la evidencia disponible del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19, al 23 de marzo, está aún en fase muy preliminar; proviene de un breve reporte de casos. Las GPC de los CDC⁽⁹⁾ y la OMS⁽⁸⁾ señalan la falta de evidencia para recomendar un antiviral específico. Por su parte, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria describe en un protocolo de tratamiento el uso de tocilizumab en casos graves de dificultad respiratoria, aunque señala que la evidencia no es robusta⁽²⁵⁾. Así, a la fecha no existe evidencia de calidad que haya evaluado la seguridad y eficacia del uso de tocilizumab y que permita sustentar una recomendación sólida a favor de su uso para el tratamiento de COVID-19.

4) Uso de oseltamivir⁽²⁶⁾

Análisis de la evidencia

La evidencia del uso de oseltamivir en el tratamiento de COVID-19 proviene de una serie de casos. El primero, publicado en *The Lancet* el 24 de enero de 2020⁽²⁾, describe a 41 pacientes con COVID-19 de Wuhan que recibieron empíricamente antibióticos (n=41 pacientes) y oseltamivir (n=38 pacientes) y no presenta resultados sobre la efectividad de la terapia con oseltamivir. Asimismo, la ampliación de esta serie de casos, publicado también en *The Lancet* el 29 de enero de 2020⁽²⁷⁾, con 58 pacientes adicionales (99 en total) con COVID-19, demostró que 76% de los pacientes recibieron terapia antirretroviral, la cual comprendía oseltamivir, ganciclovir y LPV/r. Esta publicación tampoco presentó resultados sobre la efectividad de estas terapias. Los autores señalan que se empleó oseltamivir a pesar de la falta de recomendaciones de su uso en pacientes con coronavirus.

Otro informe, publicado en *JAMA* el 7 de febrero de 2020⁽²⁸⁾, muestra las características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital de Wuhan y señala que, en el manejo de estos pacientes, el 89,9% recibió oseltamivir asociado a antibióticos (100%) y glucocorticoides. Los autores indican que no se evidenció efectividad de esta terapia, pero la utilizaron porque se desconocía la existencia de terapias eficaces para tratar la COVID-19, ya que en las epidemias previas del SARS-CoV y MERS-CoV las terapias antivirales no habían sido altamente eficaces.

Conclusión a partir de la evidencia revisada

Al 23 de marzo de 2020, no se dispone de evidencia que sustente recomendaciones para el uso de oseltamivir en pacientes con COVID-19. Asimismo, ninguna organización internacional, como los CDC o la OMS, ha establecido recomendaciones específicas para el manejo clínico de pacientes con COVID-19 con antivirales^(8,9). Por lo tanto, no es posible recomendar el uso de oseltamivir en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

5) Uso de interferón⁽²⁹⁾

Análisis de la evidencia

Dentro del espectro de los medicamentos catalogados como interferón (IFN) tenemos IFN alfa, beta, gamma, y subtipos⁽³⁰⁾. El IFN es una de las potenciales propuestas de tratamiento de COVID-19^(31,32), porque se descubrió de manera anecdótica cierta eficacia *in vitro* en los brotes previos de MERS y SARS^(33,34). Sin embargo, algunas RS no arrojaron resultados concluyentes, como sucedió con la de Morra *et al.*⁽³⁵⁾, que estudió diferentes presentaciones de IFN (IFN alfa-2a, alfa-2b y beta-1a), y la de Momattin *et al.*⁽³⁶⁾, que estudió el uso de IFN-1b más ribavirina, ambas para el tratamiento de la infección por el MERS-CoV.

Así, se cuenta solo con una serie de casos de 135 pacientes con COVID-19 de China, a quienes se les administró IFN más LPV/r en combinación con antibióticos y corticoides,

cuyos resultados muestran que al mes de seguimiento solo el 11,1% (n=15) de pacientes fueron dados de alta, mientras que la tasa de mortalidad a los 28 días de seguimiento fue 2,5%⁽³⁷⁾. Este estudio constituye un primer aporte a la literatura científica sobre el manejo de pacientes con COVID-19 con IFN. Pero dicha evidencia es preliminar, por lo que es necesario realizar ECA que permitan determinar si existe algún beneficio neto atribuible al IFN en el manejo de pacientes con COVID-19. Para ello se están desarrollando algunos ECA, programados para finalizar en julio de 2020.

En ese sentido, se tiene la GPC de Chan *et al.*, con base en estudios *in vitro* realizados en 2004⁽³⁸⁾, que indica que el uso de IFN no está recomendado para pacientes con COVID-19 y su uso solo es experimental. La GPC de la National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine (2020) recomienda incluir IFN alfa (5 millones de U en 2 mL de agua estéril (nebulización) en adultos, dos veces al día por diez días (máximo). También contempla el uso de ribavirina (500 mg, dos o tres veces al día) + IFN alfa o lopinavir endovenoso, por diez días (máximo), sin precisar la evidencia que sustenta la recomendación de IFN⁽³⁹⁾. Las GPC de sociedades/hospitales internacionales donde actualmente hay picos muy altos de infección por COVID-19^(39,40) incluyen en su algoritmo terapéutico al IFN alfa-2b nebulizado e IFN beta-1b inyectable. Sin embargo, a la fecha no existe ningún ECA que respalde su uso, salvo la experiencia de manejo de pacientes con COVID-19 en China.

Conclusión a partir de la evidencia revisada

Como hecho anecdótico, se toma la experiencia del uso de IFN en las infecciones causadas por SARS-CoV y MERS-CoV sin resultados concluyentes. No obstante, al 23 de marzo de 2020 no se dispone de ECA publicados con resultados de eficacia y seguridad respecto al uso del IFN en pacientes con COVID-19. La evidencia proveniente de casos clínicos es preliminar, por lo que no se cuenta con evidencia científica que respalde una recomendación a favor del IFN como una alternativa de tratamiento para pacientes con COVID-19. Se necesita de los resultados de los ECA que se están realizando para conocer tanto su eficacia como su seguridad en pacientes con COVID-19.

6) Uso de atazanavir⁽⁴¹⁾

Análisis de la evidencia

Atazanavir es un inhibidor de la proteasa empleado en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que tendría un efecto potencial contra algunos componentes de la COVID-19, principalmente contra la proteinasa tipo3C. A la fecha, los estudios disponibles se han realizado mediante inteligencia artificial, usando los modelos virtuales del virus junto a los modelos de los principales medicamentos actualmente disponibles. Por otro lado, las GPC disponibles no recomiendan el uso de atazanavir para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2^(8,9,42).

Conclusión a partir de la evidencia revisada

La evidencia disponible al 23 de marzo de 2020 sobre el uso de atazanavir en el tratamiento de COVID-19 es aún preliminar y no se cuenta con estudios en seres humanos (la evidencia actual proviene de modelos de inteligencia artificial). Por lo tanto, no es posible recomendar el uso de atazanavir en el tratamiento de pacientes con COVID-19 a este punto en el tiempo.

7) Uso de plasma anti-SARS-CoV-2 de convalecientes⁽⁴³⁾

Análisis de la evidencia

Se han hecho disponibles dos informes de pacientes tratados con plasma anti-SARS-CoV-2 de convalecientes (PdC). Uno de ellos corresponde a una comunicación de cinco pacientes críticamente enfermos y conectados a ventilador mecánico, publicada el 27 de marzo de 2020 por Shen *et al.* en la revista *JAMA*⁽⁴⁴⁾. Tras la transfusión de PdC, tres pacientes pudieron ser retirados del ventilador mecánico; también se observó mejora en los parámetros de laboratorio y clínicos, como el aclaramiento del virus, mejor oxigenación y disminución de biomarcadores inflamatorios. El otro informe es un estudio publicado por Duan *et al.* en internet, sin revisión por pares⁽⁴⁵⁾, basado en diez pacientes con neumonía grave por COVID-19. Su principal objetivo fue evaluar la factibilidad y seguridad de la transfusión de PdC. Solo se notificó un evento de enrojecimiento facial en un paciente, mientras que el resto de los pacientes recibió la transfusión sin mayores percances. Los desenlaces clínicos notificados fueron modestos y poco informativos, solo se describieron hasta el tercer día postransfusión y aunque dos pacientes de tres fueron retirados de ventilación mecánica, la mayoría permaneció con el mismo requerimiento de oxígeno.

Conclusión a partir de la evidencia revisada

A la fecha, la información más detallada sobre el uso del plasma de convalecientes en el tratamiento de COVID-19 proviene de pequeñas serie de casos que describen mejoras en parámetros de laboratorio y clínicos (aclaramiento viral, mejora de la oxigenación y disminución de biomarcadores inflamatorios). Sin embargo, hay graves deficiencias metodológicas que limitan la utilidad de estos informes como evidencia. Por ello, se necesitan ECA para conocer la eficacia y seguridad del PdC, su dosis óptima y el momento de su administración, además de la cinética de la viremia y su relación con los anticuerpos neutralizantes, para determinar los beneficios clínicos de la terapia con PdC.

OBSERVACIONES FINALES

Actualmente, no existe evidencia científica que permita afirmar que algún tratamiento tiene más beneficios que riesgos para el

tratamiento contra la COVID-19. En línea con lo planteado en esta revisión rápida, el Ministerio de Salud del Perú ha señalado las limitaciones de la evidencia actual para el manejo de pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, ha puesto en consideración y bajo responsabilidad de los médicos especialistas tratantes los esquemas de tratamientos de cloroquina e hidroxicloquina con y sin azitromicina, mediante Resolución Ministerial 139-2020-MINSA ⁽⁴⁶⁾. En los Estados Unidos, la FDA ha autorizado el uso por emergencia de cloroquina e hidroxicloquina para tratar pacientes con COVID-19 en caso de que el paciente no pueda participar en un ECA o no sea candidato para participar en él ⁽⁴⁷⁾.

Considerando que en esta pandemia el manejo de rutina de los pacientes, los tratamientos específicos contra el coronavirus y los antivirales podrían ser útiles para combatir la COVID-19 ⁽⁴⁸⁾, la OMS ha iniciado el ECA SOLIDARITY ⁽⁴⁹⁾, un estudio prospectivo que busca comparar la eficacia y seguridad del manejo de rutina, y del manejo de rutina asociado a remdesivir, cloroquina o hidroxicloquina, lopinavir/ritonavir solo y lopinavir/ritonavir más interferón beta, para así establecer el tratamiento con el mejor equilibrio riesgo-beneficio para pacientes con COVID-19.

La generación de evidencia respecto a la eficacia y seguridad de distintos productos farmacéuticos para el tratamiento de la COVID-19 es continua, y requiere de actualizaciones

que permitan establecer recomendaciones para el nivel del sistema sanitario. Por ello, el IETSI ha desarrollado esta serie de informes breves sobre COVID-19 que permita orientar la toma de decisiones clínicas y gerenciales ante un escenario nuevo, incierto y dinámico en beneficio de la población peruana, con la mejor evidencia disponible al 27 de marzo de 2020. Los reportes breves y futuras actualizaciones de estos documentos estarán disponibles en la página web de la institución: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_covid19_report.html

Contribuciones de autoría: FF concibió la idea de los reportes breves de evidencia. GBQ, MJMRZ, YMR, y LMMLL realizaron la búsqueda, selección y síntesis de los primeros borradores de las revisiones de evidencia. VP coordinó la elaboración de los reportes breves de evidencia. Todos los autores interpretaron la evidencia encontrada, revisaron críticamente el manuscrito, aprobaron la versión final y asumen responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito.

Fuentes de financiamiento: EsSalud.

Agradecimientos: A Rodrigo Vargas-Fernández por su apoyo en la compilación de los reportes breves incluidos en el artículo.

Conflictos de interés: GBQ, MJMRZ, YMR, y LMMLL son consultores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. VP y FF son directivos del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. WHO; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689–97. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
- World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. WHO; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- Coronavirus: el mapa que muestra el número de infectados y muertos en el mundo por el nuevo coronavirus [Internet]. BBC News Mundo; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-51705060>.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. WHO; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. WHO; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. CDC; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
- U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. FDA; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/coronavirus-disease-2019-covid-19>.
- Presidencia del Consejo de Ministros. Coronavirus en el Perú [Internet]. Estado Peruano; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/8662>.
- Seguro Social de Salud – EsSalud. Uso de fosfato de cloroquina e hidroxicloquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. EsSalud: IETSI; 2020 [citado el 27 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/COROQUINA_e_HIDROXICLOROQUINARB09_V27Mar.pdf.
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, *et al.* In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- 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 Research*. 2020;30(2020):269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- 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. *J Crit Care*. 2020. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.

16. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
17. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University.* 2020;49(1). doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
18. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. ECDC; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>.
19. Seguro Social de Salud – EsSalud. Uso de Lopinavir/Ritonavir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. EsSalud: IETSI; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/lopinavir_ritonavir_v21Mar.pdf.
20. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
21. Jun C, Yun L, Xiuhong X, Ping L, Feng L, Tao L, *et al.* Eficacia de lopinavir, ritonavir y abidol para el tratamiento de la nueva neumonía por coronavirus. *Chinese Journal of Infectious Diseases.* 2020;38. doi: 10.3760/cma.j.cn311365-20200210-00050.
22. Seguro Social de Salud – EsSalud. Uso de Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. EsSalud: IETSI; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/Tocilizumab_v18Mar.pdf.
23. Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li, Sun W, Dongsheng W, Binqing F *et al.* Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab [Internet]. *ChinaXiv* [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://chinaxiv.org/abs/202003.00026>.
24. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, *et al.* Aberrant pathogenic GM-CSF T cells and inflammatory CD14 CD16 monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.12.945576.
25. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Procedimientos de farmacia hospitalaria para la gestión del tratamiento con antivirales en la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. España: SEFH; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/fichadjuntos/200316Procedimientos_SEFH_COVID_19.pdf.
26. Seguro Social de Salud – EsSalud. Uso de Oseltamivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. EsSalud: IETSI; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/Oseltamivir_v18Mar.pdf.
27. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7.
28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-69. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
29. Seguro Social de Salud – EsSalud. Uso de Interferon para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. EsSalud: IETSI; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/Interferon_v21Mar.pdf.
30. Friedman RM. Clinical uses of interferons. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(2):158-62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03055.x.
31. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(3):149-50. doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.
32. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 2020;14(1):69-71. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
33. Sainz B Jr, Mossel EC, Peters CJ, Garry RF. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology.* 2004;329(1):11-7. doi: 10.1016/j.virol.2004.08.011.
34. Scagnolari C, Vicenzi E, Bellomi F, Stilitano MG, Pinna D, Poli G, *et al.* Increased sensitivity of SARS-coronavirus to a combination of human type I and type II interferons. *Antivir Ther.* 2004;9(6):1003-11.
35. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AM, Dat LM, Thy TN, Vuong NL, Mostafa MR, Ahmed SI, Elabd SS. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2018;28(3):e1977.
36. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Med Infect Dis.* 2019;30:9-18. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.06.012.
37. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, *et al.* Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25783.
38. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med.* 2020;1-26. doi: 10.1142/S0192415X20500378.
39. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) [Internet]. China; 2020 [citado el 24 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.chinalawtranslate.com/wp-content/uploads/2020/03/Who-translation.pdf>.
40. Massachusetts General Hospital. Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance [Internet]. Estado Unidos: MGH; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: http://accga.org/wp-content/uploads/COVID19_MGH_treatment_guidance_031820.pdf.
41. Seguro Social de Salud – EsSalud. Uso de Atazanavir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. EsSalud: IETSI; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/atazanavir_v17Mar.pdf.
42. Interim Clinical Guidance for Patients Suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium [Internet]. Belgium; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf.
43. Seguro Social de Salud – EsSalud. Uso de suero anti SARS-CoV-2 de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. EsSalud: IETSI; 2020 [citado el 23 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/coalescent_plasma_v20Mar.pdf.
44. Shen C, Wang Z, Zhao F, *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
45. Duan K, Liu B, Li C, *et al.* The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study [Internet]. 2020 [citado el 05 de abril de 2020] Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1.full.pdf>.
46. Ministerio de Salud del Perú. “Resolución Ministerial N° 139-2020-MINSA” [Internet]. Lima; 2020 [citado el 01 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/465962-139-2020-minsa>.
47. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup March 30, 2020 [Internet]. EEUU; 2020 [citado el 01 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-march-30-2020>.
48. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479-490.
49. World Health Organization. ISRCTN - ISRCTN83971151: Public Health Emergency SOLIDARITY Trial of Treatments for COVID-19 Infection in Hospitalized Patients [Internet]. 2020 [citado el 01 de abril de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN83971151>.