
Revisión sistemática de los tratamientos para el COVID-19

Dra. Amanda Echeverría Guevara
Especialista en Infectología

Postgrado de Infectología en la Pontificia Universidad Católica de Rio de Janeiro - PUC-RIO.
Residencia en Infectología en la Universidad Federal de Rio de Janeiro - UFRJ.
Cursando Maestría en Investigación Clínica en Enfermedades Infecto-Parasitarias en el Instituto Nacional de Infectología - INI/FIOCRUZ.

Introducción.

En las últimas décadas los coronavirus han presentado una amenaza global para la salud pública, actualmente no existe evidencia científica que respalde la efectividad y seguridad del uso de algún fármaco contra cualquier coronavirus en humanos, incluido el SARS-CoV-2.

Desde el inicio de la pandemia, por la rápida propagación del virus y por la gravedad de la enfermedad, se han usado varios fármacos, muchos de los cuales tienen actividad in vitro contra diferentes coronavirus, lo que no significa que esos datos pueden ser extrapolados a la práctica clínica. El uso de fármacos sin efectividad comprobada por medio de estudios clínicos no aleatorizados ni controlados como último recurso para tratar patologías en este tipo de escenarios se conoce como uso compasivo de terapias.

El uso compasivo de terapias, con el objetivo de beneficiar pacientes que se encuentran críticos por una enfermedad grave, sin seguir protocolos de estudios (comparar terapias con un grupo control) no nos permite dimensionar el verdadero beneficio o perjuicio de estos fármacos, que como todos tienen efectos adversos en mayor o menor proporción, lo que puede llevar a un perjuicio a los pacientes, sin la posibilidad de dimensionar la magnitud del daño tomando en cuenta que una gran parte de la población en la que están siendo administrados son pacientes adultos mayores con varias comorbilidades.

En varios países como China y en los Estados Unidos de América (EUA) se están llevando a cabo varios estudios clínicos aleatorizados y controlados, además la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha implementado un gran estudio a nivel mundial llamado "Solidarity", con el objetivo de demostrar la efectividad de varios fármacos que están siendo usados sin comprobación, lo que deja claro la posibilidad de realizar este tipo de estudios en una situación tan complicada como una pandemia.

La existencia de infecciones previas por otros coronavirus que causaron epidemias y la actual pandemia, debería concientizar la necesidad de estudios clínicos que nos permitan descubrir nuevas terapias efectivas para tratar a las personas actualmente infectadas y que puedan ser utilizadas en epidemias futuras.

Los funcionarios de salud y las autoridades encargadas de implementar estrategias de control y prevención en escenarios de salud pública, debemos estar en capacidad de analizar datos de resultados de estudios científicos (cohortes de un solo grupo, controles de casos históricos, ensayos clínicos sin controles), para no caer en la práctica de divulgación de información no comprobada científicamente como está sucediendo.

Este documento ha sido elaborado como actualización del artículo previamente compartido y está destinado a funcionarios de salud que se encuentran directa o indirectamente ayudando en la lucha contra esta pandemia. El objetivo es analizar datos de varios estudios que han sido usados para justificar el uso compasivo de varias terapias. Dentro de este grupo de fármacos con gran repercusión mediática encontramos: antimaláricos, antibióticos y anti virales con eficacia in vitro y antiinflamatorios.

1.- Lopinavir / Ritonavir (LPV/RTV).

El lopinavir (LPV) y ritonavir (RTV) son antirretrovirales inhibidores de proteasa, el RTV inhibe el metabolismo de LPV mediado por las enzimas del citocromo P450 subfamilia CYP3A, aumentando así la concentración sérica de LPV.

A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus. A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. Tian-Tian Yao et al., publicado el 13 de febrero en “The Journal of Medical Virology” es una revisión sistemática sobre el tratamiento con LPV para SARS y MERS y su posible efectividad en el tratamiento de COVID-19. Se identificaron estudios que demostraron la eficacia in vitro de LPV contra los coronavirus causantes de SARS y MERS; se usaron modelos animales infectados únicamente con MERS y además se usaron resultados de eficacia en estudios clínicos no controlados. Concluyendo que LPV podría ser una opción terapéutica justificable.

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. B. Cao et al., publicado el 20 de marzo en “The New England Journal of Medicine” denominado estudio LOTUS, es un ensayo clínico aleatorizado no cegado, unicéntrico sobre LPV/RTV en adultos hospitalizados con COVID-19 grave, el estudio fue realizado con 199 pacientes diagnosticados con COVID-19 por medio de una prueba de reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (RCP TR) colectada por hisopado de garganta. El análisis por intención de tratar no demostró beneficio en tiempo de mejora clínica comparado con el cuidado estándar, la mortalidad al día 28 fue similar en los dos grupos y los resultados de exámenes pareados de carga viral realizados en hisopados de garganta no evidenciaron diferencia. Además, el grupo de pacientes que usaron LPV presentaron mayores efectos adversos como náusea, vómito y diarrea. Concluyendo que el LPV/RTV no es una opción para el tratamiento de esta infección.

2.- Cloroquina e Hidroxicloroquina.

2.1.- Base teórica.

La cloroquina fue descubierta en 1934 por Hans Andersang para los Laboratorios Bayer, pertenece al grupo de las 4-aminoquinolinas, ancestralmente usada por los incas que la extraían de la corteza de los árboles cinchona, se absorbe por vía oral entre 2 a 4,5 horas, posee metabolismo hepático y una vida media de 2 meses.

Se trata de un medicamento utilizado para el tratamiento de la malaria y enfermedades autoinmunes, el cual posee también un espectro de actividad antiviral directo al alterar el valor del pH endosómico, inhibiendo la etapa de replicación viral. Estudios in vitro realizados durante la epidemia de SARS, mostraron que la cloroquina inhibe la replicación viral en cultivos celulares Vero E6 a una concentración inhibitoria mínima (MIC) baja con un rango de seguridad amplio, corroborado en experimentos en células embrionarias de pulmón humano.

Con base en este nivel de evidencia, el grupo de colaboración multicéntrico del Departamento Provincial de Ciencia y Tecnología de Guangdong y del Comité Provincial de Salud de Guangdong, generaron un consenso de especialistas, en el cual se admitía el uso de cloroquina para tratar neumonía causada por SARS-CoV-2 (COVID-19), en el marco de la emergencia del brote epidémico en China, dicho documento toma el nombre de “Nuevo Programa de Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía por Coronavirus en China” (implementación experimental, sexta edición).

Por vía de este documento se autoriza a tratar a pacientes entre 18 y 65 años de edad con neumonía leve, moderada y grave. Las contraindicaciones (tabla 1) se extienden a todos los posibles efectos adversos que se han documentado por el uso de esta droga.

Tabla 1: Contraindicaciones para el uso de cloroquina.

Edad <18 años o >65 años	Embarazo
Alergia identificada a 4-aminoquinolinas	Retinopatía
Enfermedad hematológica	Enfermedad mental
Enfermedad renal o hepática	Cardiopatía previa e histórico de arritmia
Dermopatías	Deficiencia glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

Además, fueron excluidos pacientes que usaban otro tipo de medicaciones con las cuales pudiera haber interacción farmacológica, sobre todo efectos sobre el miocardio generando prolongación del intervalo QT. (tabla 2).

Tabla 2: Lista de medicamentos que contraindican el uso de cloroquina.

Amiodarona	Azitromicina	Astemizol	Bepiridil	Claritromicina
Ciprofloxacina	Cisaprida	Cloruro de Amonio	Clorpromazina	Digitálicos
Domperidona	Droperidol	Eritromicina	Estreptomina	Fludroprednisona
Haloperidol	Heparina	Hidroclorotiazida	Indapamida	Llevofloxacina
Metadona	Morfina	Moxifloxacina	Octreotide	Ondasetron
Penicilamina	Posaconazol	Procainamida	Sotalol	

El esquema de tratamiento a ser seguido fue de cloroquina 500 miligramos con intervalo de 12 horas por 10 días. De haber reacciones gastrointestinales se permitía disminuir la dosis a 500 miligramos una vez al día o suspender el tratamiento. El paciente debía completar un mínimo de 5 días de tratamiento y este podía ser suspendido precozmente una vez que se documente ausencia del virus por examen de RCP TR en hisopado faríngeo por 3 días consecutivos.

Durante el uso del medicamento se realizó una rutina diaria de exámenes que incluían: biometría hemática buscando penias (serie blanca, roja y plaquetas), electrolitos (sodio, potasio, cloro), glicemia, creatinina y pruebas de función hepática; electrocardiograma antes de la administración del medicamento con seguimiento diario o por lo menos bisemanal, prestando atención al intervalo QT corregido. Los pacientes fueron examinados e interrogados sobre alteraciones visuales y/o auditivas, además de evaluar su estado mental, signos y síntomas de depresión u otras alteraciones.

2.2.- Ensayos Clínicos.

A raíz de la emergencia de la epidemia por COVID-19 generada en China, hoy pandemia, se realizaron varios estudios experimentales (ensayos) en los cuales se buscó determinar si el uso de cloroquina era efectivo en el combate de la enfermedad, a continuación revisaremos la información más relevante:

A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Chen Jun et al., publicado el 6 de marzo en “The Journal of Zhejiang University” es un estudio piloto randomizado y controlado que trata de determinar si el uso del derivado menos tóxico de cloroquina (hidroxicloroquina) es útil en el combate de la enfermedad, fue realizado con 30 pacientes que presentaban cuadro clínico leve, con edad media de 50 años, apenas 8 pacientes eran hipertensos, fueron excluidos: adultos mayores, embarazadas, inmunodeprimidos y pacientes con cualquier forma de enfermedad grave. Concluyendo que la evolución del cuadro fue favorable, no obstante, se deben generar nuevos estudios con mayor potencia estadística para poder afirmar o negar esta hipótesis.

Un estudio con hidroxicloroquina necesitaría de un universo de 900 pacientes para tener potencia estadística.

Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Jianjun Gao et al., publicada el 19 de febrero, en “BioScience Trends” se trata de una carta al editor, antes que una comunicación

científica, indica que se condujeron 15 estudios autorizados por el gobierno de China, usando cloroquina con más de 100 pacientes, que los resultados son alentadores, que por tratarse de un medicamento barato, seguro, con una experiencia de más de 70 años en el mercado y que a la luz de la urgente necesidad de tratar pacientes infectados por COVID-19, sugieren incluirlo dentro del manual de tratamiento oficial.

A continuación, los códigos de los estudios con cloroquina que están en progreso en China: ChiCTR2000029939; ChiCTR2000029935; ChiCTR2000029899; ChiCTR2000029898; ChiCTR2000029868; ChiCTR2000029837; ChiCTR2000029826; ChiCTR2000029803; ChiCTR2000029762; ChiCTR2000029761; ChiCTR2000029760; ChiCTR2000029740; ChiCTR2000029609; ChiCTR2000029559; ChiCTR2000029542.

Statistical review of Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Darren Dahly et al., publicado el 23 de marzo en “Zenodo” esta es una revisión hecha por expertos del estudio clínico no randomizado, abierto, realizado en Francia por Philippe Gautre et al., que incorporó como novedad la adición de azitromicina.

Dentro de los comentarios de los autores, se indica que hubo falta de randomización lo que limitó las conclusiones, falta de ajuste y análisis de covariables, inapropiada inclusión de pacientes como grupo control, inapropiada exclusión o censura de pacientes que desarrollaron cuadros clínicos graves del análisis estadístico, a la hora de diseñar el estudio se escogió de modo inadecuado el objetivo primario, además refieren que los autores sobre estimaron la evidencia que justifica el uso de azitromicina e hidroxiclороquina para tratar la infección de COVID-19.

Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. Philippe Gautre et al., publicado el 28 de marzo en “Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg” un segundo documento en la misma línea, que posiblemente es una continuación del estudio analizado previamente (incluyó los 30 pacientes del estudio anterior) con un total de 80 pacientes, en su mayoría con cuadros leves a moderados, solo fueron escogidos para el análisis aquellos pacientes que completaron 3 días de tratamiento, lo que lleva a un sesgo de sobrevivencia, no tuvo un grupo control con quien comparar sus resultados, por lo cual se consideran totalmente inconclusivos.

Revisando la estadística se evidencia que el porcentaje de pacientes con resultado de RCP TR negativo al séptimo día, es comparable al de la serie de pacientes no tratados con cloroquina del trabajo de Chen Jun et al., que se describió en primer lugar.

A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Cortegiani et al., publicado el 10 de marzo en el “Journal of Critical Care” es una revisión sistemática de estudios clínicos, la gran mayoría están en curso en China, muchos de los cuales se encuentran en fase de reclutamiento o pendientes de aprobación por los comités de ética. En esta revisión los autores llaman la atención sobre la heterogeneidad de los objetivos primarios y secundarios, además del pequeño número de pacientes en cada estudio y de los diferentes protocolos de uso de fármacos, lo cual dificulta el análisis.

Realice una nueva búsqueda, esta vez en la base de datos del PUBMED con la siguiente estrategia: COVID-19 AND treatment; COVID-19 AND chloroquine, encontrando 3 revisiones y 2 artículos nuevos recién publicados en avanzada:

Of chloroquine and COVID-19. Franck Touret et al., publicado el 2 de marzo en “ANTIVIRAL RESEARCH” es una revisión sistemática mejor estructurada que la realizada por Cortegiani et al., sin embargo, no suma información adicional que enriquezca la discusión y copia exactamente los mismos estudios del documento de Jianjun Gao et al., sin analizar el estatus de dichos protocolos.

Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: between hope and caution. Bruno Mégarbane, publicó una carta al editor el 23 de marzo en “Clinical Toxicology” que alerta sobre todos los efectos colaterales y complicaciones que el uso de estos medicamentos puede tener, pero no menciona ningún resultado de estudio alguno.

Chloroquine in COVID-19: the evidence. Gupta et al., publicó una carta al editor el 31 de marzo en “Monaldi Archives for Chest Disease” donde vuelve a citar la información arriba ya detallada y no trae nada nuevo, no discute sobre la calidad y el estatus de los protocolos.

Combating COVID-19 with Chloroquine. Wanjin Hong et al., publicado el 1 de abril en el “Journal of Molecular Cell Biology” este trabajo está disponible para lectura y aún no ha sido corregido, fue realizado con 22 pacientes en los cuales compara el uso de cloroquina versus LPV/RTV. Este estudio sirvió apenas para informar que cloroquina parece ser mejor que LPV/RTV (que demostró no ser útil), disminuyendo en 1 día la viremia, además, en el documento disponible no se encuentra la tabla de características epidemiológicas de los pacientes, los criterios de inclusión o exclusión, el diseño del estudio o el método estadístico.

Treating COVID-19 with Chloroquine. Mingxing Huang et al., publicado el 1 de abril en el “Journal of Molecular Cell Biology” es otro estudio reciente, que está abierto como manuscrito en versión preliminar, fue también realizado con 22 pacientes, de los cuales 8 tenían un cuadro clínico grave, compararon el uso de cloroquina versus LPV/RTV. Este estudio fue mejor diseñado, mostrando un valor de p estadísticamente significativo solo para el tiempo de estadía hospitalar, sin ninguna conclusión sobre disminución de mortalidad.

Además de comentar los estudios arriba citados, se procedió a revisar los códigos de los estudios con cloroquina (ya citados) en el registro de Protocolos Clínicos de la República Popular de China, uno por uno, con la finalidad de verificar su estatus, localizar su publicación y analizar sus resultados.

Posterior a este análisis, se evidenció que se citaron un total de 25 estudios. Cortegiani et al., cita los mismos estudios que Jianjun Gao et al. y adiciona 10 estudios. De los cuales 7 han sido cancelados y nunca se llevaron a cabo, 3 aún no entran ni siquiera en fase de reclutamiento. De los restantes 15 estudios, 5 comparan cloroquina versus placebo en neumonía por COVID-19 (siendo 1 en pacientes graves), 1 utiliza cloroquina en nebulización en pacientes leves o moderados, 2 utilizan cloroquina asociada a LPV/RTV y 1 compara favipiravir asociada a cloroquina versus favipiravir versus placebo. Además, hay 6 estudios utilizando hidroxicloroquina versus cloroquina versus placebo, 1 utiliza hidroxicloroquina como profilaxis en contactantes y 1 utiliza hidroxicloroquina versus control.

Todos estos estudios están en fase de reclutamiento esperando tener una publicación en los próximos 6 meses.

2.3.- Conclusiones sobre el uso de cloroquina e hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19.

No existe información disponible en todo el conjunto de trabajos citados, sobre los cuales se basan para afirmar que el tratamiento es útil. Es evidente que, al inicio de la epidemia en China,

basados en datos in vitro había suficiente sustento teórico y plausibilidad biológica para recomendar de modo emergente el uso de cloroquina, evidentemente aún nos encontramos en esa ventana de tiempo, por lo tanto, no se puede afirmar ni negar que la cloroquina sea útil.

3.- Remdesivir.

Remdesivir es un antiviral análogo de adenosina, en estudios in vitro realizados con SARS-CoV-2 se demostró que se incorpora a las cadenas de ARN naciendo y da como resultado su terminación prematura. Datos preliminares mostraron que remdesivir también fue eficaz en una línea celular humana, sugiriendo que podría ser una droga potencialmente útil si es estudiada in vivo.

Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Manli Wang et al., publicó el 4 de febrero en “Nature” el resultado de un estudio que evaluó la eficacia in vitro de cinco fármacos en diferentes concentraciones que incluían: ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, cloroquina y dos fármacos antivirales de amplio espectro conocidos remdesivir (GS5734) y favipiravir (T-705).

La eficacia se evaluó mediante conteo de carga viral por pruebas de RCP TR. De todos los fármacos estudiados solo remdesivir y cloroquina bloquearon la infección viral a una concentración baja.

En China, el 6 de febrero se inició dos ensayos clínicos con remdesivir en pacientes leves y moderados. A continuación, el código de los estudios para seguimiento: NCT04252664; NCT04576556.

La OMS anunció el lanzamiento de un gran ensayo clínico a nivel mundial llamado “Solidarity”, que incluye un grupo de pacientes tratados con remdesivir.

En marzo varios Hospitales Universitarios de los EUA, anunciaron que iniciaron ensayos clínicos con este fármaco. A más de la base teórica in vitro, el remdesivir fue usado con éxito en un paciente en Washington.

4.- Tocilizumab.

El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando los receptores de interleucina 6 (IL-6), que es considerada importante en la respuesta inflamatoria, es un fármaco ampliamente usado para tratar artritis reumatoide.

Se conoce que en la patogénesis del SARS existe una liberación exacerbada de citocinas proinflamatorias, dentro de las más importantes: el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y la IL-6, que provocan aumento de la disfunción de intercambio de gases en sangre alveolar-capilar, causan daño alveolar difuso y conducen a fibrosis pulmonar.

Esta tormenta de citoquinas se ha relacionado con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Xiaoling Xu et al., publicado en marzo en el portal “ChinaXiv” es un estudio observacional no randomizado sin grupo control, multicéntrico, realizado con 21 pacientes, evalúa la efectividad de tocilizumab en cuadros graves o críticos por COVID-19, definidos por el Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía por COVID-19 (sexta edición). Todos los pacientes recibieron terapia estándar que incluyó: LPV, metilprednisolona, oxigenoterapia y tocilizumab. Se reportó mejora en manifestaciones clínicas (fiebre, función respiratoria con reducción del consumo de oxígeno), disminución de opacidades pulmonares observadas en las tomografías

computarizadas, normalización del conteo de linfocitos en sangre y de la proteína C reactiva, sin relato de reacciones adversas. Concluyendo que tocilizumab mejoraba los síntomas clínicos reprimiendo el deterioro de los pacientes graves con COVID-19.

A pesar de los hallazgos reportados, existen varias deficiencias en la metodología del estudio por ejemplo: el número de pacientes era pequeño, no tiene un grupo control, los pacientes estaban en uso concomitante de los otros fármacos mencionados, lo que no permite individualizar el efecto de cada intervención y el estudio no fue sometido a revisión por pares.

El mismo grupo de investigadores está llevando a cabo un estudio randomizado y controlado con 200 pacientes para medir la eficacia y seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes graves con COVID-19, que debe terminar el 10 de mayo del presente año.

5.- Suero de pacientes convalecientes.

El plasma de pacientes convalecientes usado previamente en epidemias como Ébola, MERS, SARS e influenza (H5N1, H1N1) demostró mejora en algunos parámetros clínicos en los pacientes tratados con esta terapia, estos datos motivaron su uso en pacientes graves infectados de COVID-19.

El estudio que sugiere el uso de suero de pacientes convalecientes como tratamiento de COVID-19 será analizado a continuación.

Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasm.

Chenguang Shen et al., publicado el 27 de marzo en la revista "JAMA" Es una serie de casos con 5 pacientes graves infectados con COVID-19 y que presentaban excreción viral prolongada, inclusive después de haber recibido esquemas de tratamiento que incluían: metilprednisolona, LPV/RTV, darunavir, favipiravir, umifenovir e interferón alfa-1-b, durante el ensayo los pacientes permanecieron en uso de estos fármacos y todos estaban en ventilación mecánica. Se testó consecutivamente varios parámetros clínicos, laboratoriales y tomográficos, reportando mejora clínica y laboratorial en algunos de estos parámetros.

Concluyendo que esta terapia parece ser prometedora, sin embargo, el tamaño limitado de la muestra y el diseño del estudio impiden una declaración definitiva sobre su efectividad. Estas observaciones requieren evaluación en ensayos clínicos a gran escala.

6.- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Misguided drug advice for COVID-19. Garret A. FitzGerald, publicado el 27 de marzo en la revista "Science" donde indica que el Ministro de Salud de Francia, Olivier Véran, se encargó de difundir por Twitter al mundo la noticia de que los AINES y en especial el Ibuprofeno aumentan la mortalidad de los pacientes con COVID-19, rápidamente varias agencias de vigilancia farmacológica se pronunciaron al respecto indicando que no existe sustento teórico para tal afirmación.

La búsqueda por información al respecto no encontró artículos en la base de datos del PUBMED, además no se encontró ensayos en la base Norte Americana o China de protocolos que busquen determinar si esta asociación existe.

7.- Corticoides.

Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.

Russell CD et al., publicado el 15 de febrero en "The Lancet". Los estudios del uso de corticoides para tratar la injuria pulmonar aguda y el síndrome de distrés respiratorio agudo que

la infección por SARS y MERS ocasionan, fueron ampliamente documentados durante esas epidemias. A raíz de los resultados que estos estudios arrojaron la OMS determinó que su uso en los pacientes con COVID-19 no es recomendado, a menos que exista otro motivo clínico para hacerlo.

Dicha recomendación se basa en los siguientes estudios:

Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.

Arabi et al., publicado el 21 de noviembre de 2017 en el “American Journal of Respiratory Critical Care Medicine” es un estudio retrospectivo observacional realizado con 309 pacientes infectados con MERS, de los cuales 151 usaron corticoides dentro de su esquema de tratamiento, resultando en mayor tiempo de ventilación mecánica, uso de mayores dosis de vasopresores, mayor incidencia de diálisis y mayor tiempo de viremia, sin que haya diferencia en la mortalidad versus el grupo control.

SARS: Systematic Review of Treatment Effects. Lauren J Stockman et al., publicado el 12 de septiembre de 2006 en “PLOS MEDICINE” es una revisión de terapia con corticoides en pacientes infectados con SARS, resultando en mayor incidencia de todos los efectos colaterales del uso de corticoides (entre ellos psicosis), menor control de la viremia, diabetes y necrosis avascular, sin que haya efecto en la mortalidad.

No existe ninguna publicación actual sobre el uso de corticoides en protocolos para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2 en la base de datos del PUBMED.

Bibliografía:

1. admin_sfar. ([s.d.]). Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Recuperado 9 de abril de 2020, de <https://sfar.org/download/effective-treatment-of-severe-covid-19-patients-with-tocilizumab/>
2. Arabi, Y. M., Mandourah, Y., Al-Hameed, F., Sindi, A. A., Almekhlafi, G. A., Hussein, M. A., Jose, J., Pinto, R., Al-Omari, A., Kharaba, A., Almotairi, A., Al Khatib, K., Alraddadi, B., Shalhoub, S., Abdulmomen, A., Qushmaq, I., Mady, A., Solaiman, O., Al-Aithan, A. M., ... Saudi Critical Care Trial Group. (2018). Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(6), 757–767. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>
3. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., ... Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
4. CHEN Jun, L. D., & CHEN Jun, L. D. (2020). A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*, 49(1), 0–0. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
5. Cortegiani, A., Ingoglia, G., Ippolito, M., Giarratano, A., & Einav, S. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
6. COVID-IHU-2-1.pdf. ([s.d.]). Recuperado 9 de abril de 2020, de <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>
7. Dahly, D., Gates, S., & Morris, T. (2020). Statistical review of Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Zenodo*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3724167>
8. FitzGerald, G. A. (2020). Misguided drug advice for COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6485), 1434. <https://doi.org/10.1126/science.abb8034>
9. Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends*, 14(1), 72–73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
10. Gautret, P. et al. (2020). Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: An observational study. <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/921>
11. Gupta, N., Agrawal, S., & Ish, P. (2020). Chloroquine in COVID-19: The evidence. *Monaldi Archives for Chest Disease = Archivio Monaldi Per Le Malattie Del Torace*, 90(1). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1290>
12. Hong, W. (2020). Combating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of Molecular Cell Biology*. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa015>
13. Huang, M., Tang, T., Pang, P., Li, M., Ma, R., Lu, J., Shu, J., You, Y., Chen, B., Liang, J., Hong, Z., Chen, H., Kong, L., Qin, D., Pei, D., Xia, J., Jiang, S., & Shan, H. (2020). Treating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of Molecular Cell Biology*. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014>
14. Mégarbane, B. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: Between hope and caution. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 1–2. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1748194>

-
15. Russell, C. D., Millar, J. E., & Baillie, J. K. (2020). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 473–475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
 16. Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., Wang, F., Li, D., Yang, M., Xing, L., Wei, J., Xiao, H., Yang, Y., Qu, J., Qing, L., Chen, L., Xu, Z., Peng, L., Li, Y., ... Liu, L. (2020). Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
 17. Stockman, L. J., Bellamy, R., & Garner, P. (2006). SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Medicine*, 3(9), e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
 18. Touret, F., & de Lamballerie, X. (2020). Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Research*, 177, 104762. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
 19. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
 20. Yao, T.-T., Qian, J.-D., Zhu, W.-Y., Wang, Y., & Wang, G.-Q. (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*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25729>

SARS-COV-2