

Informe RACIM

Avances sobre diferentes alternativas terapéuticas para COVID-19

Introducción

La pandemia por COVID-19 (*Coronavirus Infectious Disease*, por sus siglas en inglés) generó un escenario alarmante debido a la falta de antivirales efectivos. Esto condujo a la aplicación de terapias farmacológicas con el fin de contrarrestar los síntomas de una enfermedad, cuya fisiopatogenia se iba conociendo a medida que avanzaba como una epidemia mundial. Simultáneamente, se inició la búsqueda de nuevos antivirales, comenzando con el uso de fármacos conocidos, bajo la forma “*off label*” y de reposicionamiento terapéutico. Es decir, medicamentos autorizados para otras indicaciones terapéuticas, como antibióticos, antiparasitarios, anticancerígenos; inclusive se recurrió a fármacos en vía de investigación (muchos de origen biotecnológico). En este contexto, se han llevado a cabo un sin número de ensayos clínicos, algunos de ellos controlados (ECC), con estos fármacos para evaluar su eficacia y seguridad en el tratamiento de COVID-19.

Este informe se elabora con el objetivo de actualizar la información sobre la utilidad de los tratamientos aplicados contra COVID-19, resumiendo algunas de las revisiones más relevantes, entre ellas la realizada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Fundación Epistemonikos junto a Salud con Lupa.

La OPS hace seguimiento en todo momento de la evidencia en relación con cualquier posible intervención terapéutica para COVID-19. A medida que se dispone de evidencia nueva, la OPS la incorpora con rapidez y actualiza sus recomendaciones. Estas recomendaciones se clasifican de acuerdo con el sistema “*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*” (GRADE), el cual es un sistema que califica la calidad de la evidencia disponible y en función de esto genera recomendaciones de atención en la salud (Tabla 1).¹

La revisión realizada por Fundación Epistemonikos en colaboración con Salud con Lupa propone una clasificación de los tratamientos (medicamentos y otras terapias), basada en la descripción de la evidencia disponible para las intervenciones más usadas como prevención o tratamientos del COVID-19, lo cual permite el respaldo de “científicamente comprobado”. Además, evalúa la idoneidad (*appropriateness*) de cada una de estas intervenciones, en el sentido de qué tan listas están para su uso, clasificándolas en 7 categorías que van desde “tratamiento estándar” hasta “la ciencia no lo avala” (Tabla 1).²

En la Tabla 1 se resume la evaluación de OPS y de la Fundación Epistemonikos en colaboración con Salud con Lupa de diferentes intervenciones terapéuticas para la prevención o tratamiento de COVID-19. Esta evaluación es dinámica, se modifica en virtud de la evidencia científica que se va generando. Por lo tanto, la información de este informe puede quedar obsoleta y, en consecuencia, aconsejamos que consulten las versiones actualizadas de estas bases de datos, cuyos enlaces de acceso están disponibles en este informe, junto con los de otras dos fuentes de información de referencia.^{1,2}

Tabla 1: Evaluación de las intervenciones terapéuticas más relevantes para COVID-19

Intervención terapéutica	Evaluación de OPS ^A				Evaluación de Fundación Epistemonikos /Salud con Lupa ^B
	Evidencia en los resultados al 12/11/2021				
	Mortalidad	Ventilación mecánica invasiva	Resolución o mejoría de síntomas	Prevención de la infección	Idoneidad/ Utilidad del tratamiento al 11/11/21
Casirivimab/ Imdevimab	Verde	Verde claro	Verde	Verde	Listo para su uso
Dexametasona	Verde	Verde	Verde claro	Grigio oscuro	Listo para su uso
Hidrocortisona	Verde	Verde	Verde claro	Grigio oscuro	Listo para su uso
Metilprednisolona	Verde	Verde	Verde claro	Grigio oscuro	Listo para su uso
Tocilizumab	Verde	Verde	Verde claro	Grigio oscuro	Listo para su uso
Baricitinib	Verde	Verde claro	Verde	Grigio oscuro	Listo para su uso
Bamlanivimab / Etesivimab	Grigio	Grigio oscuro	Amarillo	Verde	Listo para su uso
Molnupiravir	Grigio oscuro	Grigio oscuro	Grigio oscuro	Grigio oscuro	Prometedor
Vitamina D	Grigio	Grigio	Grigio oscuro	Grigio oscuro	Neutro
Remdesivir	Amarillo claro	Verde claro	Verde claro	Grigio oscuro	Poco prometedor
Colchicina	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Grigio oscuro	Poco prometedor
Ivermectina	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo	Grigio	Uso no apropiado
Lopinavir/ Ritonavir	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Grigio	Uso no apropiado
Hidroxicloroquina /Cloroquina	Rojo	Amarillo	Amarillo	Verde claro	Uso no apropiado
Plasma convaleciente	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Grigio oscuro	Uso no apropiado
Azitromicina	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Grigio oscuro	Uso no apropiado
Suero equino (INM005)	Grigio	Grigio	Amarillo claro	Grigio oscuro	NR
Vitamina C	Grigio	Grigio	Grigio	Grigio oscuro	NR
Ibuprofeno inhalado	NR	NR	NR	NR	NR

NR: No referenciado^{1,2}

A. Clasificación gráfica de las recomendaciones basada en los resultados primarios y la certeza de la evidencia.

	GRADE certeza moderada-alta	GRADE certeza baja
Efecto beneficioso		
Efecto no significativo		
Efecto dañino		
Efecto incierto		
Sin evidencia o sin efecto estimable		



B. Clasificación de tratamientos en el sitio de Salud con Lupa²

Tratamiento estándar	Es un tratamiento accesible, efectivo y seguro, respaldado por evidencia certera. Si se da la posibilidad de elegir entre este u otros tratamientos similares, este constituye la mejor alternativa.
Listo para su uso	Al comparar los beneficios del tratamiento con los riesgos, costos y otros factores contextuales, en la mayoría de los casos la balanza se inclina a favor de utilizar el tratamiento. Está respaldado por evidencia certera.
Prometedor	Es un tratamiento sobre el cual aún no podemos asegurar con certeza que los beneficios sean mayores que los riesgos y costos, aunque sí cuenta con resultados iniciales alentadores. Aún no está listo para su uso, pero sí se justifica continuar la investigación.
Neutro	Es un tratamiento sobre el cual aún no podemos asegurar nada, ya sea porque la certeza de la evidencia es muy baja, porque los estudios han tenido resultados mixtos o porque los datos no son confiables. Sí se justifica continuar la investigación.
Poco prometedor	Los resultados experimentales iniciales con el tratamiento no son alentadores. Sin embargo, aún no podemos descartar con certeza que el tratamiento entregue algún beneficio. Sí se justifica continuar la investigación, en especial en poblaciones o circunstancias distintas a las que han arrojado resultados desalentadores.
Uso no apropiado	Existe evidencia contundente que respalda que se trata de un tratamiento que no genera beneficios, que genera beneficios que no superan los riesgos, o que genera beneficios que son mínimos frente a un costo demasiado alto. No debería ser utilizado en ningún contexto clínico. Solo se justifica continuar con su investigación en poblaciones o circunstancias distintas a las que han arrojado resultados negativos.
La ciencia no lo avala	Es una intervención que no se evalúa en estudios clínicos porque el conocimiento científico ya establecido aporta información suficiente sobre sus riesgos o sobre la improbabilidad de encontrar beneficios.

Para más información sobre cada una de las alternativas terapéuticas listadas en la Tabla 1; como, por ejemplo: ensayos clínicos considerados, costo, disponibilidad, precauciones, eventos adversos, entre otros, se aconseja consultar los siguientes enlaces:

OPS: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>

y/o descargar la última actualización de Salud con Lupa, disponible en: <https://saludconlupa.com/comprueba/cientificamente-comprobado-un-analisis-de-los-tratamientos-mas-usados-contr-el-covid-19/>

Incluso, se puede ampliar la información, consultando:

American Society of Health-System Pharmacists, Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments, última actualización en la web de ASHP COVID-19 Resource Center: <https://www.ashp.org/covid-19/treatment-and-supportive-care?loginreturnUrl=SSOCheckOnly>

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Ministerio de Salud de la Nación: <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/actualizaciones>

En los casos de ibuprofeno inhalado y suero equino, ambas farmacoterapias cuentan con ensayos clínicos registrados y autorizados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), pero no figuran en la evaluación de OPS¹ o Salud con lupa². Por este motivo, se incluyeron en este informe como un apartado diferente.

Ibuprofeno inhalado

El Informe de CONETEC destaca:⁴

- No se encontraron hasta el momento evidencias que permitan valorar el efecto del uso de Ibuprofeno inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Existe un riesgo potencial de irritación de las vías respiratorias en pacientes graves y críticos.
- No se encuentra aprobado por la agencia regulatoria de Argentina o de ningún país para su uso en pacientes con COVID-19, ni para el tratamiento de ningún otro problema de salud.
- No se identificaron guías de práctica clínica que abordaran su uso en pacientes con COVID-19.

El estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, de Fase II (Pegasus) para investigar el efecto de ibuprofeno inhalatorio en la recuperación clínica de pacientes con infección respiratoria aguda, mediado por COVID-19, Protocolo Pegasus V 2.0 del 16/11/2020, fue autorizado por la Disposición ANMAT 5605/2021 del 30 de julio de 2021.

Suero equino

Es una inmunoterapia basada en anticuerpos policlonales equinos con gran capacidad neutralizante sobre el virus SARS-CoV-2. Se obtiene utilizando como antígeno el dominio de unión al receptor, RBD (receptor binding domain), de la proteína S recombinante del virus. El suero equino hiperinmune (SEH) se obtiene procesando los anticuerpos que se generan al inyectar ese antígeno recombinante logrando fragmentos de alta pureza y buen perfil de seguridad. Al ser anticuerpos policlonales, tienen la ventaja de reconocer y unir a varias regiones de una molécula clave del virus SARS-CoV-2 bloqueando los sitios que interactúan con los receptores que utilizan para ingresar a las células humanas.⁵

Mediante el registro bajo condiciones especiales que establece la Disposición 4622/2012, la ANMAT aprobó el uso del CoviFab® (SEH) para el tratamiento de los pacientes adultos con enfermedad moderada y severa por COVID-19 (Disposición ANMAT 9175/2020 del 22 de diciembre de 2020).

Cuenta con un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo en fase 2/3 que incluyó 242 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 moderado-severo confirmado por PCR rt, dentro de los primeros 10 días desde el inicio de los síntomas. Entre los principales criterios de exclusión, estuvieron los pacientes que requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM) o estuvieran internados en terapia intensiva, y los pacientes que hayan recibido tratamiento con plasma de convalecientes para Covid-19.⁶

Ni el desenlace primario de mejoría de 2 categorías clínicas o externación a los 28 días, ni los desenlaces secundarios de ingreso a terapia intensiva, requerimiento de ARM y mortalidad fueron estadísticamente significativos. Otros desenlaces secundarios que sí tuvieron significación estadística se refieren a una mayor velocidad en la mejoría clínica en los pacientes hospitalizados con neumonía grave por SARS-CoV-2. Los análisis de subgrupos mostraron un efecto más pronunciado de la intervención sobre los pacientes con enfermedad grave y sin respuesta de anticuerpos al inicio del estudio. La mortalidad global fue del 11,4% en el grupo que recibió el SEH y del 6,7% en el grupo de placebo. No se evidenció beneficio en el subgrupo de pacientes moderados.⁶

Referencias

1. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. 12 November 2021 - 29th Ed. English; 383 pages [acceso: 15/11/2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-1921037_eng.pdf?sequence=66&isAllowed=y
2. Salud con Lupa. Científicamente comprobado [Internet] Salud con Lupa © 2021, Fundación Epistemonikos [fecha de actualización: 11/11/21; acceso: 15/11/21]. Disponible en: <https://saludconlupa.com/comprueba/cientificamente-comprobado-un-analisis-de-los-tratamientos-mas-usados-contr-el-covid-19/>
3. American Society of Health-System Pharmacists. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments 08/19/2021. ASHP COVID-19 Resource Center © 2021 [fecha de actualización: 19/08/2021; acceso: 10/11/2021]. Disponible en: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.pdf>
4. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud. Ibuprofeno inhalado para el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID N°12. Buenos Aires: CONETEC, Ministerio de Salud de la Nación [actualizado: 26/07/2021; acceso: 10/11/2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-covid-19-n12-ibuprofeno-inhalado.pdf>
5. Zylberman V, Sanguineti S, Pontoriero AV et al. Development of a hyperimmune equine serum therapy for COVID-19 in Argentina. Medicina (B Aires). 2020;80 Suppl 3:1-6.
6. Lopardo G, Belloso WH, Nannini E, et al. RBD-specific polyclonal F(ab')₂ fragments of equine antibodies in patients with moderate to severe COVID-19 disease: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 2/3 clinical trial. E-ClinicalMedicine April 11, 2021. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100843

La RACIM está integrada por los siguientes Centros de Información de Medicamentos

- CIMEFF Centro de Información de Medicamentos Fundación FEMEBA. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBA)
- CIMF Centro de Información de Medicamentos Farmacéutico. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.
- Centro de Vigilancia y Seguridad de Medicamentos. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires
- CIME-FFyB-UBA. Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires)
- CIME-FCQ-UNC Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba
- Servicio de Información de Medicamentos. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Provincia de Córdoba
- SIMAP Servicio de Información de Medicamentos y Actualización Profesional. Colegio de Farmacéuticos de Entre Ríos
- CIME-UMAZA Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Juan Agustín Maza

RACIM

Red Argentina de
Centros de Información
de Medicamentos

- **CIMED** Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Católica de Cuyo
- **Centro de Información de Medicamentos-Farmacia FCByF-UNR.** Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario
- **SIM** Sistema de Información de Medicamentos. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe, 1ª Circunscripción
- **CRF-UNNE** Centro Regional de Farmacovigilancia de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste
- **Unidad de Farmacovigilancia.** Farmacología de la Facultad de Química Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis (FQBF-UNSL)

Coordinadora: Prof. Susana C Nuñez Montoya - **E-mail:** sununez@unc.edu.ar

Secretaria: Prof. María Teresa Rocha – **E-mail:** trissirocha@gmail.com

La información brindada por la RACIM tiene como fin promover el uso racional del medicamento y está destinada a profesionales de la salud y público en general.

No se suministra asesoramiento médico específico, siendo responsabilidad de los lectores su interpretación y uso.

La información contenida en los artículos y notas elaborados por la RACIM puede ser reproducida citando la fuente.

En vista de la actualización dinámica de la información sobre COVID-19, en base al avance acelerado de las investigaciones, la información brindada en este documento como las recomendaciones de los organismos nacionales e internacionales pueden ser modificadas. Por tanto, solicitamos se consulten las fuentes bibliográficas citadas y disponibles *on line*.

Esta página está disponible en los siguientes idiomas:



Abstract Licencia Creative Commons

**Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0
Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**

Este es un resumen legible por humanos de (y no un sustituto) de la licencia .

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar crédito de manera adecuada , brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios . Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales .



CompartirIgual — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una excepción o limitación aplicable .

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como publicidad, privacidad o derechos morales pueden limitar la forma en que utilizan el material.