

# Evaluación del perfil de seguridad del medicamento lopinavir/ritonavir (Lpv/r) en los pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19

MAZA-LARREA JA<sup>1</sup>, ROSADO-HERNÁNDEZ FJ<sup>1</sup>, ROJAS-VELASCO G<sup>2,3</sup>, QUIROZ-MARTÍNEZ VA<sup>2,3</sup>, LEYVA-LÓPEZ Y<sup>4</sup>, MARTÍNEZ-CADENA HA<sup>5</sup>, MOLINA-VÉLEZ D<sup>6</sup>

1 Centro Institucional de Farmacovigilancia. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México (México)

2 Unidad de Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México (México)

3 Departamento de Cardiología adultos Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México (México)

4 Unidad de Seguimiento Farmacoterapéutico. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México (México)

5 Facultad de Medicina. Universidad Westhill. Ciudad de México (México)

6 Unidad de Inteligencia en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca (México)

Fecha de recepción: 02/12/2020 - Fecha de aceptación: 29/01/2021

## RESUMEN

**Introducción:** El nuevo SARS-CoV-2, es el agente causal de la enfermedad COVID-19. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha referenciado el uso del lopinavir/ritonavir (Lpv/r), es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH-1). El estudio clínico de Cao *et al.*, identificó que el uso de Lpv/r no se asociaron con un mayor número de eventos adversos en comparación con el tratamiento estándar.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de farmacovigilancia en una cohorte en pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 en un hospital de tercer Nivel de la Ciudad de México en el periodo 01 abril 2020 al 30 julio 2020.

**Resultados:** El tratamiento de Lpv/r incluyó 140 pacientes, de los cuales 91 pacientes completaron el tratamiento, mien-

tras que 50 pacientes no terminaron el esquema. Los principales motivos de la suspensión del esquema del medicamento fueron: alta por mejoría (11 casos), defunciones (10 casos) y por inicio de ruxolitinib (9 casos). Además, se identificaron 8 reacciones adversas al medicamento, de las cuales 5 son reacciones asociadas a los trastornos gastrointestinales (diarreas) y las otras 3 reacciones asociadas a trastornos hepato biliares (hipertransaminasemia).

**Conclusión:** El perfil de seguridad del medicamento Lpv/r demostró una coherencia con las observaciones de estudios previos en relación en los eventos adversos presentados de tipo gastrointestinales y hepáticos, estos últimos se encuentran relacionados a interacción fármaco-fármaco, por lo que sugerimos un seguimiento farmacoterapéutico para identificar las interacciones y las reacciones adversas durante el uso Lpv/r.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, farmacovigilancia, lopinavir-ritonavir, reacciones adversas a medicamentos.

## Evaluation of the safety profile of the drug lopinavir/ritonavir (Lpv/r) in suspected or confirmed COVID-19 patients

### SUMMARY

**Abstract:** The new SARS-CoV-2 is the causal agent for COVID-19. The World Health Organization (WHO) referenced the use of lopinavir/ritonavir (Lpv/r), which is a protease inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV-1). The Clinical trial by Cao *et al.* identified that the use of Lpv/r has not been associated with any increase of adverse drug reactions within compared to the standard of care.

**Materials and methods:** Pharmacovigilance retrospective study of patients suspected or confirmed with COVID-19 in a 3rd level hospital in Mexico City from April, 01 2020 to July, 30 2020.

**Results:** Lopinavir/ritonavir treatment was prescribed 140 patients from which 91 patients completed the treatment, while 50 patients did not completed the treatment. The cause suspensions were: patient discharge for improve-

ment (11 cases), deaths (10 cases) and start of ruxolitinib (9 cases). In addition, were identify 8 adverse drug reaction from which 5 were associated to gastrointestinal disorders (diarrhea) and 3 hepatobiliary disorders (hypertransaminasemia).

**Conclusion:** The safety profile of the Lpv/r demonstrated consistency with the observations of previous studies in relation to gastrointestinal and hepatic adverse events, which were related to drug-drug interaction, so we suggest a pharmacotherapeutic monitoring to identify them as well as adverse drug reactions due to Lpv/r.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pharmacovigilance, lopinavir-ritonavir, adverse drug reactions.

✉ José Antonio Maza Larrea • Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez • Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Alcaldía Tlalpan • 14080, Zona de Hospitales Tlalpan, Ciudad de México (México)

✉ jose.maza@cardiologia.org.mx

## INTRODUCCIÓN

El nuevo SARS-CoV-2, identificado por primera vez en Wuhan, China en diciembre 2019, es el agente causal de la enfermedad COVID-19, misma que ha causado un impacto en la salud pública global<sup>1</sup>. Este virus se ha identificado en los murciélagos y posiblemente fue transmitido a humanos a través de un intermediario desconocido<sup>2</sup>. Los coronavirus se clasifican en cuatro géneros:  $\alpha$ -coronavirus,  $\beta$ -coronavirus,  $\gamma$ -coronavirus y  $\delta$ -coronavirus, de los cuales, sólo los dos primeros se han identificado en los seres humanos. El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, pertenece al género  $\beta$ -coronavirus (subgénero *Sarbecovirus*, subfamilia *Orthocoronavirinae*), que está formado por una envoltura en forma de corona y una cadena de genoma no segmentado de ácido ribonucleico (ARN)<sup>3</sup>.

Actualmente, no existe un tratamiento para la enfermedad de COVID-19, pero se han realizado esfuerzos a nivel global, en conjunto de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual tiene recomendaciones muy generales para el manejo de los signos y síntomas<sup>4</sup>. Así como lineamientos para la prevención, diagnóstico y seguimiento de esta pandemia. Uno de los medicamentos que se han utilizado como tratamiento del COVID-19 es lopinavir/ritonavir (Lpv/r), que es un inhibidor de la proteasa utilizado para tratar el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>5</sup>. En un ensayo *in vitro*, en el que se usó lopinavir en conjunto con el inmunomodulador interferón beta-1b, se demostró que lopinavir actúa contra la proteasa viral 3CL, teniendo una modesta actividad antiviral contra SARS-CoV-2, si consideramos que el uso conjunto de lopinavir con ritonavir aumenta la biodisponibilidad del lopinavir, se asume que podría presentar un adecuado efecto para el síndrome respiratorio agudo (SARS)<sup>6</sup>.

El estudio clínico aleatorizado "LOTUS China" (Cao *et al.*), evaluó la eficacia y seguridad clínica del medicamento lopinavir/ritonavir en pacientes con infección de COVID-19 y neumonía asociada, demostrando que el perfil de seguridad del uso de lopinavir/ritonavir fue ligeramente menor (48,4%) comparado al tratamiento estándar (49,5%) en pacientes COVID-19, identificando los eventos adversos de mayor frecuencia: náuseas, vómito y diarrea<sup>7</sup>.

Los estudios de farmacovigilancia tienen el objetivo de evaluar el perfil riesgo-beneficio de los medicamentos para comunicar y evitar los riesgos en la población. Estos estudios buscan identificar reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos, en post-comercialización; así como cuando son utilizados fuera de la indicación autorizada por el Ministerio de Salud que aprobó el registro sanitario correspondiente. Es importante resaltar que durante esta pandemia, medicamentos como lopinavir/ritonavir han sido utilizados en el esquema de uso compasivo, siendo relevante evaluar este balance riesgo-beneficio antes mencionado<sup>8,9</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

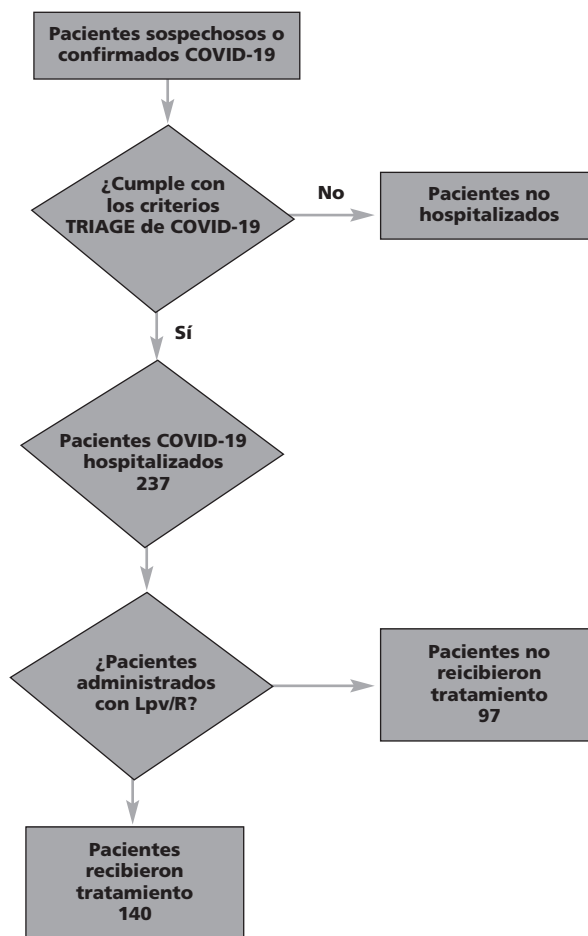
### Diseño del estudio

Estudio de farmacovigilancia en una cohorte retrospectiva en los pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19 hospitalizados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México, México en el periodo 01 abril a 30 julio del 2020.

### Selección de los pacientes

Los pacientes seleccionados (Figura 1) en el estudio de farmacovigilancia cumplieron con los criterios establecidos por la Secretaría de Salud de México para identificar a los pa-

**Figura 1. Selección de pacientes en el estudio de farmacovigilancia, México 2020**



cientes con COVID-19<sup>13</sup>, a quienes se les administró el esquema farmacoterapéutico de dosis inicial de 2 tabletas de lopinavir/ritonavir 200mg/50mg y 1 tableta cada 12 horas por 6 días como mantenimiento, teniendo un tratamiento total de 7 días.

### Identificación de las reacciones adversas al medicamento

Se evaluaron a los 140 pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19, que se les administró el medicamento, por dos farmacéuticos clínicos, identificando las reacciones adversas a medicamentos con base a la clasificación del diccionario médico MedDRA versión 23.0<sup>15</sup>; clasificándolas por órganos y sistemas (SOC).

Para evaluar la alteración o trastornos de enzimas hepáticas, utilizamos la guía de la FDA DILI<sup>14</sup> (siglas en inglés, Drug-Induced Liver Injury), que son aquellos medicamentos que inducen daño hepático y tomamos como referencia que niveles mayores de 3x límite superior normal como alteración clínicamente relevante y 5x límite superior normal como trastorno hepáticos 14 con base en los rangos del laboratorio clínico del Instituto Nacional de Cardiología, en el cual los valores para las enzimas AST fueron 13-39 u/L y ALT fueron 7-52 u/L.

### Evaluación de la severidad, gravedad y causalidad de las reacciones adversas al medicamento

Para llevar a cabo la evaluación de la severidad y la gravedad, se utilizaron los criterios de la regulación vigente en farma-

covigilancia en el territorio mexicano con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 "Instalación y operación de farmacovigilancia"<sup>16</sup>. Además, para evaluar la causalidad de las reacciones adversas al medicamento, se utilizó el algoritmo de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>17</sup>.

## RESULTADOS

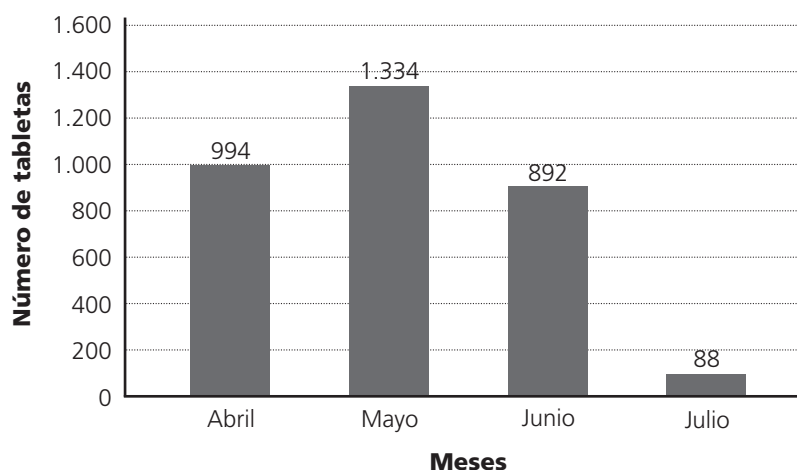
Los datos demográficos de los pacientes fueron los siguientes: la edad promedio de los pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 (Tabla 1), a los cuales se les administró el tratamiento lopinavir/ritonavir (Lpv/r) fue: 54,73 años, el sexo en los pacientes fue: 34,75% mujeres y 65,25% hombres. La media del peso es de: 78,63 kg, la estatura promedio fue: 1,64 m y el índice de masa corporal (IMC) 29,12. Las comorbilidades que se identificaron en los pacientes del estudio, son: hipertensión arterial sistémica (HAS) en 56 pacientes (de los cuales 57,1% son hombres y 42,9% son mujeres); diabetes mellitus tipo II en 46 pacientes (de los cuales 58,7% son hombres y 41,3% son mujeres) y se identificaron 3 pacientes con enfermedades autoinmunes (2 pacientes femeninos con lupus eritematoso sistémico (1,41%) y un paciente masculino con síndrome anti-fosfolípidos (0,70%)).

El consumo del medicamento lopinavir/ritonavir (Lpv/r) en los pacientes COVID-19 fueron 3, 308 tabletas (Figura 2), donde el comportamiento de consumo fue el siguiente: 30,0% en abril, 40,3% en mayo, 27,0% en junio y el resto en julio. Es importante mencionar que en el mes de julio se muestra un decremento en el consumo de Lpv/r y lo relacionamos a la modificación del criterio médico basado en la información publicada del estudio RECOVERY, que mencionaba que el tratamiento Lpv/r, no tiene beneficio en los pacientes infectados por COVID-19. Después de conocer el consumo mensual del medicamento, se clasificó en dos grupos a los pacientes: quienes terminaron el tratamiento en  $\geq 7$  días y quienes no terminaron el tratamiento en  $< 7$  días. El número de pacientes que terminaron el tratamiento fue de 91 pacientes (65%); mientras que los pacientes que no terminaron el tratamiento fueron 50 pacientes (35%). Es importante señalar que las causas de la suspensión del tratamiento fueron evaluadas (Figura 3), siendo las más comunes: alta por mejoría y defunción.

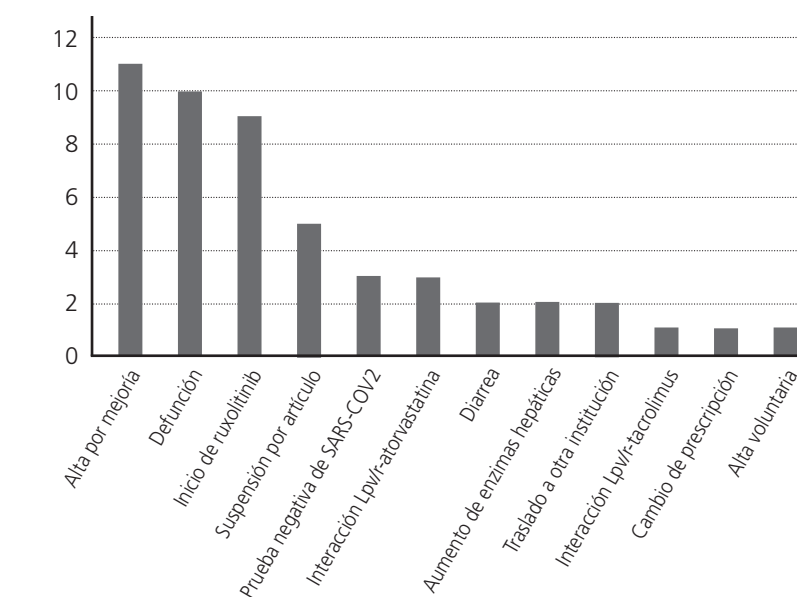
**Tabla 1. Características demográficas de pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19 con el tratamiento Lpv/r**

Características	Media (DS)
Edad (años)	54,73 ( $\pm 13,54$ )
Peso (kg)	78,63 ( $\pm 14,57$ )
Estatura (m)	1,64 ( $\pm 0,77$ )
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	29,12 ( $\pm 5,00$ )
Comorbilidades	n (%)
Autoinmunidad	3 (2,12)
Diabetes mellitus tipo II	46 (32,62)
Hipertensión arterial sistémica	56 (39,72)

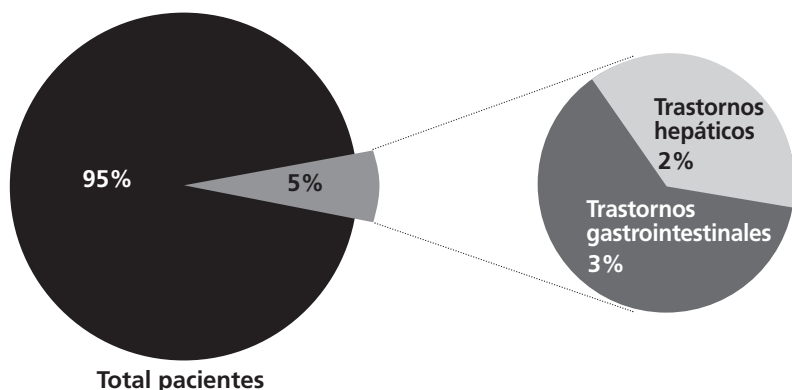
**Figura 2. Consumo mensual del tratamiento lopinavir/ritonavir en pacientes COVID-19. México 2020**



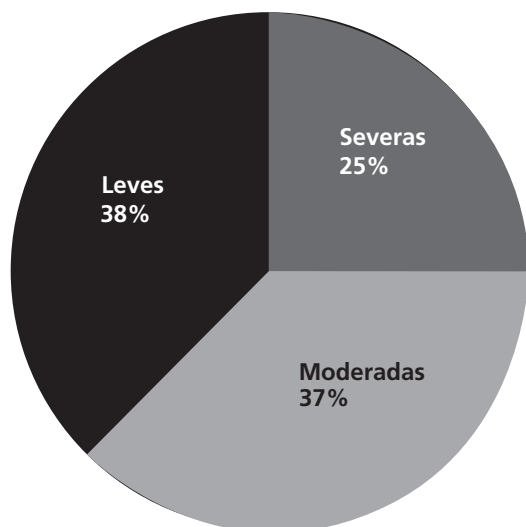
**Figura 3. Causas de suspensión del tratamiento lopinavir-ritonavir en pacientes COVID-19, México, 2020**



**Figura 4. Reacciones adversas al medicamento clasificado por órganos y sistemas (SOC). México, 2020**



**Figura 5. Clasificación de severidad de reacciones adversas al medicamento. México, 2020**



ción, es relevante destacar que las defunciones no tienen una relación causal con el uso del medicamento Lpv/r, asociándolas a la enfermedad y posteriormente tenemos en orden descendente el inicio del rutoxolitinib, entre algunas otras de relevancia encontramos la interacción Lpv/r con atorvastatina, diarrea, aumento de enzimas hepáticas e interacción Lpv/r con tracolimus.

De los 140 pacientes, se identificaron 8 reacciones adversas al medicamento (5%), una por paciente, de los cuales 5 reacciones adversas al medicamento se encuentran asociada con diarrea (3%) trastornos gastrointestinales y las otras 3 con hipertransaminasemia (2%) trastornos hepáticos (ver Figura 4).

Una vez identificadas las reacciones adversas al medicamento, se llevó a cabo la valoración de la severidad (Figura 5). De los pacientes que presentaron reacciones adversas al medicamento de trastornos gastrointestinales (diarrea): 2 son moderadas y 3 son leves; mientras que las que causaron trastornos hepáticos (hipertransaminasemia): 2 severas y 1 moderada. De todas las reacciones adversas al medicamento identificadas, ninguna cumple con los criterios de gravedad en los pacientes tratados con Lpv/r.

Por último, se evaluó la causalidad de las reacciones adversas al medicamento, utilizando el algoritmo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Determinando que las 5 reacciones adversas al medicamento por diarrea, fueron posibles. Así mismo, se estableció que de los pacientes que presentaron hipertransaminasemia las 3 presentaron causalidad posible, tomando en cuenta los criterios de la valoración clínica para determinar la relevancia de la reacción adversa.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio de farmacovigilancia, encontramos que las reacciones adversas a los medicamentos causadas por el esquema farmacoterapéutico Lpv/r en los

pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 fueron: diarrea e hipertransaminasemia, esto lo podemos comparar con el estudio de revisión sistemática que realizó el equipo de evaluación de riesgo-beneficio (BRAT) sobre el mismo medicamento, donde identificaron que las reacciones adversas de lopinavir/ritonavir por diarrea son comunes<sup>10</sup>. Además, en la información para prescribir de este medicamento, las reacciones adversas gastrointestinales como la diarrea, náuseas y vómito son consideradas también comunes<sup>11</sup>, habiendo una concordancia con nuestros 5 casos de diarrea. Además, observamos hipertransaminasemia (ALT/AST) en 3 de los pacientes tratados con Lpv/r, ocasionando que dos pacientes requirieron la suspensión del tratamiento, porque se observó que en el día 3 de la administración del medicamento Lpv/r se presentó un incremento de 5 veces el límite superior normal de los niveles de las enzimas hepáticas en los estudios de laboratorio. A la suspensión se observó un decremento progresivo de las enzimas hepáticas en los pacientes, lo cual sugiere que el medicamento Lpv/r sí presenta una relación causal. Misma correlación fue observada en el estudio Lepage *et al.*, que evaluó una serie de casos retrospectivos de 12 pacientes enfermos por COVID-19, de los cuales 5 pacientes presentaron un incremento de enzimas hepáticas con el mismo tratamiento<sup>12</sup>. Cabe resaltar que dos de estos pacientes que incrementaron enzimas hepáticas presentaron la interacción fármaco-fármaco de Lpv/r con atorvastatina, la cual está descrita que aumenta el riesgo de incremento de enzimas hepáticas<sup>18</sup>, con esta información se pudo reducir el riesgo de la interacción al identificar de forma temprana a los demás pacientes que tomaban atorvastatina evitando que se les indicara Lpv/r.

## CONCLUSIONES

El perfil de seguridad del esquema farmacoterapéutico Lpv/r en los pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19 deberá de ser monitoreado para identificar los trastornos gastrointestinales y trastornos hepáticos, lo cual no deberá de ser atribuible al COVID-19. Por lo tanto, se sugiere que se realice un seguimiento estrecho de los pacientes que se les administra Lpv/r identificando las interacciones y las reacciones adversas que presenten los pacientes y así identificar posibles señales de farmacovigilancia.

*Financiamiento: No existe financiamiento del presente proyecto de ninguna institución u organización ajena al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.*

*Reportes de reacciones adversas al medicamento: Se informa que todas las reacciones adversas al medicamento descritas en este artículo han sido reportadas en la plataforma de Vigiflow por parte del Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y cumpliendo con las directrices mexicanas en materia de farmacovigilancia.*

*Confidencialidad de datos: La información obtenida en el presente artículo fue manejada bajo criterios de confidencialidad respetando así la información personal de los pacientes.*

*Agradecimientos: Dr. Juan Francisco Fritche Salazar; Dr. Salvador Hernández Sandoval; Dr. Francisco Castillo Castellón; Dr. Enrique Alexander Berrios Barcena; Dr. Moises Jimenez Santos; Dr. Moises Levinstein Jacinto; Dr. Nydia Avila Vanzini; Dr. Arturo Méndez Ortiz; Dr. Víctor Alejandro Quiroz; Dr. Celso Agustín Mendoza González; Dr. Pamela Ramírez Rangel; Dr. Rolando Joel Álvarez Álvarez; Dr. Ángel Ramos Enriquez; Dr. Éfren Santos Martínez; Dr. Francisco Martín Baranda Tovar; Dr. Eduardo Rafael Bucio Reta; Dr. Edgar García Cruz; Dr. Francisco Javier González Ruiz; Dr. Antonio Jordan Ríos; Dr. Ricardo Leopoldo Barajas Campo; Dr. Luis Antonio Cota Apodaca; Dr. Gian Manuel Jiménez Sánchez; Dr. Daniel Sierra Lara Martínez; Dr. Amada Álvarez; Dr. Juan Pablo Sandoval; Dr. Salvador Mendoza García; Dr. José Antonio García Montes; Dr. Carlos Alberto Guizar Sánchez; Dr. Manuel Ben A. Gaxiola Macías; Dr. Félix Damas Santos; Dr. Yigal Piña Reyna; Dr. Eduardo Agustín Arias Sánchez.*

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wang, C., Horby, P.W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223),470-3.
2. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*. 2020,87(4),281-6.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
4. Tobaigy, M., Qashqary, M., Al-Dahery, S., Mujallad, A., Hershman, A. A., Kamal,

M. A., & Helmi, N. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *Infection Prevention in Practice*. 2020;2(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100061>.

5. Baden, L. R., & Rubin, E. J. Covid-19 - The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med*. 2020;382(19),1851-2.
6. Sheahan, T. P., Sims, A. C., Leist, S. R., Schäfer, A., Won, J., Brown, A. J., et al. Comparative therapeutic efficacy of redeliver and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-Cove. *Nature communications*. 2020;11(1):222.
7. 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. *New Eng J Med*. 2020;382(19),1787-99.
8. Chandler, R., McCarthy, D., Delumeau, J. et al. The Role of Pharmacovigilance and ISO-P During the Global COVID-19 Pandemic. *Drug Saf*. 2020;43:511-2 .
9. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 2020;323(19):1897-8.
10. Osborne, V., Davies, M., Lane, S., Evans, A., Denyer, J., Dhanda, S., et al. Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment. *Drug Saf*. 2020;43(8):809-21.
11. AbbVie Ltd. Kaletra summary of product characteristics. 2020. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/221>. [citado 06 octubre 2020].
12. Lepage M, Rozza N, Kremer R, Grunbaum A. Safety and Efficacy Concerns of Lopinavir/Ritonavir in COVID-19 Affected Patients: A Retrospective Series. *medRxiv*; 2020.
13. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad. Lineamientos para atención de pacientes por COVID-2019. (2020). Disponible en: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamiento\\_Clinico\\_COVID-19\\_CCINSHAE\\_14022020.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamiento_Clinico_COVID-19_CCINSHAE_14022020.pdf).
14. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry Drug-Induce Live Injury: Premarketing Clinical Evaluation. (2009). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/116737/download>.
15. Diccionario Médico para actividades regulatorias (MedDRA). MedDRA version 23 actualización del product. [citado 20 oct 2020]. Disponible en: <https://www.meddra.org/news-and-events/news/meddra-version-230-update-be-produced>.
16. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de farmacovigilancia". [citado 20 oct 2020 ]. Disponible en: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017).
17. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.[citado 20 oct 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf).
18. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas Facultad de Medicina, Universidad de la Republica; Interacciones Medicamentosas en los posibles tratamientos para Covid-19, 30 de marzo 2020. [citado 20 de octubre 2020]. Disponible en: [http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/COVID\\_19\\_Interacciones\\_.pdf](http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/COVID_19_Interacciones_.pdf).



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivada 4.0 Internacional.