

Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA**

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)

Ciudad de Lima / Perú / marzo de 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Jefatura del INS y del Viceministerio de Salud Pública del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo elaborador

Fabiola Huaroto¹
Patricia Caballero¹
Nora Reyes¹
Karen Huaman¹
Catherine Bonilla¹
Maricela Curisinche¹
Gloria Carmona¹
Ericson Gutierrez¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-No Derivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Tratamiento específico para la infección por COVID-19. Elaborado por Fabiola Huaroto, Patricia Caballero, Nora Reyes, Karen Huamán, Catherine Bonilla, Gloria Carmona, Maricela Curisinche y Ericson Gutierrez. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Mes de Año. Serie Revisión Rápida N° 02-2020.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	9
ABREVIATURAS.....	13
I. INTRODUCCIÓN.....	14
II. OBJETIVO	15
III.MÉTODO	15
IV. RESULTADOS.....	17
V. CONCLUSIONES	36
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	38
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	38
VIII. FINANCIAMIENTO	38
IX. REFERENCIAS.....	38
X. ANEXOS	41
Anexo 1. Estrategia de búsqueda en Medline (PubMed)	41
Fecga de búsqueda: del 01 de diciembre de 2020 al 20 de marzo 2020.....	41
ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios	43
ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo.....	44
Anexo 4. Características de los estudios incluidos.....	47
ANEXO 5. Perfiles de Evidencia.....	65
Anexo 6. Ensayos clínicos en curso	71

MENSAJES CLAVE

- La presente revisión rápida tuvo como objetivo describir la evidencia científica disponible sobre las intervenciones farmacológicas para tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID – 19).
- Se identificaron 15 estudios publicados en el año 2020 que evaluaron el uso de Hidroxicloroquina, Favipiravir, Lopinavir/ritonavir, Umifenovir (arbidol o abidol), Lopinavir más interferon, Lopinavir más arbidol e interferon alfa. Tres estudios correspondieron a ensayos clínicos, 06 fueron serie de casos y 06 reportes de casos.
- El sulfato de Hidroxicloroquina fue evaluado en un ensayo clínico no aleatorio, abierto en pacientes adultos asintomáticos, con infección respiratoria alta o infección respiratoria baja. Si bien se muestran resultados favorables con una menor proporción de pacientes con carga viral indetectable al tercer y sexto día de tratamiento, la calidad de la evidencia es Muy baja. En consecuencia, resulta necesario que los hallazgos evidenciados en este estudio sean replicados por ensayos clínicos de mejor calidad.
- Faviripavir comparado a Lopinavir/ritonavir, fue evaluado en un ensayo clínico no aleatorio, abierto en pacientes de 15 a 75 años con COVID-19, excluyéndose los casos severos. Se reportó mejores resultados con la intervención respecto al tiempo hasta obtener una carga viral no detectable y en la proporción de pacientes con mejoría de la tomografía de tórax en el día 14. La calidad de la evidencia es Baja. Los resultados favorables obtenidos en este estudio requieren ser replicados por estudios de mejor calidad metodológica.
- Lopinavir/ritonavir fue evaluado en un ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta, en adultos con COVID-19 con cuadro de neumonía y $SaO_2 \leq 94\%$ ó $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg. El estudio no logró demostrar diferencias entre el grupo con LPV/r versus tratamiento estándar, para ninguno de los desenlaces considerados. La proporción de eventos adversos (mayoritariamente gastrointestinales) fue mayor en el grupo de intervención. La calidad de la evidencia fue Baja.
- Lopinavir más interferón $\alpha 2b$ en una serie de 10 pacientes, podría mejorar la carga viral de SARS-CoV-2, lesiones radiográficas y nivel de eosinófilos, pero se asocia con efectos adversos digestivos e hipokalemia. La combinación de arbidol y lopinavir/ritonavir podría negativizar las prueba de SARS-CoV-2, pero puede presentar incrementos de bilirrubina y efectos

gastrointestinales. La evidencia de estas intervenciones se basa en serie de casos, que son estudios con muchas limitaciones, por lo que sus resultados deben analizarse con cuidado.

- El uso de arbidol fue reportado en series de casos. En 36 pacientes se apreció un incremento de la tasa de alta hospitalaria y una disminución de la tasa de mortalidad por COVID-19. Sin embargo, pacientes mayores con comorbilidades presentaron mayor riesgo de muerte. Así mismo fue utilizado en un paciente (52 años) con trasplante renal y neumonía por COVID-19. Al día 11 de hospitalización las pruebas radiológicas mostraron que las lesiones pulmonares se habían casi superado completamente. Este medicamento está autorizado en Rusia y China para tratar infecciones respiratorias del tracto alto por influenza A/B.
- El uso de interferón alfa fue reportado en una paciente mujer de 55 días de nacida, sin enfermedades concomitantes. Fue tratada de forma empírica con inhalaciones de interferón alpha (15ug, bid), amoxicilina clavulánico, glutatión reducido, ácido ursodesoxicólico y loto de la medicina tradicional china. Desde el día 7 el infante presentó mejoras clínicas. Luego de 12 días fue dada de alta por presentar resultado negativo en muestra de hisopado anal.
- No se encontraron estudios en seres humanos que hayan evaluado o descrito el efecto terapéutico en pacientes con COVID-19 para las siguientes intervenciones: Darunavir, Ribavirina, Remdesivir, Cloroquina, plasma convaleciente de pacientes recuperados ni Teicoplanina. Si bien algunos estudios señalan el uso de Oseltamivir, este fue administrado de forma adicional a las intervenciones evaluadas, ante sospecha de influenza.
- No existe a la fecha, ninguna intervención farmacológica que haya demostrado ser efectiva y segura para tratamiento de COVID-19

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019 se identificó en Wuhan (China) una serie de pacientes con infecciones respiratorias que en algunos casos evolucionaban en una neumonía viral grave, entre el 1 al 5% de los casos requerían de cuidados intensivos. El 7 de enero del 2020, las autoridades chinas anunciaron a un “nuevo coronavirus” como el agente causante de estas infecciones. La OMS denominó a este virus Covid-19. Esta enfermedad se ha diseminado a todo el mundo, causando una gran repercusión social y económica. Actualmente no existe un tratamiento específico para la enfermedad, brindándose tratamiento de soporte para todos los casos. Se han administrado algunos fármacos específicos para tratar la enfermedad, pero no hay recomendaciones concluyentes.

OBJETIVO

Revisar la literatura científica sobre las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID – 19).

METODOLOGÍA

Se desarrolló una búsqueda electrónica en la base de datos Medline (a través de Pubmed). Para tal fin, se construyó una estrategia de búsqueda sistemática, utilizando términos del lenguaje natural y descriptores de lenguaje controlado, teniendo como fecha de búsqueda desde el 01 de diciembre de 2019 (mes donde se reportó los primeros casos de COVID-19 en China) hasta el 20 de marzo de 2020. Se incluyó únicamente estudios publicados en idioma español o inglés.

RESULTADOS

Se identificaron 947 referencias potencialmente relevantes. Tras la remoción de duplicados, y lectura de títulos y resúmenes, se seleccionaron 43 referencias para lectura a texto completo. Finalmente, se seleccionaron 15 estudios que respondieron a la pregunta PICO de interés.

Principales hallazgos

- Se identificaron 15 estudios publicados en el año 2020 que evaluaron el uso de Hidroxicloroquina, Favipiravir, Lopinavir/ritonavir, Umifenovir (arbidol o abidol), Lopinavir más interferon, Lopinavir más arbidol e interferon alfa. Tres estudios correspondieron a ensayos clínicos, 06 fueron serie de casos y 06 reportes de casos.

- El sulfato de Hidroxicloroquina fue evaluado en un ensayo clínico no aleatorio, abierto en pacientes adultos asintomáticos, con infección respiratoria alta o infección respiratoria baja. Si bien se muestran resultados favorables con una menor proporción de pacientes con carga viral indetectable al tercer y sexto día de tratamiento, la calidad de la evidencia es Muy baja. En consecuencia, resulta necesario que los hallazgos evidenciados en este estudio sean replicados por ensayos clínicos de mejor calidad.
- Faviripavir comparado a Lopinavir/ritonavir, fue evaluado en un ensayo clínico no aleatorio, abierto en pacientes de 15 a 75 años con COVID-19, excluyéndose los casos severos. Se reportó mejores resultados con la intervención respecto al tiempo hasta obtener una carga viral no detectable y en la proporción de pacientes con mejoría de la tomografía de tórax en el día 14. La calidad de la evidencia es Baja. Los resultados favorables obtenidos en este estudio requieren ser replicados por estudios de mejor calidad metodológica.
- Lopinavir/ritonavir fue evaluado en un ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta, en adultos con COVID-19 con cuadro de neumonía y $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ ó $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg. El estudio no logró demostrar diferencias entre el grupo con LPV/r versus tratamiento estándar, para ninguno de los desenlaces considerados. La proporción de eventos adversos (mayoritariamente gastrointestinales) fue mayor en el grupo de intervención. La calidad de la evidencia fue Baja.
- Una serie de casos con 10 pacientes en China analizó el tratamiento combinado con lopinavir e interferón $\alpha 2b$, encontrando mejoras en los hallazgos de la radiografía de tórax, en el nivel de eosinófilos y en la carga viral de SARS-CoV-2 RNA dentro de los 5 a 9 días de hospitalización de la mayoría de pacientes. Sin embargo, también se observaron efectos adversos digestivos e hipokalemia. Al ser una serie de caso y presentar varias limitaciones metodológicas, sus resultados deben evaluarse con cuidado.
- Otra serie de casos con 33 individuos en China, evaluó el efecto del lopinavir/ritonavir más arbidol comparado con solo lopinavir/ritonavir, encontrando que las muestras nasofaríngeas fueron negativas para la prueba SARS-CoV-2 y las imágenes de las tomografías computarizadas mejoraron para el grupo de combinación. Asimismo, como eventos adversos se reportaron incrementos de bilirrubina y trastornos digestivos. Al ser una serie de caso y presentar varias limitaciones metodológicas, sus resultados deben evaluarse con cuidado.

- El uso de arbidol fue reportado en series de casos. En 36 pacientes se apreció un incremento de la tasa de alta hospitalaria y una disminución de la tasa de mortalidad por COVID-19. Sin embargo, pacientes mayores con comorbilidades presentan mayor riesgo de muerte. Así mismo fue utilizado en un paciente (52 años) con trasplante renal y neumonía por COVID-19. Al día 11 de hospitalización las pruebas radiológicas mostraron que las lesiones pulmonares se habían casi superado completamente. Este medicamento está autorizado en Rusia y China para tratar infecciones respiratorias del tracto alto por influenza A/B.
- El uso de interferón alfa fue reportado en una paciente mujer de 55 días de nacida, sin enfermedades concomitantes. El infante fue tratada de forma empírica con inhalaciones de interferon alpha (15ug, bid), amoxicilina clavulanato de potasio, glutatión reducido, ácido ursodesoxicólico y loto de la medicina tradicional china. Desde el día 7 el infante presentó mejoras clínicas. Luego de 12 días fue dada de alta por presentar negativo al hisopado anal.
- No se encontraron estudios en seres humanos que hayan evaluado o descrito el efecto terapéutico en pacientes con COVID-19 para las siguientes intervenciones: Darunavir, Ribavirina, Remdesivir, Cloroquina, plasma convaleciente de pacientes recuperados ni Teicoplanina. Si bien algunos estudios señalan el uso de Oseltamivir, este fue administrado de forma adicional a las intervenciones evaluadas, ante sospecha de influenza.

CONCLUSIONES

- No existe a la fecha, ninguna intervención farmacológica que haya demostrado ser efectivo y segura para tratamiento de COVID-19.
- La calidad de la evidencia para los desenlaces reportados por los ensayos clínicos donde se evaluó Favipiravir y Lopinavir/ritonavir fue calificada como baja (Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado).
- La calidad de la evidencia para los desenlaces reportados por el ensayo clínico donde se evaluó Hidroxicloroquina es Muy Baja (Cualquier resultado estimado es muy incierto).
- No se identificó evidencia concluyente respecto al uso de Lopinavir más interferón $\alpha 2b$, el único estudio encontrado correspondió a una serie de 10 pacientes. Asimismo, la evidencia encontrada

respecto a la combinación de arbidol y lopinavir/ritonavir se basa en serie de casos, que son estudios con muchas limitaciones, por lo que sus resultados deben analizarse con cuidado.

- No se obtuvo evidencia concluyente sobre el uso de arbidol, esta se basa únicamente en series de casos, con un pequeño número de pacientes
- No se obtuvo evidencia concluyente sobre el uso de interferón alfa, sólo se encontró un reporte de caso.

PALABRAS CLAVES: COVID-19, lopinavir, favipitavir, hidroxiclороquina, arbidol, interferón, tratamiento.

ABREVIATURAS

COVID-19: Enfermedad por el coronavirus 2019

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea

HR: Hazard ratio

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

LPV-r: Lopinavir-ritonavir

NEWS2:

PaO₂/FiO₂: Razón entre la presión parcial de oxígeno (PaO₂) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂).

RIC: Rango intercuartílico

RR: Riesgo relativo

SaO₂: Saturación de oxígeno

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave (nombre del virus, su nombre anterior era: “nuevo coronavirus 2019” o “2019-nCoV”)

TC: tomografía computarizada

VMI: ventilación mecánica invasiva

VMNI: ventilación mecánica invasiva

VO: Vía oral

I. INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019 se identificó en Wuhan (China) una serie de pacientes con infecciones respiratorias que en algunos casos evolucionaban en una neumonía viral grave, entre el 1 al 5% de los casos requerían de cuidados intensivos. El 7 de enero del 2020, las autoridades chinas anunciaron a un “nuevo coronavirus” como el agente causante de estas infecciones. La OMS denominó a este virus Covid-19(1).

Esta enfermedad causó un gran impacto en China, con más de 3000 muertes confirmadas y con una gran repercusión económica y social. En un inicio la enfermedad estuvo limitada a este país y en algunos países cercanos, sin embargo, este virus ha mostrado una enorme capacidad de diseminación, extendiéndose a países europeos y posteriormente a la mayor parte del mundo. El 30 de enero del 2020 la OMS declaró el estado de emergencia en salud pública internacional y el día 11 de marzo declaró a esta enfermedad como pandemia(2).

Aunque, en un inicio China tuvo una mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial, a partir del 26 de febrero el número de casos en China fue menor que los casos reportados en el extranjero, llegando incluso a no registrar casos nuevos de contagios locales del virus al 19 de marzo del 2020. Esto se consiguió después de adoptar medidas estrictas de aislamiento social en su población(2).

Por el contrario, a nivel europeo, en Italia y España, la infección se ha extendido llevando consigo un gran impacto al sistema de salud, el número de muertes en Italia ha superado largamente a lo reportado en China(3).

El 25 de febrero se reportó el primer caso en Latinoamérica (Brasil). Posteriormente el virus se ha diseminado y actualmente se han reportado casos en todos los países de América del Sur. En Perú el primer caso del covid-19 se reportó el 6 de marzo en un piloto comercial. A partir de ese momento, ha existido un incremento paulatino de casos, reportándose un total de 416 casos acumulados con 7 muertes confirmadas (al 24 de marzo del 2020)(4).

Los principales síntomas de esta enfermedad son fiebre (83-98%), tos (76-82%), disnea (31-55%) y dificultad respiratoria (17-29%). Según las series internacionales la mortalidad oscila entre un 2 a 3% y hasta un 10% de los afectados pueden presentar manifestaciones graves(4).

No se ha reportado un tratamiento específico para esta enfermedad, en los casos leves se brinda cuidado común a otras infecciones respiratorias virales y un aislamiento estrictos de los pacientes. En casos complicados se administra oxigenoterapia, y en casos graves se puede necesitar de ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés)(5).

Algunos tratamientos específicos se han administrado en pacientes con Covid-19, como medicamentos antivirales tipo ribavirina, lopinavir-ritonavir, los cuales han sido utilizadas en base a la experiencia previas en el tratamiento del SARS y MERS. Otros medicamentos propuestos son inmunoglobulina intravenosa, interferones, , hidroxiclороquina/azitromicina y plasma de pacientes recuperados de Covid-19(5).

II. OBJETIVO

Revisar la literatura científica sobre las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID – 19).

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas más seguras y efectivas para el tratamiento específico de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)?

P	Paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19, independientemente de los signos y síntomas clínicos.
I	Lopinavir/ritonavir, Darunavir, Favipiravir, Ribavirin, Remdesivir, Umifenovir (Arbidol), Plasma convaleciente, Cloroquina, Hidroxiclороquina, Interferones, Teicoplanina o cualquier otro fármaco utilizado para tratar la infección por SARS-CoV-2
C	Placebo, cualquier otro fármaco activo ó ningún comparador
O	Eficacia: Mortalidad, Estancia en UCI, Uso de ventilación mecánica, Carga viral, estancia hospitalaria, respuesta clínica, o cualquier otro desenlace reportado por los estudios. Seguridad: Eventos adversos relacionados u otros reportados por los estudios.

b. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: Revisiones sistemáticas, Ensayos clínicos o estudios observacionales inclusive serie de casos y reporte de caso(s).
- Estudios desarrollados en humanos con infección por SARS-CoV-2.

Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS, causado por SRAS-CoV) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV-2.
- Revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales), artículos de opinión, consenso de expertos o guías clínicas.
- Estudios donde la intervención corresponda a tratamiento adyuvante, para manejo de las complicaciones de la infección o como tratamiento de soporte.
- Idioma distinto al español o inglés.

c. Estrategia de búsqueda

Se desarrolló una búsqueda electrónica en la base de datos Medline (a través de Pubmed). Para tal fin, se construyó una estrategia de búsqueda sistemática, utilizando términos del lenguaje natural y descriptores de lenguaje controlado, teniendo como fecha de búsqueda desde el 01 de diciembre de 2019 (mes donde se reportó los primeros casos de COVID-19 en China) hasta el 20 de marzo de 2020. Se incluyó únicamente estudios publicados en idioma español o inglés. (**Anexo 1**).

d. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

e. Evaluación de calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas fue efectuada con la herramienta AMSTAR 2.(6) En el caso de no haber sido efectuado por la revisión sistemática, el riesgo de sesgo de los estudios primarios fue evaluado con las siguientes herramientas:

- Los ensayos clínicos fueron evaluados con la herramienta Riesgo de Sesgo de Cochrane(7)
- Los estudios observacionales (caso-control y cohorte) fueron evaluados con la herramienta Newcastle-Ottawa(8)

Posteriormente, la calidad de la evidencia para cada desenlace reportado y considerado clave, fue evaluado según la metodología GRADE, que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales).(9,10)

De acuerdo al sistema GRADE, existen 04 niveles para calificar la calidad de la evidencia:

Niveles de evidencia:

Calidad de la evidencia	Características
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

La elaboración de los Perfiles de evidencia para cada pregunta PICO fue realizada con el software GRADEpro(11), los cuales se muestran en el Anexo 4.

IV. RESULTADOS

Se identificaron 947 referencias potencialmente relevantes. Tras la remoción de duplicados, y lectura de títulos y resúmenes, se seleccionaron 43 referencias para lectura a texto completo. Finalmente, se seleccionaron 15 estudios que respondieron a la pregunta PICO de interés (**Anexos 2 y 3**).

Las características de los estudios incluidos se encuentra también disponible en el **Anexo 4**.

1. HIDROXICLOROQUINA

Características del único estudio incluido

Gautret *et al.* (2020)(12): ensayo clínico, abierto, con asignación no aleatoria, realizado en Francia, para evaluar el efecto del sulfato de hidroxiclороquina (200 mg VO, tres veces al día durante diez días) sobre la carga viral en adultos hospitalizados con infección por SARS-COV-2, asintomáticos, con infección respiratoria alta (rinitis, faringitis o fiebre y mialgia) o con infección respiratoria baja (bronquitis o neumonía). Para el análisis, se incluyó como grupo control a aquellos participantes que no recibieron hidroxiclороquina, porque: a) rechazaron el tratamiento o tenían un criterio de exclusión (aplicable sólo en el centro de estudio de Marsella) y b) Eran tratados en los centros de Niza, Aviñón y Brianzón. Las co-intervenciones incluyeron la administración de tratamiento sintomático (no especificado) y la adición de Azitromicina, dependiendo de la presentación clínica, como medida para prevenir la superinfección bacteriana (500 mg en el día 1 seguido de 250 mg/día durante los siguientes cuatro días y con control diario con electrocardiograma). El desenlace principal correspondió a la proporción de pacientes con carga viral indetectable en el día 6 posterior a la inclusión en el estudio, en muestras de hisopado nasofaríngeo. Sin embargo, el cálculo del tamaño muestral fue estimado para otro punto temporal (día 7). Otros desenlaces considerados fueron la proporción de pacientes con carga viral indetectable durante el periodo de estudio, el seguimiento clínico (no se precisó su definición operacional y sólo se señala que estuvo basado en la temperatura corporal, frecuencia respiratoria, estadía prolongada en el hospital y mortalidad) y eventos adversos.

Principales hallazgos

El estudio de Gautret *et al.* (12) enroló a 36 participantes, 26 recibieron hidroxiclороquina y 16 pacientes fueron considerados como grupo control. El grupo de intervención tuvo una pérdida de 06 pacientes (23,1%) durante el seguimiento; en consecuencia, los resultados, incluyendo las características basales, son reportados sólo para los 36 pacientes que completaron el seguimiento. En total, 6 pacientes eran asintomáticos (16,7%), 22 tenían infección respiratoria alta (61,1%) y 8 cursaban con infección respiratoria baja (22,2%). No hay información respecto a la severidad en este último grupo. Se identificaron diferencias entre ambos grupos (Hidroxiclороquina versus control) en las características demográficas y clínicas basales como la edad (promedio \pm desviación estándar, $51,2 \pm 18,7$ versus $37,3 \pm 24,0$) y el espectro clínico (Asintomáticos: 10% vs 25%; Infección respiratoria baja: 30% vs 12,5%). Los grupos fueron similares en cuanto al tiempo desde el inicio de síntomas y la inclusión en el estudio ($4,1 \pm 2,6$ días vs $3,9 \pm 2,8$ días) y el género masculino (45,0% vs 37,5%). Únicamente 6 pacientes del grupo hidroxiclороquina recibieron azitromicina (23,1%)

Respecto al desenlace principal, la proporción de pacientes con carga viral indetectable al día 6 fue mayor en el grupo hidroxicloroquina (70% vs 12,5%; RR (calculado en base a los datos) de 5,6 IC 95% 1,48–21,13). No hay información respecto a la carga viral inicial en ambos grupos, y tampoco fue considerada como covariable para el análisis. Estas diferencia, a favor del grupo cloroquina, se mantuvo cuando el desenlace fue medido en otros puntos temporales (día 3, 4 y 5)

El estudio también señala que los 6 pacientes tratados con la combinación de hidroxicloroquina y azitromicina tuvieron carga viral indetectable al día 6 (100%) en comparación con los pacientes tratados solo con hidroxicloroquina (57%) y los del grupo control (12.5%). Aunque se menciona que el efecto de la intervención fue significativamente mayor en los pacientes con síntomas en comparación con pacientes asintomáticos, los datos no fueron mostrados. Los resultados reportados deben ser valorados con precaución dada las serias limitaciones del estudio como la ausencia de aleatorización, potencia estadística insuficiente, falta de ajuste por covariables, reducido tiempo de seguimiento y pérdida del 23,1% en el grupo de intervención. Se desconoce si se presentaron eventos adversos. No se reportó resultados para los demás desenlaces secundarios, los autores señalaron que éstos serán reportados en otra publicación una vez concluya el estudio.

La calidad global de la evidencia fue calificada como Muy baja, debido a: 1) riesgo de sesgo muy serio (potencial sesgo de selección, debido a la ausencia de aleatorización y sesgo de desgaste debido a la pérdida del 23.1% en el grupo de intervención y 2) Imprecisión en el estimado del efecto (tamaño óptimo de la información no fue alcanzado, IC 95% muy amplios). El perfil de evidencia se encuentra disponible en el **Anexo 05**.

2. FAVIRIPRAVIR (FPV)

Características del único estudio incluido

Cai (2020) et al (13) ensayo clínico abierto, con asignación no aleatoria, realizado en China, para evaluar el efecto de favipiravir (1600 mg 2 veces/día en el día 1 y 600 mg 2 veces/día durante los días 2–14, VO) versus LPV /r (400 mg / 100 mg dos veces al día durante 14 días) sobre la carga viral y la mejoría de la tomografía de tórax, en pacientes de 15 a 75 años de edad, hospitalizados, con infección por SARS-COV-2 confirmada y duración de enfermedad < 7 días (desde el inicio de los síntomas hasta el enrolamiento). Los casos severos fueron excluidos (frecuencia respiratoria >30/min, $SO_2 < 93\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg, insuficiencia respiratoria, shock y/o falla multiorgánica, que requirieron monitoreo y tratamiento en la UCI). Los pacientes que previo al estudio habían sido tratados con LPV/r y que cumplían criterios de elegibilidad, fueron incluidos en el brazo de control. Las co-intervenciones

en ambos grupos incluyeron: interferon alfa 1b (IFN- α 1b) 60 μ g 2 veces/día por inhalación de aerosol y tratamiento estándar que incluyó soporte de oxígeno, rehidratación oral o intravenosa, corrección de electrolitos, antipiréticos, analgésicos y antieméticos. Los desenlaces principales fueron el tiempo hasta el aclaramiento viral (dos resultados consecutivos negativos con prueba de PCR cuantitativa en tiempo real, en un periodo e 24 horas) y la proporción de pacientes con mejoría en las tomografías computarizadas (TC) de tórax al día 14. La evaluación de este último desenlace fue efectuada por dos médicos radiólogos cegados a la asignación que utilizaron dos escalas, la primera correspondiente a una escala de 3 puntos (1: atenuación normal, 2: atenuación de vidrio esmerilado, 3: consolidación) y otra escala de 4 puntos que evaluó la distribución del parénquima pulmonar afectado (0: normal, 1: 25% de anormalidad, 2: 25%–50% de anormalidad, 3: 50%–75% de anormalidad y 4: 75% de anormalidad). El producto de los puntajes obtenidos en ambas escalas permitió calificar los hallazgos de la TC de tórax como Mejoría: definida por obtención de un puntaje acumulativo total menor que el obtenido previo a la intervención; Peor: definido por la obtención de un puntaje acumulativo total más alto que el previo a recibir la intervención; y "Constante": puntaje acumulado total igual al obtenido antes del tratamiento. También se evaluó la presencia de eventos adversos. El seguimiento se extendió hasta 14 días luego de finalizado el tratamiento. No se precisa que consideraciones se tuvieron para el cálculo del tamaño muestral.

Principales hallazgos

El estudio de Cai *et al.* (13) enroló a 80 participantes, 35 en el grupo FPV y 45 en el grupo LPV/r. Se identificaron diferencias entre ambos grupos (FPV versus LPV/r) en las características demográficas y clínicas basales como edad de 15-44 años (51,4% vs 40%), edad de 45-64 años (37,1% vs 44,4%), edad \geq 65 (11,4% vs 15,6%), fiebre (62,9% vs 82,2%), tos (34,3% vs 22,2%), diarrea (2,9% vs 0%), tupidéz nasal/odinofagia (17,1% vs 4,4%) leucocitos totales (mediana (8,1 vs $4,31 \times 10^9$ L⁻¹), proteína C reactiva (15 vs 21,4 mg/dl⁻¹), recuento de linfocitos T (10467,7 vs 952,2).

La mediana de tiempo hasta el aclaramiento viral (carga viral no detectable) en el grupo FPV fue menor que con LPV/r (4 días, RIC 2,5–9 versus 11 días (RIC: 8–13) y esta diferencia fue significativa luego de ajustar por otras co-variables como recuento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos, nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, edad, comorbilidad y tiempo desde el inicio de síntomas hasta el tratamiento (HR 3,43 IC95% 1,16–10,15). La proporción de pacientes con mejoría de la TC de tórax en el día 14 fue mayor en el grupo de intervención (91,4% versus 62,2%) y esta diferencia fue significativa luego del análisis multivariante efectuado mediante regresión logística (odds ratio (OR) de 3,19, IC 95% 1,04–9,78) luego de ajustar por la presencia de fiebre, edad, comorbilidad y severidad al ingreso. No se encontró diferencias para otros puntos temporales evaluados (día 4 y día 9). Respecto a los desenlaces

de seguridad, se reportaron 04 reacciones adversas en el grupo FPV (diarrea, daño hepático e hiporexia) versus 25 reportadas con LPV/r (diarrea, vómitos, náuseas, rash, daño hepático, dolor torácico opresivo y palpitaciones) (11,43% vs 55,56%).

La calidad global de la evidencia fue calificada como Baja debido a: 1) riesgo de sesgo serio (potencial sesgo de selección, debido a la ausencia de aleatorización y 2) Imprecisión en el estimado del efecto (IC 95% muy amplio). El perfil de evidencia se encuentra disponible en el **Anexo 05**.

3. LOPINAVIR-RITONAVIR

Se identificaron 04 estudios: 01 ensayo clínico, 01 serie de casos y 02 reportes de caso.

3.1. Cao *et al.* (2020)(14)

Características del estudio incluido

Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, de etiqueta abierta, realizado en Wuhan, China para evaluar la eficacia y seguridad de Lopinavir-ritonavir (400 mg/100 mg) vía oral, 2 veces/día por 14 días más tratamiento estándar (Grupo LPV-r) versus tratamiento estándar (Grupo tratamiento estándar) en adultos con infección por SARS-COV-2, neumonía y $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ ó $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg. El tratamiento estándar consistió en oxígeno suplementario, ventilación mecánica no invasiva e invasiva, antibióticos, soporte vasopresor, terapia de reemplazo renal y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), según las necesidades del paciente. El desenlace principal fue el tiempo hasta la mejoría clínica (tiempo desde la aleatorización hasta una mejoría de dos puntos en una escala ordinal de siete categorías o el alta del hospital, lo que ocurriera primero). Los desenlaces secundarios de eficacia correspondieron a mortalidad en el día 28, mejoría clínica a los 7, 14 y 28 días, duración de la ventilación mecánica invasiva, duración de la hospitalización, tiempo desde la aleatorización hasta el alta, duración de la oxigenoterapia, duración de estancia en UCI, tiempo desde la aleatorización hasta la muerte, proporción de pacientes con ARN viral no detectable a lo largo del tiempo y mediciones del área bajo la curva (AUC) de los títulos de ARN viral. Como desenlaces de seguridad se evaluó: eventos adversos, eventos adversos de grado 3 o 4, eventos adverso serios (EAS) y EAS de grado 3 o 4 según los Criterios de Terminología de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, versión 4.0. No se realizaron pruebas de contraste de hipótesis para los desenlaces secundarios, debido a la falta de corrección por multiplicidad. El seguimiento fue de 28 días.

Principales hallazgos

El estudio de Cao *et al.*(14) enroló 199 participantes, 99 aleatorizados al grupo LPV-r y 100 al grupo tratamiento estándar. No hubo diferencias importantes entre los grupos (LPV-r versus tratamiento estándar) en las características demográficas y clínicas basales como edad (mediana de 58 años en ambos grupos), sexo masculino (61% vs 59%), diabetes (10% vs 13%), temperatura corporal (mediana de 36,5 en ambos grupos), puntaje en la escala NEWS2 (National Early Warning Score) que corresponde a una escala de gravedad (mediana de 5,0 en ambos grupos), tiempo entre el inicio de síntomas y la aleatorización (mediana de 13 días en ambos grupos), exámenes de laboratorio como recuento de linfocitos, recuento de plaquetas, creatinina sérica, niveles de enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa y creatincinasa. Por otro lado, se identificó que en el grupo LPV-r hubo una mayor proporción de pacientes con frecuencia respiratoria > 24/min (21,6% vs 16%), recuento de leucocitos < $4 \times 10^9/l$ (12,6% vs 8,0) y mayor carga viral (expresado como \log_{10}/ml , $4,4 \pm 2.0$ vs $3,7 \pm 2.1$) así como un menor porcentaje de pacientes con uso de interferón al momento del enrolamiento (9% vs 13%) y hospitalizados que no requerían oxígeno suplementario (11% vs 17%).

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto al desenlace principal, tiempo hasta la mejoría clínica (Hazard ratio [HR] de 1,31, Intervalo de confianza [IC] de 95 % 0,95–1,85). Tampoco se encontraron diferencias cuando se evaluó este desenlace por subgrupos: a) según score NEWS2 al inicio del estudio (>5 vs ≤5) y b) según el tiempo desde inicio de síntomas hasta la aleatorización (≤12 días vs >12 días). Los resultados fueron similares entre ambos grupos para todos los desenlaces de eficacia secundarios. Comparando el grupo LPV-r versus el grupo tratamiento estándar, los principales resultados fueron los siguientes:

- Mortalidad a los 28 días: 19,2% frente a 25,0%; diferencia de -5,8 puntos porcentuales (IC 95% -17,3 – 5,7)
- Duración de la ventilación mecánica invasiva: mediana de 4 días (Rango intercuartílico RIC 3–7) frente a 5 días (RIC 3–9); diferencia de -1 día (IC 95% -4 – 2)
- Duración de estancia en UCI: mediana de 6 días (RIC 2–11) versus 11 días (RIC 7–17); diferencia de -5 días (IC 95% -9 – 0)
- Tiempo desde la aleatorización hasta el alta: mediana de 12 días (RIC 10–16) frente a 14 días (RIC 11–16); diferencia de 1 día (IC 95% 0 – 3)
- Duración de la oxigenoterapia: mediana de 12 días (RIC 9–16) versus 13 días (RIC 6–16); diferencia de 0 días (IC 95% -2 – 2)
- Proporción de pacientes con carga viral indetectable a los 05 días: 20/59 (33,9%) versus 23/71 (32,4%) ; diferencia de 1,5% (IC 95% -14,8–17,8)

- Proporción de pacientes con carga viral indetectable a los 14 días: 32/59 (54,2%) frente a 40/71 (56,3%); diferencia de -2,1% (IC 95% -19,3– 15,1)
- Proporción de pacientes con carga viral indetectable a los 28 días: 20/95 (21,1%) frente a 11/99 (11,1%); diferencia de 9,9% (IC 95% -0,3–20,2)

Adicionalmente, se identificaron diferencias (LPV-r vs tratamiento estándar) en el porcentaje de pacientes que recibieron cointervenciones durante el estudio como vasopresores (17% vs 27%), terapia de reemplazo renal (3% vs 6%), VMNI (10% vs 19%) y VMI (14% vs 18%).

Respecto a los desenlaces de seguridad, 46 pacientes (48,4%) en el grupo LPV-r y 49 pacientes (49,5%) del grupo tratamiento estándar reportaron algún evento adverso. Los eventos adversos gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor o malestar abdominal y diarrea fueron más frecuentes en el grupo LPV-r que en el grupo tratamiento estándar. Se presentaron EAS en 51 pacientes: 19 (20%) EAS en el grupo LPV-r y 32 (32,3%) EAS en el grupo tratamiento estándar. Hubo 4 EAS gastrointestinales calificados como relacionados a LPV-r correspondiendo a gastritis aguda y hemorragia digestiva baja. Ninguna muerte fue considerada relacionada a la intervención de estudio.

La calidad global de la evidencia se calificó como Baja. Los criterios que disminuyeron la confianza fueron el riesgo de sesgo serio debido al potencial sesgo de realización y sesgo de detección por la falta de cegamiento y la imprecisión en los estimados ya que no se alcanzó el tamaño óptimo de información (tamaño muestral pequeño, escaso número de eventos) y la amplitud de los IC 95% que cruzaba la línea de no efecto en todos los desenlaces evaluados. El perfil de evidencia se encuentra disponible en el **Anexo 05**.

3.2. Young *et al.* (2020)(15)

Características del estudio incluido

Serie de casos realizado en Singapur, que buscó reportar la experiencia inicial en Singapur con la investigación epidemiológica del brote de SARS-CoV-2, características clínicas y manejo. Se recolectaron datos de 18 pacientes infectados con SARS-CoV-2 diagnosticados en Singapur por la alerta sanitaria entre 23 de enero y 3 de febrero de 2020. Entre los 18 pacientes hospitalizados (edad promedio 47 años, 50% mujeres), la presentación clínica fue infección del tracto respiratorio superior en 12 (67%), y diseminación viral de la nasofaringe se prolongó durante 7 días o más en 15 pacientes (83%).

El curso clínico fue sencillo para 12 pacientes (67%), pero 6 pacientes (33%) desaturaron y requirieron oxígeno suplementario. El % saturación de O₂ en estos pacientes que requirieron oxígeno suplementario fue 97 (95-98) y en los pacientes que no requirieron oxígeno fue de 98 (95-100). Las radiografías de tórax no mostraron opacidades pulmonares en la presentación en 12 pacientes (67%) y permanecieron claras durante la enfermedad aguda en 9 (50%). Tres pacientes con hallazgos de radiografía de tórax inicialmente normales desarrollaron opacidades bilaterales difusas del espacio aéreo; De estos, 2 habían sido persistentemente febriles durante más de 1 semana. Dos individuos (11%) requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos debido al aumento de los requerimientos de oxígeno suplementario, y 1 (6%) requirió ventilación mecánica. No se detectaron infecciones bacterianas o virales concomitantes, y no hubo muertes al 25 de febrero de 2020.

Todos los pacientes recibieron terapia de soporte, incluyendo oxígeno suplementario cuando las saturaciones medidas por el oxímetro de pulso cayeron por debajo de 92%. El tratamiento utilizado fue Lopinavir - ritonavir coformulado (200 mg/100 mg dos veces al día durante un máximo de 14 días) a pacientes según criterio médico. Se evitó corticosteroides.

Principales hallazgos

Eficacia: De los 6 pacientes que requirieron oxígeno suplementario, 5 recibieron Lopinavir - ritonavir. Para 3 de 5 pacientes (60%), el inicio de lopinavir-ritonavir fue seguido de una reducción en los requerimientos de oxígeno suplementario dentro de los 3 días, y la eliminación viral en los hisopos nasofaríngeos se eliminó dentro de los 2 días del tratamiento en 2 de 5 pacientes (40%). Dos pacientes empeoraron y experimentaron falla respiratoria progresiva mientras recibían lopinavir-ritonavir, de los cuales uno requirió ventilación mecánica invasiva.

Seguridad: Cuatro de los 5 pacientes tratados con lopinavir-ritonavir desarrollaron náuseas, vómitos y/o diarrea, y 3 desarrollaron resultados anormales en las pruebas de función hepática. Solo 1 individuo completó el curso de tratamiento planificado de 14 días como resultado de estos eventos adversos.

Limitaciones: Es una serie de casos de 18 pacientes que adquirieron su infección luego de viajar a China por lo que refleja la situación de personas con altos recursos. La mitad de individuos se presentaron al hospital más de dos días después del inicio de los síntomas, lo que limitó la recolección de muestras. No todos los pacientes dieron su consentimiento para la recolección de muestras y los datos del laboratorio basales no estaban disponibles para todos los pacientes.

Conflicto de interés: el autor principal recibe ingresos de Sanofi y Roche.

3.3. Zhang et al (2020)(16)

Características del estudio incluido y principales hallazgos

Serie de casos realizada en la ciudad de Wuhan China con el objetivo de presentar el reporte de caso de un paciente oncológico que fue además diagnóstico con el SARS-CoV-2. Se describe el caso de un paciente de 57 años, que ingreso a fines de diciembre del 2019 para recibir terapia oncológica para cáncer pulmonar quien en el transcurso de su manejo oncológico presento fiebre y tenía contacto con un caso confirmado de 2019 (COVID-19). Se realizó un hisopado nasofaríngeo para detectar el virus en prueba molecular RT-PCR que fue positivo.

La intervención estuvo basada en el tratamiento antiviral con lopinavir/ ritonavir (Kaletra) sin precisa dosis ni duración. El paciente presenta mejoría clínica y radiológica con seguimiento de cuatro test para SARS-CoV-2 negativos, es dado de alta aproximadamente 20 días después de su diagnóstico.

En conclusión, un paciente con cáncer y con neumonía causada por el virus, recibió tratamiento con antivirales y su evolución fue favorable, con mejoría clínica y radiológica, comprobada además por sucesivos tests moleculares de control negativos, demostrando su recuperación.

3.4. Lim J et al. (2020)(17) :

Características del estudio incluido

Reporte de caso, Corea del Sur, hombre Coreano de 54 años, vive en Wuhan, China ingresa el 20 de enero, es el tercer paciente diagnosticado con COVID-19, Paciente con 19 días de enfermedad y 17 días de hospitalización, los dos días previos presenta escalofríos y dolor muscular, tratado en el Hospital de Myongji, hospitalizado en sala de presión negativa, diagnosticado por hispado de garganta y PCR usando panvirus coronavirus convencional y la secuenciación de los amplicones de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Al ingreso no se encuentran signos de compromiso respiratorio, ni radiográficos, el segundo día presenta dolor de cabeza y diarrea, recibe ceftriaxona, al quinto día fiebre y al septimo tos seca, la radiografia presenta consolidación del lóbulo superior derecho en la TAC opacidades de vidrio esmerilado en ambos pulmones, se adiciona Azitromicina, el día 10 de la enfermedad se inicia tratamiento con 2 tabletas Lopinavir 200 mg / ritonavir 50 mg dosis oral (Kaletra, AbbVie).

Principales hallazgos

La mejoría clínica, la disminución de la carga viral que se midió recién desde el día 9 a la enfermedad y se negativiza el 11 y la negativización de la TAC.

Reacciones Adversas: El paciente presento síntomas psiquiátricos: depresión, insomnio y pensamientos suicidas, fue tratado por el especialista ya que el estar en sala de aislamiento presión negativa.

Conclusión: El paciente es tratado con antibióticos y antirretrovirales, no se puede establecer aun si la mejoría se debe al tratamiento antirretroviral, se requieren mayores estudios.

4. LOPINAVIR + INTEFERON

Se identificaron 02 estudios: 01 serie de casos y 01 reporte de caso.

4.1. Liu et al. (2020)(18)

Características del estudio incluido

Serie de casos realizado en la ciudad de Hangzhou, provincia de Zhejiang, China, con el objetivo de explorar la información epidemiológica, características clínicas, resultados terapéuticos y progresión temporal de hallazgos de laboratorio de pacientes con COVID-19 expuestos a lopinavir. Se recolectaron datos de 10 pacientes con resultado positivo de SARS-CoV-2- RNS admitidos en el hospital Xixi, por consulta externa o referidos de otros hospitales, entre 22 de enero y 11 de febrero de 2020. El periodo de incubación fue de 3- 7 días. Los principales síntomas fueron tos y fiebre leve. Antes del inicio del tratamiento, 5 pacientes recibieron antibióticos por una media de tres días. Todos los casos fueron expuestos a lopinavir en la hospitalización inicial. La edad promedio de los pacientes fue 42 años (34-50). Del total de pacientes, 9 pacientes recibieron terapia combinada (lopinavir, 400 mg cada 12 horas e interferon α 2b atomization inhalation, 5 million U dos veces al día) y un paciente solo lopinavir. El estudio evaluó la duración de hospitalización, transferencia a UCI, progresión a neumonía >50% en 48% y efectos adversos. Se tuvieron en cuenta las siguientes definiciones: Insuficiencia miocárdica aguda : troponina I >0.2 μ g/L; Insuficiencia renal aguda: creatinina sérica >26.5 μ mol/L en 48 horas o volumen urinario <0.5mL/kg/h para 6 horas; Falla respiratoria: presión parcial de oxígeno arterial < 60 mm Hg; Efecto adverso digestivo: el síntoma clínico de diarrea, náusea y vómito); Potasio bajo: Potasio sérico < 3.5 mmol/L; Hipoalbuminemia: albúmina sérica < 35 g/L.

Principales hallazgos

Los días de hospitalización promedio fue 13 (4-17) días. Tres pacientes fueron transferidos a cuidados intensivos. Ocho pacientes presentaron lesiones bilaterales de pulmón. Un paciente progresó a neumonía > 50% en 48 horas. Cinco pacientes presentaron efectos adversos digestivos (diarrea o emesis). Siete presentaron hipokalemia. Ningún paciente presentó insuficiencia

miocárdica agudo o insuficiencia renal agudo. Entre las limitaciones de este estudio, es un estudio observacional retrospectivo de un solo centro, con un pequeño tamaño muestral, y el seguimiento a corto plazo. Los autores declaran no tener conflicto de interés.

4.2. Han, W *et al.* (2020)(19)

Características del estudio incluido

Presentado como carta al Editor, el caso de un Paciente de 47 años que llega al Hospital del Pueblo en Wuwei con 7 días de fiebre tos y dolor de pecho, el 21 de enero 2020, tenía fiebre (hasta un máximo de 39.3 ° C), tos productiva de flema blanca, congestión y secreción nasal, vértigo, fatiga, opresión en el pecho y náuseas, recibió tratamiento de interferón alfa y metilprednisona, transferido al Hospital afiliado de Wannan Medical College, Wuhu, China, por exacerbación aguda de los síntomas clínicos, que incluyen disnea espiratoria, mala alimentación y letargo, el 23 de enero presentaba fiebre (39.3 ° C), tos productiva de flema blanca, congestión y secreción nasal, vértigo, fatiga, opresión en el pecho y náuseas, o tenía dolor en el pecho, dolor de garganta o problemas para respirar, antecedentes de hipertensión grado 2 y diabetes tipo 2, fumador por 20 años.

El paciente tenía signos vitales estables, una disminución significativa de los linfocitos y un aumento de la proteína C reactiva, pero fibrinógeno, neutrófilos, deshidrogenasa láctica y fibrinógeno ligeramente elevados. Se informó que una tomografía computarizada (TC) de imágenes pulmonares mostraba las múltiples sombras irregulares de alta densidad dispersas principalmente en las regiones fronterizas de los pulmones que eran cambios sólidos en los que se veía el signo del broncograma aéreo o cambios en las opacificaciones de vidrio esmerilado, así como también ligeramente pleura engrosada.

Se inicia la terapia con tabletas de lopinavir y ritonavir (800/200 mg al día), metilprednisolona (40 mg al día), interferón humano recombinante alfa - 2b (10 millones de UI al día), clorhidrato de ambroxol (60 mg al día) y clorhidrato de moxifloxacina (0.4 g diariamente).

Principales hallazgos

Al 2do día la temperatura del paciente tenía fiebres intermitentes de bajo grado (rango de 36.0 ° C a 37.2 ° C). los síntomas mejoraron, excepto la opresión en el pecho.

El tercer día se reduce la metilprednisona a 20 mg y se retira el día 5. Se negativizan la presencia de virus a los días 6 y 7 del tratamiento y fue dada el día 10 de hospitalización.

Conclusión: Este caso es tratado con antibióticos, interferon y corticoides y antiretrovirales, son necesarios mayores estudios.

5. LOPINAVIR/RITONAVIR + ARBIDOL

Se identificaron 02 series de casos

5.1. Wang *et al* (2020)(20)

Características del estudio incluido

Serie de casos realizada en la ciudad de Shanghai, China, con el objetivo de explorar la información epidemiológica, características clínicas y la evolución a una combinación de tratamientos en cuatro pacientes con neumonía causada por el SARS-CoV-2. Todos los pacientes tenían vínculo epidemiológico con áreas de transmisión comunitaria del virus. Sus síntomas principales fueron fiebre, tos, fatiga y dificultad respiratoria.

Se recolectaron los datos de 4 pacientes con resultado positivo a SARS-CoV-2 y catalogadas como leve (2) y severa (2) según la Guía Interina de la OMS que fueron admitidos al Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai. Todos tuvieron hallazgos radiológicos compatibles con neumonía uni o bilateral. La intervención estuvo basada en el tratamiento combinado con: lopinavir/ritonavir (Kaletra , lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg cada 12 hr VO), arbidol (0.2 gr 3 veces al día VO) y SFJDC una medicina china tradicional (2.08 gr 3 veces al día via oral) y medidas de soporte. La duración del tratamiento fue de 6 a 15 días además los oacientes recibieron tratamiento antibiótico y oxigenoterapia por cánula nasal.

Principales hallazgos

Como resultados, 3 de 4 pacientes presentaron mejoría clínica y test negativo. Un paciente con mejoría clínica permanecía hospitalizado aun al momento de cierre de este análisis.

Los desenlaces evaluados fueron: ausencia de síntomas asociados a neumonía y a la infección viral (fiebre, tos, disnea, dolor abdominal y diarrea); recuperación de la función inmune (recuento de leucocitos y linfocitos); y contar con dos controles negativos de la prueba molecular.

El uso de lopinavir/ritonavir se tradujo en mejoría clínica de los pacientes y menos eventos adversos. La combinación de estos antivirales es recomendada en la última versión del documento Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía causada por 2019-nCoV (versión 5) de la Comision Nacional de Salud de la Republica Popular de China. El Arbidol es un antiviral que se utiliza en el tratamiento de influenza usado en Rusia y China. Ha sido efectivo a una rango de concentracion de 10-30 μ M in vitro. En China ha sido iniciado un ensayo clínico randomizado controlado multicéntrico en pacientes con 2019-nCoV (ChiCTR2000029573) . El SFJDC es una medicina China tradicional para el tratamiento de influenza. Esta droga también es recomendada para el tratamiento de la infección por 2019-nCoV en la última versión del documento Diagnostico y Tratamiento de Neumonía causada por el 2019-nCoV (version 5)

La eficacia de este tratamiento requiere ser estudiada en futuras investigaciones.

5.2. Deng *et al.* (2020)(21)

Características del estudio incluido

Estudio retrospectivo de serie de casos realizado en el Hospital de la Universidad Sun Yat-Sen en China, cuyo objetivo fue reportar los hallazgos de resultados en pacientes con COVID-19 que comparen una combinación de arbidol y lopinavir/ritonavir (LPV/r) versus LPV/r solo. Los criterios de selección fueron persona de 18 o más años de edad con neumonía sin ventilación invasiva o no invasiva. Se les diagnosticó con prueba RT-PCR en hisopado nasal y faríngeo.

Se analizaron los datos de 33 individuos diagnosticados con COVID-19, cuya edad promedio 44.56 años (DS 15.73) y 17 (52%) fueron varones. 16 pacientes recibieron Arbidol (200 mg) cada 8 horas y lopinavir (400 mg)/ritonavir (100 mg) por vía oral cada 12 horas hasta que el coronavirus se detecte negativo por 3 veces, por un periodo de administración entre 5 a 21 días. 17 pacientes recibieron solo lopinavir/ritonavir.

Principales hallazgos

Después del tratamiento durante 7 días, 12 (75%) de las muestras nasofaríngeas de 16 pacientes fueron negativas para la prueba de SARS-CoV-2 por RT-PCR en el grupo de combinación, en comparación con 6 (35%) de 17 en el grupo de monoterapia ($p < 0.05$). Después de 14 días, 15 (94%) de 16 y 9 (53%) de 17, respectivamente, no se pudo detectar el coronavirus ($p < 0.05$). Además, las tomografías computarizadas de tórax (hallazgos) mejoraron en 11 (69%) de 16 pacientes en el grupo de combinación después de 7 días, en comparación con 5 (29%) de 17 en el grupo de monoterapia ($p < 0.05$). Sin embargo, tres pacientes en el grupo de monoterapia seguían siendo positivos para la prueba de heces y uno en el grupo de combinación.

Seguridad : Durante el período de tratamiento, 68.7% de los pacientes mostraron niveles elevados de bilirrubina, la media de la bilirrubina superior fue de 25.26 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (10.61 $\mu\text{mol} / \text{L}$). 43.7% de los pacientes demostraron trastornos digestivos, como diarrea leve y náuseas, pero ningún paciente tuvo interrupción prematura secundaria a efectos adversos.

Entre las limitaciones de este estudio, es un estudio observacional retrospectivo, con un pequeño tamaño muestral, y no fue aleatorizado. Los autores declararon no tener conflicto de interés.

6. UMIFENOVIR (ARBIDOL)

Se identificaron 02 estudios: 01 serie de casos y 01 reporte de casos

6.1. Wang *et al* (2020)(22)

Características del estudio incluido

Serie de casos retrospectivos con el objetivo de describir las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y radiológicas, el tratamiento y pronóstico de pacientes con infección confirmada de SARS-CoV-2 que fueron hospitalizados en el Hospital de la Unión, Wuhan, China. Se recolectaron los datos de 69 pacientes adultos confirmados con COVID-19 hospitalizados en Union hospital en Wuhan, distrito de Hankou, entre el 16 al 29 de enero del 2020. El seguimiento fue hasta el 4 de febrero. El 29% de los pacientes presentarán disnea y 20% una saturación de oxígeno menor a 90%, con mayor riesgo significativo de muerte. La edad media fue 42 años (35-62 años), 46% fueron varones. Según el nivel de saturación en la admisión, los casos fueron divididos en 1)55 pacientes con saturación mayor a 90%, con una edad media de 37 y 2)14 pacientes con saturación menor o igual a 90%, este grupo presentó mayor edad, siendo la edad media 70.5 años, mayores niveles de plasma y PCR en comparación con el grupo 1.

Se registró dos pérdidas de casos, porque estos pacientes fueron transferidos a una zona de infecciones hospitalarias especializada y fuera de contacto, por lo cual no fueron enrollados al momento del análisis del tratamiento y pronóstico. El 98.5% (66 pacientes) recibió tratamiento antiviral y antibiótico, siendo la mayoría empíricos. El 85% (57 pacientes) recibieron interferon y 58% (39 pacientes) recibió moxifloxacin. Arbidol fue administrado en 36 pacientes y 31 pacientes no recibieron arbidol. El uso de antifúngicos fue de 8/67 (11.9%) y de corticosteroides 10/67 (14.9%), por lo cual fue limitado.

Principales hallazgos

Al 4 de febrero, 18 pacientes (26.9%) fueron dados de alta, 5 fallecieron con una tasa de mortalidad de 7.5%. Los criterios para el alta fueron el alivio de los síntomas y reabsorción de la inflamación en la tomografía computarizada del tórax, disminución de la fiebre y aclaramiento viral con hisopado de garganta en dos ocasiones consecutivas. Los antifúngicos no demostraron influenciar en ningún desenlace o indicador del COVID-19. El uso de corticosteroide fue asociado a mayor riesgo de mortalidad.

El reporte de caso señala que el Arbidol demostró una tendencia a incrementar la tasa de alta hospitalaria y disminuir la tasa de mortalidad por COVID-19. Sin embargo, pacientes mayores con comorbilidades presentan mayor riesgo de muerte. El Arbidol está autorizado en China para tratar infecciones respiratorias del tracto alto por influenza A/B.

El 53.7% (36) de los pacientes recibieron tratamiento de Arbidol desde la hospitalización con una dosis de 0.4g por 3 veces al día. La duración mediana del fármaco fue 9 días. Del grupo que recibió arbidol 12 (33%) tuvo un pronóstico de alta, 24 (67%) de hospitalización y ninguno murió. De grupo comparador, es decir, que no recibió arbidol, (n=31) 5 (16%) fallecieron, 6 (19%) fueron

datos de alta y 20 permanecieron en hospitalización. Los autores declaran no tener conflicto de interés.

6.2. Zhu et al (2020)(23)

Características del estudio incluido

Reporte de un caso en Wuhan, provincia de Hubei, China, con el objetivo de reportar las características clínicas y la evolución terapéutica del primer paciente con trasplante renal con COVID-19 neumonía confirmada.

Se recolectó los datos de un varón de 52 años que recibió trasplante renal hace 12 años, a causa de una glomerulonefritis seguido de 4 años de hemodiálisis. El donante fue su padre de 63 años.

El paciente presentó características clínicas de síntomas, exámenes de laboratorio y radiológicos similares a pacientes sin trasplante renal. El paciente visitó Wuhan y luego al octavo día de la visita empezó a mostrar sintomatología compatible al COVID19, siendo el día 1 de la enfermedad. Al sexto día el paciente visitó un establecimiento de salud debido a la intensificación de los síntomas.

La semiología, resultados radiológicos y de laboratorio sugerían presencia de COVID-19.

Se le indicó discontinuar el tratamiento inmunosupresor e iniciar Umifenovir en tabletas (0.2g, tid) y Moxifloxacin (0.4g, qd). A su vez le tomaron el test de PCR para confirmar COVID-19, a los dos días se confirmó la enfermedad y el paciente con condiciones clínicas agravadas fue hospitalizado.

En hospitalización, luego de discontinuarle todos los agentes inmunosupresores, al paciente se le administró: Methylprednisolona (40mg diariamente intravenoso). Inmunoglobulina intravenosa (IVIG, 5G en el 1er día y 10/d los siguientes 11 días). Biapenem (0.3g IV drip cada 12 hrs). Pantoprazole (60mg IV cada 24 hrs) e Interferon (5 millones de unidades diaria, inhalación atómica)

Principales hallazgos

El 5to día de hospitalización la temperatura corporal se normalizó, las náuseas y opresión torácica desapareció. Al 6to día el PCR empezó a disminuir. Sin embargo, por radiología se demostró que las lesiones pulmonares habían crecido, y los pulmones se habían alargado. Además, el nivel de aminotransferasa se incrementó por lo que se le administró ácido glicirricico diamina para proteger la función hepática.

El paciente se recuperó exitosamente del COVID-19 en el día 9 de hospitalización, con un análisis negativo de hisopado. La tos seca y fortaleza física mejoró significativamente, el PCR mostró niveles casi normales y el conteo de linfocitos empezó a aumentar. Al día 11 el paciente expresó mayor mejoría y las pruebas de ácidos nucleicos arrojaron negativo para el COVID-19. Pruebas radiológicas mostraron que las lesiones pulmonares se habían casi superado completamente. La

saturación de oxígeno del paciente fue de 96% y se le comenzó a administrar el tratamiento que seguía por su condición renal previa.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

7. INTERFERON α -1b

Cui et al (2020) (24)

Características del estudio incluido

Reporte de un caso realizado en la ciudad de Luhan, Hubei, China, con el objetivo de describir los síntomas, indicadores de laboratorio y evolución del periodo hospitalario.

Se recolectó los datos de un infante mujer de 55 días de nacida, sana o sin comorbilidades antes de presentar la enfermedad, cuyos padres presentaron COVID-19 basado en sus síntomas, placas pulmonares y RNA viral a través de hisopado. Esta última prueba se realizó también en la infante confirmando severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-COV-2) a través de RT-PCR (real time polimerase chain reaction).

Al confirmar COVID-19 la infante fue aislada y tratada de forma empírica con inhalaciones de interferon alpha (15ug,bid), amoxicilina potasio clavulanate (30 mg/kg. Q8H,ivgtt), glutathione reducido, ácido ursodesoxicólico y loto de la medicina tradicional china.

Principales hallazgos

Entre el día 7 y 11 de la enfermedad, la paciente incrementó la sintomatología de la enfermedad, con tos productiva y taquicardia. A razón de la disminución de la presión parcial de oxígeno arterial (56 mmHg) con ácido láctico elevado, se le aplicó succión de esputo. Se suministro oxígeno a través de una cánula nasal y se administró ambroxol para eliminar la flema. Debido a la complicación del cuadro clínico, se realizó una tomografía de tórax evidenciando neumonía progresiva. Se detectaron daños al miocardio. por lo cual se administró sodio creatinina fosfato intravenoso para protección cardiaca. En el día 11, por análisis de muestra de heces para hallar ARN viral el PCR mostro positivo. En el día 11 se discontinuó el tratamiento con amoxicilina potasio clavulanate. En el día 12 se discontinuó el interferon alfa 1b.

Desde el día 7 al 12 de hospitalización el infante presentó mejoras clínicas (se descontinuo el suplemento de oxígeno, por presentar niveles de saturación ente 94 y 100% en medio ambiente), mejoras en los indicadores radiológicos (placas pulmonares con mejoras en sombras) y de laboratorio (función hepática y miocárdica recuperadas gradualmente). Tres hisopados continuos desde el día 10 hasta el día 13 fueron negativos para SARS-COV2. Sin embargo, los hisopos anales recogidos en los días 11 y 13 del hospital se mostraron positivo para ARN del SARS-CoV-2. Debido a ello se quedó hospitalizada bajo aislamiento y observación. Luego de 12 días fue dada de

alta por presentar negativo al hisopado anal. Este reporte de caso manifiesta que los niños también pueden presentar daños en múltiples órganos y cambios abruptos en el curso de la enfermedad por COVID-19. Además, señala que El tracto digestivo excreta el virus de forma más lenta que el tracto respiratorio.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

8. USO DE DIFERENTES FÁRMACOS

INMUNOGLOBULINA, ARBIDOL Y OSELTAMIVIR

Zhan Zhan et al (2020)(25)

Características del estudio incluido

Reporte de dos casos en la ciudad de Wuhan China, con el objetivo de describir las características clínicas y de tratamiento en el manejo. Se recolectaron los datos de dos pacientes, que siendo esposos estaban posiblemente infectados con 2019-nCoV.

El paciente varón de 38 años fue hospitalizado por fiebre, disnea, tos con esputo verde viscoso. La radiografía sugirió infección pulmonar derecha. Los resultados de prueba de orina fueron normales, A la evaluación de corazón y abdomen no se encontraron daños, los niveles creatinina kinasa, procalcitonina y lactato dehidrogenasa fueron normal. Se realizaron exámenes de laboratorio para diversos patógenos que podrían haber causado la infección y según los resultados no se encontró ninguno de estos patógenos.

En el caso de la esposa, era una mujer de 38 años que fue hospitalizada por fiebre, tos y vómitos, sin comorbilidades al ingreso. Los resultados de sus muestras de orina y heces fueron normales. Al ser examinada por el mismo panel de patógenos que su esposo, todos resultaron negativos.

En relación a la intervención al varón. se le administró, metilprednisolona 40 mg IV por única vez, y la fiebre cedió. Se administró gamma globulina humana 10g IV gtt qd por 5 días consecutivos, y luego la dosis paso a ser 5g. Debido a presentar enfermedad de causa desconocida, hasta el momento, se administró moxifloxacin (micoplasma y clamidia), oseltamivir (no especifica dosis) y abidol hydrochloride (para influenza A).

En la paciente mujer, se administró methylprednisolona 40 mg IV gtt por 5 días, seguido de gamma globulina humana 10 g IV gtt qd por 7 días consecutivos, luego la dosis se redujo a 5 g. Se administró el mismo tratamiento que a su esposo.

Principales hallazgos

Al día 14, al paciente varón se le re-examinó todos los índices inflamatorios anteriores y los resultados fueron normales, indicándose el alta.

La mujer fue dada de alta en el día 12 de hospitalización porque los resultados de todos índices inflamatorios anteriores resultaron normales. Luego de que ambos pacientes fueron dados de alta y ante la información del CDC de China sobre COVID-19, se evaluaron el serums de ambos pacientes los cuales indicaron que ambos fueron positivos para infección de coronavirus.

El tratamiento de ambos pacientes fue exitoso, y ambos fueron dados de alta del hospital en 2 semanas. En cuanto a la experiencia de la medicación, se empleó grandes dosis de gammaglobulina y hormona al comienzo de la enfermedad. Pero la duración de la hormona fue diferente para diferentes pacientes. Después de usar 40 mg por única vez, el medicamento ya no se usaba para el hombre, mientras que la mujer lo usaba por más tiempo, principalmente de acuerdo con los síntomas clínicos y los cambios en los hallazgos de imágenes de tórax. Otros tratamientos fueron medicamentos antibacterianos, medicamentos para patógenos atípicos como micoplasma y clamidia, oseltamivir e hidrocloruro de abidol para virus, y la medicina herbal china Tanreqing. Los autores declaran no tener conflicto de interés.

ARBIDOL, LOPINAVIR/RITONAVIR , INHALACIÓN DE INTERFERÓN

Mo et al. (2020)(26)

Características del estudio incluido

Serie de casos retrospectivos realizado en la Wuhan, provincia de Hubei, China con el objetivo de describir las características de los pacientes con COVID-19 refractario. Se recolectaron datos de 155 pacientes con COVID-19 neumonía. Los casos fueron divididos en casos generales y refractarios según la eficacia clínica desde la hospitalización. Estos pacientes presentaron COVID-19 confirmado y fueron admitidos en el Zhongna Hospital de Wahan University. La edad media fue 54. Se encontraron 86 pacientes varones (55.5%) y 71 pacientes (45.8%) que presentaron al menos una comorbilidad incluyendo hipertensión (23.9%), diabetes (9.7%), enfermedad cardiovascular (9.7%). Los principales síntomas fueron fiebre (81.3%), fatiga (73,2%), tos (62.6%), mialgia y artralgia (61%). En la admisión hospitalaria 35.5% y 24% de los pacientes fueron categorizados con enfermedad severa y crítica, respectivamente.

El 51% de los pacientes recibieron corticosteroides intravenosos. El 29% (45 pacientes) recibieron tratamiento antiviral (arbidol, 20.0%; lopinavir y ritonavir y el 17.4%; inhalación de interferón, 19.4%). A 14 pacientes (9%) se le aplicó tratamiento inmunológico (thymalfasin 7.1%; inmunoglobulinas, 5.8%). La frecuencia de administración combinada de fármacos fue 18.7% de

corticosteroide además de antivirales, 8,4% para corticosteroide y inmuno fortalecedor, 6.5% para antivirales con inmunofortalecedor.

Principales hallazgos

Luego de la hospitalización 70 pacientes alcanzaron mejoría clínica y remisión radiológica en 10 días. Los pacientes varones que presentaron anorexia y ausencia de fiebre en la admisión tuvieron una predicción de menor eficacia al tratamiento.

La mediana de estancia hospitalaria de casos fallecidos (22 pacientes) fue 10.5 días y 10 días para casos recuperados.

Luego de 10 días o post largo tratamiento algunos pacientes presentaron una exacerbación en sus síntomas clínicos o hallazgos radiológicos.

En comparación con el grupo de pacientes generales COVID-19 (45.2%), los pacientes refractarios presentaron mayor edad, tienen mayor probabilidad de ser varones, de presentar anorexia y fiebre en la admisión. Los pacientes refractarios tienen mayor probabilidad de recibir oxígeno, expectorantes, y agentes adjuntos cuando se consideran los factores de severidad en la admisión, ventilación mecánica y necesidad de UCI.

Cerca del 50% de los pacientes con COVID19 no alcanzaron mejoría clínica y remisión radiológica luego de 10 días de hospitalización. En comparación con pacientes generales, los pacientes refractarios, tienen mayor probabilidad de recibir oxígeno ($P<0.001$), ventilación mecánica, ($P<0.001$), expectorantes ($P<0.001$), corticosteroides ($P<0.001$), lopinavir and ritonavir ($P=0.008$), inmunofortalecedores ($P=0.015$) especialmente thymalsafin ($P=0.005$)

Entre las limitaciones de este estudio, es un estudio de un solo centro, con un pequeño tamaño muestral, y el seguimiento a corto plazo. Los autores declaran no tener conflicto de interés.

ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO

Actualmente se vienen desarrollando estudios sobre el tratamiento de COVID-19 basados en el uso de medicamentos como hidroxiclороquina (5), Lopinavir/ritonavir (5), óxido nítrico (5), Remdesivir (5), Lopinavir / ritonavir tabletas combinadas con inyección Xiyanning inyección (2), Metilprednisolona (3), Abidol + interferón (2), Hidroxiclороquina+ darunavir / cobicistat (1), Oseltamivir (1), Darunavir / ritonavir oseltamivir cloroquina (1), Darunavir y Cobicistat (1), Ganovo + ritonavir + nebulización con interferón (1), Remdesivir +Lopinavir/ritonavir + Interferón Beta (1), Favipiravir + Tocilizumab (1), Células NK (1), entre otros. La búsqueda fue efectuada en el Registro de Ensayos Clínicos de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (ClinicalTrials.gov) con fecha 23 de marzo. Las características de los ensayos clínicos en curso se encuentra disponible en el **Anexo 06**.

V. CONCLUSIONES

1. No existe a la fecha, ninguna intervención farmacológica que haya demostrado ser efectiva y segura para tratamiento de COVID-19
2. El sulfato de Hidroxicloroquina fue evaluado en un ensayo clínico no aleatorio, abierto en 36 pacientes adultos asintomáticos, con infección respiratoria alta o infección respiratoria baja. Si bien el estudio reporta una mayor proporción de pacientes con carga viral indetectable al tercer y sexto día de tratamiento, en el grupo que recibió la intervención versus aquellos que no la recibieron; la calidad global de la evidencia es Muy baja, es decir, cualquier resultado estimado es muy incierto. Adicionalmente, no se dispone de información respecto a la seguridad de esta intervención en pacientes con COVID-19. En consecuencia, resulta necesario que los hallazgos evidenciados en este estudio sean replicados por ensayos clínicos de mejor calidad.
3. El efecto terapéutico de Faviripavir comparado a Lopinavir/ritonavir, fue evaluado en un ensayo clínico no aleatorio, abierto en 80 pacientes de 15 a 75 años con COVID-19, excluyéndose los casos severos. Se reportó mejores resultados con Faviripavir versus Lopinavir/ritonavir en el tiempo hasta obtener una carga viral no detectable (HR ajustado 3,43 IC95% 1,16–10,15) y en la proporción de pacientes con mejoría de la tomografía de tórax en el día 14 (91.4% versus 62.2%, ORa de 3,19, IC 95% 1,04–9,78). La calidad de la evidencia fue calificada como Baja, es decir, que es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado. Los resultados favorables obtenidos en este estudio requieren ser replicados por estudios de mejor calidad metodológica.
4. Lopinavir/ritonavir fue evaluado en un ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta, en adultos con COVID-19 con cuadro de neumonía y $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ ó $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg. El estudio no logró demostrar diferencias entre el grupo con LPV/r versus tratamiento estándar, para ninguno de los desenlaces considerados (desenlace principal tiempo hasta la mejoría clínica 16 días vs 16 días, HR 1,31 (IC 95%: 0,95–1,85; $p = 0.09$). La proporción de eventos adversos (mayoritariamente gastrointestinales) fue mayor en el grupo de intervención. Adicionalmente, el uso de la intervención fue reportada con resultados favorables en una serie de casos de 18 pacientes y 03 reportes de casos. La calidad de la evidencia fue Baja, es decir, que es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

5. Una serie de casos con 10 pacientes en China analizó el tratamiento combinado con lopinavir e interferón $\alpha 2b$, encontrando mejoras en los hallazgos de la radiografía de tórax, en el nivel de eosinófilos y en la carga viral de SARS-CoV-2 RNA dentro de los 5 a 9 días de hospitalización de la mayoría de pacientes. Sin embargo, también se observaron efectos adversos digestivos e hipokalemia. Al ser una serie de caso y presentar varias limitaciones metodológicas, sus resultados deben evaluarse con cuidado.
6. Otra serie de casos con 33 individuos en China, evaluó el efecto del lopinavir/ritonavir más arbidol comparado con solo lopinavir/ritonavir, encontrando que las muestras nasofaríngeas fueron negativas para la prueba SARS-CoV-2 y las imágenes de las tomografías computarizadas mejoraron para el grupo de combinación. Asimismo, como eventos adversos se reportaron incrementos de bilirrubina y trastornos digestivos. Al ser una serie de caso y presentar varias limitaciones metodológicas, sus resultados deben evaluarse con cuidado.
7. El uso de arbidol fue reportado en 36 pacientes se apreció un incremento de la tasa de alta hospitalaria y una disminución de la tasa de mortalidad por COVID-19. Sin embargo, pacientes mayores con comorbilidades presentan mayor riesgo de muerte. El Arbidol está autorizado en Rusia y China para tratar infecciones respiratorias del tracto alto por influenza A/B. El uso de arbidol también fue reportado por Zhu et al (2020), en un paciente (52 años) con trasplante renal y neumonía por COVID-19. Después de discontinuarle todos los agentes inmunosupresores se le administró arbidol en tabletas (0.2g, tid) y Moxifloxacin (0.4g, qd). Posteriormente se le administró: Methylprednisolona (40mg diariamente intravenoso). Inmunoglobulina intravenosa (IVIG, 5G en el 1er día y 10/d los siguientes 11 días). Biapenem (0.3g IV drip cada 12 hrs). Pantoprazole (60mg IV cada 24 hrs) e Interferon (5 millones de unidades diaria, inhalación atómica). Al día 11 de hospitalización las pruebas radiológicas mostraron que las lesiones pulmonares se habían casi superado completamente.
8. El uso de interferón alfa fue reportado por Cui et al (2020) en una paciente mujer de 55 días de nacida, previamente sana con infección por COVID-19. La paciente fue aislada y tratada de forma empírica con inhalaciones de interferon alpha (15ug, bid), amoxicilina potasio clavulanate, glutatión reducido, ácido ursodesoxicólico y loto de la medicina tradicional china. Desde el día 7 el paciente presentó mejoras clínicas. Luego de 12 días fue dada de alta por presentar negativo al hisopado anal.
9. Si bien algunos reportes o series de caso señalan el uso de Oseltamivir en algunos pacientes, este fue administrado de forma adicional a las intervenciones evaluadas, ante sospecha de

influenza y su efecto sobre los desenlaces para COVID-19 no ha sido descrito. Asimismo, Oseltamivir no tiene actividad frente a SARS-COV-2.

10. No se encontraron estudios en seres humanos que hayan evaluado o descrito el efecto terapéutico en pacientes con COVID-19 para las siguientes intervenciones: Darunavir, Ribavirina, Remdesivir, Cloroquina, plasma convaleciente de pacientes recuperados ni Teicoplanina.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

FH planteó la estrategia de búsqueda la cual fue validada por el equipo de la revisión. FH, PC, NR, CB, KH, GC, EG y MC participaron en la selección de los estudios. FH, PC, NR, CB, KH, GC y EG realizaron la extracción de datos. FH, CB, KH y EG elaboraron la primera versión del informe la cual fue revisada por todo el equipo.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en el desarrollo de la presente revisión rápida.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Palacios Cruz M, Santos E, Velazquez Cervantes MA, Leon Juarez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. Rev Clin Esp. 20 de marzo de 2020;
2. Lai C-C, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Ko W-C, Hsueh P-R. Global epidemiology of coronavirus disease 2019: disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. Int J Antimicrob Agents. 18 de marzo de 2020;105946.
3. Nacoti Mirco, Ciocca Andrea, Giupponi Angelo, Brambillasca Pietro, Lussana Federico, Pisano Michele, et al. At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation. Catal Non-Issue Content [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020];1(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1056/CAT.20.0080>
4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-

- Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 13 de marzo de 2020;101623.
5. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. abril de 2020;87(4):281-6.
 6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de 2017;358:j4008.
 7. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
 8. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. [citado 27 de febrero de 2020]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 9. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401-6.
 10. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. diciembre de 2011;64(12):1311-6.
 11. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: grade.pro
 12. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 20 de marzo de 2020;105949.
 13. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* [Internet]. 18 de marzo de 2020 [citado 25 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>
 14. 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*. 18 de marzo de 2020;
 15. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 3 de marzo de 2020;
 16. Zhang H, Huang Y, Xie C. The Treatment and Outcome of a Lung Cancer Patient Infected with SARS-CoV-2. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 5 de marzo de 2020;
 17. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 17 de febrero de 2020;35(6):e79.
 18. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome

of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 12 de marzo de 2020;

19. Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020;92(5):461-3.
20. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends*. 16 de marzo de 2020;14(1):64-8.
21. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019:a retrospective cohort study. *J Infect*. 11 de marzo de 2020;
22. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 16 de marzo de 2020;
23. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 17 de marzo de 2020;
24. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-Day-Old Female Infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis*. 17 de marzo de 2020;
25. Zhang Z, Li X, Zhang W, Shi Z-L, Zheng Z, Wang T. Clinical Features and Treatment of 2019-nCov Pneumonia Patients in Wuhan: Report of A Couple Cases. *Viol Sin*. 7 de febrero de 2020;
26. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 16 de marzo de 2020;

X. ANEXOS

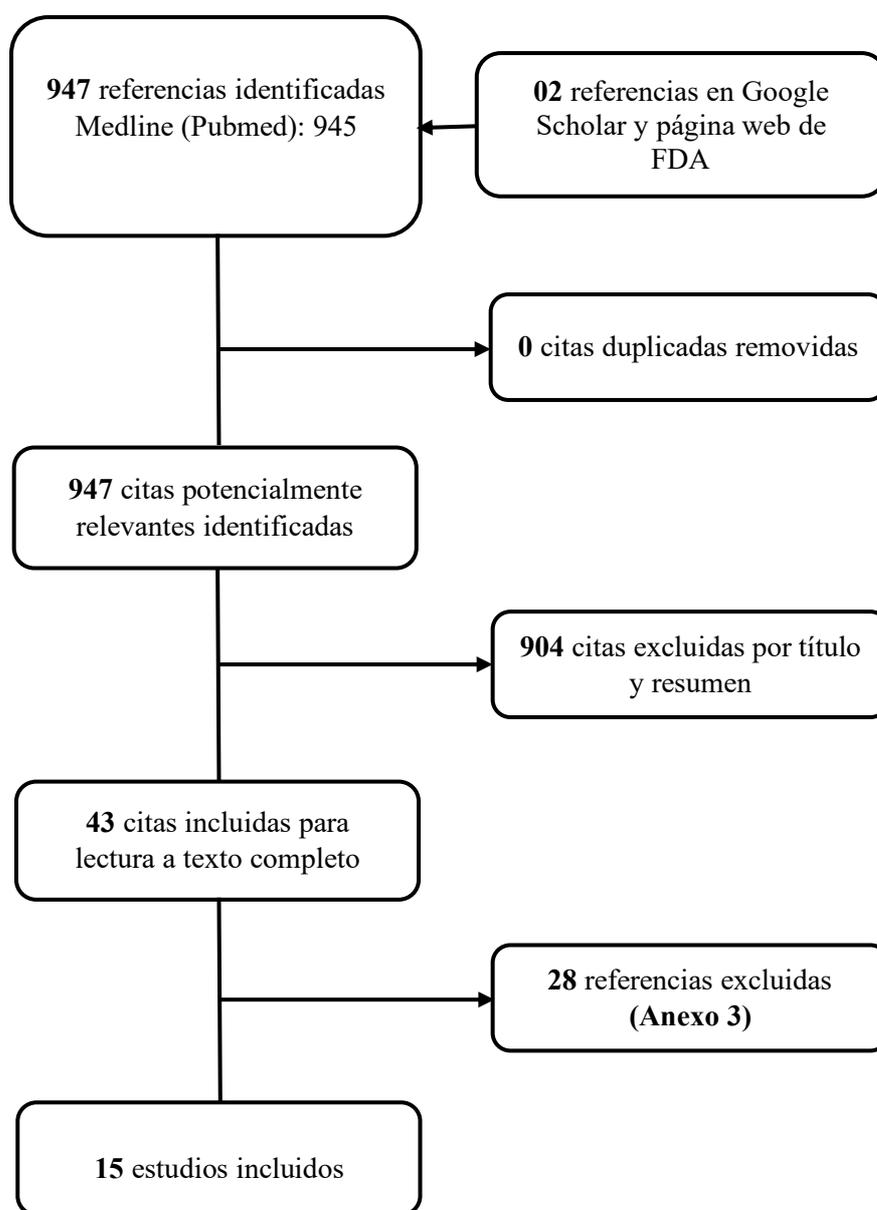
Anexo 1. Estrategia de búsqueda en Medline (PubMed)

Fecha de búsqueda: del 01 de diciembre de 2020 al 20 de marzo 2020.

1	((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus"[All Fields]) OR coronavirus) OR "corona virus") OR "sars-coronavirus") OR hcov) OR (((wuhan) AND ((virus OR viruses OR viral)))) OR coronav*) OR (covid* AND (virus OR viruses OR viral))) OR COVID-19) OR 2019-nCoV) OR ncov*) OR SARS-CoV-2) OR MERS-COV) OR "MERS Cov") OR SARS-CoV) OR "SARS Cov"	27,139
2	((((((((((((((((((("lopinavir"[MeSH Terms]) OR "lopinavir ritonavir drug combination"[Supplementary Concept]) OR "ritonavir"[MeSH Terms]) OR (("kaletra"[Text Word] OR "lopinavir"[Text Word]))) OR "darunavir"[MeSH Terms]) OR ("Prezista"[Text Word] OR "Darunavir"[Text Word]))) OR "favipiravir"[Text Word]) OR "favipiravir"[Supplementary Concept]) OR "ribavirin"[MeSH Terms]) OR "ribavirin"[Text Word]) OR "remdesivir"[Supplementary Concept]) OR "Remdesivir"[Text Word]) OR "arbidol"[Supplementary Concept]) OR ((("arbidol"[Text Word] OR "Umifenovir"[Text Word] OR "abidol"[Text Word]))) OR "Antiviral Agents"[MeSH Terms]) OR "Antiviral Agents"[Pharmacological Action]) OR "Immune Sera"[MeSH Terms]) OR "immunization, passive"[MeSH Terms]) OR ((("convalescent plasma"[Text Word] OR "convalescent sera"[Text Word] OR "convalescent serum"[Text Word]))) OR "chloroquine"[MeSH Terms]) OR "hydroxychloroquine"[MeSH Terms]) OR ((("chloroquine"[Text Word] OR "Hydroxychloroquine"[Text Word]))) OR "interferons"[MeSH Terms]) OR "interferon"[Text Word]) OR "teicoplanin"[MeSH Terms]) OR "teicoplanin"[Text Word]	564,206
3	((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus"[All Fields]) OR coronavirus) OR "corona virus") OR "sars-coronavirus") OR hcov) OR (((wuhan) AND ((virus OR viruses OR viral)))) OR coronav*) OR (covid* AND (virus OR viruses OR viral))) OR COVID-19) OR 2019-nCoV) OR ncov*) OR SARS-CoV-2) OR MERS-COV) OR "MERS Cov") OR SARS-CoV) OR "SARS Cov")) AND (((((((((((((((((((("lopinavir"[MeSH Terms]) OR "lopinavir ritonavir drug combination"[Supplementary Concept]) OR "ritonavir"[MeSH Terms]) OR (("kaletra"[Text Word] OR "lopinavir"[Text Word]))) OR "darunavir"[MeSH Terms]) OR ("Prezista"[Text Word] OR "Darunavir"[Text Word]))) OR "favipiravir"[Text Word]) OR "favipiravir"[Supplementary Concept]) OR "ribavirin"[MeSH Terms]) OR "ribavirin"[Text Word]) OR "remdesivir"[Supplementary Concept]) OR "Remdesivir"[Text Word]) OR "arbidol"[Supplementary Concept]) OR ((("arbidol"[Text Word] OR "Umifenovir"[Text Word] OR "abidol"[Text Word]))) OR "Antiviral Agents"[MeSH Terms]) OR "Antiviral Agents"[Pharmacological Action]) OR "Immune Sera"[MeSH Terms]) OR "immunization, passive"[MeSH Terms]) OR ((("convalescent plasma"[Text Word] OR "convalescent sera"[Text Word] OR "convalescent serum"[Text Word]))) OR "chloroquine"[MeSH Terms]) OR "hydroxychloroquine"[MeSH Terms]) OR ((("chloroquine"[Text Word] OR "Hydroxychloroquine"[Text Word]))) OR "interferons"[MeSH Terms]) OR "interferon"[Text Word]) OR "teicoplanin"[MeSH Terms]) OR "teicoplanin"[Text Word]	3,237
4	((("therapy"[MeSH Subheading]) OR treat*[Text Word]) OR "drug therapy"[MeSH Terms]) OR "drug therapy"[MeSH Subheading]) OR "therapy"[Text Word]	10,359,532

5	<p>((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus"[All Fields]) OR coronavirus) OR "corona virus") OR "sars-coronavirus") OR hcov) OR (((wuhan) AND ((virus OR viruses OR viral)))) OR coronav*) OR (covid* AND (virus OR viruses OR viral))) OR COVID-19) OR 2019-nCoV) OR ncov*) OR SARS-CoV-2) OR MERS-COV) OR "MERS Cov") OR SARS-CoV) OR "SARS Cov")) AND (((("therapy"[MeSH Subheading]) OR treat*[Text Word]) OR "drug therapy"[MeSH Terms]) OR "drug therapy"[MeSH Subheading]) OR "therapy"[Text Word])</p>	7,967
6	<p>((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus"[All Fields]) OR coronavirus) OR "corona virus") OR "sars-coronavirus") OR hcov) OR (((wuhan) AND ((virus OR viruses OR viral)))) OR coronav*) OR (covid* AND (virus OR viruses OR viral))) OR COVID-19) OR 2019-nCoV) OR ncov*) OR SARS-CoV-2) OR MERS-COV) OR "MERS Cov") OR SARS-CoV) OR "SARS Cov")) AND (((("lopinavir"[MeSH Terms]) OR "lopinavir ritonavir drug combination"[Supplementary Concept]) OR "ritonavir"[MeSH Terms]) OR ((("kaletra"[Text Word] OR "lopinavir"[Text Word])) OR "darunavir"[MeSH Terms]) OR ((("Prezista"[Text Word] OR "Darunavir"[Text Word])) OR "favipiravir"[Text Word]) OR "favipiravir"[Supplementary Concept]) OR "ribavirin"[MeSH Terms]) OR "ribavirin"[Text Word]) OR "remdesivir"[Supplementary Concept]) OR "Remdesivir"[Text Word]) OR "arbidol"[Supplementary Concept]) OR ((("arbidol"[Text Word] OR "Umifenovir"[Text Word] OR "abidol"[Text Word])) OR "Antiviral Agents"[MeSH Terms]) OR "Antiviral Agents"[Pharmacological Action]) OR "Immune Sera"[MeSH Terms]) OR "immunization, passive"[MeSH Terms]) OR ((("convalescent plasma"[Text Word] OR "convalescent sera"[Text Word] OR "convalescent serum"[Text Word])) OR "chloroquine"[MeSH Terms]) OR "hydroxychloroquine"[MeSH Terms]) OR ((("chloroquine"[Text Word] OR "Hydroxychloroquine"[Text Word])) OR "interferons"[MeSH Terms]) OR "interferon"[Text Word]) OR "teicoplanin"[MeSH Terms]) OR "teicoplanin"[Text Word])) OR (((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus"[All Fields]) OR coronavirus) OR "corona virus") OR "sars-coronavirus") OR hcov) OR (((wuhan) AND ((virus OR viruses OR viral)))) OR coronav*) OR (covid* AND (virus OR viruses OR viral))) OR COVID-19) OR 2019-nCoV) OR ncov*) OR SARS-CoV-2) OR MERS-COV) OR "MERS Cov") OR SARS-CoV) OR "SARS Cov")) AND (((("therapy"[MeSH Subheading]) OR treat*[Text Word]) OR "drug therapy"[MeSH Terms]) OR "drug therapy"[MeSH Subheading]) OR "therapy"[Text Word])</p>	945

ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios



ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

Nro	Author	Title	Publication Title	Motivo de exclusión
1	Liu et al.	Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis	AJR. American journal of roentgenology	No precisa que antiviral se suministró
2	Adhikari et al.	Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review	Infectious Diseases of Poverty	Corresponde a un scoping review, pero no aporta con ningún estudio elegible dos de los estudios citados no especifican desenlaces para aquellos que recibieron los antivirales.
3	Qu et al.	Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with Corona Virus Disease-19	Journal of Medical Virology	No hay descripción de la intervención (Lopinavir), no se refiere cuántos recibieron, dosis, duración ni desenlaces según tratamiento
4	Ji et al.	Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases	World journal of pediatrics: WJP	No se administró ningún tratamiento específico
5	Baron et al.	Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?	International Journal of Antimicrobial Agents	Revisión narrativa Aporta con 01 estudio que no cumple con criterio de elegibilidad: in vitro
6	Rodriguez-Morales, Alfonso J.; et al	Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis	Travel Medicine and Infectious Disease	No evaluó ninguna intervención para tratamiento específico
7	Cortegiani et al.	A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19	Journal of Critical Care	RS cloroquina pero no encontró ningún estudio primario que responda a la pregunta PICO. Se incluyó 06 publicaciones (una carta narrativa, un estudio in vitro, un editorial, un documento de consenso de expertos, dos documentos de pautas nacionales)
8	Chen et al.	Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China	The Journal of Infection	reporte de seguimiento de pacientes
9	Liu et al.	Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients	The Journal of Infection	Texto completo no disponible
10	Zhou et al.	Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study	Lancet (London, England)	No se reporta desenlaces

11	Ni et al.	Combination of western medicine and Chinese traditional patent medicine in treating a family case of COVID-19 in Wuhan	Frontiers of Medicine	Otra intervención, incluye medicina tradicional china
12	Wu et al.	Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China	JAMA internal medicine	No reporta desenlaces según antiviral recibido (se administró oseltamivir, ganciclovir, lopinavir-ritonavir e interferon alfa)
13	Chan et al.	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	The American Journal of Chinese Medicine	Revisión narrativa
14	Chen, Qing; et al	A report of clinical diagnosis and treatment of nine cases of coronavirus disease 2019	Journal of Medical Virology	Reporte de exámenes de laboratorio
15	Zeng et al.	Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia	Chinese Medical Journal	Protocolo de ensayo clínico
16	Pang, Junxiong; et al	Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review	Journal of Clinical Medicine	Reporta 23 ensayos clínicos en proceso de ejecución, aprobados y algunos aún no han iniciado. No reporta desenlaces.
17	Yang et al.	Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study	The Lancet. Respiratory Medicine	Estudio observacional donde la intervención forma parte del paquete terapéutico en el manejo de algunos pacientes críticos (UCI).
18	Yao et al.	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	Revisión sistemática de terapia con lopinavir: estudio in vitro, en animales y estudios clínicos en pacientes con coronavirus de SARS y MERS
19	Qiu et al.	[The keypoints in treatment of the critical novel coronavirus pneumonia patient]	Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases	Artículo no disponible en Inglés
20	Li et al.	The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future	Microbes and Infection	Artículo de revisión

21	Li et al.	[Management strategy of Novel coronavirus pneumonia in burn and wound care ward]	Zhonghua Shao Shang Za Zhi = Zhonghua Shaoshang Zazhi = Chinese Journal of Burns	Revisión narrativa
22	multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia	[Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]	Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases	Corresponde a un consenso de expertos
23	Hu et al.	[Novel coronavirus pneumonia related liver injury: etiological analysis and treatment strategy]	Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi = Zhonghua Ganzangbing Zazhi = Chinese Journal of Hepatology	Revisión narrativa
24	Gao et al.	Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies	Bioscience Trends	Revisión narrativa, incluye sólo estudios in vitro
25	Nguyen et al.	Virus against virus: a potential treatment for 2019-nCov (SARS-CoV-2) and other RNA viruses	Cell Research	Revisión narrativa
26	Colson et al.	Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2	International Journal of Antimicrobial Agents	Revisión narrativa
27	Shen et al.	Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement	World journal of pediatrics: WJP	Consenso de expertos
28	Habibzadeh et al.	The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View	The International Journal of Occupational and Environmental Medicine	revisión narrativa

Anexo 4. Características de los estudios incluidos.

Sulfato de hidroxiclороquina

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
1	Gautret 2020 Francia	EC abierto, no aleatorizado	36 participantes, 26 recibieron hidroxiclороquina y 16 considerados como grupo control	<p>Infección por SARS-COV-2 confirmada por PCR Edad >12 años</p> <p>Asintomáticos, infección respiratoria alta (rinitis, faringitis o fiebre y mialgia), infección respiratoria baja (bronquitis o neumonía) Hospitalario</p>	<p>Sulfato de hidroxiclороquina a 200 mg VO, tres veces al día durante diez días.</p> <p>Co-intervenciones: Tratamiento de soporte (no precisado) 6 pacientes recibieron Azitromicina</p>	No uso de Hidroxiclороquina Co-intervenciones: Tratamiento de soporte (no precisado)?	<p>Proporción de pacientes con carga viral indetectable en el día 6 posterior a la inclusión en el estudio</p> <p>Proporción de pacientes con carga viral indetectable durante el periodo de estudio</p> <p>Seguimiento clínico (no se precisó su definición operacional) y eventos adversos aún no reportados</p>	<p>Proporción de pacientes con carga viral indetectable al día 6: 70% vs 12,5%; RR (calculado en base a los datos) de 5,6 IC 95% 1,48–21,13). Esta diferencia, a favor del grupo cloroquina, se mantuvo cuando el desenlace fue medido en otros puntos temporales (día 3, 4 y 5)</p> <p>6 pacientes tratados con la combinación de hidroxiclороquina y azitromicina tuvieron carga viral indetectable al día 6 (100%) en comparación con los pacientes tratados solo con hidroxiclороquina (57%) y los del grupo control (12.5%).</p>	Calidad global de la evidencia: MUY BAJA

Favipiravir

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
1	Cai 2020 China	EC abierto, no aleatorizado	80 participantes, 35 en el grupo FPV y 45 en el grupo LPV/r.	15 a 75 años de edad, hospitalizados, con infección por SARS-COV-2 confirmada y duración de enfermedad < 7 días (desde el inicio de los síntomas hasta el enrolamiento). Los casos severos fueron excluidos (frecuencia respiratoria >30/min, SO ₂ <93%, PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg, insuficiencia respiratoria, shock y/o falla multiorgánica, que requirieron monitoreo y tratamiento en la UCI).	favipiravir (1600 mg 2 veces/día en el día 1 y 600 mg 2 veces/día durante los días 2–14, VO)	LPV /r (400 mg / 100 mg dos veces al día durante 14 días)	Tiempo hasta el aclaramiento viral (dos resultados consecutivos negativos con prueba de PCR cuantitativa en tiempo real, en un periodo e 24 horas) Proporción de pacientes con mejoría en las tomografías computarizadas (TC) de tórax al día 14.	La mediana de tiempo hasta el aclaramiento viral (carga viral no detectable) en el grupo FPV fue menor que con LPV/r (4 días, RIC 2,5–9 versus 11 días (RIC: 8–13) (HR ajustado 3,43 IC95% 1,16–10,15). Proporción de pacientes con mejoría de la TC de tórax en el día 14 (91.4% versus 62.2%, odds ratio ajustado (ORa) de 3,19, IC 95% 1,04–9,78)	Calidad global de la evidencia: BAJA

Lopinavir/ritonavir

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
1	Cao 2020 Wuhan, provincia de Hubei, China	EC randomizado, controlado, de etiqueta abierta	199 pacientes 99 asignados a la intervención (I) 100 asignados a la comparación (C)	<p>Infección por SARS-COV-2 confirmada: RT-PCR positivo en muestra de tracto respiratorio</p> <p>Edad ≥ 18 años</p> <p>Neumonía confirmada por Rx tórax</p> <p>SaO₂ $\leq 94\%$ ó PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg</p> <p>Entorno hospitalario</p>	Lopinavir-ritonavir (400 mg/100 mg) VO 2 veces/día por 14 días + Tratamiento estándar.	Tratamiento estándar, según fuera necesario: oxígeno suplementario, ventilación no invasiva e invasiva, antibióticos, soporte vasopresor, terapia de reemplazo renal y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).	<p>Tiempo hasta la mejoría clínica ($\leq 12d$ vs $>12d$)</p> <p>Mortalidad a los 28 días</p> <p>Duración de la VMI</p> <p>Duración de la hospitalización</p> <p>Tiempo desde randomización hasta el alta</p> <p>Duración de oxigenoterapia</p> <p>Estancia en UCI</p> <p>Tiempo desde la randomización hasta la muerte</p> <p>Proporción de pacientes con ARN viral no detectable a lo largo del tiempo</p>	<p>Tiempo hasta la mejoría clínica (I vs C): 16 días vs 16d. HR: 1.31 (IC 95%: 0.95 a 1.85; p = 0.09)</p> <p>Mortalidad a los 28 días: 19/99(19.2%) vs 25/100 (25%), diferencia de -5.8%(IC 95%: -17.3 a 5.7)</p> <p>Duración de la VMI: 4 días (IQR, 3-7) vs 5 días (IQR, 3-9), diferencia de -1 día (IQR, -4 a 2)</p> <p>Duración de la hospitalización: 14 días (12 to 17) vs 16 días (13 to 18), diferencia de 1 día (0 to 2)</p> <p>Tiempo desde randomización hasta el alta: 12 días (10 to 16) vs 14 días (11 to 16) , diferencia de 1 día (0 to 3)</p> <p>Duración de oxigenoterapia: 12 días (9 to 16) vs 13 días (6 to 16) , diferencia de 0 días (-2 to 2)</p> <p>Estancia en UCI: 6 días vs 11 días, diferencia -5 días (IC 95%: -9 a 0)</p> <p>Tiempo desde la randomización hasta la muerte (ITT): 9 días vs 12 días, diferencia de -3 días (-6 to 2)</p> <p>Proporción de pacientes con ARN viral no detectable a lo largo del tiempo (n=130): CV no detectable D5: 33.9% vs. 32.4%; D10: 49.2% vs. 47.9%; D14:</p>	Calidad global de la evidencia: BAJA

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
								54.2% vs. 56.3%; D21: 57.6% vs. 57.7%; D28: 59.3% vs. 57.7%.	
2	Young 2020, Singapur	serie de casos	18 pacientes infectados con SARS-CoV-2	Edad promedio 47 (31-73), 50% mujer; 28% alguna comorbilidad. Sintomas: 72% fiebre, 83% tos, 11% dificultad respiratoria, 6% rinorrea, 61% dolor de garganta, 17% diarrea. Duración de fiebre promedio 4 (0-15), duración de cualquier síntoma 13 (5-24). Entorno: pacientes detectados por la alerta sanitaria en Singapur, entre 23 de enero y 3 de febrero de 2020.	De los 6 pacientes que requirieron oxígeno suplementario, Lopinavir - ritonavir coformulado (200 mg/100 mg dos veces al día durante un máximo de 14 días). Se evitó corticosteroides.	Ninguna	uso de oxígeno suplementario, eliminación viral en hisopado nasofaríngeo. Efectos adversos	Eficacia: Seis pacientes (33%) requirieron oxígeno suplementario; de estos, 2 fueron a cuidados intensivos. No hubo muertos. De los 6 pacientes que requirieron oxígeno suplementario, 5 recibieron Lopinavir - ritonavir. Para 3 de 5 pacientes (60%), el inicio de lopinavir-ritonavir fue seguido de una reducción en los requerimientos de oxígeno suplementario dentro de los 3 días, y la eliminación viral en los hisopos nasofaríngeos se eliminó dentro de los 2 días del tratamiento durante 2 a 5 (40%). Seguridad: Cuatro de los 5 pacientes tratados con lopinavir-ritonavir desarrollaron náuseas, vómitos y/o diarrea, y 3 desarrollaron resultados anormales en las pruebas de función hepática. Solo 1 individuo completó el curso de tratamiento planificado de 14 días como resultado de estos eventos adversos	Serie de casos de 18 pacientes que adquirieron su infección luego de viajar a China. Refleja la situación de personas con altos recursos. La mitad de individuos se presentaron al hospital más de dos días después del inicio de los síntomas, lo que limitó la recolección de muestras. No todos los pacientes dieron su consentimiento para la recolección de muestras y los datos del laboratorio basales no están disponibles para todos los pacientes.
3	Zhang, 2020 China	Reporte de 01 caso	1 paciente	Paciente de 57 años de edad, varón con cáncer	Tratamiento antiviral con kalettra	Ninguna	Control con TC después de dos semanas demostró	En conclusión, un paciente con cáncer e y con neumonía causada por el virus recibió tratamiento con	

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
				pulmonar en tratamiento quien en el transcurso de su manejo oncologico presento fiebre y tenia contacto con un caso confirmado de 2019 (COVID-19). Se realizó un hisopado nasofaringeo para detectar el virus en prueba molecular RT-PCR que fue positivo.	(lopinavir/ritonavir).		mejoría en la neumonía. El seguimiento tambien se realizó con pruebas moleculares RT-PCR que fueron negativas, confirmando la recuperación. El cancer permaneció estable.	antivirales y su evolución fue favorable, con mejoría clinica y radiológica, comprobada además por sucesivos tests moleculares de control negarivos, demostrando su recuperación.	
4	Jaegyun Lim 2020 Republica de Corea	Reporte de caso	1 paciente	Hombre 54 años. Coreano que vive en China. Internado en Hospital de Corea en aislamiento en sala de presion negativa. Dolor de cabeza, diarrea y Tos seca. Presenta sintomas de neumonia	Ceftriaxona 14 dias, Azitromicina 3 dias , 2 tabletas (lopinavir 200 mg / ritonavir 50 mg) por dosis oral por 10 dias, Tazobactam y levofloxin	Ninguna	Baja de la Fiebre, mejora de los sintomas respiratorios, radiografia y tomografia se normalizan, la craga viral baja y no detectable desde el día siguiente de los antiretrovirales	Paciente que recibe, antibioticos y antiretrovirales, presenta un cuadro depresivo que podría ser atribuido al aislamiento	No es posible definir si los resultados se deben a el tratamiento de antiretrovirales o si es la historia natural de la enfermedad

Lopinavir/ritonavir más Interferón

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
1	Liu 2020, Hangchou, provincia de Zhejiang, China	serie de casos	10 pacientes con resultados positivo de SARS-CoV-2 RNA,	Edad promedio 42 (34-50). Fumador 1/10. 60% mujeres. Sintomas: 80% tos, 40% flema blanca, 40% dolor de garganta, 70% fiebre, 0 diabetes, 1 hipertensión, 1 enf, cardiovascular, 1 enfermedad hepática crónica. Entorno: Pacientes hospitalizados en Hospital Xixi o referidos de otros hospitales entre 22 enero y 11 febrero 2020.	9 pacientes: Terapia combinada (lopinavir, LPV, 400mg every twelve hours and interferon α 2b atomization inhalation, 5 million U twice daily) 1 paciente: solo LPV. Antes del inicio del tratamiento, 5 pacientes recibieron antibióticos por una media de tres días.	Ninguna	duración de hospitalización, transferencia a UCI, progresión a neumonía >50% en 48 h. Efectos adversos	Eficacia: Dias de hospitalización promedio 13 (4 - 17), Transferencia a cuidados intensivos: 3/10. Lesiones bilaterales de pulmón: 8/10. Progresión a neumonía >50% en 48 h:1/10. Seguridad: 5/10 presentaron efectos adversos digestivos (diarrea o emesis) 7/10 presentaron hipokalemia 0 pacientes presentó daño miocárdico agudo o daño renal agudo.	Estudio observacional retrospectivo de un solo centro, pequeño tamaño muestral, y el seguimiento a corto plazo

N°	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
2	Wenzheng Han 2020 Republica Popular China	Carta al editor	Un caso	Hombre de 47 años, fiebre (39.3 ° C), tos productiva de flema blanca, congestión y secreción nasal, vértigo, fatiga, opresión en el pecho y náuseas, no dolor en el pecho, ni dolor de garganta o problemas para respirar, antecedentes de hipertensión grado 2 y diabetes tipo 2, fumador por 20 años.	de lopinavir y ritonavir (800/200 mg al día), metilprednisolona (40 mg al día), interferón humano recombinante alfa - 2b (10 millones de UI al día), clorhidrato de ambroxol (60 mg al día) y clorhidrato de mxifloxacin (0.4 g diariamente).	Ninguna	Baja de la Fiebre, mejora de los síntomas respiratorios	Se negativiza la presencia de virus a los días 6 y 7 del tratamiento y fue dada al día 10 EA: síntomas psiquiátricos, considerado como no relacionado a LPV/r	

Lopinavir/ritonavir más arbidol

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
1	Wang , 2020 China	Estudio observacional, serie de casos	4	Se incluyeron 4 pacientes con neumonía causada por el virus 2019-nCoV, catalogadas como leve(2) o severa(2) de acuerdo a la guía interina de la OMS. Todos los pacientes tenían vínculo epidemiológico con áreas de transmisión comunitaria del virus. Sus síntomas comunes fueron fiebre, tos, fatiga y dificultad respiratoria. Y todos tuvieron hallazgos radiológicos compatibles con neumonía uni o bilateral.	Tratamiento combinado con: lopinavir/ritonavir (Kaletra®, lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, q12h, po), arbidol (0.2 g, tid, po), y SFJDC una medicina China tradicional (2.08 g, tid, po) y medidas de soporte. La duración del tratamiento antiviral fue de 6 a 15 días. Además de ellos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico y oxigenoterapia por cánula nasal.	No	Mejoría clínica y PCR para detección de ARN viral	En conclusión, 3 de 4 pacientes presentaron mejoría clínica y test negativo. Un paciente con mejoría clínica permanecía hospitalizado aun al momento de cierre del análisis. La eficacia de este tratamiento requiere ser estudiada en futuras investigaciones.	El uso de lopinavir/ritonavir se tradujo en mejoría clínica de los pacientes y menos eventos adversos. La combinación de estos antivirales es recomendada en la última versión del documento Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía causada por 2019-nCoV (versión 5) de la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China. El Arbidol es un antiviral que se utiliza en el tratamiento de influenza usado en Rusia y China. Ha sido efectivo a una rango de concentración de 10-30 µM in vitro (10). En China ha sido iniciado un ensayo clínico randomizado controlado multicentrico en pacientes con 2019-nCoV (ChiCTR2000029573) . El SFJDC es una medicina China tradicional para el tratamiento de influenza. Esta droga también es recomendada para el tratamiento de la infección por 2019-nCoV en la última versión del documento Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía causada por el 2019-nCoV (version 5)

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
2	Deng et al 2020, Guangzhou, China	Serie de casos	pacientes diagnosticados para COVID-19 por laboratorio, entre 17 enero y 13 febrero 2020.	33 individuos diagnosticados con COVID-19. Edad promedio 44.56 años (DS 15.73) y 17 (52%) varones. Promedio de comorbilidades fue 0.7 (0-2). Del total, 11 (33%) pacientes necesitaron un cateter nasal doble para oxígeno, 24 (73%) de todos los pacientes recibieron terapia con inmunoglobulina, y 20 (61%) recibieron terapia antibacterial de amplio espectro.	n= 16 . Arbidol (200 mg) cada 8 horas y lopinavir (400 mg)/ritonavir (100 mg) por vía oral cada 12 horas hasta que el coronavirus se detecte negativo por 3 veces. Período de administración entre 5 a 21 días.	n = 17 lopinavir (400 mg)/ritonavir (100 mg) por vía oral cada 12 horas	tasa de conversión negativa de SARS-CoV-2 de la fecha de diagnóstico de COVID-19 (día 7, día 14). Evaluación si la neumonía progresó o mejoró (día 7).	Después del tratamiento durante 7 días, 12 (75%) de las muestras nasofaríngeas de 16 pacientes fueron negativas para la prueba de SARS-CoV-2 por RT-PCR en el grupo de combinación, en comparación con 6 (35%) de 17 en el grupo de monoterapia ($p < 0.05$). Después de 14 días, 15 (94%) de 16 y 9 (53%) de 17, respectivamente, no se pudo detectar el coronavirus ($p < 0.05$). Además, las tomografías computarizadas de tórax mejoraron en 11 (69%) de 16 pacientes en el grupo de combinación después de 7 días, en comparación con 5 (29%) de 17 en el grupo de monoterapia ($p < 0.05$). Sin embargo, tres pacientes en el grupo de monoterapia seguían siendo positivos para la prueba de heces y uno en el grupo de combinación. Seguridad : Durante el	Pequeño tamaño muestral. Estudio retrospectivo no aleatorizado.

N°	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
								<p>período de tratamiento, 68.7% de los pacientes mostraron niveles elevados de bilirrubina, la media de la bilirrubina superior fue de 25.26 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (10.61 $\mu\text{mol} / \text{L}$). 43 · 7% de los pacientes demostraron trastornos digestivos, como diarrea leve y náuseas, pero ningún paciente tuvo interrupción prematura secundaria a efectos adversos.</p>	

Arbidol

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
1	Wang 2020 China	Serie de casos retrospectivos	69 adultos	Pacientes confirmados con COVID-19 hospitalizados en Union hospital en Wuhan, distrito de Hankou, entre el 16 al 29 de enero del 2020. El seguimiento fue hasta el 4 de febrero. El 29% de los pacientes presentaron disnea y 20% una saturación de oxígeno menor a 90%, con mayor riesgo significativo de muerte. La edad media fue 42 años (35-62 años), 46% fueron varones. Según el nivel de saturación en la admisión, los casos fueron divididos en: 1) 55 pacientes con saturación mayor a 90%, con una edad media de 37 años; 2) 14 pacientes con saturación menor o igual a 90%, este grupo presentó mayor edad, siendo la edad media 70.5 años, mayores niveles de plasma y PCR en comparación con el grupo	El 98.5% (66) recibió tratamiento antiviral y antibiótico, siendo la mayoría empíricos. 57 (85%) recibieron interferón y 39 (58%) recibió moxifloxacina (ATB). 36 pacientes recibieron arbidol. El uso de antifúngicos 8/67 (11.9%) y de corticosteroides 10/67 (14.9%) fue limitado	31 pacientes no recibieron arbidol	Al 4 de febrero, 18 pacientes (26.9%) fueron dados de alta, 5 fallecieron con una tasa de mortalidad de 7.5%. Los criterios para el alta fueron el alivio de los síntomas reabsorción de la inflamación en la tomografía computarizada del tórax, disminución de la fiebre y aclaramiento viral con hisopado de garganta en dos ocasiones consecutivas. Los antifúngicos no demostraron influenciar en ningún desenlace o indicador del COVID-19. El uso de corticosteroide fue asociado a mayor riesgo de mortalidad	Arbidol demostró una tendencia a incrementar la tasa de alta hospitalaria y disminuir la tasa de mortalidad por COVID-19. Sin embargo, pacientes mayores con comorbilidades presentan mayor riesgo de muerte. El Arbidol está autorizado en China para tratar infecciones respiratorias del tracto alto por influenza A/B. El 53.7% (36) de los pacientes recibieron tratamiento de Arbidol desde la hospitalización con una dosis de 0.4g por 3 veces al día. La duración mediana del fármaco fue 9 días. Del grupo que recibió arbidol 12 (33%) tuvo un pronóstico de alta, 24 (67%) de hospitalización y ninguno murió. De grupo comparador, es	

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
				1. Se registró dos pérdidas de casos, porque estos pacientes fueron transferidos a una zona de infecciones hospitalarias especializada y fuera de contacto, por lo cual no fueron enrollados al momento del análisis del tratamiento y pronóstico.				decir, que no recibió arbidol, (n=31) 5 (16%) fallecieron, 6 (19%) fueron dados de alta y 20 permanecieron en hospitalización.	
2	Zhu 2020, Wuhan, provincia de Hubei, China	Reporte de caso	Varón de 52 años que recibió trasplante renal hace 12 años, a causa de una glomerulonefritis seguido de 4 años de hemodiálisis.	El paciente presentó características clínicas de síntomas, exámenes de laboratorio y radiológicos similares a pacientes sin trasplante renal. El paciente visitó Wuhan y luego al octavo día de la visita empezó a mostrar sintomatología compatible al COVID19, siendo el día 1 de la enfermedad, al sexto día el paciente visitó un establecimiento de salud debido a la intensificación de los síntomas. La semiología, resultados radiológicos y de laboratorio sugerían presencia de COVID-19.	Inmunosupresores y dosis bajas de methylprednisolona. En hospitalización, luego de discontinuarle todos los agentes inmunosupresores, al paciente se le administró: Methylprednisolona (40mg diariamente intravenoso). Inmunoglobulina intravenosa (IVIG, 5G en el 1er día y 10/d los siguientes 11 días). Biapenem (0.3g IV drip cada	no aplica	5to día de hospitalización la temperatura corporal se normalizó, náusea y opresión torácica desapareció. 6to día; PCR empezó a disminuir. Sin embargo, por radiología se demostró que las lesiones pulmonares habían crecido, y los pulmones se habían enlargado. Además, el nivel de amoníaco aminotransferasa se incrementó por lo que se le administró glycyrrhizic acid diamine para proteger la función hepática.	El paciente se recuperó exitosamente del COVID-19 en el día 9, con un análisis negativo de hisopado. La tos seca y fortaleza física mejoró significativamente, el PCR mostró niveles casi normales y el conteo de linfocitos empezó a aumentar. Al día 11 el paciente expresó mayor mejoría y las pruebas de ácidos nucleicos arrojaron negativo para el COVID-19. Pruebas radiológicas mostraron que las lesiones pulmonares se habían casi superado	

N°	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
			El donante fue su padre de 63 años en ese momento.	Se le indicó discontinuar el tratamiento inmunosupresor e iniciar Umifenovir en tabletas (0.2g, tid) y Moxifloxacin (0.4g, qd). A su vez le tomaron el test de PCR para confirmar COVID-19, a los dos días se confirmó la enfermedad y el paciente con condiciones clínicas agravadas fue hospitalizado	12 hrs). Pantoprazole (60mg IV cada 24 hrs) e Interferon (5 millones de unidades diaria, inhalacion atómica)			completamente. La saturación de oxígeno del paciente fue de 96% y se le comenzó a administrar el tratamiento que seguía por su condición renal previa.	

Interferón

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
1	Cui 2020, Luhan, Hubei, China	Reporte de caso	Una infante de 55 días de nacida, sana o sin comorbilidades antes de presentar la enfermedad	Una infante sana de 55 días de nacida cuyos padres presentaron COVID-19 basado en sus síntomas, placas pulmonares y RNA viral a través de hisopado. Esta última prueba se realizó en la infante confirmando severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-COV-2) a través de RT-PCR (real time polymerase chain reaction)	Al confirmar COVID-19 la infante fue aislada y tratada de forma empírica con inhalaciones de interferón alfa (15ug,bid), amoxicilina potasio clavulanate (30 mg/kg. Q8H,ivgtt), glutatión reducido, ácido ursodesoxicólico y loto de la medicina tradicional china	no aplica	Entre el día 7 y 11 de la enfermedad, la paciente incrementó la sintomatología de la enfermedad, con tos productiva y taquicardia. A razón de la disminución de la presión parcial de oxígeno arterial (56 mmHg) con ácido láctico elevado, se le aplicó succión de esputo. Se suministró oxígeno a través de una cánula nasal y se administró ambroxol para eliminar la flema. Debido a la complicación del cuadro clínico, se realizó una tomografía de tórax evidenciando neumonía progresiva. Se detectaron daños al miocardio. Por lo cual se administró sodio creatinina fosfato intravenoso para protección cardíaca. En el día 11, por análisis de muestra de heces para hallar ARN viral el PCR mostro positivo. En el día	Desde el día 7 al 12 de hospitalización la infante presentó mejoras clínicas (descontinuo el suplemento de oxígeno, niveles de saturación entre 94 y 100%), radiológicas (placas pulmonares con mejoras en sombras) y de laboratorio (función hepática y miocárdica recuperadas) gradualmente. Tres hisopados continuos desde el día 10 hasta el día 13 fueron negativos para SARS-COV2. Sin embargo, los hisopados recogidos en los días 11 y 13 del hospital se mostraron positivos para ARN del SARS-CoV-2. Debido a ello se quedó hospitalizada bajo aislamiento y observación. Luego de 12 días fue dada de alta por presentar negativo al hisopado anal. Los niños	El tracto digestivo excreta el virus de forma más lenta que el tracto respiratorio

N°	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
							<p>11 se discontinuó el tratamiento con amoxicilina potasio clavulanate. En el día 12 se discontinuó el interferon alfa 1b.</p>	<p>tambien puede presentar daños en multiples órganos y cambios abruptos en el curso de la enfermedad.</p>	

Múltiples intervenciones

Nº	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
1	Mo 2020, Wuhan, provincia de Hubei, China	Serie de casos retrospectivos	155 pacientes con COVID-19 neumonía. Los casos fueron divididos en casos generales y refractarios según la eficacia clínica post hospitalización.	Pacientes con COVID-19 confirmado y admitidos en el Zhongna Hospital de Wahan University. Edad media 54. 86 pacientes varones (55.5%). 71 pacientes (45.8%) tenían al menos una comorbilidad incluyendo hipertensión (23.9%), diabetes (9.7%), enfermedad cardiovascular (9.7%). Fiebre (81.3%), fatiga (73,2%), tos (62.6%). mialgia y altralgia (61%). En admisi}on 35.5% y 24% fueron categorizados con enfermedad severa y crítica, respectivamente.	102 pacientes (65.8%) recibieron oxígeno, 36 (23.2%) con ventilación mecánica. 87 pacientes (56.1%) recibieron expectorantes, y 79 (51%) recibieron conesticosteroides intravenosos. 45 pacientes (29%) recibieron tratamiento antiviral (arbidol, 20.0%; lopinavir y ritonavir, 17.4%; inhalacion de interferon, 19.4%). 14 pacientes (9%) recibieron tratamiento inmunológico (thymalfasin, 7.1%; inmunoglobulinas, 5.8%). La frecuencia de	no aplica	Post hospitalizacion, 70 pacientes alcanzaronmejoria clínica y remision radiologica en 10 días. Los pacientes varones que presentan anorexia y no fiebre en la admisión tienen una predicción de menor eficacia al tratamiento. La mediana de estancia hospitalaria de casos fallecidos (22) fue 10.5 días y 10 días para casos recuperados. Luego de 10 días o post largo tratamiento algunos pacientes presentaron una	Comparado con el grupo de pacientes generales COVID-19 (45.2%). Los pacientes refractarios presentaron mayor edad, tienen mayor probabilidad de ser varones, de presentar anorexia y fiebre en la admisión, a recibir oxígeno, expectorantes, y agentes adjuntos cuando se consideran los factores de severidad en la admision, ventilación mecánica y necesidad de UCI. Cerca del 50% de los pacientes con COVID19 no alcanzan mejoría clínica y remision radiológica luego de 10 días de hospitalizacion. En comparación con pacientes generales, los pacientes refractarios, tienen mayor probabilidad de recibir oxígeno (P<0.001), ventilación mecánica, (P<0.001), expectorantes (P<0.001), corticosteroides (P<0.001), lopinavir and ritonavir (P=0.008), inmunofortalecedores (P=0.015) especialmente thymalsafin (P=0.005)	riesgo de sesgo por ser retrospectivo y ser basado solo en un establecimiento o a mayor escala

N°	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
					administración combinada de fármacos fue 18.7% de corticosteroide además de antivirales, 8,4% para corticosteroide y inmunofortalecedor, 6.5% para antivirales con inmunofortalecedor.		exacerbación en sus síntomas clínicos o hallazgos radiológicos.		
2	Zhan Zhan 2020, Wuhan China	Reporte de casos	2 pacientes (esposos) posiblemente infectados con 2019-nCoV	Varon, 38 años hospitalizado por fiebre, disnea, tos con esputo verde viscoso, la radiografía sugirió infección pulmonar derecha. Resultados de prueba de orina normal, corazón y abdomen sin daños, creatinina, procalcitonina y lactato dehidrogenasa normal. Se realizaron exámenes de laboratorio para diversos patógenos que podrían haber	Varon. Luego de la admisión al paciente varon se le administró metilprednisolona a 40 mg IV por única vez, y la fiebre cedió. Se administró gamma globulina humana 10g IV gtt qd por 5 días consecutivos, y luego la dosis paso a ser 5g. Debido a presentar enfermedad de causa	no aplica	Día 14. Al paciente varón se le re examinó todos los índices inflamatorios anteriores y los resultaron normales, indicándose el alta. Día 12. La mujer es dada de alta porque los resultados de todos índices inflamatorios anteriores resultaron normales.	El tratamiento de ambos pacientes fue exitoso, y ambos fueron dados de alta del hospital en 2 semanas. En cuanto a la experiencia de la medicación, se empleó grandes dosis de gammaglobulina y hormona al comienzo de la enfermedad. Pero la duración de la hormona fue diferente para diferentes pacientes. Después de usar 40 mg una vez, el medicamento ya no se usaba para el hombre, mientras que la mujer lo usaba por más tiempo, principalmente de acuerdo con los síntomas clínicos y los	

N°	Autor y Año / País	Diseño	N (Total, I, C)	Características de la población, entorno	Intervención	Comparación	Desenlaces principales	Resultados	Observaciones
				causado la infección y según los resultados no se encontró ninguno de estos patógenos. / Mujer. Paciente de 38 años hospitalizada por fiebre, tos y vómitos, sin comorbilidades al ingreso. Los resultados de sus muestras de orina y heces fueron normales. Al ser examinada por el mismo panel de patógenos que su esposo, todos resultaron negativos	desconocida, hasta el momento, se administró moxifloxacina (micoplasma y clamidia), oseltamivir (no específica dosis) y abidol hydrochloride (para influenza A). Paciente Mujer. Se le administró methylperdnisolona 40 mg IV gtt por 5 días, seguido de gamma globulina humana 10 g IV gtt qd por 7 días consecutivos, luego la dosis se redujo a 5 g. Se administró el mismo tratamiento que a su esposo		Luego de que ambos pacientes fueron dados de alta y ante la información del CDC de China sobre COVID-19, se evaluaron el serum de ambos pacientes los cuales indicaron que ambos fueron positivos para infección de coronavirus. Alta hospitalaria a las 2 semanas	cambios en los hallazgos de imágenes de tórax. Otros tratamientos fueron medicamentos antibacterianos, medicamentos para patógenos atípicos como micoplasma y clamidia, oseltamivir e hidrocloruro de abidol para virus, y la medicina herbal china Tanreqing.	

ANEXO 5. Perfiles de Evidencia

Pregunta: Hidroxicloroquina comparado con no usarla en pacientes con COVID-19

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hidroxicloroquina	no usarla	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Proporción de pacientes con carga viral indetectable (seguimiento: 06 días)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	14/20 (70.0%)	2/16 (12.5%)	RR 4.30 (1.12 a 16.52)	413 más por 1000 (de 15 más a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	--------------	----------------------------------	--	------------------	------------

Proporción de pacientes con carga viral indetectable (seguimiento: 03 días)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	10/20 (50.0%)	1/16 (6.3%)	RR 8.00 (1.14 a 56.10)	438 más por 1000 (de 9 más a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	-------------	----------------------------------	---	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Riesgo potencial de sesgo de selección debido a la ausencia de aleatorización y sesgo de desgaste debido a la pérdida del 23.1% en el grupo de intervención.

b. Tamaño óptimo de la información no fue alcanzado, IC 95% muy amplios.

Referencias

1. Gautret, Philippe, Lagier, Jean-Christophe, Parola, Philippe, Hoang, Van Thuan, Meddeb, Line, Mailhe, Morgane, Doudier, Barbara, Courjon, Johan, Giordanengo, Valérie, Vieira, Vera Esteves, Dupont, Hervé Tissot, Honoré, Stéphane, Colson, Philippe, Chabrière, Eric, La Scola, Bernard, Rolain, Jean-Marc, Brouqui, Philippe, Raoult, Didier. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents; March 20, 2020.

Pregunta: Favipiravir comparado con Lopinavir/ritonavir para COVID-19

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Favipiravir	Lopinavir/ritonavir	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tiempo hasta el aclaramiento viral (seguimiento: 14 días ; evaluado con : 02 resultados negativos en 24h)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	35 participantes	45 participantes	HR 3.43 (1.16 a 10.15)	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	54.2%		389 más por 1000 (de 54 más a 458 más)		

Proporción de pacientes con mejoría en TC tórax (seguimiento: 14 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	32/35 (91.4%)	28/45 (62.2%)	OR 3.19 (1.04 a 9.78)	218 más por 1000 (de 9 más a 319 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	--------------	------------

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Riesgo potencial de sesgo de selección debido a la ausencia de aleatorización

b. Tamaño muestral pequeño, IC 95% amplio

Referencias

1. Cai, Qingxian, Yang, Minghui, Liu, Dongjing, Chen, Jun, Shu, Dan, Xia, Junxia, Liao, Xuejiao, Gu, Yuanbo, Cai, Qiue, Yang, Yang, Shen, Chenguang, Li, Xiaohe, Peng, Ling, Huang, Deliang, Zhang, Jing, Zhang, Shurong, Wang, Fuxiang, Liu, Jiaye, Chen, Li, Chen, Shuyan, Wang, Zhaoqin, Zhang, Zheng, Cao, Ruiyuan, Zhong, Wu, Liu, Yingxia, Liu, Lei. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering; March 18, 2020.

Pregunta: Lopinavir-ritonavir + tratamiento estándar comparado con tratamiento estándar para COVID-19

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lopinavir-ritonavir + tratamiento estándar	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tiempo hasta la mejoría clínica (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Mejora de 2 puntos en una escala ordinal de 7 categorías o alta hospitalaria)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	99 participantes	100 participantes	HR 1.31 (0.95 a 1.85)	9 más por 100 (de 2 menos a 19 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	70.0%				

Mortalidad (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	19/99 (19.2%)	25/100 (25.0%)	no estimable	Diferencia de -5.8% (-17.3, 5.7)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	----------------	--------------	-------------------------------------	------------------	---------

Duración de la ventilación mecánica invasiva (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 4 días(Rango intercuartílico RIC 3–7) vs 5 días (RIC 3–9) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de -1 día (IC 95%: -4 a 2)			⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	------------------	---------

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lopinavir-ritonavir + tratamiento estándar	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Duración de estancia en UCI (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 6 días (RIC 2–11) vs 11 días (RIC 7–17) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de -5 días (IC 95%: -9 a 0)			⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	------------------	---------

Tiempo desde la aleatorización hasta el alta (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 12 días (RIC 10–16) vs 14 días (RIC 11–16) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de 1 día (IC 95%: 0 a 3)			⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	------------------	---------

Duración de la oxigenoterapia (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 12 días (RIC 9–16) vs 13 días (RIC 6–16) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de 0 días (IC 95%: -2 a 2)			⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	------------------	------------

Proporción de pacientes con Carga viral indetectable (seguimiento: 05 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	20/59 (33.9%)	23/71 (32.4%)	no estimable	Diferencia de 1.5% (-14.8, 17.8)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------	----------------------------------	--------------	------------

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lopinavir-ritonavir + tratamiento estándar	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Proporción de pacientes con Carga viral indetectable (seguimiento: 14 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	32/59 (54.2%)	40/71 (56.3%)	no estimable	Diferencia de -2.1% (-19.3, 15.1)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------	-----------------------------------	--------------	------------

Proporción de pacientes con Carga viral indetectable (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	35/59 (59.3%)	41/71 (57.7%)	no estimable	Diferencia de 1.6% (-15.4, 18.6)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------	----------------------------------	--------------	------------

Eventos adversos de grado 3 o 4 (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	20/95 (21.1%)	11/99 (11.1%)	no estimable	Diferencia de 9.9% (-0.3, 20.2)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------	---------------------------------	--------------	---------

Eventos adversos serios (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	19/95 (20.0%)	32/99 (32.3%)	no estimable	Diferencia de -12.3% (-24.6, -0.1)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------	------------------------------------	--------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Riesgo potencial de sesgo de realización y sesgo de detección debido a la falta de cegamiento.
- b. Tamaño de información óptimo (OIS, por sus siglas en inglés) no alcanzado. IC 95% amplio y cruza umbral crítico
- c. Tamaño muestral pequeño, escaso número de eventos. IC 95% cruza umbral de beneficios y daños
- d. Riesgo potencial de sesgo de desgaste. Se analizo en el 65% de la población aleatorizada y hubo desbalance en el número para ambos grupos.
- e. Riesgo potencial de sesgo de detección, debido a la falta de cegamiento

Referencias

1. Cao Bin, Wang Yeming, Wen Danning, Liu Wen, Wang Jingli, Fan Guohui, Ruan Lianguo, Song Bin, Cai Yanping, Wei Ming, Li Xingwang, Xia Jiaan, Chen Nanshan, Xiang Jie, Yu Ting, Bai Tao, Xie Xuelei, Zhang Li, Li Caihong, Yuan Ye, Chen Hua, Li Huadong, Huang Hanping, Tu Shengjing, Gong Fengyun, Liu Ying, Wei Yuan, Dong Chongya, Zhou Fei, Gu Xiaoying, Xu Jiuyang, Liu Zhibo, Zhang Yi, Li Hui, Shang Lianhan, Wang Ke, Li Kunxia, Zhou Xia, Dong Xuan, Qu Zhaohui, Lu Sixia, Hu Xujuan, Ruan Shunan, Luo Shanshan, Wu Jing, Peng Lu, Cheng Fang, Pan Lihong, Zou Jun, Jia Chunmin, Wang Juan, Liu Xia, Wang Shuzhen, Wu Xudong, Ge Qin, He Jing, Zhan Haiyan, Qiu Fang, Guo Li, Huang Chaolin, Jaki Thomas, Hayden Frederick G., Horby Peter W., Zhang Dingyu, Wang Chen. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. The New England Journal of Medicine; Mar 18, 2020.

Anexo 6. Ensayos clínicos en curso

Código	Sponsor	Intervención	Comparador	Población	Diseño/fase	N	Descripción de la intervención	Desenlace principal	Estado	Término
NCT042 91053	Tongji Hospital	Huaier Granule	sin comparación	COVID-19	fase 2 fase 3 (Etiqueta abierta)	550	Terapia estándar + gránulo Huaier gránulo Huaier 20 Durante 2 semanas (o hasta el alta)	Tasa de mortalidad [Marco de tiempo: hasta 28 días (mortalidad por cualquier causa)	Aún no enrola	Sep 1, 2020
NCT042 87686	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University	enzima convertidora de angiotensina humana recombinante 2 (rhACE2)	cuidado estándar sin placebo	COVID-19	No aplica	0	En este estudio, el grupo experimental recibirá 0.4 mg / kg de rhACE2 IV BID durante 7 días.	Curso temporal de la temperatura corporal (fiebre) [Marco de tiempo: 14 días Carga viral en el tiempo [Marco de tiempo: 14 días	retirado sin aprobación del CDE	Abr 2020
NCT043 17092	Nacional Cáncer Instituto, Naples	Tocilizumab	un solo brazo	COVID-19 Neumonía	fase 2	330	Tocilizumab 8 mg / kg (hasta un máximo de 800 mg por dosis), con un intervalo de 12 horas.	Tasa de mortalidad a un mes [Marco de tiempo: hasta 1 mes	reclutando	Dic 19, 2022
NCT043 15298	Regeneron Pharmaceuticals Sanofi	Sarilumab en dosis alta y dosis baja	Placebo	SARS-CoV-2 confirmada por PCR	fase2 fase 3	400	Dosis alta: Dosis única intravenosa (IV) de sarilumab Otros nombres:Kevzara®, REGN88, SAR153191 Dosis baja: Dosis única intravenosa (IV) de sarilumab	Fase 2: Tiempo para la resolución de la fiebre durante al menos 48 horas sin antipiréticos durante 48 horas [Marco de tiempo: hasta el día 29 Fase 3: porcentaje de pacientes que informan cada clasificación de gravedad en una escala ordinal de 6 puntos [Marco de tiempo: Día 15 Escala ordinal de 6 puntos: Muerte Hospitalizado, con ventilación mecánica invasiva o ECMO; Hospitalizado, con ventilación no invasiva o dispositivos de oxígeno de alto flujo; Hospitalizado, que requiere oxígeno suplementario Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario No hospitalizado	reclutando	Mar 16, 2021
NCT043 04313	Tongji Hospital	Sildenafil citrato	sin comparación	COVID-19	fase 3	10	tabletas de citrato de sildenafil 0.1g / día por 14 días	Tasa de remisión de la enfermedad [Marco de tiempo: 14 días]	reclutando	Nov 9, 2020

								<p>fiebre, tos y otros síntomas aliviados con una TC pulmonar mejorada; SPO₂> 93% o PaO₂ / FiO₂> 300 mmHg sin inhalación de oxígeno. Tasa de entrada en la etapa crítica [Marco de tiempo: 14 días] Cumpla con cualquiera de los siguientes:</p> <p>Se produce insuficiencia respiratoria y requiere ventilación mecánica; Comoción; Los pacientes combinados con otra falla orgánica necesitan monitoreo y tratamiento en la UCI.</p>		
NCT04304053	Lihir Medical Centretorios Gebro Pharma SA	Fármaco: tratamiento antiviral y profilaxis Otros: medidas estándar de salud pública darunavir / cobicistat e hidroxicloroquina aislamiento y seguimiento	Sin intervención: vigilancia de SARS-CoV-2	COVID-19	fase 3	3040	<p>tratamiento antiviral y profilaxis. darunavir 800 mg / cobicistat 150 mg comprimidos (oral, 1 comprimido cada 24 h, tomar durante 7 días) e hidroxicloroquina (comprimidos de 200 mg) 800 mg el día 1 y 400 mg el día 2,3,4.</p> <p>Se ofrecerá a los contactos un régimen profiláctico de hidroxicloroquina (tabletas de 200 mg) 800 mg el día 1 y 400 mg el día 2,3,4. Otros: medidas estándar de salud pública Aislamiento del seguimiento de pacientes y contactos según las pautas nacionales.</p>	Eficacia de la quimioprofilaxis evaluada por la incidencia de casos secundarios de COVID-19 [Marco de tiempo: hasta 14 días después del inicio del tratamiento] Incidencia de casos secundarios entre contactos de un caso y contactos de contactos	aun no reclutando	Jul 15, 2020
NCT04252664	Capital Medical University Chinese Academy of Medical Sciences	Remdesivir	Remdesivir placebo	2019-nCoV	fase 3	308	<p>Se administra una dosis de carga de RDV de 200 mg el día 1, seguida de dosis de mantenimiento de 100 mg iv una vez al día durante 9 días. Otro nombre: GS-5734</p> <p>Remdesivir placebo Se administra una dosis de carga de RDV placebo de 200 mg el día 1, seguida de dosis de mantenimiento de 100 mg iv una vez al día durante 9 días.</p>	<p>Tiempo de recuperación clínica Tiempo de recuperación clínica (TTCR) [Marco de tiempo: hasta 28 días]</p> <p>TTCR se define como el tiempo (en horas) desde el inicio del tratamiento del estudio (activo o placebo) hasta la normalización de la fiebre, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno, y el alivio de la tos, sostenido</p>	reclutando	Abr 27, 2020

								durante al menos 72 horas. Criterios de normalización y alivio: Fiebre - $\leq 36.9^{\circ}\text{C}$ o -axila, $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$ oral, Frecuencia respiratoria - ≤ 24 / minuto en aire ambiente, Saturación de oxígeno -> 94% en aire ambiente, Tos: leve o ausente en una escala informada por el paciente de severa, moderada, leve, ausente.		
NCT043 13023	Pulmotect, Inc.	PUL-042 solución para inhalación	solución salina estéril normal para inhalación	COVID-19	fase 2	200	solución de inhalación PUL-042 20.3 μg Pam2: 29.8 μg ODN / mL (50 μg PUL-042) La solución de inhalación PUL-042 se administrará por nebulización en los días de estudio 1, 3, 6 y 10	Prevención de COVID-19 (14 días de seguimiento)	aun no reclutando	Oct 2020
NCT043 07693	Asan Medical Center	Lopinavir/ritonavir	Hydroxychloroquine sulfate	COVID-19	fase 2	150	Comprimido de lopinavir / ritonavir Otro nombre: Kaletra Comprimido de sulfato de hidroxycloquina Otro nombre: oxiclorina	Carga viral [Marco de tiempo: hospital día 3, 5, 7, 10, 14, 18] Área bajo la curva (AUC) del valor de Ct o número de copias virales por ml	reclutando	May-20
NCT043 12997	Pulmotect, Inc.	PUL-042 solución inhalación	Drug: Placebo Sterile normal saline for inhalation	COVID-19	fase 2	100	PUL-042 Inhalation Solution 20.3 μg Pam2 : 29.8 μg ODN/mL (50 μg PUL-042) PUL-042 Inhalation Solution will be given by nebulization on study days 1, 3, 6, and 10	Prevention of COVID-19 [Time Frame: 14 days] Difference in the incidence of infection with SARS-CoV-2	aun no reclutando	Oct 2020
NCT042 92899	Gilead Sciences	Remdesivir	Estándar de cuidado	COVID-19	fase 3	400	(RDV), 5 días Los participantes recibirán terapia continua de atención estándar junto con RDV 200 mg en el día 1 seguido de RDV 100 mg en los días 2, 3, 4 y 5. 10 días Los participantes recibirán terapia continua de atención estándar junto con RDV 200 mg en el día 1 seguido de RDV 100 mg en los días 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.	Proporción de participantes con normalización de fiebre y saturación de oxígeno hasta el día 14 [Marco de tiempo: fecha de la primera dosis hasta 14 días	reclutando	May 2020
NCT042 61426	Peking Union Medical College Hospital Tongji Hospital of Tongji Medical	Inmunoglobulina intravenosa	Estándar de cuidado	2019-nCoV	fase 2 fase 3	80	inmunoglobulina intravenosa IVIG 0.5g / kg / d por 5 días Otro nombre: Inmunoglobulina humana (pH 4) para inyección intravenosa	Mejora clínica basada en la escala de 7 puntos [28 días después de la aleatorización Puntuación inferior de lesión pulmonar de Murray (7 días)	reclutando	Jun 30, 2020

	College, Huazhong University of Science and Technology							Puntuación inferior de lesión pulmonar de Murray (14 días)		
NCT042 92730	Gilead Sciences	Remdesivir	Estándar de cuidado	COVID-19	fase 3	600	Administrado como una infusión intravenosa.	Proporción de participantes con normalización de fiebre y saturación de oxígeno hasta el día 14 [Marco de tiempo: fecha de la primera dosis hasta 14 días	reclutando	May 2020
NCT042 55017	Tongji Hospital	clorhidrato de Abidol+Oseltamivir + Lopinavir/ritonavir	tratamiento de soporte sintomático	2019-nCoV	fase 4	400	clorhidrato de abidol Se añadió hidrocloreto de abidol (0,2 g una vez, 3 veces al día, 2 semanas) sobre la base del grupo I. Oseltamivir Se añadió oseltamivir (75 mg una vez, dos veces al día, 2 semanas) sobre la base del grupo I. lopinavir / ritonavir Se añadió lopinavir / ritonavir (500 mg una vez, dos veces al día, 2 semanas) sobre la base del grupo I.	Tasa de remisión de la enfermedad (2 semanas) Tiempo de recuperación pulmonar (2 semanas)	reclutando	Jul 1, 2020
NCT042 54874	Tongji Hospital	clorhidrato de Abidol o clorhidrato de Abidol combinado con atomización de Interferón		2019-nCoV con neumonía	fase 4	100	A: clorhidrato de abidol 0,2 g una vez, 3 veces al día, dos semanas B:clorhidrato de abidol combinado con atomización de interferón Clorhidrato de Abidol: 0.2 g una vez, 3 veces al día, dos semanas; Atomización de interferón (PegIFN- α -2b): 45ug, agregar al agua estéril 2ml, dos veces al día, dos semanas	Tasa de remisión de la enfermedad (2 semanas) Tiempo de recuperación pulmonar (2 semanas)	reclutando	Jul 1, 2020
NCT043 13322	Stem Cells Arabia	Biológico: WJ-MSCs, células madre mesenquimales de gelatina de Wharton		adultos con COVID19	fase 1	5	Las WJ-MSC se derivarán del tejido del cordón umbilical de los recién nacidos, se analizarán para VIH1 / 2, HBV, HCV, CMV, Micoplasma y se cultivarán para enriquecerlas para MSC. Las WJ-MSC se contarán y suspenderán en 25 ml de solución salina que contiene albúmina de suero humano al 0,5%, y se administrarán al paciente por vía intravenosa.	Resultado clínico: Mejora de los síntomas clínicos, incluida la duración de la fiebre, dificultad respiratoria, neumonía, tos, estornudos, diarrea. Tomografía computarizada: Efectos secundarios medidos por la lectura de tórax Resultados de RT-PCR: Resultados de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real del ARN viral, Turing negativo	reclutamiento	Sep 30, 2020

NCT042 68537	Southeast University, China	A: Anticuerpo anti-PD-1'+ tratamiento estándar B: timosina + tratamiento estándar	tratamiento estándar	2019 nCoV, neumonía severa asociada con linfocitopenia	fase 2	120	A: anticuerpo bloqueador PD-1 + tratamiento estándar Después de la aleatorización, el anticuerpo de bloqueo PD-1 200 mg iv, una vez. El tratamiento estándar está de acuerdo con el protocolo de tratamiento de la infección 2019-nCoV B: timosina + tratamiento estándar Timosina 1,6 mg sc qd, dura 5 días. El tratamiento estándar está de acuerdo con el protocolo de tratamiento de la infección 2019-nCoV C: tratamiento estándar de acuerdo a protocolo	puntaje de lesión pulmonar (7 días)	aun no reclutando	Oct 31, 2020
NCT043 08317	Henan Provincial People's Hospital	Tetrandrine	sin intervención	enfermedad por Corona virus 2019, COVID-19	fase 4	60	tetrandrina 60mg QD por 1 semana	tasa de supervivencia (12 semanas)	inscripción por invitación	May 1, 2021
NCT043 15987	Azidus Brasil Cellavita Pesquisa Científica Ltda Hospital Vera Cruz	Biológico: NestCell® (células madre mesenquimales)		COVID-19 Neumonía	fase 1	24	NestCell® Fase 1 del estudio: 6 pacientes recibirán tratamiento convencional más 3 veces de 1x10 ⁶ células / kg de peso corporal de NestCell® por vía intravenosa el día 1, día 3 y día 7 Otro nombre: células madre mesenquimales	Tiempo de desaparición de la sombra de vidrio esmerilado en los pulmones (28 días)	reclutando	Jun 2020
NCT043 05106	Qila Hospital of Shandong University Ren min Hospital of Wuhan University	Bevacizumab	sin intervención	COVID-19 Neumonía	No aplica	118	bevacizumab Bevacizumab 500mg + 0.9% NaCl 100ml, goteo intravenoso	Proporción de pacientes cuyo índice de oxigenación aumentó en 100 mmhg el séptimo día posterior al ingreso [Marco de tiempo: el séptimo día posterior al ingreso]	reclutando	May 31, 2020
NCT042 93692	Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology Wu han Hamilton Bio-technology Co., Ltd	Biológico: UC-MSCs	placebo	COVID-19	No aplica	0	UC-MSC 0.5 * 10E6 UC-MSC / kg de peso corporal suspendido en 100 ml de solución salina que contiene 1% de albúmina humana por vía intravenosa en el día 1, día 3, día 5, día 7	Tamaño del área de la lesión mediante imágenes de tórax Saturación de oxígeno en la sangre	retirado, (los pacientes fueron transferidos a hospitales designados para recibir tratamiento según sea necesario, los ensayos clínicos no se pueden realizar).	Feb 25, 2020

NCT042 61270	Tongji Hospital	A: ASC09F+Oseltamivir B: Ritonavir+Oseltamivir C: Oseltamivir		2019-nCoV Neumonía	fase 3	60	A: ASC09F + Oseltamivir Tabletas ASC09F: una tableta (400 mg / tableta) dos veces al día durante 14 días; tableta de Oseltamivir: 75 mg, una vez al día B: ritonavir + oseltamivir Comprimido de ritonavir: tres comprimidos (100 mg / comprimido) dos veces al día durante 14 días; comprimido de oseltamivir: 75 mg, una vez al día C: Oseltamivir 75mg, una vez al día	Tasa de resultado adverso integral (14 DIAS)	reclutando	Jul 1, 2020
NCT042 73529	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University Seco nd Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University Wen zhou Central Hospital	Talidomide	placebo	COVID-19 confirmado por laboratorio	fase 2	100	talidomida 100mg, durante 14 días. Otro nombre: fanyingting placebo 100mg, durante 14 días.	Tiempo de recuperación clínica Tiempo de recuperación clínica (TTCR) [Marco de tiempo: hasta 28 días]	aun no reclutando	Jun 30, 2020
NCT042 73581	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University Seco nd Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University Wen zhou Central Hospital	Talidomida	placebo	pacientes graves infectados con CoVID- 19	fase 2	40	talidomida 100mg / d, durante 14 días. Otro nombre: fanyingting placebo 100mg / d, durante 14 días.	Tiempo de mejora clínica (TTCI) (hasta 28 días)	aun no reclutando	May 30, 2020
NCT043 15896	National Institute of Respiratory Diseases, Mexico Sanofi	hidroxicloroquina	placebo oral	COVID-19 síndrome respiratorio severo	fase 3	500	hidroxicloroquina 400mg diarios por 10 días	mortalidad por todas las causas	aun no reclutando	Mar 22, 2021
NCT042 63402	Tongji Hospital	Metilprednisolona		2019-nCoV neumonía severa	fase 4	100	metilprednisolona Los pacientes en el Grupo I recibirán un tratamiento de soporte sintomático básico, más metilprednisolona (<40 mg / día por goteo intravenoso durante 7 días).	Tasa de remisión de la enfermedad (día 7) Tasa y tiempo de entrada en la etapa crítica (Día 7)	aun no reclutando	Jul 1, 2020

NCT042 80588	First Affiliated Hospital of Fujian Medical University	Fingolimod 0.5 mg		Enfermedad por Coronavirus (COVID-19)	fase 2	30	Fingolimod 0.5 mg Cada paciente en el grupo de tratamiento con fingolimod recibió 0,5 mg de fingolimod por vía oral una vez al día, durante tres días consecutivos.	Cambio de la gravedad de la neumonía en las imágenes de rayos X (5 días después del inicio de tratamiento con fingolimod)	reclutando	Jul 1, 2020
NCT042 79197	ShuGuang Hospital Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine Jingmen No.1 People's Hospital Tongji Hospital	A: N-acetilcisteína + Fuzheng Huayu en tabletas B: N-acetylcysteine+Placebo		Fibrosis pulmonar por COVID-19	fase 2	136	N-acetilcisteína + Fuzheng Huayu Tablet Los sujetos tomarán 1 cápsula de N-acetilcisteína y 4 tabletas de Fuzheng Huayu tres veces al día durante 24 semanas. N-acetilcisteína + Placebo Los sujetos tomarán 1 cápsula de N-acetilcisteína y 4 tabletas de placebo tres veces al día durante 24 semanas.	Puntuación de tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) (Semana 24) Función pulmonar que incluye FVC, FVC como porcentaje del valor proyectado y DLco (semana 24)	reclutando	Dic 2022
NCT043 17040	OncoImmune, Inc.	CD24Fc	Placebo	Enfermedad grave por coronavirus	fase 3	230	CD24Fc se administra el día 1. Otro nombre: CD24 humano y proteína de fusión IgG Fc humana	Mejora del estado de la enfermedad COVID-19 (14 días)	Aún no enrola	May 2022
NCT042 99724	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute Shenzhen Third People's Hospital Shenzhen Second People's Hospital	vacuna contra covid 19		tratar y prevenir la infección por COVID 19	fase 1	100	Los sujetos recibirán tres inyecciones de 5×10^6 cada vacuna Covid-19 / aAPC a través de inyecciones subcutáneas.	Frecuencia de eventos de vacuna (del día 0 a 28), fiebre, erupción cutánea y función cardíaca anormal, eventos graves	reclutando	Dic 31, 2024
NCT042 88102	Beijing 302 Hospital	solución salina que contiene albúmina de suero humano al 1% (solución de MSC)	Placebo	COVID-19	fase 1 fase 2	90	3 veces de MSC (4.0×10^7 células por vez) por vía intravenosa en el día 0, día 3, día 6.	Tamaño del área de la lesión y gravedad de la fibrosis pulmonar por TC de tórax (al inicio, día 6, día 10, día 14, día 28 y día 90)	reclutando	Dic 31, 2021
NCT042 86503	Beijing YouAn Hospital	A: Carrimicina	lopinavir / ritonavir o Arbidol o fosfato de cloroquina cualquiera de los tratamientos básicos + tabletas de lopinavir / ritonavir o Arbidol o fosfato de cloroquina	COVID-19	fase 4	520		Fiebre al tiempo normal (día) (30 días) Tiempo de resolución de la inflamación pulmonar (TCAR) (30 días) Conversión negativa (%) de 2019-nCoV RNA en gárgaras (hisopos de garganta) al final del tratamiento (30 días)	aun no reclutando	Feb 28, 2021

NCT042 76896	Shenzhen Geno-Immune Medical Instituto	Inyección e infusión de la vacuna LV-SMENP-DC y CTL específicos de antígeno		COVID-19	fase 1 fase 2 etiqueta abierta	100	Los pacientes recibirán aproximadamente 5×10^6 LV-DC vacuna y 1×10^8 CTL a través de inyecciones subcutáneas e infusiones iv, respectivamente.	Mejora clínica basada en la escala de 7 puntos (7 días) Puntuación inferior de lesión pulmonar de Murray (7 días)	reclutando	Dic 31, 2024
NCT042 52118	Beijing 302 Hospital Innovative Precision Medicine Group (IPM)	Biológico: células madre mesenquimales	tratamiento convencional	pacientes con neumonía infectados por COVID-19	fase 1	20	3 veces de MSC ($3.0 * 10^7$ MSC por vía intravenosa en el día 0, día 3, día 6).	Tamaño del área de la lesión por radiografía de tórax o TC (al inicio, día 3, día 6, día 10, día 14, día 21, día 28) Efectos secundarios en el grupo de tratamiento de MSC (al inicio, día 3, día 6, día 10, día 14, día 21, día 28, día 90 y día 180)	reclutamiento	Dic 2021
NCT042 73321	Beijing Chao Yang Hospital	Metilprednisolona	sin intervención	neumonía por COVID-19	No aplica	400	Metilprednisolona 1 mg / kg / día durante 7 días.	Incidencia del fracaso del tratamiento en 14 días	reclutamiento	May 30, 2020
NCT042 64858	Wuhan Union Hospital, China	Inmunoglobulina de pacientes curados	γ -globulina	neumonía por COVID-19	No aplica	10	inmunoglobulina de pacientes curados. 0,2 g / kg, una vez al día, durante 3 días γ -globulina 0,2 g / kg, una vez al día, durante 3 días	Estado clínico evaluado por la escala ordinal (28 días) Las diferencias en los métodos de ingesta de oxígeno (28 días)	aun no reclutando	May 31, 2020
NCT043 18015	National Institute of Respiratory Diseases, Mexico Sanofi	hidroxicloroquina	placebo oral en tableta	síndrome respiratorio agudo severo por COVID19	fase 3	400	tratamiento de alto riesgo Hidroxicloroquina 200 mg por día durante 60 días (Plaquentil) tratamiento de bajo riesgo Hidroxicloroquina 200 mg por día durante 60 días (Plaquentil) placebo de alto riesgo y bajo riesgo	Tasa de infección sintomática por COVID-19	aun no reclutando	Mar 31, 2021
NCT042 73763	Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University Wan BangDe Pharmaceutical Group Co.,Ltd.	A: Tabletas de hidrocloreuro de bromhexina B: gránulos de hidrocloreuro de Arbidol C: aerosol recombinante de interferón humano $\alpha 2b$	gránulos de hidrocloreuro de Arbidol Interferón humano recombinante Spray $\alpha 2$	neumonía por COVID-19	No aplica	60	Tabletas de clorhidrato de bromhexina Gránulos de hidrocloreuro de Arbidol El tratamiento estándar se refiere a la última edición del diagnóstico de neumonía y el esquema de tratamiento para la nueva infección por coronavirus. Se recomienda el uso de Arbidol Hydrochloride Granules, pero no se exige su uso. Interferón humano recombinante Spray $\alpha 2b$ El tratamiento estándar se refiere a la última edición del diagnóstico de neumonía y el esquema de tratamiento para la nueva infección por coronavirus.	Tiempo de recuperación clínica después del tratamiento (14 días) Tasa de agravación (14 días)	inscripción por invitación	Abr 30, 2020
NCT042 60594	Jieming QU Ruijin Hospital	Arbidol	tratamiento básico	COVID 19	fase 4	380	Comprimidos de Arbidol: tome 2 comprimidos / hora, 3 veces / día durante 14-20 días. Otro nombre: El tratamiento básico utilizado por el investigador se basó en la condición del paciente.	Tasa de conversión de virus negativos en la primera semana	aun no reclutando	Dic 30, 2020

NCT042 91729	The Ninth Hospital of Nanchang Ascle tis Pharmaceuticals Co., Ltd.	Ganovo + ritonavir +/- nebulización con interferón		neumonía por COVID 19	fase 4	50	Ganovo + ritonavir +/- nebulización con interferón Ganovo una tableta (100mg / tableta) a la vez, dos veces al día, hasta 14 días. Ritonavir, una tableta (100 mg / tableta) a la vez, dos veces al día, hasta 14 días. Con o sin inhalación de interferón en aerosol, 50 µg / hora para adultos, dos veces al día hasta 14 días.	Tasa de resultados adversos compuestos (14 días)	completado	Abr 30, 2020
NCT043 04690	Assistance Publique - HÃ pitaux de Paris	muestra de sangre		infección por Sars-CoV2	No aplica	1000	2 muestras de sangre a T0 y 3 meses a cuidadores de servicios de emergencia, UCI, virología y enfermedades infecciosas	proporción de pacientes con infección documentada por Sars-CoV2 entre el personal médico y paramédico (3 meses)	reclutando	Oct 16, 2020
NCT042 78963	China Academy of Chinese Medical Sciences	A: YinHu QingWen Decoction B: YinHu QingWen Decoction(low dose) C: Tratamiento con medicina china D: tratamiento estándar de medicina occidental	Comparador de placebo: grupo de dosis baja de decocción Yinhu Qingwen Comparador activo: grupo integrado de medicina china y occidental	COVID-19	fase 2 fase 3	300	La decocción YinHu QingWen (Granula) consta de 11 hierbas medicinales chinas como madreselva, Polygonum cuspidatum, Schizonepeta, Longspur epimedium, etc. La granulación de decocción se disolverá en 600 ml de decocción y se dividirá en 3 veces (una vez con 200 ml). Se le administrarán 200 ml por vez, tres veces al día, durante 10 días. tratamiento estándar de medicina occidental: protocolo para COVID19 en China	Tiempo medio de recuperación clínica (horas)	activo, no reclutamiento	En 2021
NCT043 03299	Rajavithi Hospital	A: oseltamivir más cloroquina en COVID leve19 B: darunavir y ritonavir más oseltamivir C: opinavir y ritonavir más oseltamivir en COVID leve19 D: Lopinavir y Ritonavir Oseltamivir COVID moderado a severo19 E: Favipiravir lopinavir / Ritonavir para mod. A severa F: Darunavir / ritonavir oseltamivir cloroquina mod-grave G: Darunavir / ritonavir favipiravir cloroquina mod-severa	cuarentena convencional	COVID-19	fase 3	80	Oseltamivir 300 mg (o 4-6 mg / kg) por día más hidroxycloquina 800 mg por día en COVID leve19 Darunavir 400 mg cada 8 horas Ritonavir 200 mg (o 2.5 mg / kg) por día más Oseltamivir 300 mg (o 4-6 mg / kg) por día más Hidroxycloquina 400 mg por día en COVID leve19 Lopinavir 800 mg (o 10 mg / kg) por día y Ritonavir 200 mg (o 2.5 mg / kg) por día más Oseltamivir 300 mg (o 4-6 mg / kg) por día En COVID leve19 Lopinavir 800 mg (o 10 mg / kg) por día y Ritonavir 200 mg (o 2.5 mg / kg) por día más Oseltamivir 300 mg (o 4-6 mg / kg) por día En COVID de moderado a crítico19 Lopinavir 800 mg (o 10 mg / kg) por día y Ritonavir 200 mg (o 2.5 mg / kg) por día más Favipiravir 2400 mg, 2400 mg y 1200 mg cada 8 h el día 1, y una dosis de mantenimiento de 1200 mg dos veces al día en COVID19 leve19 En COVID19	Tiempo de erradicación del SARS-CoV-2	aun no reclutando	Nov 30, 2020

							moderado a crítico Darunavir 400 mg cada 8 horas Ritonavir 200 mg (o 2.5 mg / kg) por día más Oseltamivir 300 mg (o 4-6 mg / kg) por día más Hidroxicloroquina 400 mg por día En COVID de moderado a crítico19 Darunavir 400 mg cada 8 horas Ritonavir 200 mg (o 2.5 mg / kg) por día más Favipiravir 2400 mg, 2400 mg y 1200 mg cada 8 h el día 1, y una dosis de mantenimiento de 1200 mg dos veces al día más Hidroxicloroquina 400 mg por día en COVID moderado a crítico19 cuarentena convencional: Paciente que no está dispuesto a recibir tratamiento y está dispuesto a poner en cuarentena en COVID leve19			
NCT043 03507	University of Oxford	Cloroquina	placebo	enfermedades respiratorias agudas por coronavirus/ COVID-19	No aplica	1000	Se tomará una dosis de carga de 10 mg base / kg seguida de 150 mg diarios (250 mg de sal de fosfato de cloroquina) durante 3 meses	Número de infecciones COVID-19 sintomática	aun no reclutando	May 2022
NCT043 10865	Zhong Wang Wuhan Leishenshan Hospital	A: Yinhu Qingwen Gránulos B: Yin Hu Qing Wen Gránulos	estándar de tratamiento médico	neumonía severa por COVID 19	fase 2 fase 3	116	Yinhu Qingwen Granula es un tipo de gránulo a base de hierbas hecho de "Yinhu Qingwen Decoction", que consta de 11 hierbas medicinales chinas como madre selva, Polygonum cuspidatum, Schizonepeta, Longspur epimedium, etc. El gránulo se disolverá en 600 ml de decocción y se dividirá en 3 veces (una vez con 200 ml). Se le administrarán 200 ml por vez, tres veces al día, durante 10 días. Yin Hu Qing Wen Granula (dosis baja) Esta intervención se administra en una dosis del 10% de YinHu QingWen Granula. La granula se disolverá en una decocción de 600 ml y se dividirá en 3 veces (una vez con 200 ml).	cambios en la relación de PaO2 a FiO2 desde la línea de base	Aún no recluta	Jun 30, 2021
NCT043 13127	CanSino Biologics Inc.	nueva vacuna recombinante contra el coronavirus (vector de adenovirus tipo 5)		COVID-19	fase 1	108	nueva vacuna recombinante contra el coronavirus (vector de adenovirus tipo 5) Otro nombre intramuscular: Ad5-nCoV	Índices de seguridad de reacciones adversa (0-7 días)	aun no reclutando	Dic 20, 2022
NCT042 57656	Capital Medical University	Remdesivir	Placebo	COVID-19	fase 3	453	Se administra una dosis de carga de RDV de 200 mg el día 1, seguida de dosis de mantenimiento de 100 mg iv una vez al día durante 9 días. Otro nombre: GS-5734	Tiempo para la mejoría clínica (TTCI)	Reclutando	May 1, 2020

NCT043 10228	Peking University First Hospital	A: Favipiravir combinada con Tocilizumab	Favipiravir Tocilizumab	COVID-19	No Aplica	150	Favipiravir: el primer día, 1600 mg cada vez, dos veces al día; del 2 ° al 7 ° día, 600 mg cada vez, dos veces al día. Administración oral, el número máximo de días tomados no es más de 7 días. Tocilizumab: la primera dosis es de 4 ~ 8 mg / kg y la dosis recomendada es de 400 mg. Para los pacientes con fiebre, se administra una aplicación adicional (la misma dosis que antes) si todavía hay fiebre dentro de las 24 horas posteriores a la primera dosis y el intervalo entre dos medicamentos \geq 12 horas. Infusión intravenosa, el número máximo acumulado es dos, y la dosis única máxima no supera los 800 mg.	Tasa de curación clínica (3 meses)	reclutando	May-20
NCT043 02519	CAR-T (Shanghai) Biotechnology Co., Ltd.	Biológico: células madre mesenquimales de pulpa dental		COVID-19	fase I temprana	24	células madre mesenquimales de pulpa 1. 3, 7 días para aumentar la inyección de células madre mesenquimales	Desaparece el tiempo de sombra de vidrio esmerilado en los pulmones	aun no reclutando	Jul 30, 2021
NCT042 9551	Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Co. Ltd.	A: Lopinavir / ritonavir tabletas combinadas con inyección Xiyanning inyección B: Lopinavir/ritonavir		COVID-19	No aplica	80	Inyección de Xiyanning, 10-20 ml al día, Qd, el máximo diario no excede 500 mg (20 ml) + tableta de lopinavir o tableta de ritonavir + nebulización de interferón alfa, durante 7-14 días,	Tiempo de recuperación clínica	aun no reclutando	Abr 14, 2021
NCT042 61907	First Affiliated Hospital of Zhejiang University Ascl etis Pharmaceuticals Co., Ltd.	A: ASC09/ritonavir B: lopinavir/ritonavir		2019-nCoV	No aplica	160	ASC09 / ritonavir (tableta de 300 mg / 100 mg), una tableta cada vez, dos veces al día, durante 14 días, + tratamiento convencional estandarizado Comprimidos de lopinavir / ritonavir (comprimido de 200 mg / 50 mg), dos comprimidos cada vez, dos veces al día, durante 14 días, + tratamiento convencional estandarizado	Incidencia del resultado adverso compuesto	aun no reclutando	Jun 30, 2020
NCT042 73646	Wuhan Union Hospital, China Wuhan Hamilton Bio- technology Co., Ltd, China.	Biológicos: UC-MSCs (Células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical humano)	placebo	neumonía por COVID-19	No aplica	48	4 veces de UC-MSC (0.5 * 10E6 UC-MSC / kg de peso corporal por vía intravenosa en el día 1, día 3, día 5, día 7).	Índice de gravedad de la neumonía Índice de oxigenación (PaO2 / FiO2)	aun no reclutando	Feb 15, 2022
NCT042 85190	Tasly Pharmaceuticals , Inc.	T89		neumonía por COVID-19	No aplica	120	tratamiento con T89 recibirán 30 píldoras de T89 por vía oral, dos veces al día, durante 10 días, excepto un tratamiento de fondo estándar (medicamento antiviral + antibacteriano + terapia de oxígeno +	Tiempo para la recuperación de la saturación de oxígeno al nivel normal (\geq 97%)	aun no reclutando	Sep 15, 2020

							decocción de la medicina tradicional china). Los sujetos en el grupo de control en blanco solo recibirán un tratamiento de fondo estándar. Otro nombre: Dantonico			
NCT043 12009	University of Minnesota	Losartan	placebo	Infección por coronavirus Síndrome de dificultad respiratoria aguda Infección por SARS-CoV	fase 2	200	Losartan; 25 mg diarios; administración oral	Puntuación respiratoria de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA)	aun no reclutando	Abr 1, 2021
NCT043 15948	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, Francia	Remdesivir Lopinavir/ritonavir Interferón Beta-1A	estándar de cuidado	COVID-19	fase 3	3200	Remdesivir se administrará como una dosis de carga intravenosa de 200 mg el día 1, seguido de una dosis de mantenimiento intravenoso de 100 mg una vez al día durante la hospitalización hasta un ciclo total de 10 días. Se administrará lopinavir / ritonavir (400 lopinavir mg / 100 mg de ritonavir) cada 12 h durante 14 días en forma de tabletas. Para los pacientes que no pueden tomar medicamentos por vía oral, se administrará lopinavir / ritonavir (400 lopinavir mg / 100 mg ritonavir) como una suspensión de 5 ml cada 12 h durante 14 días a través de una sonda nasogástrica preexistente o recién colocada.	Porcentaje de sujetos que informan cada clasificación de gravedad en una escala ordinal de 7 puntos	reclutando	Mar 2023
NCT043 11177	University of Minnesota	Losartan	placebo	Síndrome de dificultad respiratoria aguda Infección por SARS-CoV	fase 2	516	Losartan; 25 mg diarios; administración oral Otro nombre: Cozaar	admisión hospitalaria (28 días)	aun no reclutando	Abr 1, 2021
NCT042 75414	Qila Hospital of Shandong University	Bevacizumab (Inyección)		infecciones por coronavirus	fase 2 fase 3	20	Bevacizumab 500mg + solución salina normal (NS) 100ml, ≥90min	PaO2, FiO2	reclutando	May 2020
NCT043 11697	NeuroRx, Inc. Relief Therapeutics Holding SA	A: Aviptadil en infusión intravenosa B: Aviptadil en nebulización endotraqueal		Síndrome de dificultad respiratoria aguda Síndrome de lesión	fase 2	20	Aviptadil IV en dosis crecientes + cuidados intensivos máximos Los pacientes recibirán Aviptadil IV en dosis crecientes de 50 pmol, 100 pmol, 150 pmol / kg / h.	Mortalidad, PO2	aun no reclutando	Sep 2020

				pulmonar aguda / Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), infección por coronavirus						
NCT042 64533	ZhiYong Peng Zhongnan Hospital	Vitamina Cntri	agua estéril para inyección	neumonía y neumonía asociada a ventilador mecánico	fase 2	140	12 g de vitamina C + agua estéril para inyección; volumen total: 50 ml. 12 ml / h; bomba de infusión ; q12h. agua estéril para inyección 50 ml de agua para inyección. 12 ml / h; bomba de infusión; q12h.	Días sin ventilación	aun no reclutando	Sep 30, 2020
NCT043 05457	Massachusetts General Hospital Xijing Hospital Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico	óxido nítrico		neumonía e infecciones por coronavirus	fase 2	240	El óxido nítrico se administrará a través de un sistema de CPAP no invasivo (con un mínimo soporte de presión para disminuir las molestias debidas a la máscara facial) o mediante un sistema de máscara que no reíne la respiración.	Reducción de la incidencia de pacientes con COVID-19 leve / moderado que requieren intubación y ventilación mecánica	aun no reclutando	Abr 1, 2022
NCT042 80705	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Remdesivir	placebo	infección por coronavirus	fase 2	394	200 mg de Remdesivir administrados por vía intravenosa el día 1, seguidos de una dosis de mantenimiento de 100 mg una vez al día de ó durante la hospitalización hasta un total de 10 días.	Porcentaje de sujetos que informan cada clasificación de gravedad en la escala ordinal de 7 puntos	aun no reclutando	Abr 1, 2023
NCT042 69525	ZhiYong Peng Tuohua Biological Technology Co. Ltd Zhongnan Hospital	Biológico: UC-MSCs		neumonía viral, neumonía asociada al ventilador	fase 2	10	Todos los sujetos recibirán UC-MSC 3.3 * 107 número de celda / 50 ml / bolsa, 3 bolsas cada vez. Y las UC-MSC se administrarán por vía intravenosa los días 1, 3, 5 y 7 después de la inscripción, 1 vez al día. La eficacia y seguridad del tratamiento, las reacciones adversas de los pacientes serán monitoreadas.	Índice de oxigenación	aun no reclutando	Sep 30, 2020
NCT042 83461	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	biológico: mRNA-1273		infección por coronavirus	fase 1	45	25 mcg de ARNm-1273 administrados a través de una inyección intramuscular de 0,5 ml en el músculo deltoides en los días 1 y 29	Frecuencia de eventos adversos de reactogenicidad local solicitados (EA)	reclutando	Jun 1, 2021
NCT042 75388	Jiangxi Qingfeng	inyección de Xiyanning Lopinavir / ritonavir	lopinavir / ritonavir+	neumonía por COVID-19	No aplica	348	inyección de Xiyanning Inyección de Xiyanning: 10-20 ml diarios, Qd, la dosis	Tiempo de recuperación clínica	aun no reclutando	Dic 14, 2021

	Pharmaceutical Co. Ltd.		nebulización de interferón alfa				diaria máxima no excede los 500 mg (20 ml) Otros medicamentos: tableta de lopinavir o tableta de ritonavir + nebulización de interferón alfa			
NCT043 12243	Massachusetts General Hospital	gas de óxido nítrico inhalado		COVID-19	fase 2	460	los sujetos respirarán NO al comienzo del turno y antes de salir del hospital. El NO inspirado se entregará a 160 partes por millón (ppm) durante 15 minutos en cada ciclo.	Diagnóstico de COVID-19	aun no reclutando	Mar 20, 2022
NCT042 90871	Xijing Hospital Massachusetts General Hospital Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico	gas de óxido nítrico		Coronavirus SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo)	fase 2	104		Pacientes sin SARS a los 14 días	retirado	Mar 1, 2022
NCT042 52274	Shanghai Public Health Clinical Center	Darunavir y Cobicistat		Neumonía por COVID-19	fase 3	30	Los sujetos toman darunavir y cobicistat una tableta por día durante 5 días, también toman tratamientos convencionales	tasa de depuración virológica de los hisopos de garganta, el esputo o las secreciones del tracto respiratorio inferior en el día 7	reclutando	Dic 31, 2020
NCT042 61517	Shanghai Public Health Clinical Center	hidroxicloroquina		neumonía por COVID-19	fase 3	30	Los sujetos toman hidroxicloroquina 400 mg por día durante 5 días, también toman tratamientos convencionales	tasa de depuración virológica de los hisopos de garganta, el esputo o las secreciones del tracto respiratorio inferior en el día 3, 5,7, 14 días	completado	Dic 31, 2020
NCT042 51871	Beijing 302 Hospital	A: medicamentos convencionales (terapia de oxígeno, alfa interferón por inhalación de aerosol y lopinavir / ritonavir) y gránulos de medicamentos tradicionales chinos (MTC) B: medicamentos convencionales (terapia de oxígeno, alfa interferón por inhalación de aerosol y lopinavir / ritonavir)	medicamentos convencionales Medicamentos convencionales: oxigenoterapia, terapia antiviral (interferón alfa por inhalación de aerosol y lopinavir / ritonavir, 400mg / 100mg durante 14 días.	neumonía ocasionada por coronavirus	No aplica	150	Medicamentos convencionales: oxigenoterapia, terapia antiviral (interferón alfa por inhalación de aerosol y lopinavir / ritonavir, 400mg / 100mg, durante 14 días. Gránulos de medicinas chinas tradicionales (MTC): una bolsa, por vía oral, oferta, durante 14 días. Comparador: oxigenoterapia, terapia antiviral (interferón alfa por inhalación de aerosol y lopinavir / ritonavir, 400mg / 100mg, durante 14 días	Tiempo para completar la remisión de los síntomas asociados con la infección 2019-nCoV	aun no reclutando	En 22, 2021
NCT042 75245	Tang-Du Hospital	Meplazumab en inyección		neumonía por COVID-19	fase 1 fase 2	20	10 mg de meplazumab por infusión intravenosa, todos los días durante 2 días.	Detección de ácido nucleico nCoV 2019	aun no reclutando	Dic 31, 2020
NCT042 90858	Xijing Hospital Fondazione IRCCS Ca' Granda,	óxido nítrico		neumonía por COVID-19	fase 2	240	El óxido nítrico (NO) se entregará junto con el estándar de atención durante un periodo de 20-30 minutos 2 veces al día durante 14	Reducción de la incidencia de intubación y ventilación mecánica	retirado	Feb 1, 2022

	Ospedale Maggiore Policlinico						días consecutivos desde el momento de la inscripción			
NCT042 93887	Tongji Hospital	interferón humano recombinante		COVID-19	No aplica	328	Aguja salina 2 ml + interferón humano recombinante $\alpha 1\beta 10\mu\text{g}$ nebulización inhalación	incidencia de efectos secundarios, incidencia de efectos secundarios, incidencia de efectos secundarios	aun no reclutando	Jun 30, 2020
NCT043 06393	Massachusetts General Hospital Xijing Hospital Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Niguarda Hospital	gas de óxido nítrico	sin intervención	SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo) Coronavirus	fase 2	200	80 ppm de óxido nítrico inhalado durante 48 horas, seguido de 40 ppm, seguido de destete antes de parar. Criterios de destete: mantenimiento de una relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > / = 300$ durante al menos 24 horas consecutivas.	Cambio de oxigenación arterial a las 48 horas desde la inscripción	aun no reclutando	Mar 10, 2022
NCT043 15480	Università Politecnica delle Marche Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	Tocilizumab		SARS Neumonía	fase 2	30	tocilizumab administración intravenosa única 8mg / Kg	detención en el deterioro de la función pulmonar, mejora en la función pulmonar	aun no reclutando	May-20
NCT042 99152	Tianhe Stem Cell Biotechnologies Inc.	Aféresis de células mononucleares tratadas con educador de células madre		Neumonía por síndrome respiratorio agudo severo (SRAS)	fase 2	20	La terapia SCE hace circular la sangre de un paciente a través de un separador de células sanguíneas, brevemente las células inmunes del paciente con CB-SC adherente in vitro y devuelve las células inmunes autólogas "educadas" a la circulación del paciente.	Determine el número de pacientes con Covid-19 que no pudieron completar la terapia SCE	aun no reclutando	Nov 10, 2020
NCT042 44591	Peking Union Medical College Hospital Zhongda Hospital Zhongnan Hospital Renmin Hospital of Wuhan University	terapia con Metilprednisolona	cuidado estándar	COVID-19	fase 2 fase 3	80	Metilprednisolona 40 mg cada 12 h durante 5 días	Puntuación inferior de lesión pulmonar de Murray	reclutando	Dic 25, 2020
NCT042 80224	Xinxiang medical university First Affiliated Hospital of	Biológicos: NK Células		neumonía por coronavirus	fase 1	30	células NK dos veces por semana de células NK ($0.1-2 * 10^7$ células / kg de peso corporal)	Mejora de los síntomas clínicos, incluida la duración de la fiebre	aun no reclutando	Dic 30, 2020

	Xinjiang Medical University									
NCT04276688	The University of Hong Kong Hospital Authority, Hong Kong	Lopinavir/ritonavir Ribavirin interferón Beta-1B		COVID-19	fase 2	70	lopinavir / Favipiravir 400 mg / 100 mg dos veces al día durante 14 días ribavirina 400 mg dos veces al día durante 14 días Interferón Beta-1B Inyección subcutánea de 0.25 mg en días alternos durante 3 días	Tiempo para NPS negativo	aun no reclutando	Jul 31, 2022
NCT04316377	University Hospital, Akershus	Sulfato de Hidroxicloroquina		COVID-19	fase 4	202	sulfato de hidroxicloroquina 400 mg de sulfato de hidroxicloroquina (equivalente a 310 mg de base) dos veces al día durante siete días	Tasa de disminución de la carga viral de SARS-CoV-2	aun no reclutando	Mar 3, 2025
NCT04308668	University of Minnesota	hidroxicloroquina	placebo	Síndrome de dificultad respiratoria aguda Infección por SARS-CoV	fase 2 fase 3	1500	hidroxicloroquina Tableta de 200 mg; 800 mg por vía oral una vez, seguidos en 6 a 8 horas por 600 mg, luego 600 mg una vez al día durante 4 días consecutivos	Incidencia de la enfermedad COVID19	aun no reclutando	May-21
NCT04276987	Ruijin Hospital Shanghai Public Health Clinical Center	Biológico: Exosomas derivados de MSC		COVID-19	fase 1	30	5 veces la inhalación en aerosol de exosomas derivados de MSC (2.0 * 10E8 nano vesículas / 3 ml en el día 1, día 2, día 3, día 4, día 5).	Reacción adversa (AE) y reacción adversa severa (SAE) Tiempo de mejoría clínica (TTIC)	aun no reclutando	Jul 31, 2020