



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

Tratamiento farmacológico de la infección COVID-19 en adultos

*Pharmacological interventions
for adults with COVID-19 infection*

Rapid Synthesis (Up to date)

Respuesta de 7 días

Actualización

Síntesis Rápida
Tratamiento farmacológico de la infección COVID-19 en adultos Actualización
Pharmacological interventions for adults with COVID-19 infection: Rapid synthesis (Up to date)

Respuesta de 7 días

Versión inicial: 25/03/2020

Actualización: 06/04/2020

Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

La Unidad de Evidencia y Deliberación para la toma de Decisiones (UNED) de la Facultad de medicina de la Universidad de Antioquia aprovecha la mejor evidencia global y local disponible para producir resúmenes de evidencia. UNED también convoca a ciudadanos, investigadores, tomadores de decisiones y otros actores interesados a participar en diálogos deliberativos con el objetivo de informar la formulación de políticas sociales y en salud y de mejorar las condiciones de vida de la población colombiana.



Autores

Marcela Vélez, MD, MSc, PhD. Profesora e Investigadora de la Fac. de Medicina, Universidad de Antioquia
Viviana Vélez, MD, MSc (c), Investigadora de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Isabel Cristina Marín, MD, MSc (c) Investigadora de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
David Castaño, MD, MSc (c), Estudiante de maestría en epidemiología clínica, Universidad de Antioquia
Pamela Velásquez Salazar, MD, MSc, Investigadora de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Claudia Yaneth Vera-Giraldo, MSc, Investigadora de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Daniel Patiño, MSc, PhD. Profesor e Investigador de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Paola Andrea Ramírez, Bibliotecóloga

Línea temporal

Las síntesis rápidas se pueden solicitar en un plazo de tres, siete, 10, 30, 60 o 90 días hábiles. Esta síntesis se preparó en un plazo de 7 días hábiles y se actualizó en el mismo tiempo. En la página web de la Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED se presenta una descripción general de las características, alcance y contenidos en cada una de las diferentes líneas de tiempo.

Financiación

Esta síntesis rápida no recibió financiación. La Unidad recibe apoyo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Los puntos de vista expresados en la síntesis rápida son puntos de vista de los autores y no deben considerarse representativos de los puntos de vista de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses profesionales o comerciales relevantes para la síntesis rápida.

Revisión de mérito

Las síntesis rápidas de 10 y 30 días son revisadas por un pequeño número de actores interesados e investigadores con el fin de garantizar su rigor científico y la relevancia para el sistema. Las síntesis rápidas de menos de 10 días no van a revisión de mérito debido al corto tiempo para su producción; sin embargo, esta síntesis fue revisada por dos expertos: Jorge Luis Acosta y Julián Humberto Ramírez.



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Contenido

KEY MESSAGES	5
1. Question	5
2. Why is the issue important?.....	5
3. What we found.....	5
4. Key messages from the first version	6
MENSAJES CLAVE.....	7
5. Pregunta	7
6. ¿Por qué el tema es importante?.....	7
7. Lo que encontramos.....	7
8. Mensajes clave que se mantienen de la primera versión.....	8
PREGUNTA	9
¿Por qué el tema es importante?.....	9
LO QUE ENCONTRAMOS	11
Tratamientos farmacológicos en pacientes con COVID-19	11
1. Antivirales.....	12
2. Interferón	13
3. Cloroquina e hidroxiclороquina.....	13
4. Corticosteroides	14
5. Oxigenoterapia.....	14
6. Reanimación con líquidos endovenosos	15
7. Otros tratamientos.....	15
Consideraciones terapéuticas para mujeres embarazadas y niños	16
Evidencia indirecta sobre tratamientos para coronavirus SARS y MERS	16
REFERENCIAS.....	18
ANEXOS.....	20
Anexo 1. Resumen de los hallazgos de las revisiones sistemáticas.....	20
Anexo 2. Resumen de los hallazgos de guías de práctica clínica	23
Anexo 3. Resumen de los hallazgos de los ensayos clínicos.....	25
Anexo 4. Resumen de los hallazgos de los estudios observacionales	27
Anexo 5. Estrategias y recursos de búsqueda.....	34

KEY MESSAGES

UPDATE April 06/2020

This rapid synthesis does not contain recommendations. It mobilizes both global and local research evidence about a question prioritized by decision-makers. This is an update of the synthesis published on March 25/2020. We did a broader question, including children and pregnant women, we updated the evidence regarding antivirals, antimalarials, and glucocorticoids; additionally, we expanded the evidence on oxygen therapy and resuscitation with intravenous fluids.

Question

- In addition to standard care, which specific pharmacological interventions aimed to decrease mortality and complications, are available for patients with COVID-19?

Why is the issue important?

The Acute Respiratory illness secondary to coronavirus disease 2019 (COVID-19) is the cause of the pandemic currently threatens human health. As of April 5th, this infection has spread to 204 countries, and world surveillance has confirmed 1'273.709, 69.456 deaths, and 262.486 recovered patients. Colombia has confirmed 1.087 cases, 25 deaths, 88 recoveries, and 1.362 active cases, of which 50 are in critical condition.

What we found

We found 19 new studies that met eligibility criteria, four systematic reviews, two clinical trials, and thirteen observational studies. In total, this rapid synthesis included 36 studies, two clinical practice guidelines, six systematic reviews, five clinical trials, and 23 observational studies. The evidence available on pharmacological treatments for the control of the infection COVID- 19 is yet limited and low quality.

- The evidence on antiviral therapy with lopinavir/ritonavir, oseltamivir, and ganciclovir in severe patients with COVID-19 is weak and contradictory, its effectiveness in reducing the risk of progression to ARDS and reducing mortality is unclear.
- The evidence on the effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine, besides being contradictory, is scarce and of low quality. One clinical trial report that hydroxychloroquine decreases the clinical recovery time by 2 days, while another reports that there is no difference in viral clearance between patients receiving and not receiving the antimalarial drug. The included systematic reviews have conflicting conclusions, but all highlight the low quality of the evidence. An important precaution is that the combination of antimalarials with azithromycin, lopinavir/ritonavir and remdesivir, has been associated with an increased risk of QTc interval prolongations and arrhythmias.
- Two observational studies report beneficial effects of using glucocorticoids in patients with severe COVID-19 disease, suggesting that its use at low or moderate doses, reduces the possibility of progression of mild/moderate to severe illness and mortality.
- Drugs such as remdesivir, tocilizumab, and convalescent plasma have been evaluated in low-quality observational studies, and it is not possible to determine the effectiveness and safety when administered in patients with COVID-19.
- Oxygen therapy, according to the necessity, is recommended both in the Wuhan University guideline and in the Surviving Sepsis guideline. It is recommended to start with a nasal cannula and progress to high flow oxygen sources.
- The two included clinical practice guidelines recommend restrictive resuscitation with intravenous fluids (mainly crystalloids), both in ventilated and non-ventilated patients. Studies indicated that using high volumes may worsen the degree of pulmonary edema, prolong days on the ventilator, ICU stay, and mortality in patients with ARDS.

- There is not enough evidence to recommend specific pharmacological treatment for COVID infection in pregnant women and children, beyond the recommendations associated with oxygen therapy, vasoactive support, and an antibiotic, if necessary. No adverse events have been reported with antiviral treatment or with immunomodulatory regimens.
- Currently, there are 382 clinical trials registered aimed to test treatments for COVID-19, including biological drugs (such as tocilizumab, sarilimumab, baricitinib, adalimumab), antiretrovirals such as remdesivir, antimalarials, and interferons, among others.

Key messages from the first version

- Two cautions should be taken with the use of chloroquine—first, the need for electrocardiographic monitoring for identifying prolongation of QT interval and bradycardia. Secondly, chloroquine treatment is an “off – label” indication for this condition and requires approval for medical use in patients with COVID-19.
- Interferon is the most common adjuvant treatment reported, given that it is associated with the use of other medications; it is difficult to assess its intrinsic effectiveness. Interferon is not recommended in the guideline *Surviving Sepsis*, but it has a weak recommendation in the quick guideline of the University of Wuhan.
- Other interventions such as the use of antibiotics and antimycotics are recommended only in patients with documented infection.

MENSAJES CLAVE

ACTUALIZACIÓN abril 06/2020

Esta síntesis rápida no contiene recomendaciones, solo moviliza la evidencia de investigación global y local sobre una pregunta presentada por los tomadores de decisiones. Esta es una actualización de la síntesis realizada en marzo 25/2020, ampliamos la pregunta y la búsqueda para incluir evidencia de tratamiento de niños y mujeres embarazadas, actualizamos información sobre antivirales, antimaláricos, glucocorticoides; además, ampliamos información de oxigenoterapia y reanimación con líquidos endovenosos.

Pregunta

- En personas con infección respiratoria aguda COVID-19 ¿Qué tratamientos farmacológicos pueden ofrecerse, además del cuidado estándar, para disminuir la mortalidad y las complicaciones?

¿Por qué el tema es importante?

La enfermedad respiratoria aguda COVID-19 es la causante de la pandemia que actualmente amenaza la salud de los seres humanos. Al 5 de abril, se ha propagado la infección se ha propagado a 208 países, se han reportado 1'273.709 casos confirmados de la infección, 69.456 muertes y 262.486 pacientes recuperados. En Colombia, se reportan 1.485 casos confirmados, 35 muertes, 88 recuperados y 1.362 casos activos, de los cuales 50 se encuentran en condición crítica.

Lo que encontramos

Se incluyeron 19 nuevos estudios que cumplieron criterios de elegibilidad, cuatro revisiones sistemáticas, dos ensayos clínicos, y 13 estudios observacionales. En total, esta síntesis rápida incluye 36 estudios, dos guías de práctica clínica, seis revisiones sistemáticas, cinco ensayos clínicos, y 23 estudios observacionales. La evidencia disponible sobre tratamientos farmacológicos para el control de la infección COVID-19 es aún limitada y de baja calidad.

- La evidencia sobre terapia antiviral con lopinavir/ritonavir, oseltamivir, y ganciclovir en pacientes graves con COVID-19 es débil y contradictoria, no es clara su efectividad en la disminución del riesgo de progresión a SDRA y reducción de la mortalidad.
- La evidencia sobre efectividad de cloroquina e hidroxiclороquina, además de contradictoria, es escasa y de baja calidad. Un ensayo clínico reporta que la hidroxiclороquina disminuye del tiempo de recuperación clínica en 2 días, mientras que otro reporta que no hay diferencia en el aclaramiento viral entre pacientes que reciben y no reciben el antimalárico. Las revisiones sistemáticas incluidas tienen conclusiones contradictorias, pero todas ponen de manifiesto la baja calidad de la evidencia. Una precaución importante, es que el uso combinado de antimaláricos con azitromicina, lopinavir/ritonavir y remdesivir, se ha asociado con un riesgo aumentado de prolongación del intervalo QTc y arritmias.
- Dos estudios observacionales reportan efectos benéficos del uso de glucocorticoides en pacientes con enfermedad grave COVID-19, sugieren que su uso a dosis bajas o moderadas reduce la posibilidad de progresión de enfermedad leve/moderada a grave, y la mortalidad.
- Medicamentos como el remdesivir, tocilizumab y plasma convaleciente tienen estudios observacionales de baja calidad que no permiten valorar la efectividad y seguridad en pacientes con COVID-19.
- Tanto en la guía de la Universidad de Wuhan como en la guía de *Sobreviviendo a la Sepsis*, se recomienda oxigenoterapia a necesidad según hipoxia. Se recomienda iniciar con cánula nasal y progresar a fuentes de oxígeno de alto flujo.
- Las 2 guías incluidas recomiendan la reanimación restrictiva con líquidos endovenosos (principalmente cristaloides), tanto en pacientes ventilados como en los que no lo están. El uso de alto volúmenes puede empeorar el grado de edema pulmonar, prolongar días en el ventilador, la estancia en UCI, y la mortalidad en paciente con SDRA.

- No hay evidencia suficiente para recomendar tratamiento farmacológico específico para infección por COVID en embarazadas y niños, más allá de las recomendaciones asociadas a oxigenoterapia a necesidad según hipoxia, soporte vasoactivo y antibiótico de ser necesario. No se han reportado eventos adversos en los esquemas mencionados de antivirales o inmunomoduladores.
- Al momento hay 382 ensayos clínicos en curso que prueban tratamientos para COVID-19, dentro de los cuales se incluyen medicamentos biológicos (como tocilizumab, sarilimumab, baricitinib, adalimumab), antiretrovirales como remdesivir, antimaláricos, e interferones, entre otros.

Mensajes clave que se mantienen de la primera versión

- Dos precauciones se ponen de manifiesto con el uso de cloroquina. Primero, la necesidad de realizar monitoreo electrocardiográfico para descartar la prolongación del intervalo QT y bradicardia, además, controlar situaciones clínicas que favorezcan la aparición de estos efectos adversos. Segundo, que el tratamiento con cloroquina es “*off-label*” para esta indicación y requiere la aprobación del medicamento para su uso en COVID-19, asociado a una adecuada monitorización de los pacientes.
- El interferón es el tratamiento coadyuvante más reportado, asociado al uso de otros medicamentos, y por ello es difícil valorar su efectividad intrínseca. No es recomendado su uso por la guía de *Sobreviviendo a la Sepsis*, pero sí por la guía rápida de la Universidad de Wuhan, que hace una recomendación débil a favor.
- Otras intervenciones como antibióticos y antifúngicos, solo se deben instaurar en pacientes con sobreinfección documentada.

PREGUNTA

Para la definición de la pregunta se utilizó el esquema PICO recomendado por la Colaboración Cochrane para definición de preguntas: población, intervención o exposición, comparación y desenlaces. Se definió la siguiente pregunta:

- En personas con infección respiratoria aguda COVID-19 ¿Qué tratamientos farmacológicos pueden ofrecerse, además del cuidado estándar, para disminuir la mortalidad y las complicaciones?

¿Por qué el tema es importante?

El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada de un grupo de casos de neumonía de causa desconocida detectados en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. El 12 de enero de 2020 se anunció que se había identificado un nuevo coronavirus en muestras obtenidas de las personas infectadas, y que las secuencias genéticas virales identificadas sugerían que eran las causantes del brote. Este virus ahora se conoce como SARS-CoV-2 y a la enfermedad se le ha denominado como “enfermedad respiratoria aguda COVID-19” (1). El 11 de marzo, dada las alarmantes cifras de propagación, la OMS calificó a la enfermedad como una pandemia global.

Los coronavirus son una gran familia de virus. Algunos causan enfermedades leves, como el resfriado común, y otros pueden llegar a causar enfermedades más graves como el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS).

La enfermedad respiratoria aguda COVID-19 causada por SARS-CoV-2, es la causante de la pandemia que actualmente amenaza la salud de los seres humanos. De acuerdo con cifras del portal de seguimiento de coronavirus Worldometer¹, al 5 de abril, la infección se ha propagado a 208 países, se han reportado 1'273.709 casos confirmados de la infección, 69.456 muertes y 262.486 pacientes recuperados. Para esta misma fecha, de los 941.767 infectados activos, 896.175 (95%) se encuentran con síntomas leves y 45.592 (5%) en condición grave o crítica.

Cuadro 1. Antecedentes de la síntesis rápida

Esta síntesis rápida moviliza evidencia de investigación tanto global como local, sobre una pregunta presentada al programa de Respuesta Rápida de la Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED de la Facultad de Medicina (Universidad de Antioquia). Siempre que sea posible, la síntesis rápida resume la evidencia científica extraída de revisiones sistemáticas de la literatura y ocasionalmente de estudios de investigación individuales. Una revisión sistemática es un resumen de los estudios que abordan una pregunta claramente formulada que utiliza métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar los estudios de investigación, y para sintetizar los datos de los estudios incluidos. La síntesis rápida no contiene recomendaciones, lo que habría requerido que los autores hicieran juicios basados en sus valores y preferencias personales.

Las síntesis rápidas pueden solicitarse en un plazo de tres (3), siete (7), diez (10), treinta (30), sesenta (60) o noventa (90) días hábiles.

Esta síntesis rápida se preparó en un plazo de 7 días laborables e incluyó tres (4) pasos:

1. La presentación de una pregunta por parte de un formulador de políticas o de un actor interesado (en este caso, entre la UNED y el Ministerio de Salud);
2. Identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar las investigaciones pertinentes sobre el tema;
3. Redactar la síntesis rápida de manera que se presente de forma concisa y en un lenguaje accesible.
4. Revisión de mérito por dos expertos.

¹ <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

El primer caso en Colombia fue confirmado el 6 de marzo, según reportes del Ministerio de Salud, al 5 de abril, hay 1.485 casos confirmados, 35 muertes, 88 recuperados y 1.362 casos activos, de los cuales 50 se encuentran en condición crítica.

Se sabe que la enfermedad tiene una letalidad que varía de país a país, en un rango entre 0.9%-7% (promedio de 5%, relacionado a comorbilidades). La letalidad es más alta en personas mayores de 70 años, alcanzando una tasa de hasta 8%, y en mayores de 80 años hasta del 14%(2,3). En el caso de los niños, una revisión sistemática de estudios observacionales encontró que esta población da cuenta del 1-5% de los casos de COVID-19 diagnosticados en China, Italia y Estados Unidos, presentando síntomas de una enfermedad respiratoria leve, sólo 5.2% de los niños presentan enfermedad grave, y 0.6% enfermedad crítica. La prevalencia de enfermedad grave y crítica por grupos de edad es de 10.6% en niños menores de 1 año, 7.3% en el rango de 1-5 años, 4.2% en el de 6-10 años, 4.1% en el de 11 a 15 años, y 3.0% en el de 16 a 17 años; con tasas de mortalidad muy bajas(4).

De las personas infectadas, el 80% de los casos se comportan como leves o asintomáticos, el 15% requieren algún tratamiento hospitalario y el 5 % son casos graves que requieren manejo en UCI y uso de ventilación mecánica(2). La atención en salud de los pacientes con enfermedad grave/crítica es responsable de los colapsos de sistemas de salud en otros países, secundarios a una crisis por la falta de insumos, personal sanitario y a la necesidad masiva de camas de hospitalización y UCI. A pesar del tratamiento, se estima que el 50% de los casos graves/críticos que requieren manejo en UCI, fallecerán(2).

Los pacientes que tienen mayor riesgo de progresión a enfermedad grave tienen características específicas: son mayores de 60 años, y tienen comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, enfermedades pulmonares de base, cáncer de pulmón e inmunosupresión crónica (por ejemplo, pacientes con consumo de inmunosupresores por patologías de base)(2).

A pesar de la gravedad de la pandemia y del progresivo incremento en la producción científica, aún se conoce poco sobre la efectividad de las opciones terapéuticas para disminuir la mortalidad y parar la progresión de la enfermedad a estadios de gravedad.

LO QUE ENCONTRAMOS

La búsqueda identificó 169 artículos únicos, 62 cumplieron criterios de elegibilidad y fueron revisados en texto completo, y 36 fueron incluidos en esta síntesis. De los 36 estudios incluidos, 17/26 ingresaron en la primera versión del 25 de marzo, y 19/36 en la actualización del 06 de abril.

La evidencia que se presenta proviene de 6 revisiones sistemáticas de estudios observacionales (4–9), una guía rápida de práctica clínica(10), una guía de práctica clínica (11), 3 ensayos clínicos con asignación aleatoria (12–14), dos ensayos clínicos no aleatorizado (15,16), y 23 estudios observacionales (3,17–38).

La descripción detallada de las características de los estudios se presenta en los anexos así: anexo 1 revisiones sistemáticas, anexo 2 guías de práctica clínica, anexo 3 ensayos clínicos, y anexo 4 estudios observacionales. Las estrategias y recursos de búsqueda se encuentran detalladas en el anexo 5.

Tratamientos farmacológicos en pacientes con COVID-19

Identificamos siete grupos de tratamientos usados en pacientes con infección COVID-19. Se detallan a continuación junto con la evidencia clínica disponible de su eficacia y seguridad.

1. Antivirales
2. Interferón
3. Cloroquina e hidroxiclороquina
4. Corticosteroides
5. Oxigenoterapia
6. Reanimación con líquidos endovenosos
7. Otros tratamientos

Se resalta que al momento hay 382 ensayos clínicos en curso que prueban tratamientos para COVID-19, dentro de los cuales se incluyen medicamentos biológicos (como tocilizumab, sarilimumab, baricitinib, adalimumab), antiretrovirales como remdesivir, antimaláricos, e interferones, entre otros (39).

Cuadro 2. Identificación, selección y síntesis de la evidencia científica

La búsqueda de evidencia se realizó en PubMed, EMBASE y se consultaron las colecciones dedicadas a COVID-19, conformadas por *Cochrane Library*, *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *JAMA* y *Elsevier* (incluyendo SSRN para los artículos en preimpresión, *British Medical Journal*, *Nature*, y *Centre for Evidence-Based Medicine* de la Universidad de Oxford). En el anexo 5 se encuentran las estrategias de búsqueda y acceso a las fuentes utilizadas.

Los resultados de las búsquedas fueron evaluados por un revisor para su inclusión. Se incluyeron las investigaciones que se encuadraban en el ámbito de las preguntas planteadas para la síntesis rápida.

Para cada revisión sistemática y guía de práctica clínica que se incluyó en la síntesis, se documentó el enfoque de la revisión, los hallazgos clave, año de la última búsqueda de la literatura (como un indicador de cuán reciente es) y de publicación. Similares hallazgos para las guías de práctica clínica, en los ensayos clínicos, adicionalmente se identificaron i) además las intervenciones, ii) y comparadores, y iii) desenlaces primarios y secundarios; y con los es y para los estudios observacionales se documentó el tipo de diseño. Con toda la información el tipo de estudio observacional. Luego se utilizó esta información extraída, para desarrolló una síntesis de los hallazgos clave de las revisiones incluidas.

La calidad de la evidencia se evaluó con el instrumento AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas (alta, moderada, baja y críticamente baja), AGREE GRS para guías, RoB2 para ensayos clínicos, y las herramientas del instituto Joanna Briggs para los observacionales (reporte de caso, series de casos y cohortes).

1. Antivirales

Entre los antivirales, uno de los más estudiados es lopinavir/ritonavir. Una revisión sistemática, a partir de experiencias previas con los virus SARS y MERS(5), reporta eficacia de este medicamento cuando se usa solo o combinado con ribavirina, en la disminución de SDRA, infección nosocomial, y muerte(5). El reporte preliminar de una revisión sistemática para COVID-19², no incluida en este trabajo porque está en proceso de publicación, encuentra resultados similares, sugiriendo que lopinavir/ritonavir podría tener un efecto positivo en la reducción de la mortalidad y en la reducción del síndrome de dificultad respiratoria. En contraposición, una revisión rápida reciente (6), valoró la efectividad y seguridad de los antivirales en SARS, MERS, COVID-19 e infecciones por coronavirus inespecíficos, sin encontrar evidencia a favor o en contra del tratamiento con ribavirina, oseltamivir, y lopinavir/ritonavir, en la disminución de las tasas de admisión a UCI para pacientes con infecciones por SARS y MERS (21 estudios). En cuanto al desenlace de mortalidad (valorado en 40 estudios), ninguno de estos medicamentos mostró diferencias significativas; sin embargo, dos estudios reportaron aumento de la mortalidad con ribavirina en pacientes con múltiples comorbilidades que cursan con infecciones por MERS y SARS (6).

Dos de los cinco ensayos clínicos incluidos en la síntesis evaluaron la efectividad de lopinavir/ritonavir en la infección COVID-19, en uno fue comparado contra tratamiento estándar (12) y en el otro con favipiravir (un inhibidor de la ARN polimerasa)(15). En el primero, no mostró mayor efectividad que el tratamiento estándar en la mejoría clínica, tiempo de estancia hospitalaria o aclaramiento viral, pero sí en disminuir el tiempo de estancia en UCI (en 5 días), y la mortalidad, si se utiliza en los primeros 12 días después de iniciados los síntomas (12). En el segundo ensayo, el favipiravir fue superior en el aclaramiento viral y en la mejoría clínica e imagenológica (evaluada por tomografía) de la neumonía COVID-19(15).

En 19 de 23 estudios observacionales incluidos en esta síntesis, suministraron lopinavir/ritonavir a los pacientes adultos diagnosticados con COVID-19, bien como tratamiento principal o como coadyuvante(3,17–27,29,30,33–36,38). Estos estudios mostraron un efecto positivo con eficacia variable (7 de 17)(17,19,23,30,33,35,38) o un efecto nulo (12 de 17)(3,18,20–22,24–27,29,34,36) del medicamento, lo cual también está asociado a diferentes esquemas posológicos y momentos diferentes de inicio del tratamiento, además de su coadministración con otros múltiples medicamentos(3,17–27,29,30,33–36,38).

En el caso de arbidol, el cual se ha administrado junto con otros regímenes de tratamiento a los pacientes con COVID-19 (3,5,17,18,21,25,26,28,34,38). Un estudio de cohorte retrospectivo comparó arbidol + tratamiento empírico contra solo tratamiento empírico, encontrando mejoría discreta en la conversión virológica, hallazgos tomográficos y requerimiento de oxígeno; principalmente en casos de enfermedad leve y moderada, puesto que no se encontraron mayores ventajas en los casos graves(24).

En los estudios observacionales se documentó el uso de oseltamivir (17,19,21,31,32,34), ribavirina(24), darunavir/cobicistat(24), y remdesivir(37). Este último ha sido utilizado en pacientes con COVID-19 como terapia cuando se han acabado las alternativas de tratamiento, dado su eficacia in vitro contra otros virus, pero sin demostrarse efectividad in vivo en infección por COVID-19 (37).

La guía rápida de la Universidad de Wuhan para el tratamiento de pacientes con infección COVID-19, reporta que no existen estudios clínicos que apoyen el uso de un tratamiento farmacológico específico, sin embargo, hace una recomendación débil a favor para el uso de lopinavir/ritonavir oral, aclarando que si se pierde la ventana de tratamiento ya no es efectivo, no recomienda otros antivirales (10). La guía de *Sobreviviendo a la Sepsis* sugiere la no utilización de ninguno de los antivirales dado la falta de evidencia (11).

²Revisión Sistemática Reporte Preliminar – Lopinavir/ritonavir para el tratamiento de COVID-19. Epistemonikos Foundation. Disponible en: <https://es.epistemonikos.cl/2020/03/20/revision-sistematica-reporte-preliminar-lopinavir-ritonavir-para-el-tratamiento-de-covid-19/>

En cuanto a eventos adversos de estos medicamentos, una revisión rápida encontró 18 estudios donde se reportaban dichos eventos en pacientes que recibían ribavirina (diarrea n=9, náusea n=9, estomatitis n=4, anemia n=9, alteraciones de la función hepática n=5) (6). Uno de los ensayos clínicos encontró que el uso de lopinavir/ritonavir reportó mayores efectos adversos que favipiravir (25/45 versus 4/35, $P < 0.001$), siendo los más comúnmente reportados: diarrea (n=5), emesis (n=5), náuseas (n=6), brote en piel (n=4), lesión hepática (n=3), y molestia torácica y palpitaciones (n=2)(15). En el caso de remdesivir, reporta varios eventos adversos gastrointestinales y elevación de transaminasas (37).

2. Interferón

El interferón es el tratamiento coadyuvante más comúnmente reportado en los estudios incluidos (3,5,6,14,15,17–22,24,26,28,33–35,38). No es recomendado su uso por la guía de *Sobreviviendo a la Sepsis*, pero sí por la guía de la Universidad de Wuhan que hace una recomendación débil a favor, a una dosis de 5 millones de unidades internacionales 2 veces al día en nebulizaciones (10). Esta dosis fue usada como parte del cuidado estándar en 2 ensayos clínicos y en 16 de los 23 estudios observacionales incluidos en esta síntesis rápida, siempre combinado con otras estrategias de tratamiento y medicamentos (3,5,6,14,15,17–22,24,26,28,33–35,38) En una de las revisiones sistemáticas incluida, reportan que el interferón solo o en combinación con ribavirina, lopinavir/ritonavir, ha mostrado actividad antiviral contra coronavirus en estudios extrapolados de SARS y MERS y algunos reportes de COVID-19 (5).

Tres estudios de series de casos valoran las respuestas clínicas entre diferentes combinaciones de esquemas de antivirales con y sin interferón, sin encontrar diferencias en los pacientes que usan interferón y quienes no lo usan (18,22,34). Tampoco hay diferencia en las formulaciones entre pacientes con manifestaciones leves en comparación con las graves o en relación con la edad; y no evidencian mejoría con este tratamiento en pacientes graves o críticamente enfermos (18,22,34).

3. Cloroquina e hidroxiclороquina

Dos de las seis revisiones sistemáticas incluidas han evaluado la efectividad de la cloroquina y sus derivados (7,8). Aunque no hay ensayos clínicos concluidos al momento, la investigación preclínica parece indicar una inhibición de SARS-CoV-2 por los antimaláricos, mientras que la evidencia clínica es contradictoria(7,8). La información en estas revisiones proviene de 6 estudios observacionales y comunicaciones de grupos de expertos que atienden a pacientes con SARS, MERS y COVID-19 (7,8). Uno de estos estudios preclínicos, muestra que la cloroquina es altamente efectiva en disminuir la replicación viral a una concentración efectiva (EC)₉₀ de 6.9 μM , que se puede alcanzar con la dosis estándar de tratamiento (7). Dos precauciones se ponen de manifiesto una de estas revisiones; primero, la necesidad de realizar monitoreo electrocardiográfico para descartar prolongación del intervalo QTc o bradicardia, indagando y minimizando las situaciones clínicas que puedan llevar a que se presente estos efectos adversos; y segundo, que el tratamiento con cloroquina es “*off-label*” y experimental para este uso y requiere la aprobación del medicamento para su uso en COVID-19, teniendo en cuenta una monitorización estrecha de todos los pacientes (7). La segunda revisión sistemática concluyó que la evidencia para el uso de ambos medicamentos es limitada (basada en datos experimentales y 2 estudios clínicos con pocos participantes), y advierten del riesgo de prolongación de QTc con el uso conjunto con medicamentos como azitromicina y antivirales como lopinavir/ritonavir y remdesivir (8).

Se identificaron tres ensayos clínicos finalizados, y 23 que se encuentran en curso (39). De los tres estudios incluidos en esta síntesis, dos fueron de asignación aleatoria y uno no aleatorizado. El ensayo clínico no aleatorizado realizado en Francia (26 participantes), reportó beneficio del uso de hidroxiclороquina + azitromicina comparado con sólo hidroxiclороquina o no recibir tratamiento. Los autores reportan como la negativización virológica en nasofaringe (observada al sexto día de tratamiento) ocurrió en el 70% de los pacientes asignados a hidroxiclороquina, en el 100% de los pacientes con la combinación hidroxiclороquina + azitromicina (esto es un hallazgo incidental puesto que no estaba planeado, n=6) y en el 12.5% en los del grupo

control ($p < 0.001$)(16). Otro estudio realizado en China (62 participantes), reporta disminución en el tiempo de recuperación clínica en el grupo de tratamiento (2 días) y mejoría marcada en las imágenes de neumonía a los 6 días; en este estudio se documentaron dos reacciones adversas leves (cefalea y brote cutáneo) que no llevaron a la suspensión del medicamento (13). En contraposición con estos hallazgos, el otro ensayo clínico abierto realizado en China (30 participantes), no encontró diferencia en el aclaramiento virológico al séptimo día en pacientes tratados con hidroxiclороquina + terapia estándar versus aquellos que sólo recibieron terapia estándar, tampoco se encontraron diferencias en la media de tiempo de hospitalización, tiempo de normalización de la temperatura o en la progresión radiológica (14). La dosis utilizada en este estudio fue de 200 mg c/12 horas por 5 días, a diferencia el estudio francés donde utilizaban 600 mg cada día por 5 días (14,16).

En los estudios observacionales incluidos, no hubo reporte del uso de cloroquina o derivados. La campaña *Sobreviviendo a la Sepsis*, considera que no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de cloroquina o hidroxiclороquina en estos pacientes (11).

4. Corticosteroides

Una de las revisiones sistemáticas (de estudios observacionales) reporta que el uso de glucocorticoides ha mostrado mejorar la oxigenación y lograr una rápida resolución de anomalías en la radiografía de tórax en pacientes con SARS (5). Los corticosteroides no fueron evaluados en ninguno de los 5 ensayos clínicos incluidos en esta síntesis rápida, pero 2 estudios de cohorte retrospectivos de publicación reciente encontraron beneficio del uso de metilprednisolona a dosis de 1 a 2 mg/kg/día por tiempo variable en pacientes con COVID-19. En uno de ellos se evidenció que el uso de esteroides a dosis bajas o moderadas reduce la posibilidad de progresión de un caso leve o moderado a grave(25); el otro estudio encontró que el uso de metilprednisolona disminuye la progresión a SDRA y disminuye el riesgo de morir, si esta se presenta(19). Además de lo reportado, se usaron corticosteroides en otros 12 de los 21 estudios observacionales restantes incluidos en esta síntesis, generalmente en los pacientes con neumonía más graves o en estado crítico (20–22,26–28,30,32,34–36,38). La dosis más frecuente de metilprednisolona IV fue de 40 mg a 80 mg/dosis por día.

El uso de corticosteroides es recomendado en la campaña *Sobreviviendo a la Sepsis* (recomendación débil, baja calidad en la evidencia) para el tratamiento de pacientes con infección COVID-19 con falla ventilatoria asociada a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y en pacientes con choque refractario a manejo con líquidos endovenosos y vasopresores (11). La guía de la Universidad de Wuhan hace una recomendación débil a favor del uso de metilprednisolona en pacientes con progresión rápida de la enfermedad, con manifestaciones graves, aclarando que el uso de esteroides es controversial y su recomendación se basa en estudios realizados en SARS, donde mejoraba síntomas y progresión de la enfermedad, pero no estancia hospitalaria (ver **tabla 1**)(10).

5. Oxigenoterapia

En las guías de la Universidad de Wuhan (10) y en la campaña *Sobreviviendo a la Sepsis* (11), se recomienda oxigenoterapia según la gravedad de la hipoxia. Adicionalmente, identificamos 3 series de casos que valoraron la necesidad de oxigenoterapia. En uno de los estudios la oxigenoterapia fue recibida por 35.7% de los pacientes con neumonía COVID-19 no grave en comparación a 71.1% de los que presentaron compromiso grave. En los casos graves, el 2.3% de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI), el 5.1% ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y 0.5% necesitó el uso de oxigenación con membrana extracorpórea veno-venosa (ECMO V-V)(31). Otra de las series mostró, además, que los pacientes con edad mayor o igual a 60 años en comparación con los menores de esta edad requirieron más frecuentemente el uso de VMI (22.22% vs 7.89%, respectivamente) y el uso de ECMO V-V (5.56% vs 2.63%, respectivamente), sin diferencias en la utilización de VMNI (entre un 5.26 y 5.56%)(18). El tercer estudio encontró que el índice de oxigenación era mejor en los pacientes graves (> 100 mmHg) que en los críticos (< 100 mmHg), lo que se evidenció en que

86.6% de los pacientes graves se trataron con cánula nasal y solo 13.64% necesitaron cánula de alto flujo; mientras en los pacientes críticos, el 13.33% requirió cánula de alto flujo, 60% requirió VMI, y 26.67% VMNI. En dos de los cinco estudios de cohorte retrospectiva valorados en esta síntesis, se evidenció que los pacientes más críticos y con peor pronóstico tienen mayores requerimientos de oxígeno(26).

Las guías incluidas en esta síntesis sugieren iniciar oxígeno suplementario si la SO_2 periférica es menor de 92% (recomendación débil), y lo recomiendan si es menor de 90% (recomendación fuerte). Ante una falla respiratoria hipoxémica aguda, recomiendan mantener SO_2p por debajo de 96% (recomendación fuerte), sugiriendo utilizar fuentes de alto flujo de oxígeno en lugar de VMNI con presión positiva cuando sea posible (recomendación débil) (10,11). En los pacientes con SDRA que requieren de VMI, la guía recomienda realizar una intubación orotraqueal (OIT) programada. Finalmente, como estrategia ante la hipoxemia refractaria, se sugieren el uso de ECMO V-V si está disponible o trasladar al paciente a un centro que cuente con ella (recomendación débil) (para ampliar información sobre recomendaciones de oxigenoterapia consultar el anexo 2) (10,11).

6. Reanimación con líquidos endovenosos

Las 2 guías incluidas en esta síntesis recomiendan la reanimación restrictiva con líquidos endovenosos (principalmente cristaloides), tanto en pacientes ventilados como en los que no lo están, puesto que el uso de altos volúmenes puede empeorar el grado de edema pulmonar, prolongar días en el ventilador, la estancia en UCI, e incrementar la mortalidad en pacientes con SDRA (10,11,26). A pesar del conocimiento reportado por estudios observacionales y de las recomendaciones en las guías sobre reanimación conservadora, un estudio observacional reciente encontró que los pacientes críticos recibieron mayor cantidad de fluidos y diuréticos, sugiriendo que los médicos no siguen los protocolos, tal vez preocupados por la gravedad de la enfermedad(26).

7. Otros tratamientos

La gammaglobulina IV no tiene suficiente evidencia que permita determinar su eficacia en el tratamiento de pacientes con COVID-19, puesto que fue administrada en combinación con otros medicamentos y en casos seleccionados, generalmente los pacientes más graves o críticos (17,18,20–22,27,29,31,38). No se recomienda su uso de rutina ni por la guía *Sobreviviendo a la Sepsis* (11) ni por la guía de la Universidad de Wuhan (10).

El plasma convaleciente no tiene suficiente evidencia que permita su uso. Hay un reporte reciente de 4 casos de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 manejados en UCI, con falla ventilatoria refractaria a manejo con ventilación mecánica, y falla orgánica multisistémica en manejo con múltiples esquemas de tratamiento, en ellos el suero se utilizó como última alternativa instaurada (27). Eventualmente todos los pacientes se recuperaron, sin reportar reacciones adversas serias (27). No se recomienda su uso de rutina ni por la guía *Sobreviviendo a la Sepsis*, ni por la guía de la Universidad de Wuhan.

El tocilizumab se evaluó en una serie de casos de 21 pacientes con infección COVID-19 graves o críticos. Los pacientes presentaron resolución de la fiebre, mejoría de los síntomas respiratorios y parámetros ventilatorios en los días siguientes a recibir el medicamento (36). Este medicamento está siendo probado en ensayos clínicos para valorar la eficacia y seguridad. Al momento no hay suficiente evidencia para recomendar su uso (36).

Los antibióticos y antimicóticos sólo son recomendados cuando están documentadas sobreinfecciones por bacterias y hongos, respectivamente. La guía *Sobreviviendo a la Sepsis* sugiere manejo con antibiótico empírico en pacientes con ventilación mecánica con COVID-19 y falla respiratoria (extrapolada de estudios en otras neumonías virales, principalmente influenza) (11). En los estudios observacionales, los pacientes graves y críticamente enfermos son quienes más requieren estos medicamentos (3,12,14,17–21,25–29,31,34).

Consideraciones terapéuticas para mujeres embarazadas y niños

En el caso de mujeres embarazada, solo una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales tiene información al respecto del tratamiento para infecciones por SARS, MERS y COVID-19 (9). Seis de los 9 estudios seleccionados reportaron información específica para COVID-19, en estos no se reportaron datos de abortos durante el primer trimestre, se encontró un aumento en la frecuencia de parto pretérmino menor de 37 semanas (41.1% de las mujeres); también hubo mayor frecuencia de ruptura prematura de membranas (18.8% de las mujeres), sin diferencias en la presentación de preeclampsia (13.6%), sin casos de restricción de crecimiento intrauterino, y ningún caso de transmisión vertical al neonato (9). Los autores encontraron una alta tasa de cesárea en este grupo de mujeres (91%), sugiriendo intervenciones injustificadas (9). Resultados similares reporta una serie de casos (7 participantes), en el que todas las pacientes recibieron terapia antiviral con oseltamivir, ganciclovir, interferón nebulizado y arbidol, además recibieron medicina tradicional china y antibióticos; 71% fueron tratadas con metilprednisolona luego de la cesárea, sin documentarse eventos deletéreos a los tratamientos(28).

En el caso de los niños, los tratamientos reportados incluyen oxigenoterapia, inhalaciones, mantenimiento de la vía aérea, uso de soporte ventilatorio (no invasivo o invasivo según necesidad), soporte nutricional, mantenimiento del balance de líquidos y electrolitos, uso de medicamentos vasoactivos, y manejo antibiótico de ser necesario. Algunos autores han utilizado el tratamiento antiviral e inmunomodulador (claramente usado en todos los casos graves) pero se desconoce su efectividad en el manejo de COVID-19 en niños. Entre los medicamentos usados en esta población se mencionan el interferón- α , lopinavir/ritonavir, arbidol, oseltamivir, ribavirina, inhibidores de interleuquina-6, esteroides, inmunoglobulinas, y medicina tradicional china (4,33).

En conclusión, no hay suficiente evidencia para recomendar tratamiento farmacológico específico para infección por COVID en embarazadas y niños, más allá de las recomendaciones asociadas a oxigenoterapia a necesidad según hipoxia, soporte vasoactivo y antibiótico de ser necesario, anotando que no se han reportado eventos adversos en los esquemas mencionados de antivirales o inmunomoduladores. En las embarazadas no se reportan indicaciones claras de cesárea, pero se observa un incremento injustificado de ellas.

Evidencia indirecta sobre tratamientos para coronavirus SARS y MERS

La ribavirina sola o en combinación es el tratamiento más frecuentemente estudiado. En la epidemia SARS, los beneficios reportados de la ribavirina sobre la mortalidad fueron inconsistentes (5% - 42.8%), pero fueron más homogéneos en la mejoría de los síntomas (71.4%-80%), y en la disminución en la admisión a UCI (13%-20%) (40,41). El mayor problema de la ribavirina es la alta incidencia de eventos adversos, especialmente hemólisis (reportado en el 68.5% de los pacientes) (40–42). Cuando se combinan ribavirina con lopinavir/ritonavir, la reducción en la mortalidad parece mejorar (40–43).

Los estudios que evalúan interferón contra solo medidas de soporte muestran una mejoría clínica de los pacientes, sin embargo, cuando se compara interferón y ribavirina, no se encuentran diferencias significativas, pero sí una reducción de la mortalidad (40–44).

La efectividad de la ribavirina en la reducción de mortalidad por SARS y MERS mejora cuando el tratamiento se instaure tempranamente, en las primeras 48 horas de los síntomas, y cuando se puede tener un monitoreo cuidadoso de los pacientes, para actuar rápidamente en caso de efectos adversos(40–43).

Tabla 1. Medicamentos con evidencia de potencial efectividad y dosis a utilizar en casos de compromiso moderado o grave por infección por COVID-19.

Medicamento	Forma de uso	Precauciones	Desenlaces evaluados
lopinavir/ritonavir (5,12,19)	400 mg/ 100 mg vía oral, c/12 horas por 7 a 14 días	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo de función hepática. • Alta incidencia de eventos adversos por intolerancia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de días de estancia en UCI (5 días). • Disminución de mortalidad en pacientes tratados en los primeros 12 días del inicio de los síntomas.
Cloroquina (CLQ) base o fosfato (7,8)	300 mg de CLQ base o 500 mg de CLQ fosfato c/12 horas por máximo 7 días	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente con arritmias cardíacas o cardiopatías. • Uso de medicamentos que prolonguen el QT. • Alteraciones hepáticas, renales, o cardíacas. • Monitoreo electrocardiográfico diario. • Está contraindicado en personas con porfiria y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción en la duración de los síntomas, en la exacerbación de la neumonía, una mejoría radiológica y mayor aclaramiento viral sin efectos graves (aunque los datos específicos no son reportados) • Inhibición de replicación viral in vitro (desenlace intermedio)
Hidroxiclороquina (13,14,16)	200 mg c/12 horas vía oral por 5 días	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo de citopenias, función hepática, renal, y glicemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del tiempo de recuperación clínica (2 días menor). • Disminución de la progresión a enfermedad grave. • Mejoría en las imágenes radiológicas (desenlace intermedio) • Aclaramiento de carga viral (desenlace intermedio)
Favipinavir (15)	Día 1: 1600 mg 2 veces al día, entre días 2 a 14: 600 mg 2 veces al día	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo de función hepática • Intolerancia gástrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría en sintomatología clínica. • Mejoría en cambios tomográficos (desenlace intermedio) • Aclaramiento viral (desenlace intermedio).
Metilprednisolona (10,11,19,21,25)	40 a 80 mg/IV/día, sin exceder los 2 mg/kg (máximo 5 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Solo pacientes con COVID-19 con falla ventilatoria en manejo con ventilación mecánica con SDRA y en pacientes con choque refractario a manejo con líquidos endovenosos. • Precaución en pacientes diabéticos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de complicaciones por SDRA. • Reducción de la posibilidad de progresión de un caso leve/moderado a grave. • En SDRA disminuye la mortalidad. • Incremento de niveles de linfocitos (desenlace intermedio).

Las recomendaciones para el uso de estos medicamentos son basadas en evidencia de baja calidad y las recomendaciones que existen de su uso son débiles a favor. Se modificó la dosis de hidroxiclороquina de 600 a 400 mg puesto que el estudio de mejor calidad y con desenlaces clínicos importantes utilizó esta última dosis. En los estudios incluidos, otras intervenciones como antibióticos y antifúngicos, solo se utilizaron en pacientes con sobreinfección documentada.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. p. 12.
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* [Internet]. 2020;0–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32134116>
- Pan H, Zhang G, Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, et al. Clinical features and treatment of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;Pre print:1–37. Available from: [THELANCETID-D-20-00620](https://www.thelancet.com/journal/S1473-3099(20)30181-6)
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* [Internet]. 2020;0–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32202343>
- Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI-P, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Feb 26;9(3):623. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25707>
- Rios P, Radhakrishnan A, Antony J, Thomas SM, Muller M, Straus SE, et al. Effectiveness and safety of antiviral or antibody treatments for coronavirus. *medRxiv*. 2020;2020.03.19.20039008.
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* [Internet]. 2020 Mar; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944120303907>
- Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120300515>
- Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020;100107. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300379>
- Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* [Internet]. 2020 Dec 6;7(1):4. Available from: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-0233-6>
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Mar 28;Pre accept:1–104. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06022-5>
- 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* [Internet]. 2020;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187464>
- Chen Zhaowei, Jjia Hu, Shan Jiang, Shoumeng Han, Danda Ya, Ruhong Zhuang, Ben Hu ZZ. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv Prepr* doi. 2020;7:1–11.
- Chen Jun, Liu Danping, Liu Li LP et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) CHEN. *J ZHEJIANG Univ* [Internet]. 2020;(March):3–8. Available from: <http://www.zjujournal.com/med>
- 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]. 2020 Mar;(xxxx). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>
- 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* [Internet]. 2020 Mar;In press(March):105949. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920300996>
- Zhan S, Sun F, Sun F, Kou H, Wang S, Lu Y, et al. Medication patterns and disease progression among 165 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* [Internet]. 2020;1–37. Available from: [THELANCET-D-20-02952 Fast](https://www.thelancet.com/journal/S0140-6736(20)30918-1)
- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect* [Internet]. 2020 Mar;(xxxx):3–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;1–10.
- Zong Y. Clinical characteristics and treatment of patients infected with COVID-19 in Shishou, China. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;pre print:1–27. Available from: [thelancetrm-D-20-00141 Article](https://www.thelancet.com/journal/S1473-3099(20)30181-6)
- Xie J, Shang J, Shang J, Du R, Lu Q, Wu J, et al. The treatment and outcomes of patients with COVID-19 in Hubei, China: a multi-centered, retrospective, observational study. *Lancet* [Internet]. 2020;Pre print. Available from: [THELANCET-D-20-02443 Fast](https://www.thelancet.com/journal/S0140-6736(20)30443-4)
- Lian J, Jin X, Hao S, Cai H, Zhang S, Zheng L, et al. Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar 25;53(9):1689–99. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa242/5811557>

23. 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*. 2020 Mar;14(1):64–8.
24. Ruan B. Clinical efficacy of Arbidol in patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;Pre print:1–28. Available from: [THELANCET-D-20-01395 Fast](https://www.thelancet.com/journal/S0140-6736(20)30176-6)
25. Cao Chao, Chen Meiping, Li Yitting, Yu Lili HW et al. Clinical Features and Predictors for Patients with Severe SARS-CoV-2 Pneumonia: a retrospective multicenter cohort study Clinical Features and Predictors for Patients with Severe SARS-CoV-2 Pneumonia: a retrospective multicenter cohort study *Clinical Fea. Lancet Infect Dis*. 2019;
26. Hu ZJ, Tumor HP, Chen Y, Chen Y, Zhang K, Zhu G, et al. Clinical characteristics and current treatment of critically ill patients with COVID-19 outside Wuhan, China: a multicenter, retrospective, observational study Department of Intensive Care Unit, Hebei Medical University Fourth Affiliated Department o. *Lancet Respir Med*. 2020;
27. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest* [Internet]. 2020 Mar; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039>
28. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;3099(20):1–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6)
29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
30. 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*. 2020 Feb;35(6):e79.
31. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
32. 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. *Virol Sin* [Internet]. 2020 Feb 7;1–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12250-020-00203-8>
33. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;2019(20):1–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920301985>
34. Sherg Zhang, Chen Dechang JZ et al. Potential Predictors for Disease Progression and Medication Evaluation of 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Lancet Infect Dis*. 2020;
35. Chen Q, Quan B, Li X, Gao G, Zheng W, Zhang J, et al. A report of clinical diagnosis and treatment of nine cases of coronavirus disease 2019. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Mar 16;1–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25755>
36. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *chinaXiv* [Internet]. 2020;202003.00026v1. Available from: <http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026v1>
37. Claire M. Midgley. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *medRxiv Prepr*. 2020;xxxx:1–30.
38. 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* [Internet]. 2020 Mar;1–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>
39. Heneghan C. COVID-19 trials registered up to 8 March 2020 — an analysis of 382 studies. *CBME Oxford Universiti*. 2020. p. 1–10.
40. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Med Infect Dis*. 2019 Jul;30:9–18.
41. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):1525–31.
42. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2018;28(3):1–9.
43. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Therapeutic Options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) - possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2013;17(10):e792–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.07.002>
44. Dawson P, Malik MR, Parvez F, Morse SS. What Have We Learned about Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Emergence in Humans? A Systematic Literature Review. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2019;19(3):174–92.

ANEXOS

Anexo 1. Resumen de los hallazgos de las revisiones sistemáticas

Tipo de revisión	Objetivo de la revisión sistemática	Hallazgos clave	Año de la última búsqueda de la literatura	AMSTAR 2* (evaluación de la calidad)	Proporción de estudios conducidos en Latinoamérica	Proporción de estudios abordando COVID-19
Efectividad y seguridad	La síntesis compara la efectividad de cloroquina y derivados versus otros medicamentos para el tratamiento de pacientes infectados por COVID-2019 (7).	<ul style="list-style-type: none"> Se encontraron 234 artículos y se incluyeron 6 en la síntesis. Los autores concluyen que hay evidencia preclínica suficiente de la efectividad de la cloroquina en el tratamiento de COVID-19, además de evidencia de la seguridad a largo plazo, dado el conocimiento previo por su uso en otras indicaciones médicas. 23 ensayos clínicos en curso realizados en China varían en el tipo de diseño, gravedad de la enfermedad, población blanco, dosis y duración del tratamiento, y calidad de la información reportada. Estos estudios serían los primeros resultados en humanos. La otra evidencia que apoya la conclusión de los autores proviene de comunicaciones de grupos de expertos, y clínicos que atienden a pacientes con SARS, MERS y COVID-2019. Uno de estos estudios preclínicos muestra que la cloroquina es altamente efectiva en disminuir la replicación viral a una concentración efectiva de 90 a 6.9 µM, que se puede alcanzar con la dosis estándar de tratamiento. Una comunicación de investigadores de Guangdong afirma que basado en estudios in vitro y experiencia clínica, se recomienda cloroquina fosfato a dosis de 300 mg 2 veces al día por 10 días, en pacientes con neumonía leve, moderada y grave. El centro de control de enfermedades de Holanda considera el tratamiento con cloroquina en pacientes con infecciones graves que requieren manejo hospitalario y oxigenoterapia o admisión a UCI, sugieren una dosis de 600 mg de cloroquina base seguido por 300 mg cada 12 hrs por 2 a 5 días. La guía de la sociedad italiana de enfermedades tropicales (sección Lombardía), recomienda el uso de cloroquina 500 mg cada 12 hrs o hidroxiclороquina 200 mg día por 10 días, con rangos de 5 a 20 días, de acuerdo con la gravedad de la infección. Precauciones: Descartar cualquier citopenia, trastorno hidroelectrolítico, y alteraciones renales o hepáticas. Requiere monitoreo con electrocardiograma para descartar prolongación del intervalo QT o bradicardia, y preguntar a los pacientes por alteraciones visuales o mentales. Además, evitar administración con otros medicamentos que prolongan QT como quinolonas, macrólidos, ondansetrón, algunos antiarrítmicos, antidepresivos y antipsicóticos. Existe un debate ético sobre la catalogación como experimental de la administración de CLQ para el tratamiento de COVID-2019, requiriendo aprobación ética para uso en ensayos clínicos, o aprobación "off label" 	Marzo 1 de 2020	Críticamente baja	0	0
Efectividad	La síntesis compara la efectividad de diferentes intervenciones terapéuticas versus ninguna intervención para el tratamiento de pacientes infectados por COVID-2019 (5).	<ul style="list-style-type: none"> Se encontraron 1.065 artículos y se revisaron en texto completo 27 estudios, aunque ninguno se incluyó en la síntesis. La síntesis compara la efectividad de diferentes intervenciones terapéuticas versus ninguna intervención para el tratamiento de pacientes infectados por COVID-2019. Los autores concluyen que, aunque hay un amplio potencial terapéutico, este solo se ha probado en fases experimentales y aún faltan ensayos clínicos para determinar la efectividad en pacientes con infección por COVID-19. Entre los 23 ensayos de la revisión, 9 estaban registrados en Clinical Trial para estudio de terapia para COVID-19. De los 9 estudios registrados, 5 habían iniciado reclutamiento (evalúan hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y arbidol, células madre mesenquimales, medicina tradicional china y terapia con glucocorticoides). Los otros 4 estudios abarcan investigación en el uso de antivirales, nebulización con interferón, darunavir y cobicistat, arbidol y remdesivir en pacientes con COVID-19. Interferón ha mostrado de forma consistente actividad antiviral contra SARS-CoV en animales e in vitro. El lopinavir/ritonavir asociado o no a ribavirina, mostró eficacia en estudios de cohortes asociado a la disminución de síndrome de 	Febrero 6 de 2020	Críticamente baja	0	0

Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 (Actualización 06/04/2020)

		<p>dificultad respiratoria, infección nosocomial, y muerte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El uso con glucocorticoides ha mostrado mejorar la oxigenación y una más rápida resolución de anomalías en la Rx de tórax en estudios observacionales. • Hay estudios in vitro que han mostrado eficacia de otros inhibidores de proteasa como nelfinavir y remdesivir. • El interferón solo o en combinación con ribavirina y lopinavir/ritonavir son los que parecen ser más benéficos y están siendo estudiados para COVID-19. 				
Efectividad y seguridad	<p>Evalúa la evidencia de efectividad y seguridad de tratamiento antiviral y con anticuerpos para infección por coronavirus (SARS, MERS, COVID-19)(6).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 54 estudios fueron incluidos: 3 ensayos clínicos (ninguno COVID-19), 10 estudios de cohorte, 7 estudios médicos retrospectivos, 34 series o reportes de casos. Estos incluían SARS (n=33); MERS (n=16); COVID-19 (n=3) y coronavirus inespecíficos (n=10). El tratamiento más común fue ribavirina (n=41), seguido por oseltamivir (n=10) y lopinavir/ritonavir (n=7). Otros medicamentos incluían antibióticos (n=30), esteroides (n=39), o diferentes clases de interferón (n=12). • No se encontraron estudios elegibles para anticuerpos monoclonales para COVID-19. Esta revisión concluye que la evidencia de efectividad y seguridad de los antiretrovirales no es concluyente y que faltan estudios prospectivos bien diseñados, por lo cual no se pueden hacer recomendaciones, siendo claro que la ribavirina ha sido estudiada en varias ocasiones, sin mostrar evidencia concluyente de efectividad y si puede causar eventos adversos, por lo cual sería adecuado considerar en futuras investigaciones centrarse en otros medicamentos antivirales. • 18 estudios reportaron eventos adversos de los medicamentos incluyendo síntomas gastrointestinales (diarrea n=9, náusea n=9, estomatitis n=4), anemia (n=9), alteraciones de la función hepática (n=5) en pacientes que recibían ribavirina. 	Febrero 25 de 2020	Baja	0	3/54
Efectividad y seguridad	<p>Evalúa la evidencia de efectividad y seguridad del tratamiento con cloroquina (CLQ) e hidroxiclороquina (HCLQ) en el tratamiento de pacientes con COVID-29 con o sin diabetes (8). (en preimpresión, pendiente valoración por pares)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los autores concluyen que, aunque la evidencia del uso de cloroquina e hidroxiclороquina es limitada (basada en datos experimentales y 2 estudios clínicos en humanos con pequeño tamaño de la muestra), considerando el balance riesgo/beneficio potencialmente favorable de estos medicamentos, y en ausencia de otras opciones válidas de tratamiento, podrían ser útiles en el contexto de la pandemia COVID-19. • Podría ser una estrategia de bajo costo (especialmente en pacientes con comorbilidades como diabetes) en el contexto de los sistemas de salud de países de bajo y medianos ingresos incluyendo India. 	Marzo 20 de 2020	Críticamente baja	0	3/3
Seguridad	<p>Evaluar la evidencia de desenlaces asociados a las características clínicas y de tratamiento de las mujeres embarazadas con infección por coronavirus (SARS, MERS, COVID-19) (9).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incluyeron 19 estudios, los cuáles reportan hallazgos sobre 79 mujeres elegibles: 41 embarazos con infección COVID-19 (51.9%), 12 (15.2%) con MERS y 26 (32.9%) con SARS. Se realizó diagnóstico de neumonía en 91.8% de los casos. En seis estudios reportaron información de infección COVID-19 durante el embarazo. • No se reportaron abortos durante el primer trimestre en las pacientes con COVID-19, como sí sucedió con las pacientes infectadas con SARS o MERS. • Frecuencia aumentada de parto pretérmino < 37 semanas en 41.1% de las pacientes (14/32 – IC 95% 25.6-57.6) y < 34 semanas en 15% (4/32 – IC 95% 3.9-31.7) • Frecuencia aumentada de ruptura prematura de membranas en 18.8% (5/31 – IC 95% 0.8-33.5) • Preeclampsia en 13.6% de las mujeres (1/12 – IC 95% 1.2-36.0), sin casos de restricción de crecimiento intrauterino. • La cesárea tuvo una frecuencia tan alta como 91% (38/41 – IC 95% 81.0-97.6). • Limitaciones: la falta de criterios estandarizados de sobrevida prenatal, el manejo y tiempo de parto de los embarazos afectados por infecciones por coronavirus, y el corto seguimiento en el periodo perinatal. No fue posible valorar si el parto pretérmino fue espontáneo o iatrogénico. Hay discrepancias entre las tasas de PPT menor de 34 semanas (15%) y los neonatos admitidos a UCIN (9%), especialmente para COVID-19. No se puede asumir que las frecuencias de aborto y PPT son atribuidas solo a infecciones por coronavirus dado que no hay grupos comparables de mujeres no infectadas. Se incluyeron reportes y series de casos lo que aumenta el riesgo de sesgo de publicación y disminuye el nivel de calidad de la evidencia. 	Marzo 13 de 2020	Baja	0	6/19

Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 (Actualización 06/04/2020)

<p>Seguridad</p>	<p>Evaluar la evidencia de sobre las características clínicas, diagnóstico y tratamiento de niños con infección COVID-19 (4), (en preimpresión, pendiente valoración por pares)</p>	<p>Se identificaron 45 artículos científicos y cartas. Los niños dan cuenta del 1-5% de los casos de COVID-19 diagnosticados: 2% de los casos en China, 1.2% en Italia y 5% en Estados Unidos. En la serie China de 2.143 niños, la media de edad fue 7 años, similar a la encontrada en el hospital de Wuhan Tienen una enfermedad más leve que los adultos: Constituyen el 1.6 al 2.5% de las hospitalizaciones en Estados Unidos sin ninguno requerir UCI. En la serie de niños más grande publicada hasta el momento en China, el 90% (de 2.143) de los niños que fueron diagnosticados clínicamente o por laboratorio presentaron enfermedad asintomática, leve o moderada, el 5.2% tuvieron enfermedad grave y el 0.6% enfermedad crítica. La prevalencia de enfermedad grave y crítica segu los rangos de edad fue 10.6% en < 1 año, 7.3% de 1-5 años, 4.2% de 6-10 años, 4.1% de 11 a 15 años, 3.0% de 16 a 17 años.). Los reportes de Cao et al de 398 niños fuera de Hubei muestran una recuperación en 1 a 2 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento sugerido incluye oxigenoterapia, inhalaciones, mantener libre la vía aérea, uso de soporte ventilatorio (no invasivo o invasivo) y ECMO de ser necesario, soporte nutricional y mantenimiento del balance de líquidos y electrolitos y uso de medicamentos vasoactivos de ser necesario. Además de manejo antibiótico para las sobreinfecciones bacterianas, algunos autores recomiendan el tratamiento antiviral (claramente usado en todos los casos graves) pero se desconoce su efectividad en el manejo de COVID-19 en niños. Entre los medicamentos usados esta el Interferón alfa, loponavir/ritonavir, arbidol, oseltamivir, ribavirina, inhibidores de interleuquina 6, esteroides, inmunoglobulinas y medicina tradicional china. . 	<p>Marzo 18 de 2020</p>	<p>Criticamente baja</p>	<p>0</p>	<p>45/45</p>
-------------------------	---	---	-------------------------	---------------------------------	----------	--------------

**El AMSTAR 2 califica la calidad de acuerdo a unos dominio críticos: 1) protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2); 2) adecuada búsqueda de la literatura (ítem 4);3) justificación de los estudios excluidos (ítem 7); 4) riesgo de sesgos de los estudios individuales incluidos (ítem 9); 5)métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11); 6)consideración de riesgo de sesgos en la interpretación de hallazgos de la revisión (ítem 13); 7) consideración de la presencia e impacto probable de sesgos de publicación (ítem 15). Así asigna la calificación como: Alta cuando no hay ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica (la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles); media no hay ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza) (la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles); Baja tiene hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos (la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles); críticamente baja tiene más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticos (la RS no es confiable).*

Anexo 2. Resumen de los hallazgos de guías de práctica clínica

Tipo de revisión	Objetivo de la revisión sistemática	Hallazgos clave	Año de la última búsqueda de la literatura	AGREE GRS* (evaluación de la calidad)	Proporción de estudios conducidos en Latinoamérica	Proporción de estudios abordando COVID-19
Guía rápida	Ofrecer recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento de la infección COVID-19 (10).	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizó la metodología y reglas generales de los manuales de desarrollo de guías de la OMS. La búsqueda de la literatura consideró guías relacionadas a SARS, MERS, e influenza, y las guías para tratamiento de pacientes infectados por COVID-2019 recientemente publicadas por China y OMS. Dentro de las recomendaciones generales de tratamiento se considera: • Los casos sospechados y confirmados necesitan tratamiento en hospitales específicos y bajo aislamiento. Los que tienen sospecha se tratan separadamente en una sola habitación, los confirmados igualmente y los casos críticos deben ingresar a UCI. • Descanso en cama con monitoreo de signos vitales y tratamiento de soporte (recomendación fuerte a favor) • Monitorización con laboratorios de rutina, PCR y marcadores de disfunción orgánica (pruebas de función hepática, enzimas cardíacas, función renal, monitoreo de diuresis, pruebas de coagulación). Además, gases arteriales y radiografía de tórax (recomendación fuerte a favor) • Oxigenoterapia efectiva de acuerdo con la necesidad (desde cánula hasta ventilación mecánica invasiva) (recomendación fuerte a favor). • Considerar Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes con hipoxia refractaria de difícil tratamiento que no corrige con ventilación pulmonar (recomendación fuerte a favor) • Para uso de medicamentos antivirales no hay ensayos clínicos que soporten ningún tratamiento específico. Puede considerarse nebulizaciones de interferón α (para adultos, 5 millones de unidades en agua estéril 2 veces al día) (recomendación débil a favor). • Uso de lopinavir/ritonavir oral, 2 capsulas 2 veces al día (recomendación débil a favor) basados en estudios con bajo nivel de evidencia. Estos muestran que si se pierde la ventana de tratamiento ya no serán efectivos. • El uso de esteroides es controversial y su recomendación se basa en estudios realizados en SARS donde mejoraba síntomas y progresión de la enfermedad, pero no estancia hospitalaria. Puede usarse metilprednisolona en pacientes con progresión rápida de la enfermedad o manifestaciones graves, a dosis de 40 a 80 mg día, sin exceder los 2 mg/kg (recomendación débil a favor). 	Enero 20 de 2020	Calidad general 5/7	0	0

<p>Guía de práctica clínica</p>	<p>Ofrecer recomendaciones de tratamiento y seguimiento para pacientes críticamente enfermos (en UCI) con infección por COVID-19 (11).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los desarrolladores no priorizaron desenlaces, se enfocaron en eventos adversos serios y mortalidad. La búsqueda siguió las recomendaciones de elaboración de guías, consultaron Cochrane y MEDLINE identificando revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos. Estas son las recomendaciones: • Se sugiere una estrategia conservadora de resucitación con líquidos endovenosos en adultos con infección COVID-19 y choque (recomendación débil a favor). • Se prefiere el uso de cristaloides sobre coloides, de preferencia los balanceados y con amortiguadores de pH (recomendación fuerte a favor). • No se recomienda en resucitación el uso de almidón hidroxietilo (recomendación fuerte en contra), dextrans y gelatinas (recomendación débil en contra), o albúmina (recomendación débil en contra). • Se sugiere el uso de norepinefrina (NE) como vasopresor, sobre vasopresina o epinefrina u otros vasoactivos (recomendación débil a favor). • Se sugiere en adultos el uso de oxígeno suplementario si las saturaciones de O2 son menores o iguales a 92% (recomendación débil a favor), e iniciarlo si es menor de 90% (recomendación fuerte a favor). • Titular el aporte de oxígeno, iniciando con cánula, posteriormente oxigenoterapia de alto flujo (recomendación débil a favor), que se prefiere sobre ventilación mecánica no invasiva (recomendación débil a favor) y finalmente ventilación mecánica (VM), con una OIT programada. • En ventilación mecánica y SDRA, se recomienda el uso de volúmenes tidales bajos (4-8 ml/kg de peso corporal predicho) (recomendación fuerte), mantener presiones plateu menores de 30 cmH2O (recomendación fuerte), y manejo de PEEP altas (> 10 cm H2O) (recomendación débil), monitorizando el riesgo de barotrauma. Además, se sugiere el uso de ventilación en posición prona por 12 a 16 hrs, (recomendación débil) y de bolos de agentes bloqueadores neuromusculares, en lugar de perfusiones continuas, como estrategias de protección pulmonar (recomendación débil). Solo sugieren usar perfusiones, y por no más de 48 hrs, en caso de disincronía persistente con el ventilador, necesidad de sedación profunda, posición prona de posición o presiones plateu persistentemente elevada (recomendación débil). • Si a pesar del manejo el paciente con VM continua con hipoxemia refractaria se recomienda usar ECMO venovenoso si está disponible (recomendación débil a favor). • En pacientes con COVID-19 con VM y falla respiratoria sin SDRA, no se sugiere el uso de corticoides sistémicos (recomendación débil en contra), pero si se recomienda en pacientes con VM y SDRA (recomendación débil a favor). • No se sugiere el uso de inmunoglobulinas IV (recomendación débil en contra), lopinavir/ritonavir (recomendación débil en contra), ni de interferones solos o en combinación con antivirales, antimaláricos o tocilizumab (recomendación débil en contra). 	<p>Marzo de 2020</p>	<p>Calidad general 6/7</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
--	--	--	----------------------	----------------------------	----------	----------

*El AGREE GRS consta de 4 dominios que se puntúan de 1 a 7, siendo 1 la más baja calidad y 7 la más alta: 1) Evalúa la calidad de la metodología con la cual se desarrolló de la guía; 2) Evalúa la calidad con la que se presenta la guía; 3) Evalúa la integridad del reporte en la guía; 4) Evalúa la calidad de las recomendaciones de la guía. Finalmente asigna una calificación global en la misma escala de puntuación para la calidad total de la guía y además pregunta también en una escala de 1 (Muy en desacuerdo) a 7 (muy de acuerdo) si recomendaría el uso de la guía en la práctica clínica y si haría uso de ella en mi práctica profesional.

Anexo 3. Resumen de los hallazgos de los ensayos clínicos

Aspecto abordado	País Año	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención	Hallazgos clave	Evaluación de la calidad con Rob:2*
Efectividad de lopinavir-ritonavir vs tratamiento estándar en pacientes con COVID-19 (12).	China 2020	Aleatorio, controlado, abierto, de eficacia	Incluyó 199 participantes adultos con neumonía por COVID-2019 confirmada	100 participantes fueron asignados aleatoriamente a cuidado estándar (oxígeno suplementario según lo necesario, ventilación mecánica no invasiva e invasiva, antibióticos, soporte vasopresor, terapia de reemplazo renal, membrana de oxigenación extracorpórea-ECMO), y 99 participantes fueron asignados a recibir lopinavir-ritonavir (400 mg/100 mg 2 veces al día por 14 días, en adición al cuidado estándar).	<ul style="list-style-type: none"> La mediana de edad de los pacientes fue 58 años (RI 49-68) y 60% eran hombres. No hubo diferencias estadísticamente importantes entre los grupos en características demográficas, resultados de laboratorio basales, puntaje de NEWS2 basal. No hubo diferencia entre el tratamiento con lopinavir y el cuidado estándar en cuanto a mejoría clínica (mediana de 16 días de enfermedad en ambos grupos, HR 1.31; IC 95% 0.95;1.85). La mortalidad a 28 días fue similar entre los dos grupos (19.2% vs. 25.0%; diferencia de -5.8 puntos porcentuales; IC 95% -17.3;5.7). Los porcentajes de detección de carga viral en diferentes puntos de tiempo en todos los pacientes fueron similares. En un análisis pos hoc, se encontró reducción de la mortalidad (19.0% vs. 27.1%) en aquellos tratados antes de los 12 días después del inicio de los síntomas, pero no en los tratados posterior a esto 	Riego total de sesgos: INCIERTO
Efectividad de hidroxiclороquina + azitromicina versus no tratamiento en pacientes con COVID-19 (16). <i>(en preimpresión, pendiente valoración por pares)</i>	Francia 2020	No aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de eficacia	Se reclutaron 36 de 42 pacientes mayores de 12 años con diagnóstico confirmado de COVID-2019 y que tenían al menos 6 días de seguimiento al tiempo del análisis.	26 pacientes se asignaron al grupo de hidroxiclороquina (600mg cada día), algunos recibieron azitromicina (500mg el primer día, seguido de 250 mg cada día por 4 días), y 16 fueron asignados al grupo control (sin tratamiento).	<ul style="list-style-type: none"> 41.7% de los participantes fueron hombres, con una media de edad de 45.1 años. La proporción de asintomáticos fue 16.7%, todos los demás tenían neumonía confirmada por TAC. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina fueron más viejos (51.2 años vs 37.3 años), sin diferencias significativas en el sexo, estado clínico y duración de los síntomas antes del reclutamiento. Sólo 20 participantes completaron tratamiento con hidroxiclороquina, quienes mostraron una disminución significativa de la carga viral comparados con los participantes asignados al grupo control. La negativización virológica (generalmente observada al día 6) ocurrió en el 70% de los pacientes asignados a hidroxiclороquina, en el 100% de los pacientes con la combinación hidroxiclороquina + azitromicina, versus 12.5% en los del grupo control (p<0.001). 	Riego total de sesgos: ALTO
Efectividad de favipiravir versus lopinavir - ritonavir en pacientes con COVID-19 (15).	China 2020	Ensayo clínico no aleatorizado, abierto de eficacia y seguridad	Incluyó 80 participantes entre 16-75 años con diagnóstico de COVID-2019 confirmado	Se asignaron 35 participantes al grupo de intervención con favipiravir (día 1: 1600 mg 2 veces al día, de los días 2 a 14: 600 mg 2 veces al día), y 45 participantes al grupo de intervención con lopinavir/ritonavir (día 1-14: 400 mg/100 mg 2 veces al día). Todos los participantes recibieron adicionalmente interferón-α en	<ul style="list-style-type: none"> Todos los pacientes terminaron el tratamiento y fueron seguidos por 14 días luego del inicio de tratamiento. No se encontraron diferencias en las características basales entre los grupos. El aclaramiento viral tuvo una media de 4 días (RI: 2.5-9) en el grupo de favipiravir, y de 11 días (RI: 8-13) en el grupo de lopinavir/ritonavir (P < 0.001). Por seguimiento en el TAC de tórax, se observó mejoría de la neumonía en el 91.4% de los pacientes tratados con favipiravir vs 62.2% en los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir (P = 0.004). 	Riego total de sesgos: INCIERTO

Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 (Actualización 06/04/2020)

				<p>inhalaciones (5 millones de unidades 2 veces al día) + cuidado estándar (inhaloterapia con O2, rehidratación IV u oral, corrección de trastornos hidroelectrolíticos, antipiréticos, analgésicos, y antieméticos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Las reacciones adversas en el brazo de favipiravir fueron 4; 2 reportes de diarrea, 1 de lesión hepática, y 1 de hiporexia. En el grupo de lopinavir/ritonavir se reportaron 25 reacciones adversas; 5 reportes de diarrea, 5 de emesis, 6 de náuseas, 4 de brote en piel, 3 de lesión hepática y 2 de molestia torácica y palpitations. La diferencia de reacciones adversas entre grupos fue estadísticamente significativa (P < 0.001). 	
Efectividad de la hidroxiquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (13).	China 2020	Ensayo aleatorio, controlado, con doble cegamiento	Incluyó 62 pacientes con COVID-19 confirmado, 46.8% (29/62) eran hombres, la media de edad fue de 44.7 años (DS 15.3 años).	Se asignaron 31 pacientes a recibir la intervención con HCLQ 200 mg c/12 horas (400 mg c/día) hasta por 5 días + tratamiento estándar; y los otros 31 pacientes a cuidado estándar.	<ul style="list-style-type: none"> No se encontraron diferencias en la distribución de la edad y sexo entre los grupos de intervención y control antes del inicio del tratamiento En los cambios en el tiempo de recuperación clínica (desenlace primario), la recuperación de la temperatura corporal fue 2.2 días (DS +0.4) más rápida en el grupo de tratamiento comparado 3.2 días (DS +1.3) con los controles. Similar ocurrió para la mejoría de la tos, con 2.0 días (DS + 0.2) para la intervención y 3.1 días (DS +1.5) para el control. El 61.3% de los pacientes en el grupo de intervención tuvo mejoría radiológica de la neumonía. Se documentaron 2 reacciones adversas leves en el grupo de tratamiento, un paciente presentó brote en piel y otro cefalea, pero no llevaron a la suspensión del medicamento. 	Riesgo total de sesgos: INCIERTO
Efectividad de la HCLQ en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (14).	China 2020	Ensayo clínico aleatorizado abierto	Incluyó 30 pacientes ≥18 años, con diagnóstico COVID-19.	Se asignaron 15 pacientes a recibir la intervención con HCLQ 400 mg cada día por 5 días + tratamiento estándar; y 15 pacientes solo fueron asignados a recibir tratamiento estándar (incluido reposo en cama, oxigenoterapia, soporte sintomático, tratamiento sostenido, utilizando medicamentos antivirales como la nebulización de interferón alfa, lopinavir/ ritonavir oral, y en caso de sobreinfección administración de antibióticos.	<ul style="list-style-type: none"> Se reportó conversión negativa de los hisopados nasofaríngeos al día 7, en 13 pacientes (86.7%) recibiendo HCLQ comparado con 14 pacientes no tratados con el medicamento (dato no claro para 3 pacientes). Durante el período de seguimiento de 2 semanas, todas las pruebas de ácido nucleico del SAR-CoV-2 de la garganta de todos los sujetos se volvieron negativas. No hubo cambios en el tiempo medio de hospitalización o la normalización de la temperatura, ni cambios en la evidencia de progresión radiológica. Al final del período de seguimiento, todos los sujetos habían sobrevivido. Ocurrieron 3 eventos adversos en el grupo control y 4 eventos adversos en el grupo de HCLQ. Todos los pacientes recibieron nebulización con interferón alfa, mientras que 12 (80%) pacientes en el grupo experimental recibieron arbidol vs 10 (66.7%) pacientes en el grupo control. 2 pacientes (13,3%) recibieron lopinavir/ritonavir. 	Riesgo total de sesgos: ALTO

*La herramienta ROB.2 de Cochrane permite valorar 5 dominios en los ensayos clínicos: 1) el proceso de aleatorización; 2) desviaciones de las intervenciones planeadas en el protocolo; 3) datos de desenlaces perdidos; 4) medición de los desenlaces; 5) selección de los resultados reportados. Estos dominios se basan en unas preguntas que califican el riesgo de sesgos en bajo, incierto o alto; con esto se promedia una evaluación general de sesgos con la misma calificación.

Anexo 4. Resumen de los hallazgos de los estudios observacionales

Aspecto abordado	País Año	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención	Hallazgos clave	Evaluación de la calidad con Johanna Briggs*
Describir respuesta terapéutica a tratamiento farmacológico en pacientes con COVID-19 (21). <i>(en pre-impresión, pendiente evaluación por pares)</i>	China 2020	Cohorte retrospectiva, multicéntrica en 14 hospitales de Hubei	416 pacientes con criterios diagnósticos de COVID-2019 se dividieron en tres grupos: 1) sobrevivientes comunes (no graves), 2) sobrevivientes con síntomas graves, 3) muertos.	Los tratamientos antivirales (lopinavir/ritonavir , lianhuaqingwen , oseltamivir , arbidol , interferón), y antimicrobianos (amoxicilina, piperacilina, cefoperazona, ceftazidime, moxifloxacina, linezolid, meropenem) se utilizaron con frecuencia en los tres grupos de pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes en el grupo de sobrevivientes fueron dados de alta del hospital cuando cumplían los siguientes criterios: 1) ausencia de fiebre por 3 días, 2) mejoría significativa de síntomas respiratorios, 3) mejoría de lesiones exudativas agudas en las imágenes pulmonares, 4) prueba de RNA vital negativa en muestras respiratorias en 2 ocasiones consecutivas con al menos 1 día de diferencia. • Todos los pacientes en los grupos sobreviviente grave/crítico y muertos, recibieron asistencia respiratoria de diferentes tipos. • En el grupo de sobrevivientes, quienes recibieron terapia con corticosteroides tuvieron mayor duración de la hospitalización y recuentos bajos de linfocitos al ingreso, con recuperación significativa de los recuentos después de la terapia con corticosteroides. En este grupo también hubo un uso más común de corticoides y gammaglobulina, especialmente en pacientes críticos. 	Riesgo MODERADO de sesgos** calidad global BUENA **
Describir respuesta terapéutica a tratamiento farmacológico en pacientes con COVID-19 (20). <i>(en pre-impresión, pendiente evaluación por pares)</i>	China 2020	Cohorte prospectiva	Cohorte de 89 pacientes confirmados para COVID-19. Se dividieron en dos grupos, pacientes con síntomas leves y pacientes admitidos a UCI.	A los pacientes con síntomas leves se les suministró moxifloxacina , lopinavir/ritonavir e interferón . En algunos se usó gammaglobulina IV. A los pacientes admitidos a UCI se les suministró metilprednisolona (40 mg el primer día, se repetía al 2do y 3er día en caso de no tener fiebre, 20 mg días 4 y 5), antibióticos, antivirales, interferones y otros.	<ul style="list-style-type: none"> • Los autores concluyen que, aunque algunos estudios han demostrado que la metilprednisolona no mejora la supervivencia general de los pacientes con SARS y que prolonga el curso de la enfermedad, en los pacientes con neumonía por COVID-19 parece que juega un papel muy importante en el tratamiento y debe usarse lo antes posible. • La inmunoglobulina humana también juega un papel en el tratamiento, pero no se conocen bien los mecanismos de acción. En cuanto al uso de antibióticos, el 96% de los pacientes recibió moxifloxacina, y el 4% restante cefalosporinas. El 94% de los pacientes recibieron Lopinavir/ritonavir y 5% ganciclovir o aciclovir. • Los pacientes que tuvieron síntomas más graves mejoraron posterior al tratamiento con metilprednisolona, tanto en síntomas como en las imágenes tomográficas. • 35 pacientes ingresaron a la UCI, todos recibieron metilprednisolona, 26 pacientes mejoraron y salieron de UCI. Al momento de terminar el estudio, 9 pacientes continuaban en UCI, de los cuales 7 estaban estables y 2 en estado crítico, estos 2 recibieron metilprednisolona 	Riesgo MODERADO de sesgos** calidad global BUENA **
Describir factores de tratamiento asociados con la progresión a SDRA y muerte en paciente con neumonía COVID-19 (19).	China 2020	Cohorte retrospectiva	201 pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19.	Metilprednisolona , antivirales , antibióticos , antioxidantes , inmunomoduladores , oxigenoterapia , ventilación mecánica	<ul style="list-style-type: none"> • La mediana de edad fue 51 años (RI 43-60 años), 128 (63.7%) fueron hombres, 84 (41.8%) desarrollaron SDRA y de estos, 44 (52.4%) murieron. • Entre los pacientes con SDRA, el tratamiento con metilprednisolona disminuyó el riesgo de muerte (HR, 0.38; 95%CI, 0.20-0.72), anotando que estos pacientes parecían estar más enfermos que los pacientes que no la recibieron, lo cual se evidenció por mayores índices de gravedad de la neumonía (p=0.01). • Los pacientes sin SDRA tuvieron comparativamente menos tratamiento con terapia antiviral (diferencia -14.4%; IC 95% de -26.0% a -2.9%; P=0.005). • Los pacientes con SDRA que fallecieron tuvieron menor probabilidad de ser tratados con estos medicamentos (diferencia, -40.7%; IC 95% de -58.5% a -22.9%; P<0.001). Estos incluyeron oseltamivir (n= 134; 66.7%), ganciclovir (n= 81; 40.3%), lopinavir/ritonavir (n= 30; 14.9%) e interferón alfa (n= 22, 10.9%). • No hubo diferencias en el manejo con antibióticos para ambos grupos. • De 84 pacientes con SDRA, 61 (72.6%) recibieron VMNI, 5 (6.0%) VMI y 1 (1.2%) VMI + ECMO y 17 	Riesgo MODERADO de sesgos** calidad global BUENA **

Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 (Actualización 06/04/2020)

<p>Describir la efectividad del tratamiento con esteroides sobre progresión a neumonía grave en pacientes con neumonía COVID-19.</p>	<p>China 2020</p>	<p>Cohorte retrospectiva, estudio multicéntrico</p>	<p>Se incluyeron 58 de 120 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR, clasificada de leve a moderada, La media de edad fue 47.8 años (DS 13.8), el 51% fueron hombres y 25.9% tenían enfermedades crónicas y 15.5% hipertensión.</p>	<p>Todos recibieron lopinavir/ritonavir + arbidol, 43.1% metilprednisolona</p>	<p>(20.2%) manejo con cánula nasal. Dentro de los pacientes que fallecieron con SDRA (44), 38 (86.4%) recibieron VMNI, 5 (11.4%) VMI y 1 (2.3%) recibió VMI + ECMO.</p> <ul style="list-style-type: none"> Los pacientes se dividieron en 2 cohortes: la primera, los que no progresaron a neumonía grave (n=35) y 2da los que si lo hicieron (n=23). Los casos graves tardaron mayor tiempo para la recuperación clínica (12.9±4.4 vs 8.3±4.7; p=0.0011), tuvieron mayor duración de carga viral (15.7±6.7 vs 11.8±5.0; p=0.0183) y más días de estancia hospitalaria (20.7±1.2 vs 14.4±4.3; p=0.0211). La mediana de días de inicio de los antivirales para la cohorte 1 fue 3 días (RI 1-7) y para la 2 de 4 días (RI 2-6). 25 pacientes (43.1%) recibieron metilprednisolona 1-2 mg/kg/día por un tiempo no claro (11/35 cohorte 1; 31.4% y 14/23 cohorte 2; 60.9%). Se encontró que el uso de dosis bajas o moderadas de esteroides reduce la posibilidad de progresión de un caso leve o moderado a grave (OR 0.14, 95%CI 0.02–0.80; p=0.0275). No hay tratamiento específico para COVID-19 que haya probado efectividad por lo cual el manejo de la enfermedad permanece de soporte, sin embargo, este estudio sugiere un posible beneficio de los esteroides que debe ser estudiado. 	<p>Riesgo MODERADO de sesgos**</p> <p>Calidad global BUENA**</p>
<p>Describir la respuesta al tratamiento sobre el curso clínico y la mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 (29). <i>(en pre-impresión, pendiente evaluación por pares)</i></p>	<p>China 2020</p>	<p>Cohorte retrospectiva</p>	<p>191 pacientes con edad igual o mayor a 18 años con COVID-19 confirmado por laboratorio.</p>	<p>Antibióticos, antivirales, corticosteroides, inmunoglobulina, oxigenoterapia, ECMO, terapia de reemplazo renal</p>	<ul style="list-style-type: none"> 137 fueron dados de alta y 54 fallecieron en el hospital. 91 (48%) tenían comorbilidades: HTA (15,4%), diabetes (36,2%), enfermedad coronaria (15,8%). Entre los tratamientos recibidos se encontraban antibióticos (181/191; 95% del total, 98% de los no sobrevivientes y 93% de los sobrevivientes). Tratamiento antiviral (41/191; 21% del total: 22% de no sobrevivientes y 21% de sobreviviente), esteroides en 30% de pacientes (57/191) (48% de no sobrevivientes y 23% de sobrevivientes); IgG IV 24% de pacientes (46/191) (67% de no sobrevivientes y 7% de sobrevivientes). No hubo diferencias entre los grupos. En cuanto a la oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo fue requerida por 21% (41/191) (61% de no sobrevivientes y 6 de sobrevivientes), VMNI 14% (26/191) (44% de sobrevivientes y 1% de sobrevivientes), VMI 17% (32/191) (57% no sobrevivientes y 1% de sobrevivientes) y ECMO en 2% de pacientes (3/191 todos no sobrevivientes). 	<p>Riesgo ALTO de sesgos**</p> <p>Calidad global REGULAR**</p>
<p>Describir respuesta terapéutica a tratamiento farmacológico en pacientes con COVID-19 (17).</p>	<p>China 2020</p>	<p>Series de casos retrospectivo de único centro</p>	<p>Seguimiento a 165 pacientes diagnosticados de infección COVID-19.</p>	<p>Se administraron antivirales (92.7%), interferón-α (41.7%), lopinavir/ritonavir (11.5%), arbidol (9.4%), oseltamivir (74.1%), antimicrobianos (98.6%), antimicóticos (15.1%), glucocorticoides (64.7%), medicina tradicional china (59.7%), inmunoglobulina (14.4%), nutrientes generales (74.1%), y reguladores de la microbiota intestinal (17.3%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> La mediana de edad fue de 55 años, 84 pacientes (50.9%) tenían comorbilidades y 26 pacientes (15,2%) estaban en el subgrupo con enfermedad grave al ingreso. Los autores concluyen que administrar medicamentos dentro de las primeras 72 horas disminuye significativamente el riesgo de muerte o deterioro con un OR de 0.3 (IC 95% 0.1 a 0.9; P = 0.04), siendo el efecto más marcado con antivirales y especialmente en pacientes con enfermedad leve. Una mediana de 17 (IQR, 10-27) tipos de medicamentos se prescribieron a cada paciente, y los patrones de combinación fueron bastante diversos. Durante el seguimiento, 11.5% (19/165) fallecieron, y 32.4% (45/139) de los casos leves se deterioraron. 	<p>Riesgo ALTO de sesgos***</p> <p>Calidad global BUENA***</p>

Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 (Actualización 06/04/2020)

Efectividad del uso de esteroides en pacientes graves hospitalizados en cuidado intensivo con COVID-19 (3).	China 2020	Series de casos retrospectivo	221 pacientes con COVID-19	Los casos graves recibieron: oxigenoterapia y tratamiento de soporte hidroelectrolítico a necesidad; antivirales (oseltamivir, arbidol, inhalaciones con interferón- α y lopinavir/ritonavir); antibióticos en caso de sobreinfección bacteriana (moxifloxacina, piperacilina/tazobactam, cefoperazona sulbactam); glucocorticoides de manera opcional (moxifloxacina, piperacilina/tazobactam, cefoperazona sulbactam); uso de glucocorticoides opcional y según la experiencia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Se dieron 42 (19.0%) altas y 12 pacientes fallecieron 12 (5.4%). En los 55 pacientes graves, 44 (80%) requirieron UCI y 23 se manejaron en salas generales, la tasa de mortalidad fue 21.8% • La mayoría de los pacientes recibieron terapia antiviral (88.7%, graves 90% vs leves 88%, $p < 0.001$) y un total de 64 pacientes (49.6%, graves 72.7% vs leves 45.2% $p < 0.001$) glucocorticoides. La dosis y duración del tratamiento con estos medicamentos no mostró diferencias en los desenlaces de mejoría sintomática y mortalidad. • Los resultados evidenciaron que el inicio de esteroides tempranamente puede tener beneficios clínicos, pero es necesario estudios que verifiquen este hallazgo. 	Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global BUENA ***
Describir la efectividad de arbidol en pacientes con COVID-19 (24). <i>(en pre-impresión, pendiente evaluación por pares)</i>	China 2020	Serie de casos, retrospectivo, de 2 centros	Seguimiento de 111 pacientes	49 pacientes recibieron tratamiento empírico + arbidol (200mg c/8 horas) y 62 pacientes recibieron tratamiento empírico solo. La terapia antiviral empírica incluyó: interferón- α , lopinavir/ritonavir , favipiravir , ribavirina , darunavir/cobicistat .	<ul style="list-style-type: none"> • La conversión serológica se observó en el 59% de los pacientes tratados con arbidol vs 40% en los de sólo tratamiento empírico. En este estudio no se observaron diferencias en los grupos con o sin arbidol respecto a la ventilación mecánica invasiva, la normalización de la temperatura y la estancia hospitalaria. • Cuando dividieron los pacientes en 2 grupos, leves/moderados y graves, encontraron que los leves tenían mejores resultados: conversión serológica (71% vs 34%), normalización tomográfica (48% vs 26%), necesidad de O2 de alto flujo (9% vs 36%). Los casos graves no mostraron diferencias en ninguno de los desenlaces para los tratados con arbidol en comparación con quienes recibieron sólo tratamiento empírico. • Los autores concluyen que el tratamiento con arbidol podrían mejorar la eliminación del virus, prevenir parcialmente la exacerbación de los síntomas, y retrasar el deterioro de la función respiratoria en los casos moderados y leves, puesto que en los pacientes graves no se encontraron mayores ventajas del uso de este medicamento. Los efectos adversos de arbidol reportados fueron: náuseas, diarrea, mareos, elevación de transaminasas y bradicardia. 	Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global BUENA ***
Describir respuesta terapéutica a tratamiento farmacológico en pacientes con COVID-19 (38).	China 2020	Serie de casos retrospectiva	Seguimiento de 10 pacientes	Se suministró tratamiento con lopinavir (400 mg c/12 horas), inhalación con interferón- α -2b atomizado (5 millones de UI dos veces al día). Paciente 1 y 2 recibieron además metilprednisolona (40 mg 2 dosis), inmunoglobulina (20g cada día), y arbidol (0.2 gr en tabletas).	<ul style="list-style-type: none"> • De los 10 pacientes, 6 fueron hombres, y 4 fueron mujeres; la media de edad fue de 42 años. Los pacientes tuvieron escasas comorbilidades, y en todos se confirmó infección por COVID-19. • Todos los pacientes fueron ingresados para manejo intrahospitalarios, 5 pacientes tuvieron enfermedad grave, 2 de ellos desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria y requirieron ventilación mecánica. 	Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global BUENA ***

Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 (Actualización 06/04/2020)

Describir respuesta terapéutica a tratamiento farmacológico en pacientes con COVID-19 (35)	China 2020	Serie de casos	9 pacientes infectados por COVID-19	La terapia combinada se realizó en todos los casos. Los pacientes de infección grave recibieron interferón-α- 2b (10 millones de unidades internacionales diarias), lopinavir/ritonavir (800mg/200mg/día), metilprednisolona (40 mg/día), clorhidrato de moxifloxacina (0,4 g/día) y oxígeno.	<ul style="list-style-type: none"> • Cuatro casos tuvieron infección grave, y cinco casos infección moderada. • El promedio de días de hospitalización fue de 14,2 (rango de 9-20). • Durante y después del tratamiento, las lesiones pulmonares mejoraron consistentemente con la recuperación de las características de laboratorio, incluyendo PCR, pCO₂, y pO₂. • En algunos casos, se detectó conteo linfocitario bajo y porcentaje de CD3 +, CD4 + bajo. Sin embargo, estas células volvieron gradualmente a niveles normales después de la eliminación viral. 	Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global REGULAR ***
Describir la efectividad de la respuesta a tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave (36) (en pre-impresión, pendiente evaluación por pares)	China 2020	Serie de casos prospectiva	21 pacientes con criterios de neumonía grave por COVID-19	Tocilizumab IV 400 mg dosis única + Tratamiento estándar (lopinavir , metilprednisolona , oxigenoterapia , medicamentos para el control de los síntomas),	<ul style="list-style-type: none"> • 17 pacientes se evaluaron como graves (81.0%) y 4 como críticos (19.0%). • 20 pacientes requirieron oxigenoterapia: 9 (45%) con oxígeno a alto flujo, 7 (35%) cánula nasal, 1 (5%) máscara de oxígeno, 1 VMNI (5%) y 2 VMI (10%). • 18 pacientes recibieron 1 dosis de tocilizumab (85.7%), 3 recibieron una segunda dosis por la persistencia de fiebre a las 12 hrs (14.3%). • Los días posteriores al tratamiento mejoraron la fiebre, los síntomas respiratorios y los requerimientos de oxígeno. 15 de 20 pacientes (75%) tuvieron necesidades menores de oxígeno, 1 paciente lo suspendió, 1 paciente toleró ser retirado del ventilador y otro pudo ser extubado, • 19 pacientes (90.5%) fueron dados alta a los 13.5 \pm 3.1 días del tratamiento con tocilizumab incluyendo los 2 pacientes críticos, el resto se están recuperando adecuadamente. • No se han reportado infecciones pulmonares posteriores, empeoramiento de la enfermedad o muerte y durante el tratamiento no se reportaron eventos adversos. 	Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global BUENA ***
Describir la efectividad de la respuesta a remdesivir en pacientes con COVID-19 grave. (37)	Estados Unidos 2020	Serie de casos retrospectiva	12 primeros pacientes con COVID-19 en Estados Unidos.	3 de 12 pacientes recibieron remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> • En este estudio 7 de 12 pacientes (58%) fueron hospitalizados con evidencia radiológica de neumonía y mostraron empeoramiento durante la segunda semana de los signos clínicos y de laboratorios. • 2 pacientes recibieron ciclo corto de esteroides por 3 días. • 3 pacientes recibieron remdesivir intravenoso al notarse un empeoramiento de sus síntomas (2 al día 11 y 1 al día 17), este tratamiento fue tolerado con algunas molestias gastrointestinales (náuseas, vómito, gastroparesia y sangrado rectal) y elevación de transaminasas en los 3 pacientes, se suspendió el tratamiento a los 4, 5 y 10 días luego de la mejoría de síntomas respiratorios. 	Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global REGULAR ***
Describir las opciones de tratamiento utilizadas en niños con COVID-19 (33)	China 2020	Serie de casos retrospectiva	36 niños (media de 8.3, DS + 3.5 años, entre los 1 y 16 años).	interferón alfa aerolizado lopinavir/ritonavir en jarabe oxigenoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • 19 pacientes (53%) tuvieron neumonía moderada, 17 (47%) tuvieron un cuadro leve (10 fueron asintomáticos (28%) y 7 (19%) tuvieron sintomatología de tracto respiratorio superior. • Todos los niños recibieron tratamiento con interferón alfa aerolizado 2 veces al día (36/36) • 14 (39%) recibieron lopinavir/ritonavir en jarabe 2 veces al día (1/10 con manifestaciones leves y 13/14 con neumonía moderada). • No se reportaron eventos adversos a los tratamientos. 	Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global REGULAR ***
Describir las opciones de tratamiento utilizadas en embarazadas con COVID-19 (28)	China 2020	Serie de casos retrospectiva	7 mujeres con infección confirmada COVID-19.	terapia antiviral: oseltamivir (75 mg cada 12 hs), ganciclovir (0.25 mg cada 12 hrs IV), interferón nebulizado 40 mcg/día y arbidol 200 mg 3 veces al día. Medicina tradicional china , metilprednisolona luego de la cesárea, antibióticos: 2 pacientes recibieron 1 solo antibiótico (29%) y 5 combinaciones (71%).	<ul style="list-style-type: none"> • Los desenlaces de materno-fetales y neonatales de mujeres en la parte final del embarazo son buenos y fueron logrados con manejo activo e intenso que podría ser la mejor práctica ante la falta de evidencia. • Todas las pacientes tuvieron cesárea a las 39 semanas +2 días, de acuerdo con la decisión del equipo médico. • 3 neonatos fueron evaluados para SARS-CoV-2 y uno dio positivo a las 36 horas posparto. 	Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global REGULAR ***

Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 (Actualización 06/04/2020)

<p>Describir las opciones de tratamiento utilizadas en pacientes con COVID-19, incluida la necesidad de ventilación mecánica (31).</p>	<p>China 2020</p>	<p>Serie de casos retrospectiva</p>	<p>1099 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, de 552 hospitales en 30 provincias, regiones autónomas y municipalidades en China hasta el 29/01/2020. Se revisaron los datos clínicos La edad de los pacientes fue 47 años, 41.9% de pacientes fueron mujeres</p>	<p>Antibióticos Oseltamivir Antifúngicos Glucocorticoides Inmunoglobulina G IV Oxigenoterapia Terapia de soporte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El tiempo medio de estancia hospitalaria fueron 12 días (DS entre 10 y 14). • 637 pacientes (58%) recibieron antibiótico: 498/926 (53.8%) no graves, 139/173 graves (80.3%). • 393 pacientes recibieron Oseltamivir: 313/926 (35.8%) no graves, 80/173 graves (46.2%). • 31 pacientes (2.8%) recibieron antifúngicos: 18/926 (1.9%) no graves, 13/173 graves (7.5%). • 204 pacientes (18.6%) recibieron glucocorticoides: 127/926 (13.7%) no graves, 77/173 graves (44.5%) • 454 pacientes (41.3%) recibieron oxigenoterapia: 331/926 (35.7%) no graves, 123/173 graves (71.1%). 	<p>Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global BUENA***</p>
<p>Describir las diferencias en esquemas de tratamiento entre los pacientes mayores y menores de 60 años con COVID-19.(18)</p>	<p>China 2020</p>	<p>Serie de casos retrospectiva</p>	<p>56 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19. 38 pacientes eran jóvenes o de mediana edad (67.86%). La mediana de edad del grupo de viejos fue 68 años (RI 65.25–69.75) y para los jóvenes y de mediana edad de 47 años (RI 35.75–51.25).</p>	<p>lopinavir/ritonavir Medicina tradicional china Terapia de reemplazo renal Oxigenoterapia Ventilación mecánica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 4 pacientes del grupo de viejos fueron trasladados a UCI para VM y 5 pacientes del grupo de jóvenes/mediana edad. La mortalidad fue similar (1 en ambos grupos; 5.56% vs 5.26%). En cuanto al uso de medicamentos • El uso de lopinavir/ritonavir (16/18; 83.33% vs 37/38; 86.84%) y medicina tradicional china (14/18; 77.73% vs 32/38; 84.21%) fue estadísticamente mayor en los jóvenes y de mediana edad que en los viejos (p < 0.05). • No hubo diferencia en inhalaciones de interferón (6/18; 33.33% vs 15/38; 39.47%), uso de antibióticos (12/18; 66.67% vs 28/38; 73.68%), inmunoglobulina (4/18; 22.22% vs 5/38; 13.16%), timopentina (14/18; 77.78% vs 32/38; 84.21%). • Oxigenoterapia (17/18; 94.44% vs 37/38; 97.37%) fue utilizada más en jóvenes (p < 0.001) y la ventilación mecánica tuvo diferencias en la VMI (4 viejos/18; 22.22% vs 3 jóvenes/38; 7.89%) y uso de ECMO (1/18; 5.56% vs 1/38; 2.63%) que requirieron mayor utilización en el grupo viejos (p < 0.001), sin diferencias en el uso de VMNI (1/18; 5.56% vs 2/38; 5.26%). 	<p>Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global BUENA***</p>
<p>Describir las diferencias en esquemas de tratamiento entre los pacientes mayores y menores de 60 años con COVID-19(22). (manuscrito aceptado)</p>	<p>China 2020</p>	<p>Serie de casos retrospectiva</p>	<p>788 pacientes con COVID-19. 136 pacientes tuvieron una edad igual o mayor a 60 años (viejos) con una media de 68.28 años (±7.314), este grupo tenía mayor frecuencia de mujeres comparado con el grupo de menores de 60 años (jóvenes) (57.35% vs 46.47%, P=0.021) y una mayor frecuencia de comorbilidades (55.15% vs 21.93%, P<0.001)</p>	<p>Metilprednisolona a una dosis de 0.75-1.5mg/kg, dosis mínima de 40 mg y máxima de 80 mg, con una media de duración de 15 días intentando desmonte diario y a la menor duración posible. Tratamiento antiviral (interferón, lopinavir/ritonavir, arbidol solos o en diferentes combinaciones) Inmunoglobulina G IV Oxigenoterapia Ventilación mecánica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La frecuencia de enfermedad grave (16.18% vs 5.98% P<0.001) y crítica (8.82% vs 0.77%, P<0.001) fue mayor en los viejos que en los jóvenes. Este grupo de pacientes también tuvo mayor frecuencia de ingreso a UCI (9.56% vs 1.38%, P<0.001). En cuanto a medicamentos. • Metilprednisolona, solo administrada con PaO2/FiO2 <300 mmHg, en pacientes con rápido deterioro y marcado compromiso pulmonar por imágenes. No se recomendó en pacientes con enfermedad no grave, Tuvo mayor frecuencia de administración en pacientes viejos que en los jóvenes (28.68% vs 9.36%, P<0.001). Como efectos adversos se identificaron 2 casos de sangrado digestivo y 10 casos de hiperglicemia, sin infecciones secundaria. • A los pacientes viejos se les administró con mayor frecuencia Inmunoglobulina G IV (24/136; 17.65% vs 38/652; 5.83% en jóvenes; p <0.001) • Los viejos desarrollaron con mayor frecuencia SDRA (16.9% vs 5.37%, P <0.001) y requirió con una mayor frecuencia ventilación mecánica (9/136; 6.62% vs 9/652; 1.38 %, p=0.001) con parámetros de concentración de O2 inhalado de 35-100% y PEEP de 6-12 mmH2O, siendo el uso de VMNI similar en ambos grupos (3/136; 2.21% en viejos vs 4/652; 0.61 % en jóvenes; p 0.103), a diferencia de la VMI (6/136; 4.41% vs 5/652; 0.77%; p 0.005). 	<p>Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global BUENA***</p>

Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 (Actualización 06/04/2020)

<p>Evaluar el tratamiento de pacientes con neumonía COVID-19 (34) (en pre-impresión, pendiente evaluación por pares)</p>	<p>China 2020</p>	<p>Serie de casos retrospectiva</p>	<p>262 pacientes hospitalizados con neumonía confirmada por COVID-19 en el hospital Wuhan.</p>	<p>Corticosteroides lopinavir/ritonavir oseltamivir arbidol antibióticos antifúngicos Oxigenoterapia Ventilación mecánica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 86 (32.8%) de pacientes fallecieron y 176 (67.2%) sobrevivieron. Los que no sobrevivieron eran de mayor edad (66.5 vs 49.9, p <0.0001), tenían mayores comorbilidades y anormalidades en los laboratorios iniciales y de seguimiento. En cuanto al tratamiento, • La mayoría de los pacientes que fallecieron recibieron corticosteroides (61.6% vs 24.4%, p <0.0001), con una mediada de días de tratamiento de 6 a 7 sin diferencias entre los grupos. Esto puede deberse a una real falta de efecto del medicamento en este tipo de neumonía o al hecho de que este hospital era centro de referencia para unos pacientes con manifestaciones graves o críticas de la enfermedad, lo cual los mismos autores refieren en el texto. • La mayoría de los pacientes que fallecieron recibieron lopinavir/ritonavir (20.9% vs 11.9%, p=0.082, p=0-082). En este caso, las consideraciones son similares al uso de glucocorticoides • El oseltamivir fue más usado en los que sobrevivieron que en los que no (100; 56.8% vs 13; 15.1%; p<0.0001) y en estos se dio tempranamente, sin diferencias en la duración de tratamiento que estuvo entre 6-7 días con (RI de 3 a 12). Este medicamento se fue desmontando, lo cual puede deberse a mejoría del estado clínico de los sobrevivientes, confección con influenza A o falta de respuesta. No se valoraron efectos adversos • Otros antivirales usados fueron arbidol (13; 5.0%), interferón alfa (13; 5.0%), ribavirina (4; 1.5%), sin evidencia entre grupos • La mayoría de los pacientes recibieron antibióticos, siendo los más comunes sulfonamidas e inhibidores de β-lactamasa (13;15.1% vs 102; 58.0%, p<0.0001 para sulfonilureas y 65; 75.6% vs 152; 86.4% para inhibidores de betalactamasa, p=0.046). Las quinolonas su fueron similares en ambos grupos (62.8% vs 58.5%). • Los antifúngicos se usaron más frecuentemente en los no sobrevivientes, principalmente triazoles (15; 17.4% vs 12; 6.8%, p=0.014). Estos tratamientos hablan de complicaciones asociadas a sobreinfección por bacterias y hongos en los pacientes más críticos. • Oxigenoterapia: de los sobrevivientes en los primeros 3 días, el 1.1% requirió VMNI y 7.4% oxígeno a alto flujo, solo VMI en 1.1%. Del lado de los no sobrevivientes, el 70.9% requirió altos flujos de oxígeno y 69.8% VMNI en los primero 5 días, 47.7% VMI en los primeros 9 días y a los 10 días aproximadamente el 7.0% requirió ECMO. 	<p>Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global REGULAR***</p>
<p>Evaluación de la efectividad de los tratamiento críticamente enfermos con COVID-10 (26) (en pre-impresión, pendiente evaluación por pares)</p>	<p>China 2020</p>	<p>Serie de casos retrospectiva</p>	<p>37 pacientes críticos con COVID-19.</p>	<p>Antivirales Antibióticos Metilprednisolona Medicamentos de la medicina tradicional China Vasoconstrictores</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los autores concluyen que los únicos tratamientos que permanecen para el manejo del SDRA grave son de soporte con ventilación mecánica con protección pulmonar como manejo de bajo volumen tidal, en posición prona y ECMO. Todos fueron tratados con antivirales (97.3% con interferón, 91.9% con lopinavir/ritonavir, 79.3% con arbidol y 16.2% con oseltamivir) • 33 (89.2%) recibieron antibióticos, 35 (95.6%) recibieron metilprednisolona (100% de los críticos y 90% de los graves) a bajas dosis. • Se requirió uso de vasoconstrictores (norepinefrina y dopamina) en 9/15 (60%) de los pacientes críticos. • El índice de oxigenación disminuyó significativamente en pacientes críticos mientras la mayoría de los pacientes graves tenía mejor oxigenación (<100 mmHg vs >100 mmHg). • Los pacientes críticos requirieron altas FIO2 para mantener unas saturaciones de O2 mayor o igual a 93%: 19/22 (86.6%) de los pacientes graves se trataron con cánula nasal y 3/22 (13.64%) con cánula de alto flujo. Contrario a esto, de los pacientes críticos 9/15 (60%) requirieron VMI, 4/15 (26.67%) VMNI, 7/15 (46.67%) recibieron VM en posición prona, 2/15 (13.33%) cánula de alto flujo, ninguno recibió ECMO. 	<p>Riesgo ALTO de sesgos*** Calidad global BUENA***</p>

Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 (Actualización 06/04/2020)

Describir respuesta terapéutica a tratamiento farmacológico en pacientes con COVID-19 (23).	China 2020	Reporte de casos, retrospectivo, un solo centro	4 pacientes que presentaron neumonía por COVID-2019 en Shanghai.	Todos los pacientes recibieron antibiótico y lopinavir/ritonavir (400mg/200mg cada 12 hrs), arbidol (0.2 gr cada 12 hrs), SFJDC (medicina tradicional china, 2.08 g tres veces al día entre 6 y 15 días).	<ul style="list-style-type: none"> Las edades de los casos fueron 19, 32, 63, 63 años, con días desde el diagnóstico de 6, 1, 11, 2 respectivamente. Dos pacientes cursaron con neumonía moderada y dos con grave. Dos pacientes presentaron neumonía unilateral y dos bilateral. 10 días después del inicio de la terapia, 2 pacientes se negativizaron para COVID-19. Los autores concluyen que, aunque todos los pacientes mejoraron con el tratamiento, se requieren más estudios para evaluar la eficacia de esta combinación de medicamentos en el tratamiento de la neumonía por COVID-19 	Riesgo ALTO de sesgos**** Calidad global BUENA ****
Describir respuesta terapéutica a tratamiento farmacológico en pacientes con COVID-19 (32).	China 2020	Reporte de casos	2 pacientes 38 años	Metilprednisolona (40 mg/ dosis por 5 días), gammaglobulina (10 g IV/día por 5 días, luego 5 gr por tiempo no determinado)	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes se recuperaron exitosamente después de suministrar metilprednisolona (40 mg/ dosis por 5 días), gammaglobulina (10 g IV/día por 5 días, luego 5 gr por tiempo no determinado), moxifloxacino (dosis y tiempo indeterminado), oseltamivir (dosis y tiempo indeterminado), arbidol hidrocloreto (dosis y tiempo indeterminado), tanrequing (IV dosis y tiempo indeterminado). 	Riesgo ALTO de sesgos**** Calidad global REGULAR ****
Efectividad de lopinavir – ritonavir en pacientes con COVID-19 (30).	Corea 2020	Reporte de casos	Paciente masculino de 54 años con diagnóstico de COVID-2019	lopinavir/ritonavir (200mg/50 mg, 2 tabletas cada 12 horas)	<ul style="list-style-type: none"> Desde el día siguiente a la iniciación de lopinavir/ritonavir, la carga viral inició su descenso. Esto pudo ser resultado del curso natural de la enfermedad, la administración del medicamento, o de ambos. Se necesitan más datos para dilucidar si el lopinavir/ritonavir tiene efecto directo sobre el COVID-2019. Los autores concluyen que se podría utilizar lopinavir/ritonavir para grupos con relativo alto riesgo de neumonía por COVID-2019 como ancianos o pacientes con comorbilidades desde una etapa temprana. 	Riesgo ALTO de sesgos**** Calidad global REGULAR ****
Tratamiento con plasma convaleciente en pacientes críticamente enfermos de infección por SARS-CoV-2 (27). (en pre-impresión, pendiente evaluación por pares)	China 2020	Reporte de casos	4 casos de pacientes críticamente enfermos con COVID-19.	Plasma convaleciente, Tratamiento inmunoglobulina, antiviral,	<ul style="list-style-type: none"> Estos pacientes se recuperaron de la infección con SARS-CoV-2 posterior a múltiples tratamientos y como última opción, se decidió el uso de plasma convaleciente, sin observarse reacciones adversas serias, anotando que las contribuciones del manejo de soporte, otras terapias en investigación y la respuesta inmune del paciente en la sobrevida no puede ser determinada, por lo cual no se sabe el real beneficio de estos tratamientos. 	Riesgo ALTO de sesgos**** Calidad global BUENA ****

*Herramienta del instituto Joanna Briggs para la valoración de la calidad en estudios observacionales (cohorte, series de casos, reporte de caso, respectivamente)

**La calidad global habla de la rigurosidad con la que se realizaron los estudios de cohorte, sin embargo, por el tipo de estudios, siempre se considera que tienen un riesgo de sesgos que inicia desde moderado.

***La calidad global habla de la rigurosidad con la que se realizaron estas series de casos, sin embargo, por el tipo de estudios, siempre se considera tienen alto riesgo de sesgos

****La calidad global habla de la rigurosidad con la que se realizaron los reportes de casos, sin embargo, por el tipo de estudios, siempre se considera tienen alto riesgo de sesgos

Anexo 5. Estrategias y recursos de búsqueda

Se actualizaron las estrategias conformadas para la Síntesis Rápida Contención y tratamiento específico de la infección por el nuevo coronavirus 2019-nCoV (Respuesta de 3 días), elaborada por la UNED el 10 de febrero de 2020, desde la fecha de consulta anterior.

Se conformaron líneas de búsqueda muy específicas (acordes con tiempo de una síntesis rápida) para identificar la mejor evidencia disponible (revisiones sistemáticas, metaanálisis o ensayos clínicos) relacionados con COVID-19.

Fuente	Estrategia	Resultados	Fecha de consulta
PubMed	(Coronavirus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab]) AND (treatment[ti] OR therap*[ti]) AND systematic[sb] AND (("2020/01/27"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))	7 RS	17 MAR 2020
PubMed	(Coronavirus[ti] OR COVID-19[ti] OR 2019-nCoV[ti]) AND (treatment[ti] OR therap*[ti]) AND (("2020/01/27"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))	84 artículos	17 MAR 2020
Embase	(covid19:ti OR ncov:ti OR cov19:ti) AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	4 RS	18 MAR 2020
PubMed	("coronavirus"[Title] OR "covid"[Title] OR "ncov"[Title]) AND systematic[sb]	2 RS	30 MAR 2020
PubMed	((("coronavirus"[Title] OR "covid"[Title] OR "ncov"[Title]) AND ("treatment"[tiab] OR "therap*"[tiab])) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract]) OR "placebo"[Title/Abstract]) OR "drug therapy"[MeSH Subheading]) OR "randomly"[Title/Abstract]) OR "trial"[Title/Abstract]) OR "groups"[Title/Abstract])) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	9 artículos	30 MAR 2020

La búsqueda en las bases de datos se complementó con la consulta de las siguientes colecciones especializadas (ultima revisión 31MAR2020):

BMJ. British Medical Journal <https://www.bmj.com/coronavirus>

Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.net/oxford-covid-19/>

Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/collections/doi/SC000039/full>

Elsevier. <https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center>

Epistemonikos. <https://es.epistemonikos.cl/2020/03/17/que-tratamientos-sirven-para-prevenir-o-tratar-el-coronavirus-covid-19/>

Evidence Aid. <https://www.evidenceaid.org/coronavirus-resources/>

JAMA. Journal of American Medical Association. <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert#clinical-management>

The Lancet. <https://www.thelancet.com/coronavirus>

Nature graphic charts. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00758-2>

NEJM. New England Journal of Medicine. https://www.nejm.org/coronavirus?query=main_nav_1

National Library of Medicine portal. https://www.nlm.nih.gov/index.html#Novel_Coronavirus

Springer Nature. SARS-CoV-2 and COVID-19. <https://www.springernature.com/gp/researchers/campaigns/coronavirus>

Clarivate - Thomson Reuters. Coronavirus (COVID-19) from the Web of Science. <https://clarivate.com/coronavirus-resources/>

SSRN Social Science Research Network. Elsevier repository for pre-prints. <https://www.ssrn.com/index.cfm/en/coronavirus/>



UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones

06/04/2020