

Versión en línea 2500-5006

Revista Colombiana de Nefrología

Publicación anticipada en línea

El Comité Editorial aprobó para publicación este manuscrito, de acuerdo con los conceptos de los pares evaluadores.

Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Citación provisional: Nancy Yomayusa González, Eduardo Low Padilla, Ilich De La Hoz Sieglerd, Kelly Chacón, Juan Acevedo Peña, Liliana Barrero Garzón, et al. Uso de resúmenes de evidencia para informar el tratamiento farmacológico de personas con sospecha o diagnóstico de infección respiratoria por SARS CoV-2 / COVID-19. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl 2).

Recibido: 10.04.20

Aceptado: 13.04.20

Publicado en línea: 13.04.20

Uso de resúmenes de evidencia para informar el tratamiento farmacológico de personas con sospecha o diagnóstico de infección respiratoria por SARS CoV-2 / COVID-19

Use of evidence summaries to inform pharmacological treatment of people with suspected or diagnosed SARS CoV-2 / COVID-19 respiratory infection

Nancy Yomayusa González^{a-d}; Eduardo Low Padilla^{d,e}; Ilich De La Hoz Siegler^{df}; Kelly Chacón^{dg}; Juan Acevedo Peña^{dh}; Liliana Barrero Garzón^{di}; Alexander Barrera^{jk}; Natalia Tolosa^{jk}; Andrea Castillo^{ji}; Diana Castelblanco^{jl}; Fredy Guevara Pulido^a; Carlos Pinzón Florez^{jm}; Fredy Mendivelso Duarte^{ad,n}; Francy Cantor Cruz^{do}; Ana Castillo Gutiérrez^{d,p}; Olga Gómez Gómez^{d,p}; Adriana Ávila^{d,q}; Claudia Guevara^{dr}; Carlos Álvarez Morenost; Jose Rojas Gambasica^{u,v,w}; Carlos Miguel Arbeláez Duque^{j,x,y}; Bibiana García Guarín^d; Martha Cárdenas Rodríguez^d; Sandra Robayo Rodríguez^d; Marcela Torres Castro^d

- a. Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá
- b. Médica Internista Nefróloga
- c. Grupo de Investigación Traslacional, Colombia Médico Epidemiólogo Clínico
- d. Instituto Global de Excelencia Clínica Keralty, Colombia
- e. DDS. MSc. Farmacoepidemiología
- f. Médico, MPH, MPP. Esp. Gerencia Financiera
- g. Fisioterapeuta, MSc. Epidemióloga Clínica
- h. Especialista en Medicina Interna. MSc. Epidemiología Clínica
- i. Médica Especialista en Epidemiología Clínica
- j. EPS Sanitas
- k. Médico Especialista en Epidemiología
- l. Médica General
- m. Médico MSc, MBA(c), PhD
- n. Médico Epidemiólogo Clínico. MSc. MPH. FETP
- o. Psicóloga, MSc(c) Epidemiología Clínica
- p. Médica Especialista en Medicina Familiar
- q. Economista
- r. DDD. MSc. Química
- s. Médico Infectólogo, MSc, PhD FIDSA
- t. Vicepresidente de Salud Clínica Colsanitas
- u. Médico especialista en Anestesiología, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo y Epidemiología
- v. Coordinador postgrado de Medicina crítica y cuidado intensivo, Fundación Universitaria Sanitas
- w. Jefe médico UCI Clínica Universitaria Colombia
- x. Médico MPH, Maestría en planeación y pensamiento estratégico
- y. Gerente de Planeación del Aseguramiento

Resumen: Los resúmenes de evidencia facilitan la transferencia de conocimiento para los tomadores de decisiones en salud. Cuando se fundamentan en revisiones sistemáticas de literatura su oportunidad puede verse afectada por requerirse mayor tiempo en su elaboración, por lo que se prefiere el uso de nuevas metodologías. El presente trabajo aplica la metodología de revisiones sistemáticas rápidas para un escenario de decisión inmediata en el contexto del tratamiento farmacológico de personas infectadas por SARS CoV-2 facilitando resúmenes de evidencia para 14 preguntas de interés clínico. Los medicamentos incluyen algunos propuestos para tratamiento tales como la hidroxyclorequina, azitromicina, oseltamivir, remdesivir, umifenovir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir ribavirina y teicoplanina, también se incluyen los medicamentos de soporte e incluidos en el manejo como los corticosteroides en diferentes escenarios clínicos, así como medicamentos que generan duda en su uso concomitante en la enfermedad COVID-19 como son los AINES, los IECA y los ARA II.

Palabras clave: COVID-19; síndrome respiratorio agudo grave; tratamiento farmacológico; antivirales; SARS-CoV-2.

Abstract: Evidence summaries facilitate knowledge transfer for health decision makers. When it is based on systematic literature reviews, the opportunity can be modified by requiring more time in its elaboration, which is why the use of new methodologies is required. This summary applies the methodology of rapid systematic reviews for immediate decision in the context of the pharmacological treatment of people infected with SARS CoV-2, providing summaries of evidence for 14 questions of clinical interest. The drugs include some proposed for treatment such as hydroxychloroquine, azithromycin, oseltamivir, remdesivir, umifenovir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir ribavirin and teicoplanin, also included are support and management drugs such as glucocorticoids in different clinical settings, as well as drugs that generate doubt in their concomitant use in COVID-19 disease such as NSAIDs, ACE-Inhibitors and ARBs II.

Key words: COVID-19; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; drug therapy; antivirals agents; SARS-CoV-2.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.X.X.XXX>

Citación: XXXXXX, et al. Uso de resúmenes de evidencia para informar el tratamiento farmacológico de personas con sospecha o diagnóstico de infección respiratoria por SARS CoV-2 / COVID-19. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl 2). doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.X.X.XXX>

Correspondencia: Nancy Yomayusa, nyomayusa@colsanitas.com

Recibido: 10-04-20 **Aceptado:** 14-04-20

Introducción

Los resúmenes de evidencia en salud son una fuente de información y una vía de transferencia del conocimiento para los tomadores de decisiones. Se construyen a partir de la mejor evidencia disponible, constituyéndolos como información de alta calidad, que también sirve de insumo para la construcción de protocolos o guías clínicas institucionales.

Habitualmente la síntesis de la información en salud se realiza a través del uso de metodologías estructuradas como las revisiones sistemáticas (RS) de la literatura (1), que aunque se han posicionado como una metodología que permite reunir de manera completa y exhaustiva la evidencia disponible alrededor de una pregunta de investigación, minimizando los sesgos por la aplicación de métodos sistemáticos y rigurosos, presentan grandes desafíos y limitaciones ante el desarrollo acelerado de nuevas tecnologías en salud, el gran volumen de producción científica y la mayor confianza en la investigación por parte de tomadores de decisiones y pacientes (2).

El Centro Colaborador Nacional de Métodos y Herramientas de la Universidad de McMaster, la Organización Mundial de la Salud, la colaboración Cochrane y Osteba, coinciden en reportar la necesidad de revisar el método de síntesis de la evidencia de tal manera que se optimice el tiempo de producción y la transferencia de conocimiento para la toma de decisiones (3–6).

Así, la vertiginosa disponibilidad de información y sobre todo su actualización / desactualización en dinámicas veloces como es la atención de pacientes en entornos complejos pero rápidamente cambiantes, como lo puede ser una emergencia sanitaria en un momento de pandemia, exigen respuestas que permitan incorporar la evidencia en la toma de decisiones cotidianas a diferentes niveles organizacionales en tiempos más cortos (7). Esto constituye un reto para los generadores de evidencia quienes deben adaptarse rápidamente a cambios en el marco de las decisiones informadas, de tal manera que ayuden a garantizar la salud y calidad de vida de los individuos y al mismo tiempo la sostenibilidad de las organizaciones.

Una alternativa metodológica igualmente rigurosa y de calidad, que logra dar respuesta en menor tiempo son las revisiones sistemáticas restringidas o también denominadas rápidas, con las cuales se logran responder preguntas específicas del día a día de los tomadores de decisiones, con menor uso de recursos facilitando la producción, síntesis e información actualizada logrando así una transferencia de conocimiento casi en tiempo real.

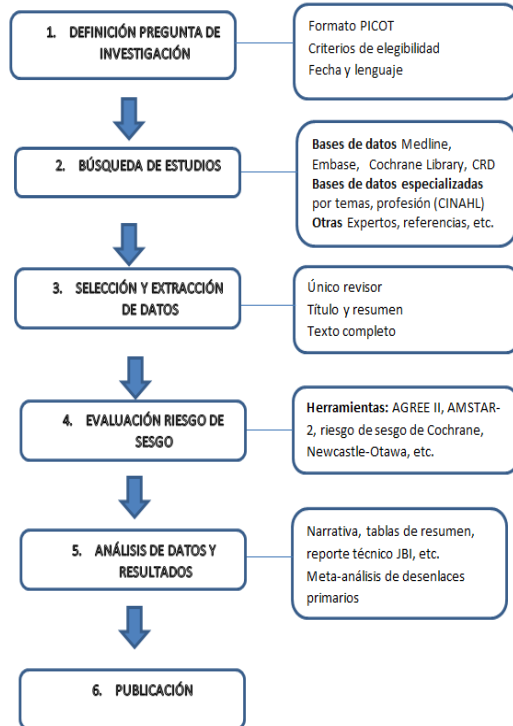
Con la emergencia del coronavirus SARS Cov2 desde diciembre del 2019, se ha generado un gran volumen de producción científica, en algún caso incierta o controvertida especialmente en el manejo farmacológico, situación que, en la coyuntura pandémica, se presenta como un reto para la toma de decisiones contra el tiempo a fin de mitigar los desenlaces en salud, por lo que es requerida una metodología sistemática rápida y rigurosa para la síntesis de evidencia.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo es presentar la evidencia disponible respecto al manejo farmacológico de personas con sospecha o diagnóstico de infección respiratoria por SARS CoV-2 (COVID-19), aplicando la metodología de revisiones sistemáticas rápidas (RS-R) a doce medicamentos potencialmente eficaces para su manejo, en el escenario de la pandemia buscando ofrecer información a corto plazo para los tomadores de decisiones.

Metodología

Se realizaron doce resúmenes de evidencia aplicando la metodología de RS-R orientadas a contestar 14 preguntas de interés clínico relacionadas con las alternativas farmacológicas para el tratamiento de personas con sospecha o infección por SARS CoV-2. El proceso para el desarrollo de las RS-R propuesto se resume en la figura 1. La evidencia disponible se presenta como síntesis cualitativa a través de un breve resumen de evidencia.

Figura 1. Flujograma de proceso de desarrollo de RS-R.



La metodología utilizada en detalle se encuentra disponible en el Manual de RS-R del Instituto Global de Excelencia Clínica Keralty (8).

Las bases de datos consultadas fueron: Medline, Scopus, Cochrane Library, EMBASE.

Los términos de búsqueda utilizados fueron *COVID 19, coronavirus, SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, ibuprofen, non steroidal antiinflammatory drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, corticosteroids, glucocorticoids, lopinavir-ritonavir drug combination, lopinavir, nelfinavir, oseltamivir, remdesivir, ribavirina, teicoplanina, umifenovir*.

Los tipos de estudios seleccionados fueron Guías de práctica clínica (GPC), Consensos de sociedades científicas, revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), metaanálisis, ensayos clínicos y otros estudios primarios que incluyeran información que aportara a responder cada una de las preguntas de interés clínico.

Resultados

Pregunta 1: *¿Está indicado el uso de antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno en el manejo de pacientes confirmados con COVID-19?*

Antecedentes: Funcionarios de Salud Franceses sugieren que se han informado eventos adversos graves con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como ibuprofeno en pacientes con COVID-19 y recomiendan el tratamiento con acetaminofén. Los comentarios parecen haber surgido por reportes de experiencia de su uso en el suroeste de Francia, informando cuatro casos de pacientes jóvenes con COVID-19 sin problemas de salud subyacentes que desarrollaron síntomas graves después de usar AINE en la etapa inicial de sus síntomas. Esta situación ha generado dudas sobre el papel de los AINE en el manejo de pacientes afectados por el COVID-19 y un sinnúmero de posiciones en revistas científicas y de divulgación general, siendo los más relevantes:

1. Jean-Louis Montastruc, profesor de farmacología médica y clínica en el Hospital de la Universidad Central de Toulouse: “tales efectos nocivos de los AINE no serían una sorpresa dado que desde 2019, con el asesoramiento de la Agencia Nacional para la Seguridad de los Medicamentos y Health Products, se ha dicho a los trabajadores de salud franceses que no traten la fiebre o las infecciones con ibuprofeno”.

2. En el Reino Unido, Paul Little, profesor de investigación de atención primaria en la Universidad de Southampton comenta “El sentimiento general es que el consejo francés es bastante sensato. Ahora hay una considerable literatura de estudios de casos y controles en varios países, respecto a que la prolongación de la enfermedad y sus complicaciones tanto sépticas como cardiovasculares pueden ser más comunes cuando se usan antiinflamatorios no esteroideos”.
3. Ian Jones, profesor de virología en la Universidad de Reading, comenta “las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno podrían "amortiguar" el sistema inmunitario, lo que podría retrasar el proceso de recuperación. Agrega además que basado en las similitudes entre el nuevo virus (SARS-CoV-2) y el SARS I, la COVID-19 está implicado con la vía de la enzima convertidora de angiotensina, la cual regula la concentración de agua y sal en la sangre y podría contribuir a la neumonía.
4. El Dr. Rupert Beale, líder del grupo en biología celular de la infección en el Instituto Francis Crick, dijo: "Hay buenas razones para evitar el ibuprofeno, ya que puede exacerbar la lesión renal aguda causada por cualquier enfermedad grave, incluida la enfermedad grave de COVID-19”

Resumen de la Evidencia: La búsqueda realizada no encontró ninguna evidencia sobre el uso de ibuprofeno en el manejo específico de pacientes con COVID-19 y tal como lo afirma la Agencia Española del Medicamento “No existen datos que asocien el uso de AINES con agravamiento de la infección por COVID-19” (9).

Sin embargo, existe evidencia indirecta derivada de estudios clínicos:

1. Estudio controlado aleatorizado, factorial de grupo paralelo pragmático abierto, que evalúa estrategias de analgesia e inhalación de vapor para infecciones del tracto respiratorio en pacientes mayores de 3 años con infecciones agudas del tracto respiratorio atendidos en Atención Primaria en el Reino Unido, evidenciando que los pacientes con infecciones respiratorias con manifestaciones como tos, resfriados y dolor de garganta a los que su médico de cabecera les recetó ibuprofeno en lugar de paracetamol tenían más probabilidades de sufrir enfermedades o complicaciones graves (10).
2. Estudio de cohorte prospectiva, que evalúa, si la exposición a los AINE antes del ingreso hospitalario en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) está asociada con el desarrollo de complicaciones pleurales o un absceso pulmonar. En análisis multivariados, dos factores se asociaron independientemente con el desarrollo de complicaciones pleuro parenquimatosas: ingesta de AINE [Odds Ratio (OR) = 2.57 [1.02-6.64]; p = 0.049] y abuso de alcohol (OR = 2.68 [1.27-5.69]; p = 0.01). Lo cual sugiere que los AINE utilizados en pacientes jóvenes y sanos, pueden empeorar el curso de la NAC, retardando el inicio del tratamiento y generando una mayor tasa de complicaciones pleuropulmonares (11).

En este momento se está evaluando para toda la Unión Europea, si existe alguna relación entre el ibuprofeno y el empeoramiento de la infección por COVID-19.

Recomendaciones:

1. En este momento no existen datos que soporten la asociación entre ibuprofeno y exacerbación de la infección por COVID-9, no obstante, existe evidencia indirecta que en pacientes con infección respiratoria o NAC, el uso de AINE puede retrasar la identificación de los síntomas y estar asociado a complicaciones.
2. Está descrito que el ibuprofeno puede enmascarar los síntomas en otras infecciones retrasando su diagnóstico.
3. El perfil de seguridad (renal, hepática, gastrointestinal, cardiovascular) es determinante de la selección para el manejo sintomático de esta infección.
4. La Unión Europea está evaluando esta señal en la infección por COVID-19. Se esperan resultados para mayo 2020 (12).
5. Actualmente no hay pruebas sólidas de que el ibuprofeno pueda empeorar en el contexto de COVID-19. Sin embargo, hasta que se tenga más información, las personas deben tomar paracetamol o acetaminofén para tratar los síntomas del coronavirus, a menos que su médico indique cualquier contraindicación.

Recomendaciones para los pacientes:

1. **Se recomienda** de manera preferencial el uso de paracetamol o acetaminofén para tratar los síntomas asociados con COVID-19 a las dosis indicadas por su médico.
2. **No se recomienda** el uso o la auto formulación de AINE (por ejemplo: ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, entre otros), en razón a los efectos secundarios tanto renales como gastrointestinales, particularmente en personas con factores de riesgo.

Pregunta 2: ¿Se deben suspender los IECAs o los ARA en pacientes con alto riesgo de infección por coronavirus COVID-19?

Pregunta 3: ¿Se deben suspender los IECAs o los ARA en pacientes con infección respiratoria con alta probabilidad de COVID-19?

Antecedentes: Se documenta creciente información no formal dirigida a múltiples públicos: pacientes, comunidades, personal sanitario, profesionales que sugiere al aumento de susceptibilidad de infección por SARS-CoV2 (13,14) y de su replicación incrementada (15) en pacientes que consumían o bien inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI).

Resumen de la Evidencia:

No hay evidencia que soporte el suspender o cambiar los medicamentos IECA ó ARA II en pacientes con alto riesgo de infección por coronavirus COVID-19 (16,17). No hay datos experimentales ni clínicos que demuestren desenlaces benéficos ni adversos con el uso previo de estos agentes en pacientes con COVID-19.

Los clínicos pueden considerar usar medicamentos alternativos que controlen la tensión arterial en pacientes con alta probabilidad de estar infectados con coronavirus, sin embargo, no hay evidencia, a la fecha, que indique que suspender los IECA o los ARA II mejore los resultados en salud de los pacientes con infección respiratoria con alta probabilidad de ser COVID-19 (16–18).

Anotación: Existe evidencia en usar como potencial blanco farmacológico el receptor de la enzima convertidora de angiotensina para el tratamiento de infecciones causadas por Coronavirus (14,18–20). En la medida en que se tengan resultados de investigación, las afirmaciones y recomendaciones incluidas en este resumen de evidencia requerirán actualizarse o modificarse.

Recomendaciones:

1. En este momento no existen datos que soporten la suspensión o cambio sistemático a todos los pacientes que usan de forma rutinaria los IECA ó ARA II, como método de prevención de infección respiratoria por Coronavirus COVID-19 (16,17). Se recomienda continuar estos tratamientos en pacientes que los tengan indicados según las guías de práctica clínica establecidas, en virtud de sus benéficos en insuficiencia cardíaca, hipertensión, o cardiopatía isquémica.
2. En este momento no existen datos que soporten la suspensión o cambio sistemático a todos los pacientes que usan de forma rutinario los IECA ó ARA II y que están en tratamiento de infección respiratoria por Coronavirus COVID-19. Se recomienda en estos casos tomar la decisión de manera individualizada de acuerdo con la evaluación clínica, severidad y su estado hemodinámico. No se sugiere iniciar o suspender tratamientos con IECA o ARA, excepto como parte de las acciones basadas en la práctica clínica estándar.

Recomendaciones para los pacientes:

1. Si se encuentra en tratamiento con medicamentos tales como IECA (enalapril, lisinopril o perindopril, quinapril, entre otros) o ARA II (por ejemplo, losartán, candesartan, ibesartan, valsartán entre otros), NO existe ninguna razón basada en la evidencia científica que disponemos para que cambie su tratamiento en relación con el riesgo de infección por el coronavirus COVID-19.
2. Debe continuar su tratamiento para el manejo de hipertensión arterial u otra enfermedad cardiovascular tal y como ha sido formulado
3. Si tiene inquietudes o dudas por favor consulte a su médico, al programa o a las líneas de orientación.

Pregunta 4: *¿Se debe usar cloroquina o hidroxicloroquina de forma profiláctica en pacientes con COVID-19?*

Pregunta 5: *¿Se debe usar cloroquina o hidroxicloroquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19?*

Antecedentes: Publicaciones recientes han llamado la atención sobre el posible beneficio de la cloroquina, un medicamento antipalúdico ampliamente utilizado, en el tratamiento de pacientes infectados por el nuevo coronavirus emergente (SARS-CoV-2). El objetivo es revisar la literatura existente y creciente en estos últimos días sobre la efectividad de la cloroquina en el manejo del COVID-19 junto a los antiretrovirales y la discusión que surge sobre el uso profiláctico de la cloroquina.

Contexto: Los estudios clínicos han demostrado la actividad in vitro y en el modelo animal de fosfato de cloroquina como antiviral contra el virus del SARS y la gripe aviar. De hecho, parece que la cloroquina puede exhibir su eficacia antiviral al aumentar el pH endosómico necesario para la fusión del virus / célula huésped (21–23). Además, la cloroquina parece interferir con la glucosilación de los receptores celulares de SARS COVID-19. La cloroquina también tiene actividad inmunomoduladora, que podría amplificar la actividad antiviral in vivo (24,25). El medicamento tiene una buena penetración en los tejidos incluso después de la administración oral a una dosis de 500 mg. Un panel de expertos en China resumió los resultados del uso de cloroquina en el tratamiento de la infección aguda por COVID-19, sugiriendo que el uso del medicamento está asociado con una mejora en la tasa de éxito clínico, una reducción en la hospitalización y mejora de los resultados del paciente (23,26,27). El

panel recomienda el uso del medicamento en una dosis de 500 mg /12h durante 10 días. Alternativamente, si la cloroquina no está disponible, se puede usar hidroxiclороquina 200 mg /12h. El grupo de trabajo habló en contra de la posibilidad de usar cloroquina/hidroxiclороquina en profilaxis para COVID-19 (26,27).

Resumen de evidencia:

Actualmente no hay evidencia de eficacia de la cloroquina en la profilaxis de la enfermedad COVID-19.

En el momento se usa cloroquina de acuerdo a consensos de sociedades científicas chinas, italianas y españolas en casos leves, moderados y graves de neumonía por el nuevo coronavirus y en pacientes que no tengan contraindicaciones para la cloroquina.

Recomendaciones:

1. Actualmente no hay evidencia de eficacia de la cloroquina en la profilaxis de la enfermedad COVID-19, por lo tanto, no se recomienda esta estrategia.
2. Se sugiere considerar fosfato de cloroquina, 500 mg (300mg base de cloroquina) por vía oral dos veces al día durante 10 días para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados y graves de neumonía por el nuevo coronavirus y sin contraindicaciones para la cloroquina.

Pregunta 6: ¿Es eficaz la administración de hidroxiclороquina combinado con azitromicina en el manejo de pacientes confirmados con COVID-19?

Antecedentes: La actividad antiviral de la cloroquina se ha explorado desde los años 60's. Estudios in vitro han identificado su actividad sobre muchas cepas de virus incluyendo coronavirus (28). Ante la pandemia COVID-19 China ha desarrollado ensayos clínicos, cuyos resultados han llevado a recomendar su uso para el manejo de la enfermedad (29,30).

Resumen de la Evidencia:

Eficacia: El trabajo de Gao (29) despertó el interés en la cloroquina para el manejo de la infección COVID-19. Este estudio, fue el primero en mostrar reducción en la estancia hospitalaria y mejorar la evolución de la neumonía. Estos datos fueron obtenidos en cerca de 100 pacientes de varios estudios realizados en China.

La información divulgada a los medios por el Dr Didier Raoult (31), presenta los resultados de un ensayo no aleatorizado, abierto, en 36 pacientes. Los pacientes fueron tratados con hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina. Seis pacientes fueron asintomáticos, 22 tuvieron síntomas de infección de tracto respiratorio superior y 8 síntomas de tracto respiratorio inferior.

No se utilizó la cloroquina por los posibles riesgos de interacciones medicamentosas y efectos adversos. La azitromicina se agregó para el manejo de las complicaciones bacterianas y su actividad antiviral (32).

Veinte personas fueron tratadas en este estudio y mostraron una significativa reducción en la presencia del virus al día 6 comparados con los controles. La combinación azitromicina -hidroxiclороquina, fue mucho más eficiente en la eliminación del virus.

Este estudio exploratorio muestra que el tratamiento con hidroxiclороquina reduce la carga viral SARS-CoV-2 y aumenta su eficacia combinada con azitromicina (33).

Seguridad: los medicamentos propuestos se asocian con prolongación del intervalo QT (34), que incrementa el riesgo de "torsade de point" y arritmias ventriculares (35).

Recomendaciones:

1. Los estudios clínicos realizados sugieren que la hidroxiclороquina y la azitromicina pueden ser útiles en el control de la infección, aunque persisten importantes dudas sobre su eficacia real dadas las deficiencias en el diseño metodológico de las publicaciones (sesgos en la selección, falta de grupo control, publicaciones no evaluadas por pares etc.)
2. La toxicidad cardiaca asociada a estos medicamentos puede incrementar la mortalidad de la población tratada y demanda supervisión por cardiología (36).

Pregunta 7: ¿Está indicado el uso de corticosteroides como terapia adyuvante para el manejo de pacientes adultos hospitalizados por infección respiratoria COVID-19?

Antecedentes: El papel de los corticosteroides para el tratamiento de infecciones respiratorias virales graves es controvertido en cuanto a los riesgos y beneficios en pacientes adultos críticamente enfermos. Una Revisión Sistemática (RS) de Cochrane de febrero 2019 que incluyó 21 estudios observacionales encontró que la terapia adyuvante con corticosteroides se asocia con una mayor mortalidad en pacientes con influenza. Sin embargo, la evidencia fue de muy baja calidad e insuficiente para determinar la efectividad de los corticosteroides en estos pacientes (37). Recientemente se han usado corticosteroides en algunos pacientes con COVID-19 con resultados inefectivos y no se recomiendan (38). La OMS (así como otras guías internacionales de neumonía) no recomiendan de manera rutinaria los corticosteroides sistémicos para el tratamiento de la neumonía viral o el síndrome de dificultad respiratoria aguda a menos que estén indicados por otra razón (38). Actualmente está en progreso un ensayo clínico aleatorizado que investiga el uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 (39).

Resumen de evidencia:

Se encontraron 15 documentos de los cuales se excluyeron 7 estudios (4 por no incluir la población, dos por no incluir la intervención en estudio, entre estos una revisión sistemática, y un protocolo de un ECA). Los 8 documentos restantes se revisaron en texto completo (tres cartas al editor, cuatro revisiones y un estudio descriptivo) (38)(40–46).

Hallazgos:

- La evidencia disponible hasta el momento acerca del uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 es controversial.
- Varios autores coinciden en no recomendar corticosteroides en el tratamiento de pacientes con COVID-19 en estadio leve o temprano porque la aplicación temprana de corticosteroides podría retrasar la eliminación del virus y aumentar el riesgo de mortalidad.
- El consenso de la Sociedad Torácica China del mes de febrero de 2020, sugiere seguir los siguientes 4 principios básicos para usar corticosteroides en pacientes críticos con neumonía 2019-nCoV (41):
 1. Los beneficios y los daños se deben sopesar cuidadosamente antes de usar corticosteroides;
 2. Los corticosteroides deben usarse con prudencia en pacientes críticos con neumonía 2019-nCoV;
 3. Para pacientes con hipoxemia debido a enfermedades subyacentes o que usan corticosteroides regularmente para enfermedades crónicas, el uso adicional de corticosteroides debe ser cauteloso;
 4. La dosis debe ser baja a moderada ($\leq 0,5\text{--}1$ mg/kg por día de metilprednisolona o equivalente) y la duración debe ser corta (≤ 7 días).

Una vez discutidos los presentes hallazgos con algunos expertos en cuidado crítico de la institución y teniendo en cuenta el estado actual de la evidencia, se proponen las siguientes recomendaciones sobre el uso de corticosteroides en pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados en UCI:

Recomendaciones de expertos:

1. En pacientes adultos hospitalizados en UCI con COVID-19 y con SDRA (Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto) en fase temprana, se sugiere no utilizar corticosteroides sistémicos porque pueden aumentar el riesgo de mortalidad (47).
2. En pacientes adultos hospitalizados en UCI con COVID-19 y con SDRA (Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto) en fase tardía con respuesta fibroproliferativa patológica y sin infección bacteriana, se deja a consideración del equipo clínico la opción del uso de corticosteroides sistémicos. En tal caso, se sugiere iniciar con metilprednisolona en infusión a dosis de $0,5\text{--}1$ mg/kg/día durante 7 a 14 días (41,47,48).

Nota aclaratoria: El presente documento esta soportado en la evidencia disponible a la fecha, la cual puede ir cambiando de acuerdo con la generación de nuevo conocimiento.

Pregunta 8: ¿Está indicado el uso de lopinavir/ritonavir para el tratamiento de pacientes con infección respiratoria por SARS-CoV-2 (COVID-19)?

Antecedentes: De acuerdo con la guía de manejo de la OMS para infección respiratoria aguda severa con sospecha de infección por COVID-19, no hay evidencia científica aún para recomendar tratamiento antiviral para SARS-CoV-2 (25). Se han reportado casos de infección por COVID-19 con mejoría tras tratamiento con lopinavir/ritonavir.

Contexto: Dado que los virus SARS-CoV, MERS-COV y SARS-CoV-2 pertenecen al mismo género de coronavirus (todos son beta-CoV) y el SARS-CoV-2 comparte 79,5 % de su secuencia con SARS-CoV, el tratamiento utilizado para SARS y MERS puede ser de importancia para el tratamiento del COVID-19. Un estudio retrospectivo de 1052 pacientes con SARS en 2002, evidenció reducción significativa en la mortalidad y menor requerimiento de intubación en pacientes tratados con lopinavir/ritonavir vs. tratamiento estándar (49).

Resumen de evidencia:

1. Aún no hay evidencia científica de alta calidad que compruebe la eficacia y seguridad del uso de lopinavir/ritonavir en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).
2. Un ensayo clínico de lopinavir/ritonavir más tratamiento estándar vs. tratamiento estándar en 199 pacientes con COVID-19 y trastorno de oxigenación, no demostró beneficio en el tiempo a la mejoría clínica, ni en la detección de RNA viral. La mortalidad fue similar en los dos grupos, aunque numéricamente menor en quienes recibieron lopinavir/ritonavir (19,2% vs 25.0%). En un análisis post-hoc, en el subgrupo de pacientes tratados en los primeros 12 días se observó mayor diferencia a favor de quienes recibieron la combinación antiviral (50).
3. Hay reporte de caso de un paciente en Corea que tras el tratamiento inicial con interferón alfa y corticoide presentó exacerbación del cuadro respiratorio. Luego recibió lopinavir/ritonavir con posterior mejoría y resolución de cuadro (51).
4. Hay reportes de casos que indican negativización de pruebas virales tras el uso de lopinavir/ritonavir (52,53).
5. Entre los tratamientos antivirales que la Comisión China recomienda para el tratamiento de la neumonía por SARS-CoV-2, se encuentra lopinavir/ritonavir, entre otras terapias antivirales (54).

6. Hay 14 estudios clínicos pendientes por realizar y que ya están registrados en la U.S. National Library of Medicine, para evaluar la eficacia de lopinavir/ritonavir en infección por SARS-CoV-2.

Recomendación:

Para el tratamiento de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 (COVID-19) se sugiere considerar lopinavir/ritonavir (200mg/50mg /cápsula, 2 capsulas para adultos 2 veces al día, sin exceder 10 días de tratamiento), entre otras terapias antivirales. No se recomienda más de 3 tratamientos antivirales a la vez y se debe vigilar estrechamente para identificar posibles reacciones adversas relacionadas.

Es importante declarar que este medicamento hasta el momento de la publicación de este artículo no presenta registro sanitario para la indicación del manejo de esta enfermedad en Colombia y por lo tanto su uso será bajo el concepto de medicamentos de uso off label.

Pregunta 9: ¿Es eficaz la administración de nelfinavir en el manejo de pacientes con COVID-19?

Antecedentes: El nelfinavir es un antiviral, que actúa como inhibidor selectivo de la proteasa del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). En la literatura científica se ha sugerido que el nelfinavir podría inhibir fuertemente la replicación del SARS-CoV, por lo que se piensa que también podría ser una opción para el tratamiento de COVID-19 (55). Por lo tanto, se realiza la revisión sistemática rápida para identificar la eficacia del nelfinavir en el manejo de pacientes con COVID-19.

Resumen de evidencia:

La búsqueda realizada no encontró ninguna publicación sobre el uso de nelfinavir en pacientes con COVID-19. La eficacia probada de este antiviral solo está documentada en pacientes con VIH (56) y en pacientes con neumonía por SARS-Cov (57).

Recomendaciones:

En este momento no existe evidencia que soporte el uso de Nelfinavir en pacientes con infección respiratoria por COVID-19.

Pregunta 10: ¿Está indicado el uso de oseltamivir como terapia adyuvante para el manejo de pacientes adultos hospitalizados por infección respiratoria COVID-19?

Antecedentes: El oseltamivir es el inhibidor de neuraminidasa más utilizado para el tratamiento de pacientes con infección respiratoria por virus de la influenza. La evidencia sugiere que su uso temprano está asociado con una reducción de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Sin embargo, ante la actual pandemia por el virus SARS-Cov2, no se ha encontrado estudios de eficacia comprobada para otros tipos de infección viral respiratoria diferentes a influenza.

Resumen de evidencia: La búsqueda realizada no encontró ninguna publicación sobre el uso de oseltamivir en pacientes con COVID-19. La eficacia probada de oseltamivir solo está documentada en pacientes con infección por el virus de la influenza (58,59). En este momento hay un ensayo clínico en curso de terapia antiviral (que incluye oseltamivir) en pacientes con neumonía por SARS-Cov2 (60).

Recomendaciones:

En este momento no existe evidencia que soporte el uso de oseltamivir en pacientes con infección respiratoria por COVID-19.

Pregunta 11: ¿Hay evidencia de uso del remdesivir en pacientes probables o confirmados COVID-19?

Antecedentes: Se documenta que en Estados Unidos se inició un estudio clínico para evaluar el remdesivir en el tratamiento del COVID-19.

Resumen de la Evidencia:

Hay evidencia que el remdesivir es útil en pacientes con enfermedades por coronavirus (21,61–63). No hay datos experimentales ni clínicos que demuestren desenlaces benéficos ni adversos con el uso previo de estos agentes en pacientes con COVID-19. “Aunque el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 comparten sólo el 82% de la identidad de la secuencia de ARN, su ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp) comparte el 96% de la identidad de la secuencia. Por lo tanto, es probable que los medicamentos dirigidos a las proteínas RdRp virales del SARS-CoV sean eficaces para el SARS-CoV-2.” Hay evidencia de efectividad in vitro y modelos animales del remdesivir en el manejo de infecciones por SARS-CoV (64,65).

Anotación: Existe evidencia en usar como potencial blanco farmacológico las proteínas de la ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp), con medicamentos tales como el favipiravir y analogos fleximeros del aciclovir (61–64).

Recomendaciones:

En este momento no existen datos que soporten el uso de Remdesivir para el tratamiento rutinario de COVID-19. No está aprobado el uso del Remdesivir para el tratamiento de COVID-19, ni para otros usos.

La evidencia del uso del Remdesivir para el tratamiento está en proceso de cambio y evolución, y se debe continuar su monitoreo como una potencial alternativa para el manejo de los pacientes con COVID-19.

Recomendaciones para los pacientes:

1. El manejo del COVID-19 está en evolución, el Remdesivir no es actualmente una alternativa de tratamiento farmacológico rutinario.
2. Si tiene inquietudes o dudas por favor consulte a su médico, al programa o a las líneas de orientación.

Pregunta 12: *¿Es eficaz la administración de ribavirina en el manejo de pacientes con COVID-19?*

Antecedentes: La ribavirina es un fármaco antiviral nucleósido, con indicaciones aprobadas por la FDA para infecciones de Virus Sincitial Respiratorio. Se ha evaluado su eficacia y seguridad en pacientes con Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) y SARS. Se ha reportado en la literatura que el virus del SARS, es la cepa más cercana a la del virus del COVID-19 y la Comisión Nacional de Salud en China, sugirió su uso por vía intravenosa ante la falta de un tratamiento para COVID-19 (66), por lo que se piensa que podría ser usado una opción para el tratamiento de esta enfermedad. Por lo tanto, se realiza la revisión sistemática rápida de la ribavirina para identificar la evidencia disponible en el manejo de pacientes con COVID-19 (67).

Resumen de evidencia:

Se encontraron 14 documentos, de los cuales dos respondían la pregunta de interés. Estos fueron estudios de acoplamiento molecular, ambos realizados por Elfiky, 2020 (66,68). En el primer estudio se presenta un modelo para las proteínas de la ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp) para COVID-19, el cual permite su prueba *in silico*. Ambos estudios coinciden en sugerir la potencial eficacia de ribavirina para el manejo de enfermedad COVID-19 debido a que para el COVID-19 RdRp, el porcentaje de identidad de secuencia contrastado con SARS es de 90.2%, con MERS es de 56.8%, con OC43 es de 55.1%, con NL63 es de 48.8%, con 229E es de 48.5% y cepas HKU1 de HCoV es 48.2%.

Actualmente se están desarrollando dos ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la seguridad y la eficacia de combinaciones de medicamentos para COVID-19, uno de ellos incluye la ribavirina dentro de las intervenciones (NCT04276688) y se encuentra en proceso de reclutamiento de participantes (69).

Recomendaciones:

1. En este momento no existe evidencia que soporte el uso de ribavirina en pacientes con neumonía por COVID-19. Los hallazgos encontrados hasta la fecha son un potencial insumo para desarrollos farmacológicos.
2. Es necesario tener en cuenta que la evidencia disponible alrededor de COVID-19 se produce rápidamente y por tanto está sujeta a cambiar, por lo que se realizarán actualizaciones periódicas.

Pregunta 13: *¿Hay un uso potencial de la teicoplanina en pacientes probables o confirmados COVID-19?*

Antecedentes: Se descubrió que la teicoplanina, un antibiótico glicopéptido utilizado habitualmente para tratar las infecciones bacterianas, era activo *in vitro* contra el SARS-CoV (70,71).

Resumen de la Evidencia:

Hay evidencia que la teicoplanina puede ser útil en pacientes con enfermedades por coronavirus (70–72). No hay datos experimentales ni clínicos que demuestren desenlaces benéficos ni adversos con el uso previo de estos agentes en pacientes con COVID-19. “Según Zhou y sus colegas, en los coronavirus, la teicoplanina actúa en el primer paso del ciclo de vida del virus inhibiendo la ruptura de la proteína de punta del virus por la cathepsina L en los endosomas tardíos, impidiendo así la liberación del ARN genómico viral y la continuación del ciclo de replicación del virus. Un estudio reciente de los mismos autores mostró que esta actividad se conservaba en el SARS-Cov-2 (la secuencia objetivo que sirve como sitio de división de la cathepsina L se conserva entre la proteína punta del SARS-CoV). La concentración de teicoplanina necesaria para inhibir el 50% de los virus (IC50) *in vitro* fue de 1,66 µM, que es muy inferior a la concentración alcanzada en la sangre humana (8,78 µM para una dosis diaria de 400 mg).” Hay evidencia de efectividad *in vitro* de la teicoplanina en el manejo de infecciones por SARS-CoV (70,73).

Anotación: Existe evidencia en usar como potencial blanco farmacológico de la Catepsina L.

Recomendaciones:

1. En este momento no existen datos que soporten el uso de teicoplanina para el tratamiento rutinario de COVID-19.
2. No está aprobado el uso de teicoplanina para el tratamiento de COVID-19, pero sí para el manejo de infecciones por estafilococos.
3. La teicoplanina puede ser usada de acuerdo con criterio del médico tratante como parte del tratamiento del COVID-19.
4. La teicoplanina tiene un perfil de seguridad conocido.
5. La evidencia del uso de la teicoplanina para el tratamiento está en proceso de cambio y evolución, y se debe continuar su monitoreo como otra potencial alternativa para el manejo de los pacientes con COVID-19.

Recomendaciones para los pacientes:

El manejo del COVID-19 está en evolución, la teicoplanina no es aún una alternativa de tratamiento rutinario, pero sí puede ser usada por su médico de acuerdo con su evaluación específica. Si tiene inquietudes o dudas por favor consulte a su médico, al programa o a las líneas de orientación.

Pregunta 14: ¿Hay evidencia de uso del umifenovir (arbidol) en pacientes probables o confirmados COVID-19?

Antecedentes: Se documenta que en China y Rusia se está usando como parte del tratamiento para COVID-19 el umifenovir (arbidol).

Resumen de la Evidencia:

Hay evidencia controversial que el umifenovir es útil en pacientes con enfermedades por distintos tipos de virus, en especial los cuadros respiratorios de origen viral (62,65). Hay datos clínicos iniciales que demuestran desenlaces de resultados no concluyentes con el uso previo de umifenovir en pacientes con COVID-19 (52,62,65). En un estudio de cohorte retrospectivo se le comparó en una terapia combinada con lopinavir+ritonavir versus lopinavir+ritonavir solo, teniendo mejores resultados lopinavir+ritonavir (74).

Recomendaciones:

1. En este momento no existen datos que soporten el uso de umifenovir para el tratamiento rutinario de COVID-19.
2. No está aprobado el uso del umifenovir para el tratamiento de COVID-19, ni para otros usos.

Recomendaciones para los pacientes:

4. El manejo del COVID-19 está en evolución, el umifenovir no es una alternativa de tratamiento rutinario.
5. Si tiene inquietudes o dudas por favor consulte a su médico, al programa o a las líneas de orientación.

Conflicto de interés

No hubo conflictos de ninguna naturaleza para el desarrollo del presente estudio. Todos los autores adjuntaron y firmaron el respectivo documento de conflicto de intereses.

Financiación

La construcción del presente documento fue posible gracias al trabajo de los autores. No se recibió financiación en dinero de ningún otro agente externo.

Referencias

1. Munn Z, Lockwood C, Moola S. The Development and Use of Evidence Summaries for Point of Care Information Systems: A Streamlined Rapid Review Approach. *Worldviews Evidence-Based Nurs.* 2015;12(3):131-38. <https://doi.org/10.1111/wvn.12094>.
2. Andermann A, Pang T, Newton JN, Davis A, Panisset U. Evidence for Health II: Overcoming barriers to using evidence in policy and practice. *Heal Res Policy Syst.* 2016;14(17):<https://doi.org/10.1186/s12961-016-0086-3>.
3. Patnode CD, Eder ML, Walsh ES, Viswanathan M, Lin JS. The Use of Rapid Review Methods for the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med.* 2018;54(1S1):S19-25. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.07.0>.
4. Tricco AC, Langlois E V, Straus SE. World Health Organization, Alliance for Health Policy and Systems Research. Rapid Reviews To Strengthen Health Policy and Systems: a Practical Guide [Internet]. 2017. Available from: <https://www.who.int/alliance-hpsr/resources/publications/rapid-review-guide/en/>
5. Gutierrez I. Protocolos de búsqueda bibliográfica. Vitoria-Gasteiz [Internet]. España; 2002. Available from: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osteba_formacion_/es_def/adjuntos/bibliografia.pdf
6. Dobbins M. Rapid Review Guidebook. Steps for conducting a rapid review [Internet]. Canada: National Collaborating Centre for Methods and Tools; 2017. 25 p. Available from: <https://www.nccmt.ca/uploads/media/media/0001/01/a816af720e4d587e13da6bb307df8c907a5dff9a.pdf>
7. Lehoux P, Tailliez S, Denis JL, Hivon M. Redefining health technology assessment in Canada: Diversification of products and contextualization of findings. *Int J Technol Assess Health Care.* 2004;20(3):325-36. <https://doi.org/10.1017/s026646230400114x>.
8. Kerafity. Instituto Global de Excelencia Clínica. Manual de revisiones sistemáticas rápidas. Colombia; 2019.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19 [Internet]. 2020. p. 1. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/2020-medicamentososohumano-3/la-aemps-informa-que-ningun-dato-indica-que-el-ibuprofeno-agrave-las-infecciones-por-covid-19/>
10. Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ.* 2013;347(f6041):<https://doi.org/10.1136/bmj.f6041>.
11. Basille D, Plouvier N, Trouve C, Duhaup P, Andrejak C, Jounieaux V. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the

- Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung*. 2017;195(2):201-8. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9973-1>.
12. AEMPS. Ibuprofeno. Ficha Técnica. [Internet]. 2020. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71436/FichaTecnica_71436.html.pdf
 13. Adedeji AO, Severson W, Jonsson C, Singh K, Weiss SR, Sarafianos SG. Novel Inhibitors of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Entry That Act by Three Distinct Mechanisms. *J Virol*. 2013;87(14):8017-28. <https://doi.org/10.1128/JVI.00998-13>.
 14. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>.
 15. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med*. 2020;<https://doi.org/10.1093/jtm/taaa041>.
 16. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
 17. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [Internet]. 2020. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
 18. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
 19. Schneider M, Ackermann K, Stuart M, Wex C, Protzer U, Schätzl HM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Replication Is Severely Impaired by MG132 due to Proteasome-Independent Inhibition of M-Calpain. *J Virol*. 2012;86(18):10112-22 <https://doi.org/10.1128/JVI.01001-12>.
 20. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>.
 21. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
 22. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res*. 2013;23(2):300-2. <https://doi.org/10.1038/cr.2012.165>.
 23. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2(69):<https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>.
 24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)301](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)301).
 25. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. Who. 2020. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178529/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf;jsessionid=FD47E0105E3B3EBD09C680C4706428BC?sequence=1
 26. Sociedad italiana de enfermedades infecciosas y tropicales SIMIT. Guía de manejo terapéutico y de soporte para pacientes con infección por coronavirus COVID-19. 2020.
 27. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
 28. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 2020;177(104762):<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>.
 29. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-3. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
 30. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
 31. Coronavirus : diagnostiquons et traitons! Premiers résultats pour la chloroquine [Internet] [Internet]. 2020. Available from: <https://youtu.be/n4J8kydOvbc>
 32. Menzel M, Akbarshahi H, Bjermer L, Uller L. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. *Sci Rep*. 2016;6(28698):<https://doi.org/10.1038/srep28698>.
 33. 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*. 2020;<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
 34. World Health Organization- Malaria Policy Advisory Committee Meeting. The Cardiotoxicity of Antimalarials [Internet]. 2017. Available from: <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>
 35. American College of Cardiology. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
 36. Asencio E, Acunzo R, Saad E, Sáenz LC. Recomendaciones para la medición del intervalo QT durante el uso de medicamentos para el tratamiento de infección por COVID-19. 2020.
 37. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD010406. <https://doi.org/doi:10.1002/14651858.CD0>.
 38. BMJ. Best practice. COVID-19 [Internet]. Last updated: Mar 12, 2020. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/pdf/3000168/COVID-19.pdf>
 39. Zhou Y-H, Qin Y-Y, Lu Y-Q, Sun F, Yang S, Harypsurat V, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Chin Med J (Engl)*. 2020;<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000791>.
 40. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(18):<https://doi.org/10.1038/s41392-020-0127-9>.
 41. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361).
 42. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)3031](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)3031).
 43. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology*. 2020;<https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.
 44. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(1).
 45. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection.

- Intensive Care Med. 2020;46(2):315-28. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05943-5>.
46. Ling Y, Xu S-B, Lin Y-X, Tian D, Zhu Z-Q, Dai F-H, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020;<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>.
 47. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):829-40. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4095-4>.
 48. Meduri GU, Siemieniuk RAC, Ness RA, Seyler SJ. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS. *J Intensive Care*. 2018;6(53);<https://doi.org/10.1186/s40560-018-0321-9>.
 49. Yao T, Qian J, Zhu W, Wang Y, Wang G. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease- 19 treatment option. *J Med Virol*. 2020;<https://doi.org/10.1002/jmv.25729>.
 50. 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*. 2020;<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
 51. Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020;92(5):461-3. <https://doi.org/10.1002/jmv.25711>.
 52. 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;14(1):64-8. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01030>.
 53. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: The application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020;35(7):e88. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e88>.
 54. China National Health Commission (2020). Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) [Internet]. Available from: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
 55. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479-90. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>.
 56. Jarvis B, Faulds D. Nelfinavir. A review of its therapeutic efficacy in HIV infection. *Drugs*. 1998;56(1):147-67. <https://doi.org/10.2165/00003495-199856010>.
 57. Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, Amari S, Nakano T, Cinatl J, et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;318(3):719-25. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.04.083>.
 58. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Oseltamivir. Ficha técnica. [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/02222003/FT_02222003.pdf
 59. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(0):E002. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939>.
 60. ClinicalTrials.gov. A Prospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia. ClinicalTrials.gov. NCT0425501.
 61. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease. *MBio*. 2018;9(2):e00221-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
 62. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>.
 63. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;<https://doi.org/10.1128/AAC.00399-20>.
 64. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020;14(1):69-71. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.
 65. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, Krafft A, Ince WL, El-Kamary SS, et al. Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the 6th isivir Antiviral Group conference. *Antiviral Res*. 2019;167(45–67);<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.04.006>.
 66. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci*. 2020;248(117477);<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>.
 67. Du B, Qiu HB, Zhan X, Wang YS, Kang HYJ, Li XY, et al. [Pharmacotherapeutics for the new coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):173-6. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939>.
 68. Elfiky A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci*. 2020;<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>.
 69. ClinicalTrials.gov. Ribavirin [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Coronavirus&term=Ribavirin&cntry=&state=&city=&dist=>
 70. Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai C, et al. Glycopeptide antibiotics potently inhibit cathepsin I in the late endosome/lysosome and block the entry of ebola virus, middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem*. 2016;291(17):9218-9232. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.716100>.
 71. Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain J-M. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020;<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>.
 72. Balzarini J, Keyaerts E, Vijgen L, Egberink H, De Clercq E, Van Ranst M, et al. Inhibition of feline (FIPV) and human (SARS) coronavirus by semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics. *Antiviral Res*. 2006;72(1):20-33. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.03>.
 73. Zhang J, Ma X, Yu F, Liu J, Zou F, Pan T, et al. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *bioRxiv*. 2020;
 74. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect*. 2020;<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>.