

Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19)

Pharmacological interventions for the treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)

Fabiola Huaroto^{1,a}, Nora Reyes^{1,2,b}, Karen Huamán^{1,2,c}, Catherine Bonilla^{1,d}, Maricela Curisínche-Rojas^{1,e}, Gloria Carmona^{1,f}, Ericson Gutierrez^{1,g}, Patricia Caballero^{1,2,h}

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Médico cirujano, especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7323-230X>

^b Médico cirujano, magister en salud pública. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1671-5169>

^c Licenciada en enfermería, magister en epidemiología. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3896-0421>

^d Licenciada en nutrición, magister en nutrición y alimentos. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1083-3386>

^e Licenciada en enfermería, maestro en ciencias y salud pública. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4015-6627>

^f Licenciada en obstetricia, magister en salud pública. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5945-7046>

^g Médico cirujano, especialista en gestión en salud. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4725-6284>

^h Médico cirujano, especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales, maestro en ciencias en salud pública. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9402-2531>

An Fac med. 2020;81(1):71-9. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17686>

Correspondencia:

Fabiola Huaroto
fhuaroto@ins.gob.pe

Recibido: 30 de febrero 2020

Aceptado: 31 de marzo 2020

Publicación en línea: 31 de marzo 2020

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento:
Instituto Nacional de Salud

Citar como: Huaroto F, Reyes N, Huamán K, Bonilla C, Curisínche-Rojas M, Carmona G, et al.

Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). An Fac med. 2020;81(1):71-9. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17686>

Resumen

Varios fármacos han sido propuestos como alternativas terapéuticas para COVID-19. Se efectuó una búsqueda sistemática en MEDLINE (vía PubMed) hasta el 20 de marzo de 2020, con el fin de identificar la evidencia disponible sobre intervenciones farmacológicas para tratamiento específico de COVID-19. 947 publicaciones fueron identificadas y 15 estudios seleccionados: 3 ensayos clínicos, 5 series de casos y 7 reportes de casos. La calidad de la evidencia procedente de ensayos clínicos fue evaluada según la metodología GRADE. La evidencia existente para hidroxycloquinina, favipiravir y lopinavir/ritonavir procede de ensayos clínicos que reportan resultados favorables para los dos primeros fármacos en tanto que no se observó ningún beneficio al adicionar lopinavir/ritonavir al tratamiento estándar. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas, la evidencia es de muy baja certeza para hidroxycloquinina y de baja certeza para favipiravir y lopinavir/ritonavir. Respecto al uso de arbidol interferón, o el uso combinado de estos con lopinavir/ritonavir, la evidencia es limitada ya que deriva de serie de casos o reporte de casos con resultados no determinantes. No se identificaron estudios que permitan determinar la eficacia y seguridad de intervenciones farmacológicas frente a COVID-19.

Palabras clave: Evaluación de Resultados de Intervenciones Terapéuticas; Infecciones por Coronavirus; Coronavirus Relacionado al Síndrome Respiratorio Agudo Severo; Hidroxycloquinina; Lopinavir; Ritonavir (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Several drugs have been proposed as therapeutic alternatives for COVID-19. An electronic systematic search of MEDLINE (via PubMed) was carried out until March 20th 2020, in order to identify the available evidence on pharmacological interventions for specific treatment of COVID-19. The quality of the evidence from clinical trials was evaluated according to the GRADE methodology. 947 publications were identified and 15 studies were selected: 3 clinical trials, 5 case series and 7 case reports. The existing evidence for hydroxychloroquine, favipiravir and lopinavir/ritonavir comes from clinical trials reporting favorable results for the first two drugs, while no benefit was observed when lopinavir/ritonavir was added to standard treatment. However, due to methodological issues, the evidence for hydroxychloroquine is very low. For favipiravir and lopinavir/ritonavir the evidence is low. Regarding the use of arbidol interferon, or the combined use of these with lopinavir/ritonavir, the evidence is limited since it derives from case series or case report with non-determining results. No studies were identified that reliably demonstrate the efficacy and safety of any pharmacological intervention against COVID-19.

Keywords: Evaluation of Results of Therapeutic Interventions; Coronavirus Infections; SARS Virus; Hydroxychloroquine; Lopinavir; Ritonavir (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2 (anteriormente denominado “nuevo coronavirus 2019” o “2019-nCoV”) y fue inicialmente reportada en Wuhan, China, en diciembre de 2019 ⁽¹⁾. El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte ^(2,3). A la fecha, varios fármacos se han propuesto como alternativas terapéuticas en base a los resultados de estudios efectuados en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés), síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés) o procedente de estudios preclínicos. La presente revisión tiene como objetivo desarrollar una revisión de la evidencia científica publicada que responda a la pregunta: ¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas más efectivas y seguras para el tratamiento específico de COVID-19?. La información presentada forma parte del informe de síntesis de evidencias elaborado por el Instituto Nacional de Salud a solicitud del Ministerio de Salud del Perú para contribuir a la toma de decisiones en el manejo del COVID-19 en el Perú, en el marco de la epidemia actual.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA Y SELECCIÓN DE RESULTADOS

Formulación de pregunta PICO

La pregunta clínica abordada por la revisión fue formulada en formato PICO (population, intervention, comparison y outcome, por sus siglas en inglés):

- P: Paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19
- I: lopinavir/ritonavir, darunavir, favipiravir, ribavirin, remdesivir, umifenovir (arbidol), plasma convaleciente, cloroquina, hidroxiclороquina, interferones, teicoplanina o cualquier otro fármaco utilizado para tratar la infección por SARS-CoV-2

- C: Placebo, cualquier otro fármaco activo ó ningún comparador
- O: Eficacia: mortalidad, estancia en UCI, uso de ventilación mecánica, carga viral, estancia hospitalaria, respuesta clínica, o cualquier otro desenlace reportado por los estudios.
- Seguridad: Eventos adversos relacionados u otros reportados por los estudios.

Cada desenlace fue calificado como “crítico”, “importante” y “no importante” para los pacientes, en base a una escala de nueve unidades propuesta por el grupo de trabajo GRADE ⁽⁴⁾, donde 7-9: desenlace crítico para la toma de decisiones, 4-6: desenlace importante más no es crítico para la toma de decisiones y 1-3: desenlace no importante.

Búsqueda y selección de la evidencia

La búsqueda se realizó en la base de datos MEDLINE (vía PubMed), formulando una estrategia de búsqueda sistemática que incorporó términos libres y descriptores de lenguaje controlado (Material Suplementario publicado en formato digital). La búsqueda se limitó a estudios publicados desde el 1º de diciembre de 2019 hasta el 20 de marzo de 2020. Adicionalmente, se efectuó una búsqueda manual a partir de las referencias de los artículos seleccionados.

La selección de estudios fue realizada por un solo autor, considerando una fase inicial de lectura de los títulos y resúmenes obtenidos con la búsqueda y una fase de lectura a texto completo de las publicaciones potencialmente relevantes a fines de determinar su elegibilidad. Los criterios de inclusión fueron: 1) Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos o estudios observacionales inclusive serie de casos y reporte de caso(s) y 2) Estudios desarrollados en humanos con infección por SARS-CoV-2. Se excluyeron: 1) Estudios en población con MERS, SARS o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV-2; 2) revisiones narrativas, estudios preclínicos, artículos de opinión, consenso de expertos o guías clínicas; 3) estudios cuya intervención corresponde a tratamiento adyuvante, para manejo de las complicaciones o tratamiento de soporte; 4) estudios presentados como pre-impresión no certificada por una revisión por pares o

texto completo no disponible; y 5) Idioma distinto al español e inglés.

Extracción de datos

Se utilizó un formulario estandarizado para la extracción de los siguientes datos: autor y año de publicación, país de estudio, características de la población, descripción de la intervención, descripción del comparador, desenlaces evaluados y resultados.

Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia

Se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane ⁽⁵⁾ para evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos (EC) identificados. La calidad de la evidencia para cada desenlace se determinó según la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación y, de tratarse de estudios observacionales, considera además el tamaño del efecto, la gradiente dosis-respuesta y el efecto de potenciales factores de confusión residual ^(6,7). De acuerdo a esta metodología, existen 4 niveles para calificar la calidad de la evidencia (Tabla 1). Las tablas de Perfil de evidencia fueron elaboradas con el software GRADE pro ⁽⁸⁾.

DESARROLLO DEL TEMA

Se identificaron 947 referencias potencialmente relevantes. Tras la lectura de títulos y resúmenes, se seleccionaron 43 referencias para lectura a texto completo. Finalmente, se seleccionaron 15 estudios, tres ensayos clínicos, cinco series de casos y siete reportes de casos (Figura 1). Los artículos excluidos y motivos de exclusión se muestran en el Material Suplementario publicado en formato digital. Las características principales de los estudios seleccionados se muestran en las tablas 2 y 3.

Hidroxiclороquina

Se identificó un ensayo clínico abierto, no aleatorizado, realizado en Francia

Tabla 1. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): interpretación de niveles de evidencia.

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

en 36 pacientes (6 asintomáticos, 22 con infección respiratoria alta y 8 con infección respiratoria baja), donde se evaluó el efecto del sulfato de hidroxiquina 200 mg vía oral, tres veces al día durante diez días (grupo hidroxiquina, n=20) versus no administrar (control, n=16). Este estudio reportó que la proporción

de pacientes con resultado negativo para PCR en muestras de hisopado nasofaríngeo al día 6 del enrolamiento fue mayor en el grupo hidroxiquina que en el grupo control (70% vs 12,5%; RR calculado de 5,6 IC 95% 1,48–21,13) y esta diferencia se mantuvo cuando el desenlace fue medido en los días 3, 4 y 5. Seis pa-

cientes del grupo hidroxiquina que recibieron además azitromicina (500 mg vía oral en el día 1 y 250 mg/día durante los siguientes cuatro días además de control con electrocardiograma diario), tuvieron carga viral indetectable al día 6 del enrolamiento⁽⁹⁾.

Entre las limitaciones del estudio deben señalarse la falta de aleatorización y de ajuste por covariables en el análisis, el corto plazo de seguimiento y la ausencia de resultados para desenlaces clínicos o de seguridad. Adicionalmente, se identificaron diferencias entre los grupos (hidroxiquina versus control) respecto a la edad (promedio \pm desviación estándar, 51,2 \pm 18,7 versus 37,3 \pm 24) y el espectro clínico (asintomáticos: 10% vs 25%; infección respiratoria baja: 30% vs 12,5%). Asimismo, el estudio no alcanzó el tamaño muestral inicialmente previsto. Seis pacientes asignados a hidroxiquina (23,1%) fueron excluidos del análisis debido a que no completaron el seguimiento (3 fueron transferidos a una unidad de cuidados intensivos, un paciente falleció al tercer día del enrolamiento, otro solicitó su alta voluntaria y en un paciente se suspendió el tratamiento debido a náuseas). La calidad de la evidencia es muy baja.

Lopinavir/ritonavir

Se identificaron 4 estudios: 1 ensayo clínico realizado en China, 1 serie de casos de Singapur y 2 reportes de caso, uno de China y otro de Corea del Sur. El ensayo clínico fue aleatorizado, abierto y evaluó la eficacia y seguridad de lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) vía oral, 2 veces/día por 14 días más tratamiento estándar (grupo LPV/r) versus tratamiento estándar (grupo tratamiento estándar) en 199 adultos con infección por SARS-COV-2, neumonía y SaO₂ \leq 94% o PaO₂/FiO₂ \leq 300 mmHg. Existieron diferencias entre ambos grupos: una mayor proporción de pacientes con frecuencia respiratoria > 24 respiraciones/min (21,6% vs 16%), con recuento de leucocitos menor de 4x10⁹/L (12,6% vs 8%) y mayor carga viral (expresado como log₁₀/ml, 4,4 \pm 2 vs 3,7 \pm 2,1) fue vista en el grupo LPV/r. Por otro lado, se observó un menor porcentaje de pacientes con uso de interferón al momento del enrolamiento (9% vs

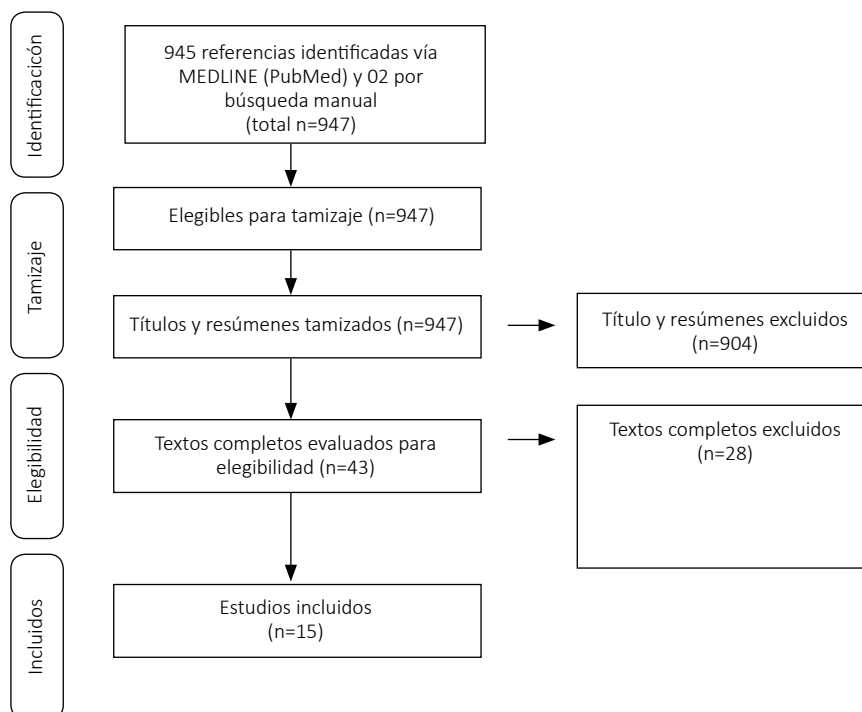


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097

Tabla 2. Características de los ensayos clínicos identificados en la revisión sobre intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad causada por el coronavirus (COVID-19).

Nº	Autor y Año / País	Diseño	Número	Características de la población	Intervención	Comparación	Resultados principales
1	Gautret et al 2020 ⁽⁹⁾ Francia	EC abierto, no aleatorizado	36 pacientes 20 recibieron hidroxiquina y 16 considerados como grupo control	Infección por SARS-COV-2 confirmada por PCR Edad >12 años Hospitalizados Asintomáticos, infección respiratoria alta o respiratoria baja	Sulfato de hidroxiquina 200 mg VO, tres veces al día durante diez días. 6 pacientes recibieron Azitromicina	No uso de Hidroxiquina	Proporción de pacientes con carga viral indetectable al día 6: 70% vs 12,5%; RR (calculado en base a los datos) de 5,6 IC 95% 1,48–21,13). 6 pacientes tratados con la combinación de hidroxiquina y azitromicina tuvieron carga viral indetectable al día 6 (100%).
2	Cao et al 2020 ⁽¹⁰⁾ China	EC randomizado, de etiqueta abierta	199 pacientes 99 asignados a LPV/r y 100 asignados a la comparación	Adultos con Infección por SARS-CoV-2 confirmada Neumonía SaO ₂ ≤ 94% ó PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mmHg	LPV/r (400 mg/100 mg) VO 2 veces/día por 14 días + tratamiento estándar. estándar.	Tratamiento estándar, según fuera necesario	Tiempo hasta la mejoría clínica (I vs C): 16 días vs 16d. HR: 1.31 (IC 95%: 0.95 a 1.85; p = 0.09)
3	Cai et al 2020 ⁽¹⁴⁾ China	EC abierto, no aleatorizado	80 participantes, 35 en el grupo FPV y 45 en el grupo LPV/r.	15 a 75 años de edad, hospitalizados, con infección por SARS-COV-2 confirmada y duración de enfermedad < 7 días Los casos severos fueron excluidos	FPV (1600 mg 2 veces/día en el día 1 y 600 mg 2 veces/día durante los días 2–14, VO)	LPV /r (400 mg / 100 mg dos veces al día durante 14 días)	La mediana de tiempo hasta el aclaramiento viral (carga viral no detectable) en el grupo FPV fue menor que con LPV/r (4 días, RIC 2,5–9 versus 11 días (RIC: 8–13) (HR ajustado 3,43 IC95% 1,16–10,15). Proporción de pacientes con mejoría de la TC de tórax en el día 14 (91.4% versus 62.2%, ORa de 3,19, IC 95% 1,04–9,78)

FPV: Favipiravir, EC: Ensayo clínico, HR: Hazard ratio, IC 95%: Intervalo de confianza al 95%, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, ORa: Odds Ratio ajustado, PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa, RIC: Rango intercuartílico, RR: Riesgo Relativo, VO: Vía Oral

13%) y menor proporción de pacientes que no requerían oxígeno suplementario al ingreso (11% vs 17%)⁽¹⁰⁾. Este estudio no encontró diferencias significativas entre ambos grupos respecto al desenlace principal, tiempo hasta la mejoría clínica (Hazard ratio (HR) de 1,31, intervalo de confianza (IC) de 95 % 0,95–1,85). De igual forma, no hubieron diferencias según los desenlaces de eficacia secundarios como mortalidad a los 28 días (19,2% frente a 25%; diferencia de -5,8 puntos porcentuales, IC 95%-17,3 – 5,7), duración de la ventilación mecánica invasiva (4 días, rango intercuartílico RIC 3–7 frente a 5 días, RIC 3–9; diferencia de -1 día, IC 95%-4 – 2), duración de estancia en UCI (6 días, RIC 2–11 versus 11 días,

RIC 7–17; diferencia de -5 días, IC 95% -9 – 0), tiempo desde la aleatorización hasta el alta (12 días, RIC 10–16 frente a 14 días, RIC 11–16; diferencia de 1 día, IC 95% 0 – 3), duración de la oxigenoterapia (12 días, RIC 9–16 versus 13 días, RIC 6–16; diferencia de 0 días, IC 95%-2 – 2) y proporción de pacientes con carga viral indetectable a los 5, 14 y 28 días (33,9% versus 32,4%; 54,2% frente a 56,3% y 21,1% versus 11,1%, respectivamente). Respecto a los desenlaces de seguridad, 46 pacientes (48,4%) del grupo LPV-r y 49 (49,5%) del grupo tratamiento estándar reportaron algún evento adverso. Los eventos adversos gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor o malestar abdominal y diarrea fueron más frecuen-

tes en el grupo LPV/r. Cuatro eventos adversos serios (gastritis aguda y hemorragia digestiva baja) fueron calificados como relacionados a LPV/r⁽¹⁰⁾.

La falta de cegamiento y el tamaño muestral pequeño constituyen las principales limitaciones del estudio, que derivan en un potencial sesgo de realización y sesgo de detección y en la imprecisión en el estimado del efecto. La calidad global de la evidencia se calificó como baja. Los otros estudios suman en total 7 pacientes que recibieron LPV/r, dos de ellos tuvieron progresión de la enfermedad y en 5 se reporta mejoría clínica. Los resultados para desenlaces virológicos fueron variables^(11,12,13).

Tabla 3. Características de las series de casos y reportes de caso identificados en la revisión sobre intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad causada por el coronavirus (COVID-19).

Autor y Año / País	Diseño	Características de la población, entorno	Intervención	Resultados
Lopinavir/ritonavir				
Young <i>et al</i> 2020 ⁽¹¹⁾ Singapur	Serie de casos (n=18) 5 recibieron LPV/r	Edad promedio 47 (31-73), 50% mujer; 28% con alguna comorbilidad.	LPV/r 200 mg/100 mg dos veces/d durante un máximo de 14 días.	3 pacientes tuvieron reducción en los requerimientos de oxígeno suplementario. El tiempo hasta el aclaramiento viral fue similar entre aquellos que recibieron el antiviral frente a los que no. 4 pacientes presentaron náuseas, vómitos y/o diarrea, y 3 tuvieron resultados anormales en las pruebas de función hepática. Debido a los eventos adversos, sólo 1 individuo completó el tratamiento
Zhang <i>et al</i> 2020 ⁽¹²⁾ China	Reporte de caso (n=1)	Paciente de 57 años de edad, varón con cáncer pulmonar en tratamiento	LPV/r por 14 días, dosis no precisada	Evolución favorable, con mejoría clínica y radiológica y sucesivas pruebas moleculares negativas para ARN viral.
Lim <i>et al</i> 2020 ⁽¹³⁾ República de Corea	Reporte de caso (n=1)	Hombre 54 años. Con neumonía	LPV/r 400 mg /100 mg) 2 veces/d por 10 días más antibióticos	Reducción de la fiebre, mejoría de los síntomas respiratorios, radiografía y tomografía se normalizan, carga viral no detectable. Presentó cuadro depresivo atribuido al aislamiento
Lopinavir/ritonavir más interferón alfa 2b				
Liu <i>et al</i> 2020 ⁽¹⁵⁾ China	Serie de casos (n=10)	Edad promedio 42 años (34-50). 60% mujeres, 4 de ellos con comorbilidades	9 pacientes recibieron LPV 400mg cada 12h e interferón α2b inhalado 5 millones UI dos veces/día diariamente	La mayoría presentó hipocalemia y efectos adversos digestivos al cuarto día de tratamiento. En 3 casos con cuadros severos se retiró LPV/r y hubo progresión de la enfermedad. Seis pacientes que continuaron con el antiviral tuvieron resultados negativos en la carga viral y fueron dados de alta entre el día 9 y 17 posterior al inicio de tratamiento.
Han <i>et al</i> 2020 ⁽¹⁶⁾ China	Reporte de caso (n=1)	Hombre de 47 años con hipertensión, diabetes y fumador	LPV/r (800/200 mg/d), metilprednisolona (40 mg/d), interferón alfa - 2b (10 millones de UI/d) y moxifloxacin (0,4 g/d)	Se negativiza la presencia de virus a los días 6 y 7 del tratamiento y fue dado de alta al día 10 Eventos adversos: síntomas psiquiátricos, considerado como no relacionado a LPV/r
Arbidol				
Wang <i>et al</i> 2020 ⁽¹⁷⁾ China	Serie de casos (n=69, 36 recibieron arbidol)	Edad media fue 42 años (35-62 años), 46% fueron varones.	Arbidol 0,4 g, 3 veces/d por 9 días (promedio), otras terapias recibidas: 66 recibió tratamiento antiviral (no especificado), 57 pacientes recibieron interferón y 39 recibieron moxifloxacin	Arbidol demostró una tendencia a incrementar la tasa de alta hospitalaria y disminuir la tasa de mortalidad por COVID-19 en comparación al tratamiento sin arbidol (33% vs 19%). Ninguna muerte ocurrió en los que recibieron arbidol y 5 ocurrieron en aquellos que no recibieron dicho fármaco.
Arbidol más lopinavir/ritonavir				
Wang <i>et al</i> 2020 ⁽¹⁸⁾ China	Reporte de casos (n=4)	Edad entre 19 a 63 años, 3 de ellos sexo masculino	Lopinavir/ritonavir 400 g/100 mg, cada 12h VO más arbidol (0,2 g, 3 veces/d VO) y Shufeng Jiedu (medicina tradicional China para tratamiento de influenza, dosis de 2,08 g, 3 veces/d VO). Duración del tratamiento antiviral: entre 6 a 15 días	3 de 4 pacientes presentaron mejoría clínica y fueron negativos para ARN viral entre los días 6 y 12 de tratamiento.
Deng <i>et al</i> 2020 ⁽¹⁹⁾ China	Serie de casos (n=33, 16 recibieron arbidol + LPV/r y 17 sólo LPV/r)	Edad promedio 44,56 años ± 15.7, 52% varones.	Arbidol (200 mg) cada 8 horas y LPV/r 400 mg/100 mg VO cada 12 horas hasta negativización en prueba PCR Duración: entre 5 a 21 días	Día 7 de tratamiento: 75% de las muestras nasofaríngeas de pacientes con tratamiento combinado fueron negativas para ARN viral versus 35% de aquellos con monoterapia. Al día 14 la diferencia se mantuvo (94 vs 53%) Mejoría clínica según resultado de TC de tórax (69% vs 29%) a favor de la terapia de combinación 68,7% de los pacientes tuvieron niveles elevados de bilirrubina, 43,7% de los pacientes presentaron efectos adversos digestivos, como diarrea leve y náuseas.

ALT: Alanino Amino Transferasa, EV: Endovenoso, IC 95%: Intervalo de confianza al 95%, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, PCR: reacción en cadena de la polimerasa, TC: Tomografía computarizada, UI: Unidades internacionales, VO: Vía oral

Tabla 3. Características de las series de casos y reportes de caso identificados en la revisión sobre intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad causada por el coronavirus (COVID-19).

Autor y Año / País	Diseño	Características de la población, entorno	Intervención	Resultados
Interferón				
Cui <i>et al</i> 2020 ⁽²⁰⁾ China	Reporte de caso (n=1)	Infante de 55 días de nacida	Interferon alfa-1b inhalado (15ug, 2 veces/d) por 12 días además de amoxicilina/ácido clavulánico por 11 días	Desde el día 7 al 12 de hospitalización la infante presentó mejoría clínica, discontinuó el suplemento de oxígeno, mejoría radiológica y de laboratorio (función hepática y miocárdica recuperadas gradualmente). Tres hisopados nasofaríngeos continuos desde el día 10 hasta el días 13 fueron negativos para SARS-CoV-2. Sin embargo, el hisopado anal de los días 11 y 13 fueron positivos, negatizando 14 días después.
Zhu <i>et al</i> 2020 ⁽²¹⁾ China	Reporte de caso (n=1)	Varón de 52 años antecedente de trasplante renal de 12 años y en tratamiento con inmunosupresores	Interferon inhalado, 5 millones de UI/d por 12 días Además: inmunoglobulina intravenosa (5g en el 1er día y 10g/d los siguientes 11 días) y metilprednisolona	Mejoría de síntomas y resultado negativo para ARN viral en el día 9 de tratamiento. Se produjo una elevación de ALT en el día 6 de tratamiento
Uso de diferentes fármacos				
Mo <i>et al</i> 2020 ⁽²²⁾ China	Serie de casos (n=155)	Edad media 54 años, 55,5% de ellos varones, el 45,8% tenía al menos una comorbilidad (hipertensión diabetes, enfermedad cardiovascular, 35,5% y 24% fueron categorizados con enfermedad severa y crítica, respectivamente.	31 pacientes recibieron arbidol, 27 recibieron LPV/r, 30 con interferón inhalado, y 14 recibieron tratamiento con inmunofortalecedores (thymalfasin, inmunoglobulinas)	70% pacientes alcanzaron mejoría clínica dentro de los 10 días de tratamiento. Comparado con el grupo de pacientes generales, aquellos con cuadros refractarios al tratamiento tienen mayor probabilidad de recibir LPV/r (p=0,008) e inmunofortalecedores (p=0,015) especialmente thymalsafin)
Zhan <i>et al</i> 2020 ⁽²³⁾ China	Reporte de casos (n=2)	Varón y mujer, ambos de 38 años	Inmunoglobulina G humana 10g EV cada día por 5-7 días consecutivos, y luego 5g hasta el alta (día 14) además de metilprednisolona 40 mg IV por única vez, moxifloxacin y oseltamivir y arbidol Ambos recibieron Tanreqing EV (medicina tradicional china)	La evolución de ambos pacientes fue favorable y ambos fueron dados de alta del hospital en 2 semanas desde la admisión.

ALT: Alanino Amino Transferasa, EV: Endovenoso, IC 95%: Intervalo de confianza al 95%, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, PCR: reacción en cadena de la polimerasa, TC: Tomografía computarizada, UI: Unidades internacionales, VO: Vía oral

Favipiravir

Se identificó un ensayo clínico abierto, no aleatorizado, realizado en China para evaluar el efecto de favipiravir (FPV) (1600 mg 2 veces/día en el día 1 y 600 mg 2 veces/día durante los días 2–14, por vía oral versus LPV/r (400 mg/100 mg dos veces al día durante 14 días) en 80 pacientes hospitalizados (35 en el grupo FPV y 45 en el grupo LPV/r) de 15 a 75 años de edad, con infección por SARS-CoV-2 confirmada y tiempo de enfermedad menor a 7 días. Los casos severos fueron excluidos. Se identificaron diferencias entre ambos grupos (FPV vs LPV/r) respecto al número de pacientes con edad de 15-44 años (51,4% vs 40%), edad de 45-64 años (37,1% vs 44,4%), edad ≥65 años (11,4%

vs 15,6%), fiebre (62,9% vs 82,2%), tos (34,3% vs 22,2%), recuento de leucocitos totales (mediana de 8,1 vs 4,31x10⁹/L), nivel de proteína C reactiva (15 vs 21,4 mg/dL) y recuento de linfocitos T (10467,7 vs 952,2). La mediana de tiempo hasta el aclaramiento viral (carga viral no detectable) en el grupo FPV fue menor que con LPV/r (4 días, RIC 2,5–9 versus 11 días, RIC: 8–13) y esta diferencia fue significativa luego de ajustar por otras co-variables como recuento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos, nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, edad, comorbilidad y duración de enfermedad (HR 3,43 IC95% 1,16–10,15). La proporción de pacientes con mejoría vista en la tomografía computarizada (TC) de tórax en el día 14

fue mayor en el grupo de intervención (91,4% versus 62,2%) y esta diferencia fue significativa (odds ratio (OR) de 3,19, IC 95% 1,04–9,78) luego de ajustar por la presencia de fiebre, edad, comorbilidad y severidad al ingreso. No se encontró diferencias para otros puntos temporales evaluados (día 4 y día 9). Respecto a los desenlaces de seguridad, se reportaron 4 (11,43%) reacciones adversas en el grupo FPV (diarrea, daño hepático y alimentación deficiente) versus 25 (55,56%) eventos reportados con LPV/r (diarrea, vómitos, náuseas, rash, daño hepático, dolor torácico opresivo y palpitaciones)⁽¹⁴⁾. La falta de aleatorización y cegamiento, así como el limitado tamaño muestral constituyen las limitaciones principales del es-

tudio. La calidad global de la evidencia fue calificada como baja.

Respecto al uso de otros fármacos, la búsqueda sistemática permitió identificar únicamente reportes y series de casos en diferentes ciudades de China, en su mayoría el objetivo de estos reportes fue describir las características clínicas-epidemiológicas, respuesta terapéutica y progresión de la enfermedad por COVID-19. Estos estudios debido a su diseño, presentaron limitaciones metodológicas por lo que sus resultados deben analizarse con cuidado. A continuación se describen los hallazgos de acuerdo al fármaco utilizado:

Lopinavir más interferón

Fueron identificados un reporte y una serie de casos en los cuales se administró lopinavir e interferón alfa o ambas combinaciones. En una serie de 10 casos con edad promedio de 42 años y periodo de incubación de 3-7 días, los pacientes presentaron principalmente fiebre leve y tos siendo hospitalizados por 13 (4-17) días. La mitad recibió antibióticos, tres días antes. Un paciente recibió lopinavir y nueve recibieron la combinación (lopinavir 400 mg/12 hrs e interferón α 2b 5 000 0000 U/2v/día). Tres fueron transferidos a cuidados intensivos, ocho presentaron lesiones bilaterales de pulmón, uno progresó a neumonía en 48 horas. Sobre efectos adversos, cinco presentaron diarrea o emesis, siete presentaron hipokalemia, ninguno presentó insuficiencia miocárdica aguda o insuficiencia renal aguda ⁽¹⁵⁾.

Un solo reporte de caso fue identificado respecto al uso de antibióticos, interferón y corticoides y antirretrovirales. El paciente inició con fiebre (T° máxima de 39,3°C), tos productiva, congestión y secreción nasal, vértigo, fatiga, opresión en el pecho y náuseas, con antecedentes de hipertensión grado 2 y diabetes tipo 2, fumador por 20 años, recibió interferón alfa y metilprednisona como tratamiento inicial, luego de dos días fue transferido a un hospital de mayor complejidad, donde se le administró lopinavir y ritonavir (800/200 mg/día), metilprednisolona (40 mg/día), interferón alfa-2b (10 millones UI/día), clorhidrato de ambroxol (60 mg/día) y clorhidrato de moxifloxacina (0,4 g/día). Al día 2 disminuyó la fiebre

y todos los demás síntomas mejoraron excepto el dolor torácico. Al día 3, se redujo la dosis de metilprednisona a 20 mg, retirándose al día 5. Se negativizó la presencia de virus a los días 6 y 7 del tratamiento, siendo dado de alta el día 10 de hospitalización ⁽¹⁶⁾.

Arbidol (umifenovir)

Se trató de una serie de 69 casos de adultos confirmados para la infección, que presentaron disnea (29%) y $SO_2 < 90\%$ (20%) con edad promedio de 70,5 años. Dos casos se perdieron en el seguimiento debido a la transferencia a otro hospital. El 98,5% (66 pacientes) recibió tratamiento antiviral y antibiótico, la mayoría empíricos. El 85% (57 pacientes) recibieron interferón y 58% (39 pacientes) recibió moxifloxacina. Arbidol fue administrado en 36 pacientes a dosis de 0,4g por 3 veces al día por 9 días mientras que 31 pacientes no recibieron el fármaco. El uso de antifúngicos fue de 8/67 (11,9%) y de corticosteroides 10/67 (14,9%). Del grupo que recibió arbidol, 12 (33%) fueron dados de alta y 24 (67%) permanecieron hospitalizados, ninguno murió. En el grupo comparador, que no recibió arbidol ($n=31$), 5 (16%) fallecieron, 6(19%) fueron dados de alta y 20(63,5%) permanecieron hospitalizados. Los antifúngicos no demostraron influencia en ningún desenlace de la enfermedad. El uso de corticosteroides fue asociado a mayor riesgo de mortalidad. Arbidol demostró una tendencia a incrementar la tasa de alta hospitalaria y disminuir la tasa de mortalidad ⁽¹⁷⁾.

Arbidol más lopinavir/ritonavir

Se identificó un reporte de cuatro casos de neumonía causada por SARS-CoV-2. Todos tenían nexo epidemiológico en áreas de transmisión comunitaria. Presentaron principalmente fiebre, tos, fatiga y dificultad respiratoria, siendo clasificados como casos leves (2) y severos (2) según la Guía Interina de la OMS. La intervención estuvo basada en el tratamiento combinado con: lopinavir/ritonavir (400 /100 mg cada 12 horas VO), arbidol (0,2 g 3 veces/día VO) y Shufeng Jiedu, una medicina china tradicional (2,08 g 3 veces/día VO) además de medidas de soporte. La duración del tratamiento fue de 6-15 días, además todos

recibieron tratamiento antibiótico sumado a oxigenoterapia por cánula nasal. El uso de lopinavir/ritonavir mejoró el estado clínico de los pacientes y 3 pacientes lograron test negativos para ARN viral ⁽¹⁸⁾.

El segundo estudio reportó los resultados de 33 pacientes adultos diagnosticados con neumonía por COVID-19 sin ventilación mecánica. Del total, 16 pacientes recibieron arbidol (200 mg/8 hrs) y lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg/12 hrs VO) hasta la negativización de la prueba para identificar coronavirus por 3 veces, el tratamiento fue administrado por un periodo de 5 a 21 días. Sólo 17 recibieron lopinavir/ritonavir. A los 7 días, 12 (75%) de las muestras nasofaríngeas de 16 pacientes fueron negativas por RT-PCR en el grupo de combinación, en comparación con 6 (35%) de 17 en el grupo de monoterapia ($p < 0,05$). A los 14 días, en 15 (94%) de 16 y 9 (53%) de 17, respectivamente, no se pudo detectar el coronavirus ($p < 0,05$). Además, las tomografías computarizadas de tórax mejoraron en 11 (69%) de 16 pacientes en el grupo de combinación después de 7 días, en comparación con 5 (29%) de 17 en el grupo de monoterapia ($p < 0,05$). Sin embargo, tres pacientes en el grupo de monoterapia seguían siendo positivos para la prueba de heces y uno en el grupo de combinación. Respecto a la seguridad, el 68,7% de los pacientes mostraron niveles elevados de bilirrubina, la media de la bilirrubina superior fue de 25,26 μ mol/L \pm 10,61 μ mol/L. 43,7% de los pacientes demostraron trastornos digestivos como diarrea leve y náuseas, pero ningún paciente tuvo interrupción prematura secundaria a efectos adversos ⁽¹⁹⁾.

Interferón

Un reporte de una infante de 55 días de nacida sin comorbilidades con diagnóstico confirmado por RT-PCR fue aislada y tratada de forma empírica con inhalaciones de interferón alfa 1b (15ug, dos veces/d), amoxicilina/ácido clavulánico (30 mg/kg), glutatión reducido, ácido ursodesoxicólico y loto de la medicina tradicional china. Entre el día 7 y 11 incrementó la tos productiva y la taquicardia, y hubo disminución de la PO₂ (56mmHg) con ácido láctico elevado, complicándose a una neumonía progresiva. En el día 11 se discontinuó la administración de

amoxicilina clavulánico, el día 12 se retiró el interferón alfa 1b. Desde el día 10 al 13 presentó 3 hisopados negativos continuos. Sin embargo, el hisopado anal de los días 11 y 13 fueron positivos, negatizando 14 días después⁽²⁰⁾.

Un reporte de un paciente varón de 52 años con diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19 con antecedente de trasplante renal (12 años) describió el uso de metilprednisolona (40mg/día IV), inmunoglobulina IV, biapenem (0,3g IV/12 hrs), pantoprazol (60mg IV/24 hrs) e interferón alfa (5 millones UI/d, por inhalación). La temperatura se normalizó y las náuseas y opresión torácica desaparecieron al quinto día de tratamiento. En el noveno día el paciente presentaba negatización del hisopado nasofaríngeo⁽²¹⁾.

Arbidol, lopinavir/ritonavir e interferón

Correspondió a una serie de 155 casos confirmados, 71 de ellos presentaban al menos una comorbilidad como hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular. El 51% de los pacientes recibieron corticosteroides endovenosos. El 29% (45) recibió tratamiento antiviral (arbidol 20%; lopinavir/ritonavir 17,4%; interferón inhalado 19,4%). A 14 pacientes (9%) se le aplicó tratamiento inmunomodulador (thymalfasin e inmunoglobulina). La frecuencia de administración combinada de fármacos fue 18,7% de corticosteroide además de antivirales, 8,4% para corticosteroide e inmuno fortalecedor, 6,5% para antivirales con inmunofortalecedor. Luego de la hospitalización 70 pacientes alcanzaron mejoría clínica y remisión radiológica en 10 días. Fallecieron 22 pacientes. Cerca del 50% de los pacientes con COVID-19 no alcanzaron mejoría clínica y remisión radiológica luego de 10 días de hospitalización. En comparación con pacientes generales, los pacientes refractarios tuvieron mayor probabilidad de recibir lopinavir/ritonavir ($p=0,008$), inmunofortalecedores ($p=0,015$) especialmente thymalsafin ($p=0,005$)⁽²²⁾.

Arbidol, inmunoglobulina, oseltamivir

En un reporte de dos casos, varón y mujer de 38 años con diagnóstico de COVID-19, se administró gamma globulina humana 10g Ev por 5 días consecutivos, y luego la dosis pasó a ser 5g/d. Adicio-

nalmente se administró moxifloxacino, oseltamivir, arbidol, metilprednisolona 40 mg EV y la medicina tradicional china Tanreqing. En ambos casos el tratamiento fue exitoso y fueron dados de alta a las 2 semanas del ingreso⁽²³⁾.

Las tablas de perfil de evidencia para hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y favipiravir se encuentran disponibles en el Material Suplementario publicado en formato digital.

CONCLUSIONES

Hasta la fecha de búsqueda sistemática (20 de marzo 2020), no se identificaron estudios que demuestren fehacientemente la eficacia y seguridad de alguna intervención farmacológica frente a COVID-19. La evidencia existente para hidroxiclороquina, favipiravir y lopinavir/ritonavir procede de ensayos clínicos que reportaron resultados favorables para los dos primeros fármacos, considerando desenlaces virológicos y mejoría clínica según tomografía (sólo favipiravir) en tanto que no se observó ningún beneficio al adicionar lopinavir/ritonavir al tratamiento estándar. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas, la evidencia es de muy baja certeza para hidroxiclороquina y de baja certeza para favipiravir y lopinavir/ritonavir.

Respecto al uso de arbidol, interferón o el uso combinado de estos con lopinavir/ritonavir, la evidencia es limitada ya que sólo deriva de serie de casos o reporte de casos con resultados no determinantes debido a la naturaleza descriptiva de este tipo de estudios, por lo que será necesario que sus hallazgos puedan ser replicados por estudios con mejor diseño metodológico.

No se encontraron estudios que describan el efecto terapéutico frente a COVID-19 de intervenciones como darunavir, ribavirina, remdesivir, cloroquina, plasma convaleciente de pacientes recuperados o teicoplanina.

La presente revisión fue desarrollada teniendo corto plazo por solicitud de los decisores del Ministerio de Salud del Perú ante la necesidad de aprobar la norma técnica nacional sobre el tratamiento del COVID 19 en el país, por

lo tanto tiene limitaciones a considerar como la fecha límite de búsqueda (20 marzo), la restricción a publicaciones en idioma español o inglés, la selección, extracción de datos y evaluación de calidad fue realizada por un solo autor y, finalmente, la búsqueda estuvo limitada a PubMed. Sin embargo, esta revisión nos brinda un panorama de la evidencia disponible hasta este momento sobre los tratamientos farmacológicos específicos para la enfermedad de COVID-19. Para mayor información acceder a la versión extensa de la presente revisión en: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%2C%20administrator%2C%20editor/publicaciones/2020-03-31/RR_TRATAMIENTO%20COV-2019.pdf

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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. *The Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 28 de febrero de 2020;1-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 13 de marzo de 2020;101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
- Grupo de trabajo GRADE. Manual GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), Versión en Español 2017 [Internet]. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/>
- Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de octubre de 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401-6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
- Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. diciembre de 2011;64(12):1311-6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004
- GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: grade.pro
- 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. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 20 de marzo de 2020;105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
10. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 18 de marzo de 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
11. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 3 de marzo de 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3204
12. Zhang H, Huang Y, Xie C. The Treatment and Outcome of a Lung Cancer Patient Infected with SARS-CoV-2. *J Thorac Oncol*. 5 de marzo de 2020; pii: S1556-0864(20)30191-X. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.025
13. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 17 de febrero de 2020;35(6):e79. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e79
14. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering [Internet]*. 18 de marzo de 2020 [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>
15. 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*. 12 de marzo de 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>
16. 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. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(5):461-3. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25711>
17. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 16 de marzo de 2020; pii: ciaa272. DOI: 10.1093/cid/ciaa272
18. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends*. 16 de marzo de 2020;14(1):64-8. DOI: 10.5582/bst.2020.01030
19. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect*. 11 de marzo de 2020; pii: S0163-4453(20)30113-4. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.002
20. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-Day-Old Female Infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis*. 17 de marzo de 2020; pii: jiaa113. DOI: 10.1093/infdis/jiaa113
21. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant*. 17 de marzo de 2020. DOI: 10.1111/ajt.15869
22. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 16 de marzo de 2020; pii: ciaa270. DOI: 10.1093/cid/ciaa270
23. 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. *Virology*. 7 de febrero de 2020. DOI: 10.1007/s12250-020-00203-8