

I. Estrategia de búsqueda en Medline (vía PubMed)

Fecha de búsqueda: Desde el 1º de diciembre de 2019 al 20 de marzo 2020.

1	((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus"[All Fields]) OR coronavirus) OR "corona virus") OR "sars-coronavirus") OR hcov) OR (((wuhan) AND ((virus OR viruses OR viral)))) OR coronav*) OR (covid* AND (virus OR viruses OR viral))) OR COVID-19) OR 2019-nCoV) OR nCoV*) OR SARS-CoV-2) OR MERS-COV) OR "MERS Cov") OR SARS-CoV) OR "SARS Cov"	27,139
2	((((((((((((((((((((("lopinavir"[MeSH Terms]) OR "lopinavir ritonavir drug combination"[Supplementary Concept]) OR "ritonavir"[MeSH Terms]) OR (("kaletra"[Text Word] OR "lopinavir"[Text Word])) OR "darunavir"[MeSH Terms]) OR ((("Prezista"[Text Word] OR "Darunavir"[Text Word])) OR "favipiravir"[Text Word]) OR "favipiravir"[Supplementary Concept]) OR "ribavirin"[MeSH Terms]) OR "ribavirin"[Text Word]) OR "remdesivir"[Supplementary Concept]) OR "Remdesivir"[Text Word]) OR "arbidol"[Supplementary Concept]) OR ((("arbidol"[Text Word] OR "Umifenovir"[Text Word] OR "abidol"[Text Word])) OR "Antiviral Agents"[MeSH Terms]) OR "Antiviral Agents"[Pharmacological Action]) OR "Immune Sera"[MeSH Terms]) OR "immunization, passive"[MeSH Terms]) OR ((("convalescent plasma"[Text Word] OR "convalescent sera"[Text Word] OR "convalescent serum"[Text Word])) OR "chloroquine"[MeSH Terms]) OR "hydroxychloroquine"[MeSH Terms]) OR ((("chloroquine"[Text Word] OR "Hydroxychloroquine"[Text Word])) OR "interferons"[MeSH Terms]) OR "interferon"[Text Word]) OR "teicoplanin"[MeSH Terms]) OR "teicoplanin"[Text Word]	564,206
3	#1 AND #2	3,237
4	(((("therapy"[MeSH Subheading]) OR treat*[Text Word]) OR "drug therapy"[MeSH Terms]) OR "drug therapy"[MeSH Subheading]) OR "therapy"[Text Word]	10,359,532
5	#1 AND #4	7,967
6	#3 OR #5	945

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

Nro	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Liu et al ⁽¹⁾	No precisa que antiviral se suministró
2	Adhikari et al ⁽²⁾	Corresponde a un scoping review, pero no aporta con ningún estudio elegible.
3	Qu et al ⁽³⁾	No hay descripción de la intervención (Lopinavir), no se refiere cuántos recibieron, dosis, duración ni desenlaces según tratamiento
4	Ji et al ⁽⁴⁾	No se administró ningún tratamiento específico
5	Baron et al ⁽⁵⁾	Revisión narrativa
6	Rodriguez-Morales et al ⁽⁶⁾	No evalúa ninguna intervención para tratamiento específico
7	Cortegiani et al ⁽⁷⁾	RS cloroquina pero no encontró ningún estudio primario que responda a la pregunta PICO.
8	Chen et al ⁽⁸⁾	reporte de seguimiento de pacientes
9	Liu et al ⁽⁹⁾	Texto completo no disponible
10	Zhou et al ⁽¹⁰⁾	No se reporta desenlaces de interés
11	Ni et al ⁽¹¹⁾	Otra intervención, incluye medicina tradicional china
12	Wu et al ⁽¹²⁾	No reporta desenlaces según antiviral recibido
13	Chan et al ⁽¹³⁾	Revisión narrativa
14	Chen et al ⁽¹⁴⁾	Reporte de exámenes de laboratorio
15	Zeng et al ⁽¹⁵⁾	Protocolo de ensayo clínico
16	Pang et al ⁽¹⁶⁾	Reporta 23 ensayos clínicos en proceso de ejecución, aprobados y algunos aún no han iniciado. No reporta desenlaces.
17	Yang et al ⁽¹⁷⁾	Estudio observacional donde la intervención forma parte del paquete terapéutico en el manejo de algunos pacientes críticos (UCI).
18	Yao et al ⁽¹⁸⁾	Revisión sistemática de terapia con lopinavir: estudio in vitro, en animales y estudios clínicos en pacientes con para coronavirus de SARS y MERS
19	Qiu et al ⁽¹⁹⁾	Artículo no disponible en Inglés
20	Li et al ⁽²⁰⁾	Artículo de revisión
21	Li et al ⁽²¹⁾	Revisión narrativa
22	Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia ⁽²²⁾	Corresponde a un consenso de expertos
23	Hu et al ⁽²³⁾	Revisión narrativa
24	Gao et al ⁽²⁴⁾	Revisión narrativa, incluye sólo estudios in vitro
25	Nguyen et al ⁽²⁵⁾	Revisión narrativa
26	Colson et al ⁽²⁶⁾	Revisión narrativa
27	Shen et al ⁽²⁷⁾	Consenso de expertos
28	Habibzadeh et al ⁽²⁸⁾	revisión narrativa

Estudios excluidos

1. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 18 de marzo de 2020;1-6.
2. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 17 de marzo de 2020;9(1):29.
3. Qu R, Ling Y, Zhang Y-H, Wei L-Y, Chen X, Li X, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with Corona Virus Disease-19. *J Med Virol.* 17 de marzo de 2020;
4. Ji L-N, Chao S, Wang Y-J, Li X-J, Mu X-D, Lin M-G, et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World J Pediatr.* 16 de marzo de 2020;
5. 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.* 13 de marzo de 2020;105944.
6. Rodríguez-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.
7. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einaev S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 10 de marzo de 2020;
8. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect.* 11 de marzo de 2020;
9. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 11 de marzo de 2020;
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 11 de marzo de 2020;
11. Ni L, Zhou L, Zhou M, Zhao J, Wang DW. Combination of western medicine and Chinese traditional patent medicine in treating a family case of COVID-19 in Wuhan. *Front Med.* 13 de marzo de 2020;
12. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 13 de marzo de 2020;
13. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med.* 13 de marzo de 2020;1-26.
14. Chen Q, Quan B, Li X, Gao G, Zheng W, Zhang J, et al. A report of clinical diagnosis and treatment of nine cases of coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 12 de marzo de 2020;
15. Zeng Y-M, Xu X-L, He X-Q, Tang S-Q, Li Y, Huang Y-Q, et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia. *Chin Med J.* 5 de marzo de 2020;
16. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI-P, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med.* 26 de febrero de 2020;9(3).
17. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 24 de febrero de 2020;
18. Yao T-T, Qian J-D, Zhu W-Y, Wang Y, Wang G-Q. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 27 de febrero de 2020;
19. Qiu HB, Li XY, Du B, Kang HYJ, Wang YS, Wang F, et al. [The keypoints in treatment of the critical novel coronavirus pneumonia patient]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 23 de febrero de 2020;43(0):E022.
20. Li J-Y, You Z, Wang Q, Zhou Z-J, Qiu Y, Luo R, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect.* 2020;22(2):80-5.
21. Li N, Liu TM, Chen HL, Liao JM. [Management strategy of Novel coronavirus pneumonia in burn and wound care ward]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 20 de febrero de 2020;36(0):E002.
22. multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 12 de marzo de 2020;43(3):185-8.
23. Hu LL, Wang WJ, Zhu QJ, Yang L. [Novel coronavirus pneumonia related liver injury: etiological analysis and treatment strategy]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 20 de febrero de 2020;28(0):E001.
24. 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.* 16 de marzo de 2020;14(1):72-3.
25. Nguyen TM, Zhang Y, Pandolfi PP. Virus against virus: a potential treatment for 2019-nCoV (SARS-CoV-2) and other RNA viruses. *Cell Res.* 2020;30(3):189-90.
26. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 4 de marzo de 2020;105932.
27. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 7 de febrero de 2020;
28. Habibzadeh P, Stoneman EK. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med.* 05 de 2020;11(2):65-71.

III. Perfiles de Evidencia

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

No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de la certeza				Otras consideraciones	No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Hidroxicloroquina		no usarla	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Proporción de pacientes con carga viral indetectable (seguimiento: 06 días)													
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	14/20 (70.0%)	2/16 (12.5%)	RR 4.30 (1.12 a 16.52)	413 más por 1000 (de 15 más a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Proporción de pacientes con carga viral indetectable (seguimiento: 03 días)													
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	10/20 (50.0%)	1/16 (6.3%)	RR 8.00 (1.14 a 56.10)	438 más por 1000 (de 9 más a 1000 má)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- Riesgo potencial de sesgo de selección debido a la ausencia de aleatorización y sesgo de desgaste debido a la pérdida del 23.1% en el grupo de intervención.
- Tamaño óptimo de la información no fue alcanzado, IC 95% muy amplios.

Referencias

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

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

No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de la certeza				Otras consideraciones	No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Favipiravir		Lopinavir / ritonavir	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Tiempo hasta el aclaramiento viral (seguimiento: 14 días ; evaluado con : 02 resultados negativos en 24h)													
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	35 participantes	45 participantes	HR 3.43 (1.16 a 10.15)	389 más por 1000 (de 54 más a 458 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
Proporción de pacientes con mejoría en TC tórax (seguimiento: 14 días)													
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	32/35 (91.4%)	28/45 (62.2%)	OR 3.19 (1.04 a 9.78)	218 más por 1000 (de 9 más a 319 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	

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

Explicaciones

- Riesgo potencial de sesgo de selección debido a la ausencia de aleatorización
- Tamaño muestral pequeño, IC 95% amplio

Referencias

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

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

№ de estudios	Diseño de estudio	Certainty assessment					№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lopinavir-ritonavir + tratamiento estándar	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tiempo hasta la mejoría clínica (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Mejora de 2 puntos en una escala ordinal de 7 categorías o alta hospitalaria)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	99 participantes	100 participantes	HR 1.31 (0.95 a 1.85)	9 más por 100 (de 2 menos a 19 más)	⊕⊕○○	CRÍTICO
							-	70.0%		9 más por 100 (de 2 menos a 19 más)		
Mortalidad (seguimiento: 28 días)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	19/99 (19.2%)	25/100 (25.0%)	no estimable	Diferencia de -5.8% (-17.3, 5.7)	⊕⊕⊕○	CRÍTICO
Duración de la ventilación mecánica invasiva (seguimiento: 28 días)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 4 días(Rango intercuartílico RIC 3–7) vs 5 días (RIC 3–9) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de-1 día (IC 95%:-4 a 2)			⊕⊕⊕○	CRÍTICO	
Duración de estancia en UCI (seguimiento: 28 días)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 6 días (RIC 2–11) vs 11 días (RIC 7–17) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de-5 días (IC 95%:-9 a 0)			⊕⊕⊕○	CRÍTICO	
Tiempo desde la aleatorización hasta el alta (seguimiento: 28 días)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 12 días(RIC 10–16) vs 14 días (RIC 11–16) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de 1 día (IC 95%: 0 a 3)			⊕⊕⊕○	CRÍTICO	
Duración de la oxigenoterapia (seguimiento: 28 días)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 12 días (RIC 9–16) vs 13 días (RIC 6–16) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de 0 días (IC 95%:-2 a 2)			⊕⊕⊕○	IMPORTANTE	
Proporción de pacientes con Carga viral indetectable (seguimiento: 05 días)												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	20/59 (33.9%)	23/71 (32.4%)	no estimable	Diferencia de 1.5% (-14.8, 17.8)	⊕○○○	IMPORTANTE
Proporción de pacientes con Carga viral indetectable (seguimiento: 14 días)												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	32/59 (54.2%)	40/71 (56.3%)	no estimable	Diferencia de-2.1% (-19.3, 15.1)	⊕○○○	IMPORTANTE
Proporción de pacientes con Carga viral indetectable (seguimiento: 28 días)												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	35/59 (59.3%)	41/71 (57.7%)	no estimable	Diferencia de 1.6% (-15.4, 18.6)	⊕○○○	IMPORTANTE
Eventos adversos de grado 3 o 4 (seguimiento: 28 días)												
1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	20/95 (21.1%)	11/99 (11.1%)	no estimable	Diferencia de 9.9% (-0.3, 20.2)	⊕○○○	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: 28 días)												
1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	19/95 (20.0%)	32/99 (32.3%)	no estimable	Diferencia de-12.3% (-24.6, -0.1)	⊕○○○	CRÍTICO

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

Explicaciones

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



Referencias

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