

# EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO POR LA ENFERMEDAD DE CORONAVIRUS (COVID -19)

Ana Guadalupe García Sura<sup>1</sup>

Oscar Mauricio Caballero Calderón<sup>2</sup>

## Resumen

Actualmente, no existe terapia específica para el tratamiento de COVID-19, por lo que ésta revisión tuvo como objetivo analizar la evidencia científica publicada sobre las intervenciones farmacológicas eficaces en el tratamiento de la enfermedad. Para tal fin, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline, BVS, JAMA, Science Direct, Cochrane vía Pubmed, utilizando lenguaje natural y descriptores de lenguaje controlado, mediante dos investigadores que extrajeron datos sobre posibles estrategias terapéuticas de tratamiento. 947 publicaciones fueron identificadas y 25 seleccionadas: revisiones sistemáticas, estudios observacionales, ensayos clínicos cuya calidad se evaluó mediante AMSTAR 2, Rob 2 y New Castle Ottawa. Los resultados indicaron que dentro de los antivirales, el Interferon- $\alpha$ 2b inhalado reduce la duración de eliminación del virus y los marcadores inflamatorios. También, que la cloroquina y la hidroxicloroquina al administrarla de manera única o combinada con un macrólido no mostraron beneficios clínicos concluyentes, al igual que la aplicación de Remdesivir, Favirpiravir, Lopinavir/ritonavir. La terapia autoinmune en casos graves de COVID-19 señaló que el plasma convaleciente y la vitamina C tuvieron efectos favorables. Sin embargo, el Tocilizumab demostró poca eficacia y seguridad. Se concluye que a falta de vacuna, las únicas intervenciones farmacológicas eficaces a la fecha son el Interferon- $\alpha$ 2b inhalado, plasma convaleciente y vitamina C. **Palabras clave:** COVID-19, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, plasma convaleciente, vitamina C, vacuna. (fuente: DeCS BIREME).

---

<sup>1</sup>Egresado Maestría en Epidemiología. Universidad Evangélica de El Salvador. Médico internista, consultante privado, [agarciasura@yahoo.com](mailto:agarciasura@yahoo.com).

<sup>2</sup> Egresado Maestría en Epidemiología. Universidad Evangélica de El Salvador. Médico, consultante en la Unidad de Salud Familiar y Comunitaria Concepción de Ataco departamento de Ahuachapán, [oscarcaballero2@gmail.com](mailto:oscarcaballero2@gmail.com).

## Abstract

Currently, there is no specific therapy for the treatment of COVID-19, so this review aimed at analyzing of published scientific evidence on effective pharmacological interventions for the treatment of COVID-19. To this end, a systematic search was conducted on the Medline, BVS, JAMA, Science Direct, Cochrane library databases through Pubmed, using natural language and controlled language descriptors executed by two researchers who extracted data on possible therapeutic treatment strategies. 947 publications were identified and 25 selected: systematic reviews, observational studies, clinical trials whose quality was assessed by AMSTAR 2, Rob 2 and New Castle Ottawa. Results indicated that within antivirals, inhaled Interferon-2b reduces the duration of virus elimination and inflammatory markers. Also, that chloroquine and hydroxychloroquine when administered solely or combined with a macrolide, showed no conclusive clinical benefit, as did the application of Remdesivir, Faviripiravir, Lopinavir/ritonavir. Autoimmune therapy in severe cases of COVID-19 noted that convalescent plasma and vitamin C had favorable effects. However, Tocilizumab demonstrated poor efficacy and safety. In conclusion, that in the absence of a vaccine, the only effective pharmacological interventions identified at moment, are inhaled Interferon-2b, convalescent plasma and vitamin C. **Keywords:** COVID-19, convalescent plasma, hidroxiclороquine, lopinavir/ritonavir, vitamin C, vaccine. (fuente: DeCS BIREME)

---

<sup>1</sup>Graduated Master in Epidemiology. Evangelical University of El Salvador. Internist doctor, private consultant, [agarciasura@yahoo.com](mailto:agarciasura@yahoo.com).

<sup>2</sup>Graduated Master in Epidemiology. Evangelical University of El Salvador. Physician, consultant in the Concepción de Ataco Family and Community Health Unit, department of Ahuachapán, , [oscarcaballero2@gmail.com](mailto:oscarcaballero2@gmail.com).

- **Introducción**

Una de las prioridades de la medicina actual es encontrar la manera de abordar farmacológicamente la enfermedad por coronavirus (COVID-19), ya que es una pandemia con mortalidad sustancial y a la fecha, no cuenta con agentes terapéuticos específicos.

En los primeros casos reportados, las intervenciones farmacológicas se utilizaron en base a las experiencias obtenidas en el tratamiento de pacientes con Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS por sus siglas en inglés), Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS por sus siglas en inglés) y procedentes de estudios preclínicos (in vitro), sin embargo, la evidencia señaló que no son eficaces ni seguros para tratar el COVID-19.

Por este motivo, en la presente revisión se exponen diversos medicamentos utilizados en el tratamiento de las fases leve, moderada, grave y crítica de la enfermedad que están siendo evaluados y se plantea como objetivo analizar la evidencia publicada que responda a la pregunta: ¿cuáles son las intervenciones farmacológicas eficaces para el tratamiento de COVID-19?, a fin de identificar posibles estrategias terapéuticas que puedan salvar a los pacientes de complicaciones severas o la muerte.

Bajo este contexto, se revisaron diferentes fuentes de información (Medline, BVS, JAMA, Science Direct, biblioteca Cochrane) mediante Pubmed, que abarcaron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, estudios observacionales cuyos resultados mostraron cuáles de las intervenciones farmacológicas disponibles a la fecha, son o no eficaces para el manejo de COVID-19 en cada una de sus fases.

No obstante, se tuvo como limitación, que muchas de las intervenciones farmacológicas disponibles, son fármacos en fase de estudio(ensayos clínicos en curso), por lo cual la información está en constante cambio.

- **Metodología**

El presente artículo fué realizado mediante un diseño de revisión documental, a fin de rastrear, organizar y analizar evidencia sobre la eficacia de las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de COVID-19.

### **Estrategia de búsqueda.**

La búsqueda de información se realizó del 7-15 de mayo del 2020, consultando publicaciones dedicadas al tratamiento de COVID-19 en las bases de datos Medline, BVS, JAMA, Science Direct, biblioteca Cochrane a través de Pubmed, para lo cual se construyó una estrategia utilizando lenguaje natural y descriptores de lenguaje controlado sin restricción de idioma ni fecha de publicación. Adicionalmente, se consideraron las referencias bibliográficas de la literatura seleccionada a fin de rescatar otras publicaciones potencialmente incluibles.

### **Selección de la evidencia y extracción de los datos.**

La elección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por dos revisores que consideraron una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes obtenida en la búsqueda, seguida de una fase de lectura de texto completo de información potencialmente relevante.

### **Criterios de elegibilidad**

#### **Criterios de inclusión**

- Publicaciones pre-print, post-print y/o versiones definitivas con texto completo sobre intervenciones farmacológicas en COVID-19.
- Investigaciones de tipo ensayos clínicos aleatorios y no aleatorios, revisiones sistemáticas, estudios observacionales inclusive serie de casos y reporte de caso(s).
- Estudios desarrollados en humanos.

#### **Criterios exclusión**

- Investigaciones realizadas en población con Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS).
- Revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales), artículos de opinión, consenso de expertos o guías clínicas.
- Estudios donde la intervención correspondió a tratamiento adyuvante para manejo de las complicaciones del COVID-19 o tratamiento de soporte.

### **Evaluación de la calidad de la evidencia.**

Una vez elegidas, la calidad de las investigaciones se evaluó mediante herramientas estandarizadas y validadas de acuerdo con el diseño de investigación: Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR-2) para las revisiones sistemáticas (alta, moderada, baja y críticamente baja), Riesgo de sesgo 2 (Rob 2) en ensayos clínicos y Newcastle Ottawa en los estudios observacionales.

### **Instrumento.**

Para la extracción de datos, se utilizaron como instrumentos dos matrices: una bibliográfica, que recogió la información principal de cada uno de los estudios y otra analítica que concentró los datos de las categorías elegidas para la revisión: autor, año, país de realización, número de participantes, características de la población en estudio, intervención, comparación, desenlaces principales, resultados, observaciones.

### **• Resultados**

Se identificaron 947 referencias potencialmente relevantes, de las cuáles 36 cumplieron los criterios de elegibilidad y se revisaron de texto completo, eligiendo 25 publicaciones priorizando: revisiones sistemáticas, estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados que contuvieran información de la eficacia y seguridad de las intervenciones farmacológicas que actualmente se usan para tratar el COVID-19.

Lo que se encontró:

## Antivirales.

### *Hidroxicloroquina, cloroquina*

Un estudio en 36 pacientes asintomáticos y/o con infección del tracto respiratorio superior o inferior, reportó que la hidroxicloroquina administrada vía oral en dosis de 600 mg/día, redujo la carga viral al sexto día en el 70% de los pacientes tratados versus el 12.5% del grupo control ( $p=0.01$ ), con riesgo relativo (RR) de 5.6 y un intervalo de confianza (IC) del 95% (1.48-21.13).<sup>1,2</sup> (ver cuadro 1)

**Cuadro 1. Disminución de la carga viral por día tras aplicar Hidroxicloroquina como tratamiento de COVID-19. Francia. Año 2020.**

	Day3 post inclusion			Day4 post inclusion			Day5 post inclusion			Day6 post inclusion		
	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value
Hydroxychloroquine treated patients (N=20)	10/20	50.0	0.005	12/20	60.0	0.04	13/20	65.0	0.006	14/20	70.0	0.001
Control patients (N=16)	1/16	6.3		4/16	25.0		3/16	18.8		2/16	12.5	

Fuente: Gautret , Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M.

Éste, también señaló que al administrarla en combinación con azitromicina, redujo en el 100% de los casos la detección de SARS-COV 2 RNA al sexto día de tratamiento en comparación a los pacientes tratados únicamente con hidroxicloroquina (57%) y los del grupo control (12.5%).<sup>2-3</sup>

Sin embargo, la calidad global de esta evidencia fue calificada como muy baja debido al riesgo de sesgo muy serio (potencial sesgo de selección debido a la ausencia de aleatorización y sesgo de desgaste a causa de la pérdida del 23.1%) en el grupo de intervención, imprecisión en el estimado del efecto.<sup>2</sup>

Los hallazgos de un análisis multicéntrico realizado en 100 000 casos de 671 hospitales en seis países, en el que se empleó hidroxiclороquina y/o cloroquina como tratamiento único o en combinación con un macrólido durante las primeras 48 horas del diagnóstico señaló que no se pueden confirmar los beneficios de la aplicación única de estos fármacos o al combinarlos con un macrólido, ya que el uso de éstos se encuentra asociado a la disminución de la supervivencia intrahospitalaria y a un incremento en la aparición de arritmias ventriculares. 4

Aunque, se ha planteado una expresión de preocupación sobre esta investigación debido a dudas sobre la validez de los datos y varias preguntas científicas sobre los resultados. 4

Asimismo, un ensayo clínico randomizado reportó que las altas dosis de cloroquina no son recomendadas para casos críticos de COVID-19 por el riesgo potencial, especialmente si se administra combinado con azitromicina y oseltamivir. Señala, además, que estos resultados no pueden extrapolarse a casos no severos.5

Otro estudio, tampoco encontró pruebas de una fuerte actividad antiviral o beneficios clínicos al administrar hidroxiclороquina y azitromicina juntos para tratar los casos severos de COVID-19. 6

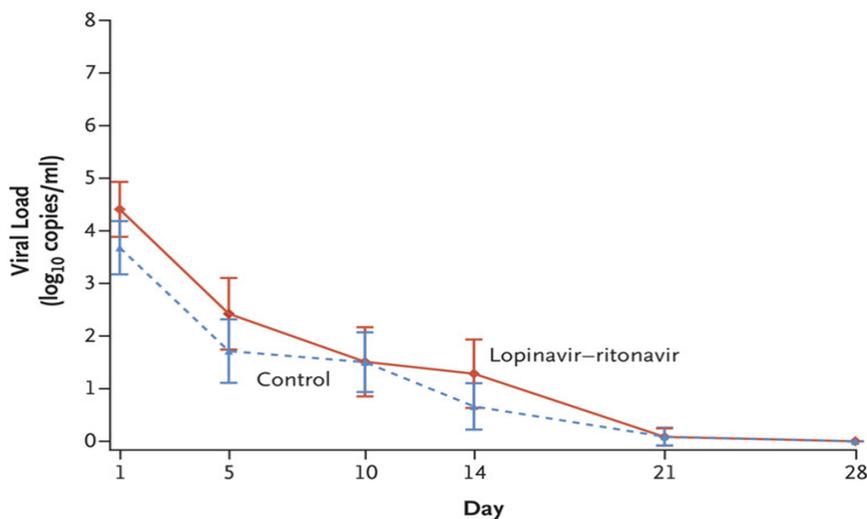
#### *Faviripiravir (FPV)*

En 80 casos leves de COVID-19, una investigación demostró que la acción antiviral del Faviripiravir tiene más potencia que la combinación de lopinavir/ritonavir. 7 Sin embargo, la calidad de la evidencia es baja por el riesgo de sesgo serio (potencial sesgo de selección debido a la ausencia de aleatorización), imprecisión en el estimado del efecto.7,8

#### *Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV)*

En un paciente oncológico con neumonía por COVID-19, una serie de casos reportó que tras la administración de Lopinavir/Ritonavir se observó una evolución favorable.9

Aunque, en 18 pacientes con infección del tracto respiratorio superior y afección viral de la nasofaringe en enfermedad por coronavirus, un estudio registró que en cinco de los casos que requirieron oxígeno suplementario y fueron tratados con la combinación Lopinavir/Ritonavir disminuyó la demanda de oxígeno y la eliminación viral en los hisopos nasofaríngeos; sin embargo dos de ellos experimentaron falla respiratoria aguda durante el tratamiento.<sup>10</sup> (ver figura 1)



**Figura 1. Promedio diario de cambios en la carga viral de SARS Cov2 RNA en casos de COVID-19 tratados con Lopinavir/Ritonavir en China. Año 2020.**

Fuente: Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G.

Cabe mencionar, que el 80%(n=4) de los pacientes presentó efectos secundarios (náusea, vómitos, diarrea) durante el tratamiento y el 60%(n=3) resultados anormales en las pruebas de función hepática. <sup>10,11,12</sup>

Asimismo, la comparación de casos hospitalizados con neumonía tratados con Lopinavir/Ritonavir versus la forma estándar de tratamiento (oxígeno suplementario, ventilación invasiva o no invasiva, antibióticos, soporte vasopresor, terapia de remplazo renal y oxigenación por membrana extracorpórea) en un ensayo clínico no reportó un mayor beneficio del uso de

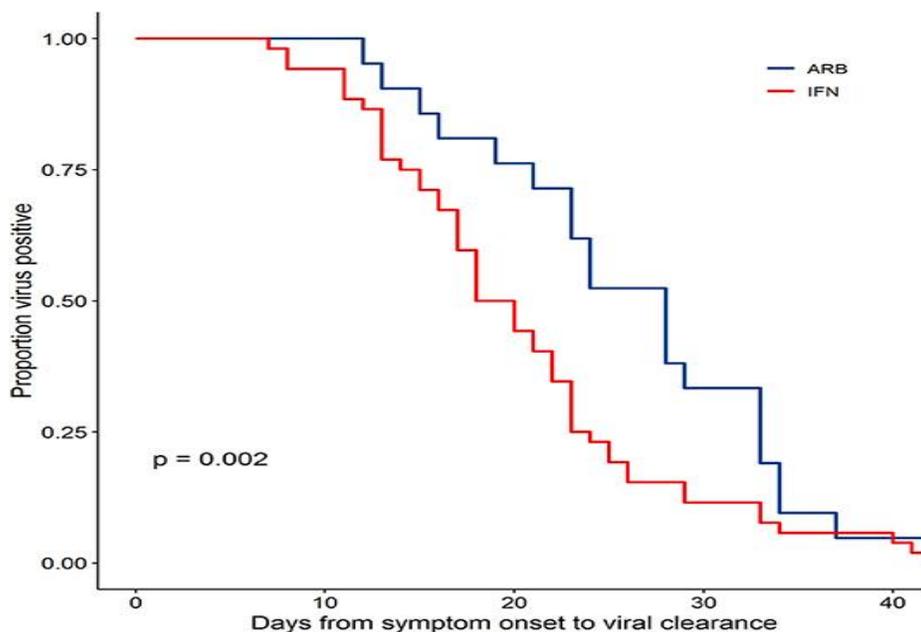
LPNV/RTV comparado con el tratamiento estándar en los pacientes analizados. 13,14

### *Remdesivir*

Dos ensayos clínicos, evidenciaron que desde el punto de vista de significancia estadística los hallazgos no son concluyentes.15,16

### *Interferon - $\alpha$ 2b. (IFN- $\alpha$ 2b)*

En casos moderados de COVID-19, un estudio exploratorio no controlado comparó el tiempo de duración de eliminación de la carga viral en pacientes tratados con arbidol versus Interferon- $\alpha$ 2b inhalado, registró que éste último acorta la duración de eliminación del virus y reduce los marcadores de inflamación aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6). 17 (ver figura 2)



**Figura 2. Comparación del tratamiento con Interferon- $\alpha$ 2b inhalado vrs. Arbidol en casos de COVID-19. Wuhan China. Año 2020.**

Fuente: Zhou Q, Chen V, Shannon C, Wei X, Xiang X.

Las limitaciones con que contó la investigación incluyen: cohorte pequeña, no aleatoria con datos demográficos desequilibrados entre los brazos de tratamiento, disparidades en edad, sexo y comorbilidades entre los casos

tratados con interferón (IFN) y con arbevirolo (ARB), que fueron superadas en su desarrollo. 17

### **Terapias relacionadas al sistema inmune.**

#### *Plasma sérico convaleciente*

En 2 estudios, en el que participaron 10 y 6 casos graves de adultos con COVID-19 respectivamente se registró que una dosis de 200ml de plasma convaleciente provocó la disminución y/o eliminación de los síntomas en 3 días, el desaparecimiento de la viremia en 7 días y diversos grados de absorción de lesiones pulmonares en el exámen radiológico en 7 días, además de un incremento en los títulos séricos de IgG e IgM. 18,19

Así también, una serie de casos realizado en 5 pacientes con requerimientos de oxígeno tratados con régimen antiviral, metilprednisolona y ventilación mecánica, demostró que posterior a la transfusión de plasma convaleciente siguió una mejoría de su estado clínico.20

#### *Vitamina C*

Diferentes ensayos clínicos para mostrar la efectividad de la vitamina C, están pendientes de resultados 19, no obstante, un estudio realizado en pacientes hospitalizados con Síndrome Respiratorio Agudo (SDRA) por COVID-19 se administró una dosis 100 veces más alta que la máxima alcanzada mediante la administración de suplementos orales redujo la mortalidad en un 16.5% y 2.5% la necesidad de asistencia respiratoria mecánica, 3.2 días menos de cuidados intensivos y 6.7 días menos de hospitalización.21

#### *Vacuna.*

En 108 adultos sanos un ensayo abierto en fase 1 mostró que una sola dosis de la nueva vacuna COVID-19 vectorizada por adenovirus tipo 5 (AD5-nCov) produce anticuerpos específicos contra el virus y células T en 14 días.22

### *Tocilizumab (TCZ)*

Una investigación llevada a cabo en 21 pacientes con neumonía grave por COVID-19, reportó que reduce la necesidad de ventilación mecánica. Otros ensayos clínicos en fase III no han evidenciado la eficacia de éste fármaco. 23

- **Discusión**

Las primeras intervenciones farmacológicas utilizadas para hacer frente a la pandemia por SARS-CoV-2 se basaron en la experiencia obtenida en el manejo de las epidemias por otros coronavirus(SARS-CoV, MERS-CoV) y por experimentos in vitro.

La evidencia mostró que la mayoría de estas terapias no alcanzaron el efecto ni la seguridad esperados para tratar el nuevo coronavirus (SARS-Cov-2), por lo que la búsqueda de intervenciones eficaces para abordar la enfermedad fué orientada a medicamentos que inhiben la carga viral (antivirales) y a los que estimulan la producción de anticuerpos (terapia del sistema inmune).

Bajo esta perspectiva, los hallazgos tras la revisión sugieren que la cloroquina y la hidroxiclороquina administrados de forma única o combinada con un macrólido (azitromicina, claritromicina) no muestran eficacia como terapia ante la actual pandemia por SARS-CoV-2 ya que no se ha reportado un beneficio concluyente al utilizarla.<sup>2,3,4</sup> Aún, en los casos severos de COVID-19 no se demuestra una fuerte actividad antiviral o algún beneficio clínico tras la administración de la combinación hidroxiclороquina/azitromicina. <sup>5,6</sup>

Un estudio multicéntrico en 100 000 pacientes hospitalizados en 6 países, señaló la asociación de estos fármacos con el riesgo de arritmias ventriculares e incremento de las muertes intrahospitalarias, sin embargo, dudas en la validez de los datos y su análisis no pueden demostrar estos hallazgos.

Otras drogas antivirales como el Favipiravir han demostrado mayor potencia antiviral que la combinación Lopinavir/Ritonavir, no obstante, la baja calidad de la evidencia no respalda la eficacia de esta intervención. <sup>7,8</sup> Situación similar que la registrada por el Remdesivir, ya que a pesar de los beneficios

evidenciados para casos graves de COVID-19 en dos ensayos clínicos, su eficacia y seguridad no pueden probarse, debido a que los resultados desde un punto de vista estadístico no fueron concluyentes. 15,16

Tampoco hay registro, del balance beneficio-riesgo tras la administración de Lopinavir/Ritonavir ni beneficio clínico alguno al adicionarlo al tratamiento estándar de COVID-19. 13,14

El último de los fármacos antivirales analizados fué el Interferon- $\alpha$ 2b inhalado que demostró acortar la duración de eliminación del virus detectable en el tracto respiratorio superior y acelerar la resolución de los procesos inflamatorios sistémicos en casos leves y moderados de COVID-19. Lo que respalda la plausibilidad y eficacia de esta terapia. 17

A pesar de estos resultados, se debe considerar que provienen de un estudio exploratorio cuyo objetivo fue determinar de manera rápida si se debía considerar un ensayo completo, demostrando que está justificado. Otro aspecto que debe tomarse en cuenta es que la cohorte consideró solo casos moderados de COVID-19 y los hallazgos podrían no ser indicativos de lo que ocurre en estados graves de la enfermedad. 17

Independientemente de estas consideraciones, los hallazgos encontrados son los primeros en indicar la eficacia terapéutica en COVID-19 de Interferon- $\alpha$ 2b, y señalarla como una intervención antiviral disponible que puede beneficiar no solo al paciente individualmente sino a las medidas de salud pública destinadas a disminuir los efectos negativos de esta pandemia, ya que la duración de la eliminación viral parece acortarse.

Dentro de la terapia del sistema autoinmune se han probado varios fármacos entre ellos el Tocilizumab, que si bien reportó una reducción de la ventilación mecánica en 21 casos con neumonía grave, no puede asegurarse su eficacia y seguridad debido al planteamiento analítico poco claro del estudio y a su pobre metodología. 23

Otras intervenciones de este tipo que actualmente son disponibles (transfusión de plasma sérico convaleciente, infusión endovenosa vitamina C), han demostrado en varios estudios su eficacia y efectividad, especialmente para los casos graves de la enfermedad, sin embargo, los hallazgos son sugestivos, ya que la mayoría de ensayos clínicos que den evidencia definitiva de su eficacia, siguen en curso,<sup>18,19,20</sup> al igual que los de la vacuna vectorizada por adenovirus tipo cinco.<sup>22</sup>

### **Limitaciones de la revisión:**

- Ensayos clínicos en fase II, III.
- Baja calidad de mucha de los estudios publicados.
- Evidencia sujeta a constantes cambios.

### **• Conclusiones**

Tras la revisión se puede establecer:

- No hay datos contundentes del beneficio de hidroxiclороquina o cloroquina (en administración única o combinada con un macrólido) como terapia antiviral en COVID-19.
- El Faviripiravir tiene mayor potencia antiviral que Lopinavir/Ritonavir, sin embargo, la baja calidad de la evidencia no respalda su eficacia.
- No hay prueba del balance beneficio/riesgo tras administrar la combinación de Lopinavir/Ritonavir para tratar COVID-19 ni al adicionarlo al tratamiento estándar.
- El Remdesivir no proporciona efectos clínicos o antivirales significativos en casos graves de COVID-19.
- Existen datos sugestivos de que el interferon  $\alpha 2b$  inhalado, es la única terapia antiviral a la fecha, eficaz en el tratamiento de casos moderados de COVID-19 debido al acortamiento en la eliminación del virus y la reducción de marcadores de inflamación aguda.
- No se ha probado eficacia y seguridad del Tocilizumab.

- La transfusión de plasma convaleciente, infusión de vitamina C son intervenciones eficaces y efectivas para casos graves de COVID-19.
- La vacuna vectorizada por adenovirus tipo 5, se encuentra en fase 1.

- **Declaración de conflicto de intereses y agradecimiento**

*Agradecimientos:*

Agradecemos a las Dras. Milena Marquina de Reyes, Ana Maria Barrientos Llovet por su asesoría y apoyo en la elaboración del artículo.

A la Escuela de Post grado y a la Maestría en Epidemiología por examinar el documento y brindar recomendaciones sobre el mismo.

*Declaración de conflicto de intéres:*

Los autores se declaran libres de conflicto de intéres.

- **Referencias:**

1. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial [Internet]. medRxiv; 2020 [citado el 19 de mayo de 2020]. Disponible en:  
<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.22.20040758>
2. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020 [citado el 17 de mayo de 2020]; Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/>
3. Wei T, Zhujun C, Mingfeng H, Zhengyan W, Chen J, et al., Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv [Internet]. 2020 [citado el 17 de mayo de 2020]; Disponible en: :  
<https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>

4. Mehra M, Desai S, Ruschitzka F, Patel M, Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* [Internet]; 2020 [citado el 14 de mayo de 2020].  
Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
5. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 [citado el 14 de mayo de 2020];3(4):e208857–e208857. Disponible en:  
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>
6. Molina J, Delaugerre C, Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection, *M´ edecine et Maladies Infectieuses* [Internet]. 2020 [citado el 14 de mayo de 2020]. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>
7. 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 12 de mayo de 2020]; Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>
8. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* [Internet]. el 15 de abril de 2020 [citado el 14 de mayo de 2020];2020. Disponible en:  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>
9. Zhang H, Huang Y, Xie C. The Treatment and Outcome of a Lung Cancer Patient Infected with SARS-CoV-2. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc*

- Study Lung Cancer [Internet]. 2020 [citado 15 de mayo de 2020].  
Disponible en: [DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.025](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.025)
10. Young B, Ong S, Kalimuddin S, Low J, Tan S, Lo J et al., Epidemiologic Feature and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2020].  
Disponible en: [doi: 10.1001/jama.2020.3204](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204).
  11. Hung I, Lung K, Tso I, Liu R, Chung T, Chu M, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2020]. 395(10238): 1695-1704. Disponible en:  
[DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
  12. 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. [Internet]. 2020 [citado 17 de mayo de 2020]. 92 (6): 556–563. Disponible en: doi: [10.1002 / jmv.25729](https://doi.org/10.1002/jmv.25729)
  13. 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. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 [citado el 14 de mayo de 2020]; 382(19):1787–1799. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
  14. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Suwaidi HA, Al-Marzouqi AHH, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. Viruses [Internet]. 2020 [citado el 14 de mayo de 2020];12(5). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/5/526>
  15. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y. et al, Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet [Internet]. 2020 [citado el 15 de mayo de 2020]; 395(10236): 1569-1578. Disponible en:  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

16. NHI, Efficacy of remdesivir in COVID-19: several global phase III trials. The Lancet [Internet]. 2020 [citado el 14 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
17. Zhou Q, Chen V, Shannon C, Wei X, Xiang X. et al, Interferon $\alpha$ 2b treatment for COVID-19. Front. Immunol. [Internet]. [citado el 15 de mayo de 2020]; 11(1061): 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>.
18. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. Journal of Medical Virology [Internet]. [citado el 14 de mayo de 2020];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25882>
19. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest [Internet]. el 1 de abril de 2020 [citado el 14 de mayo de 2020];130(4):1545–8. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/138003>
20. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA [Internet]. 2020 [citado el 14 de mayo de 2020];323(16):1582–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101507/>
21. Rossetti C, Real J, Palma S, Utilización de altas dosis de ácido ascórbico en el tratamiento del SARS Covid-19: Soporte Científico y Clínico para su aplicación en terapéutica. Rev. Fac. Farm. Univ. Granad. [Internet]. 2020 [citado el 17 de mayo de 2020]; 61(2): 17-30. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/15164>.
22. Mhullard A, COVID-19 vaccine development pipeline gears up. The Lancet [Internet]. 2020 [citado el 14 de mayo de 2020]; 395(10239): 1751-1752. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31252-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31252-6)
23. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J, Tocilizumab Treatment in COVID-19: A Single Center Experience. The Lancet [Internet]. 2020 [citado el 19 de mayo de 2020]; Disponible en: doi: [10.1002/jmv.25801](https://doi.org/10.1002/jmv.25801).
24. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]. el 30 de

marzo de 2020 [citado el 18 de mayo de 2020];44:1. Disponible en:  
<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51949>

25. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. Science [Internet]. 2020 [citado el 16 de mayo de 2020];367(6485):1412–1413. Disponible en:  
<https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1412>