

# Guías de tratamiento para los pacientes infectados con COVID-19

## Treatment guidelines for COVID-19 infected patients.

Carlos Alva-Díaz,<sup>1</sup> Víctor Velásquez-Rimachi,<sup>2,3,4</sup> Cristian Morán-Mariños,<sup>3,5</sup> Mariela Osos-Flores,<sup>3,4</sup> Jorge Chachaima-Mar,<sup>3,6</sup> Andrey Huerta-Rosario,<sup>3,7</sup> Roberto A Molina,<sup>3,7</sup> Oscar Rivera-Torrejón,<sup>3,4</sup> Isabel Pinedo-Torres,<sup>3,8</sup> Boris Verona-Mesia,<sup>9,10</sup> Mariela Huerta-Rosario,<sup>11</sup> Kevin Pacheco-Barrios,<sup>12,13</sup> Tatiana Metcalfe<sup>2,3</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La nueva información de terapias contra el SARS-CoV-2 crece rápidamente. Como resultado, los países y organizaciones han comenzado a publicar pautas terapéuticas.

**OBJETIVO:** Proporcionar una sinopsis de las recomendaciones soportadas en guías basadas en evidencia de las opciones terapéuticas con actividad potencial contra el SARS-CoV-2.

**MÉTODO:** Revisión sistemática rápida de guías o protocolos que dan orientación clínica provisional para la enfermedad COVID-19 de PubMed/Medline, Web Of Science, Scopus, Scielo, Google Scholar y una búsqueda general en Google. Los duplicados se eliminaron y se incluyó un resumen de las intervenciones propuestas. Luego se realizó un análisis de riesgos y beneficios.

**RESULTADOS:** Veinte guías o protocolos se seleccionaron, la mayor parte provino de Europa y Latinoamérica. Diecisiete intervenciones se identificaron y clasificaron en seis grupos farmacológicos. Los antimaláricos, lopinavir/ritonavir y remdesivir fueron los únicos agentes recomendados y respaldados por ensayos clínicos. Las intervenciones restantes se recomendaron con base en evidencia indirecta, estudios observacionales o estudios *in vitro*.

**CONCLUSIONES:** Los antimaláricos han mostrado resultados contra COVID-19 con desenlaces sustitutos y eventos adversos graves. Recomendamos la vigilancia activa de agentes con eficacia potencial contra el SARS-CoV-2 incorporando los resultados en las guías y protocolos nacionales. Deben realizarse ensayos clínicos que muestren un beneficio directo con desenlaces clínicamente relevantes en diversas poblaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Infecciones por coronavirus; COVID-19; infecciones del sistema respiratorio; antivirales.

### Abstract

**BACKGROUND:** New information for potential treatments against SARS-CoV-2 is rapidly increasing. As a result, countries and organizations have begun to release therapeutic guidelines.

**OBJECTIVE:** To provide a synopsis of the recommendations supported in evidence-based guidelines for therapeutic options with potential activity against SARS-CoV-2.

**METHOD:** Rapid systematic review of guidelines and/or protocols that provide interim clinical guidance for COVID-19 disease were extracted from PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, Scielo, Google Scholar, and a general Google search. Duplicates were removed and a summary of the proposed interventions was included. A benefit risk analysis was then conducted.

**RESULTS:** Twenty guidelines and/or protocols were selected; the majority of which came from Europe and Latin America. Seventeen interventions were identified and classified into 6 pharmacological groups. Antimalarials, lopinavir/ritonavir and remdesivir were the only agents recommended and supported by clinical trials. The remaining interventions were recommended based on indirect evidence, observational studies, or *in vitro* studies.

**CONCLUSIONS:** Antimalarials have shown results against COVID-19 with surrogate outcomes and the presence of serious adverse events. We recommend active monitoring

<sup>1</sup> Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Lima, Perú.

<sup>2</sup> Servicio de Neurología, Departamento de Medicina y Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.

<sup>3</sup> Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, REDECS, Lima, Perú.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

<sup>5</sup> Unidad de Investigación en Bibliometría, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

<sup>6</sup> Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

<sup>7</sup> Facultad de Medicina Hipólito Unzué, Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.

<sup>8</sup> Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina y Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.

<sup>9</sup> Dirección General de Operaciones, Ministerio de Salud, Lima, Perú.

<sup>10</sup> Revista Comunidad de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), Barcelona, España.

<sup>11</sup> University of Texas Southwestern Medical Center.

<sup>12</sup> SYNOPSIS Mental Health and Neurology, Non-Profit organization, Lima, Peru

<sup>13</sup> Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

**Recibido:** 13 de mayo 2020

**Aceptado:** 27 de mayo 2020

### Correspondencia

Carlos Alva Díaz  
carlos.alexander.alva@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Alva-Díaz C, Velásquez-Rimachi V, Morán-Mariños C, Osos-Flores M y col. Guías de tratamiento para los pacientes infectados con COVID-19. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 509-529. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4271>

of agents with potential efficacy against SARS-CoV-2 and incorporating the results in national guidelines and protocols. Clinical trials should be conducted to show direct benefit with clinically relevant outcomes in various populations.

**KEYWORDS:** Coronavirus infections; COVID-19; Respiratory tract infections; Antiviral agents.

## ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 se identificó el primer caso de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) como la causa de un brote respiratorio agudo en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China.<sup>1</sup> Su rápida propagación a lo largo de China, junto con varios casos exportados en todo el mundo, llevaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declararla pandemia.<sup>2</sup> Al menos 213 países, áreas o territorios han sido afectados por el virus, con números que llegaron a 2,959,929 casos confirmados y 202,733 muertes al 27 de abril de 2020.<sup>3</sup> Los datos sugieren que las diferencias de muertes dependieron de la instauración de estrategias poco agresivas de prevención y control de la infección.<sup>4</sup> Ejemplo de esto son Italia y España, donde el número de muertes es de 26,977 y 23,190, respectivamente.<sup>5</sup>

COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2, un betacoronavirus de ARN de sentido positivo no segmentado que pertenece al linaje B. SARS-CoV-2 está en el mismo subgénero que el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) identificado en 2002 y el coronavirus del virus respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) identificado en 2012.<sup>6</sup> Los tres virus apuntan al murciélago como un huésped natural y se propagan principalmente a través de la transmisión de humano a humano, principalmente a través de gotitas respiratorias. El espectro clínico de la gravedad de la enfermedad

varía de asintomático<sup>7,8</sup> a dificultad respiratoria leve o grave.<sup>9</sup>

A medida que COVID-19 continúa extendiéndose por todo el mundo, existe gran incertidumbre con respecto a la eficacia del tratamiento farmacológico contra la infección respiratoria aguda severa.<sup>10</sup> Aunque no existe una terapia farmacológica aprobada por la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), se están examinando varios agentes para establecer la seguridad y eficacia contra COVID-19.

Es importante contar con evidencia costo-efectiva y de alta calidad al tomar decisiones sobre la atención al paciente, particularmente en países de bajos ingresos, como Perú.<sup>11,12</sup> Al respecto, ya se han publicado diversos documentos de orientación técnica para el tratamiento de pacientes con COVID-19 basados en la mejor evidencia científica disponible.<sup>13</sup> Por esta razón, nuestros objetivos son realizar una revisión sistemática de las guías o protocolos de intervenciones terapéuticas contra la infección por SARS-CoV-2, evaluar las intervenciones propuestas y resumir la evidencia obtenida para guiar la toma de decisiones.

## MÉTODO

### Búsqueda sistemática

Se realizó una búsqueda sistemática de guías clínicas y protocolos de tratamiento en pacientes

con COVID-19 hasta el 25 de abril de 2020 bajo un enfoque de revisión rápida.

Se revisaron cinco bases de datos (PubMed/Medline, Web Of Science, Scopus, Scielo y Google Scholar) y recursos gubernamentales a través de Google. La estrategia de búsqueda se desarrolló con base en términos clave relacionados con COVID-2019 (**Anexo 1**).

La evaluación fue realizada por dos autores (CMM y JChM) de forma independiente. Seleccionaron los documentos con secciones o recomendaciones respecto al uso de agentes de investigación para el tratamiento contra COVID-19. Los datos se extrajeron en una hoja MS Excel 2019. Se eliminaron los duplicados y se incluyeron los documentos, alineados con los objetivos de nuestro estudio, según título, resumen o ambos. Posterior a ello, se realizó la revisión del texto completo, seleccionando los que cumplieron como criterio de inclusión tener un diseño de estudio tipo guía de práctica clínica o protocolo de procedimientos farmacológicos en pacientes diagnosticados con COVID-19. Se excluyeron poblaciones especiales, como gestantes o quienes requerían tratamiento adicional (cardiópatas o inmunosuprimidos).

#### Extracción de datos

Los datos recogidos de las publicaciones incluyeron: nombre del documento, país, fecha de publicación, organización, número de referencias, metodología usada para evaluar la calidad de la evidencia y recomendación, fármacos prescritos y alcance.

#### Selección de intervenciones

De las guías o protocolos se identificaron las recomendaciones para el manejo farmacoló-

gico de la infección por COVID-19. De éstas se seleccionaron los fármacos mencionados y la evidencia en la que se basaba esa recomendación.

#### Balance riesgo-beneficio de las intervenciones

Se realizó una revisión crítica de las evidencias registradas y se identificaron los ensayos clínicos culminados, estudios en curso (registro de ensayos clínicos) y otros tipos de estudios que pudieran sustentar la eficacia clínica. Se analizaron los riesgos y beneficios de los esquemas terapéuticos recomendados.

### RESULTADOS

La estrategia de búsqueda identificó 294 documentos y se eliminaron 56 duplicados. Luego de la revisión del título y resumen quedaron 9 documentos potenciales de los que se excluyeron 5 por no cumplir los criterios de inclusión; en la valoración a texto completo se excluyó uno por ser una revisión narrativa. A lo anterior se sumó lo encontrado en la búsqueda manual de Google que aportó 16 documentos adicionales. (**Figura 1**).

En total 20 guías o protocolos se incluyeron en el análisis, 11 procedieron de América, 4 de Europa, 3 de Asia y uno de la OMS. Trece se elaboraron por instituciones gubernamentales; 4 se publicaron durante el mes de abril de 2020. Tres usaron el sistema GRADE de manera explícita y las demás no especificaron la metodología para gradar sus recomendaciones. Los corticoesteroides, el lopinavir-ritonavir y los antimaláricos fueron los medicamentos más recomendados, pero se identificaron 17 intervenciones farmacológicas para tratar las diferentes manifestaciones de la infección por SARS-CoV-2 (**Cuadro 1**). Estas intervenciones se clasificaron en seis grupos farmacológicos (**Cuadros 2 y 3**).

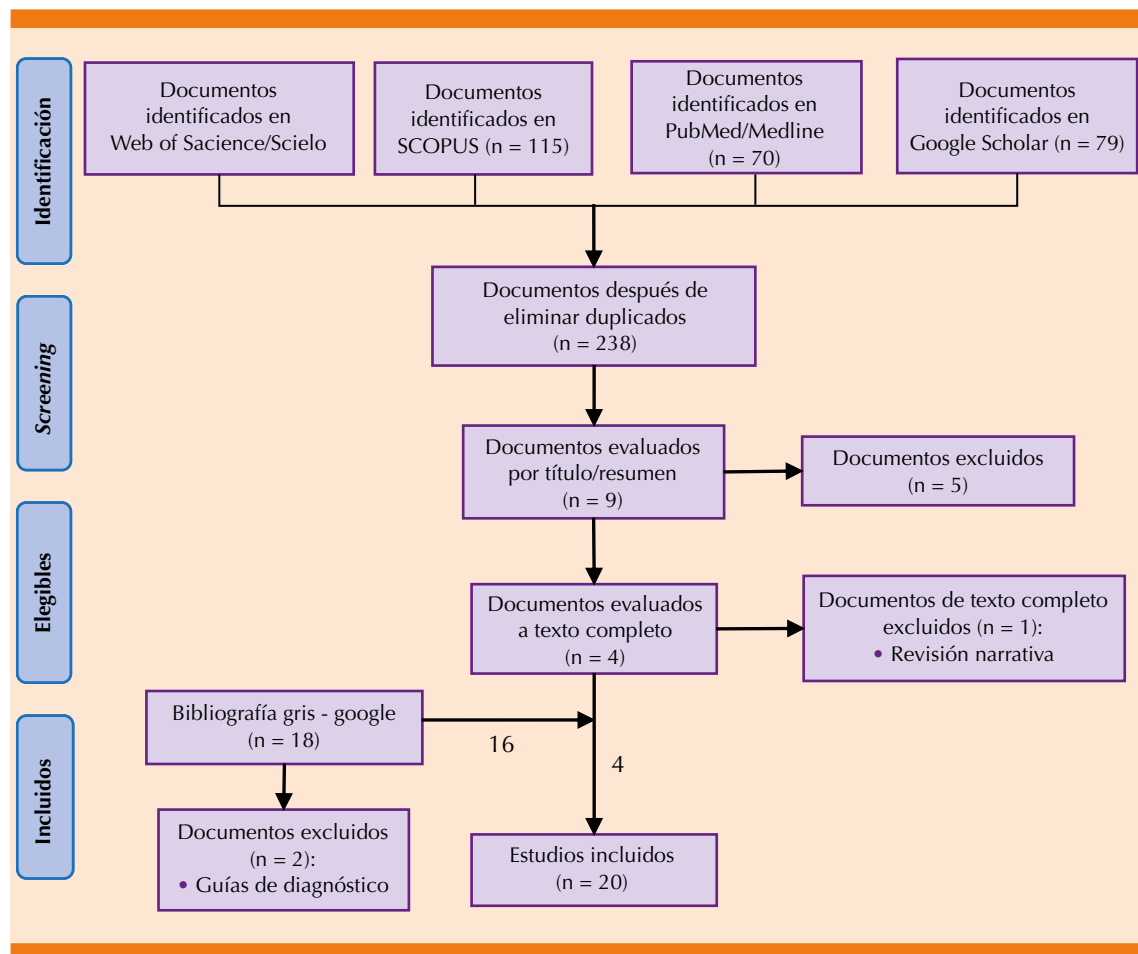


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática de guías clínicas de COVID-2019.

### Antivirales y retrovirales

#### Darunavir

El darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 de segunda generación. Se postula que el fármaco se une a la proteasa viral *papain like* del virus, lo que causa un efecto inhibidor.<sup>14</sup> Se recomienda en una de las guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**).

En un ensayo *in vitro* se observó que darunavir disminuía significativamente la replicación

viral de SARS-CoV-2 a concentraciones de 300 de carga viral.<sup>15</sup>

Aún no se cuenta con ensayos clínicos culminados. Sin embargo, se encuentran en curso ensayos de darunavir-cobicistat en pacientes con COVID-19 (NCT04252274).

#### Lopinavir-ritonavir

El lopinavir-ritonavir es un antirretroviral de la familia de los inhibidores de la proteasa que ha demostrado *in vitro* suprimir la replicación viral del coronavirus en el SARS-CoV y MERS-CoV.<sup>16,17</sup>

Se recomienda en seis de las guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**).

En un ensayo clínico realizado en 199 pacientes con neumonía por COVID-19 se encontró que lopinavir-ritonavir frente a terapia estándar no reduce el tiempo hasta la mejoría clínica (HR = 1.31, IC95% = 0.95-1.85,  $p = 0.09$ ), o la mortalidad a 28 días (19 vs 25%; IC95% = -17.3 a 5.7) ni la carga viral, probablemente por la tardía administración del fármaco. Por el contrario, incrementó la ocurrencia de eventos adversos (EA) gastrointestinales.<sup>18</sup> Además, este ensayo tendría posibles riesgos de sesgo por: 1) ausencia de enmascaramiento del investigador, 2) tamaño de muestra y número de eventos que no alcanzarían niveles óptimos de generalizabilidad.

#### Remdesivir

El remdesivir es un análogo del nucleótido adenosina e inhibiría la replicación viral mediante la ARN-polimerasa.<sup>19</sup> Su acción contra otros virus de la familia de coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV y Ébola)<sup>19-21</sup> sugirió un efecto contra el COVID-19.<sup>22</sup> Se menciona en 6 de las guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**) y se sugirió su uso compasivo en 4 de éstos con estrictos criterios de exclusión (**Cuadro 2**).<sup>23,24</sup>

El primer estudio controlado con distribución al azar publicado, doble ciego, se realizó en 10 hospitales de China con 237 pacientes con COVID-19 grave. De éstos, 158 recibieron remdesivir y 79 placebo. No se encontraron diferencias en el tiempo de mejoría clínica respecto al grupo control (HR = 1.23, IC95%: 0.87-1.75), ni en la tasa de mortalidad (14 vs 13%).<sup>25</sup> Este estudio controlado con distribución al azar tuvo riesgo de sesgo por tamaño de muestra y número de eventos que no alcanzaron niveles óptimos de generalizabilidad. Se identificaron 6 ensayos en curso en pacientes

con COVID-19 (NCT04365725, NCT04252664, NCT04292899, NCT04292730, NCT04280705 y NCT04330690).

Hace poco la FDA autorizó su administración en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.<sup>26</sup> Esta decisión se basó en los resultados interinos de un estudio controlado con distribución al azar, doble ciego, multicéntrico y adaptativo realizado en el mismo país (NCT04280705); según el cual, los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron tasa de recuperación 31% veces más rápido que el grupo control (11 vs 15 días,  $p < 0.001$ ) y menor tasa de mortalidad (8 vs 11%,  $p = 0.059$ ).<sup>27</sup>

#### Antimaláricos

La cloroquina e hidroxicloroquina son aminas ácido trópicas sintéticas,<sup>28-30</sup> se prescribe como antiparasitario para profilaxis y tratamiento de malaria,<sup>31,32</sup> además, tendría actividad antiviral al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus-célula e interferir con la glucosilación de los receptores celulares del SARS-CoV.<sup>33</sup> *In vitro*, se demostró que la cloroquina e hidroxicloroquina inhiben la replicación del COVID-19,<sup>33-35</sup> siendo ésta más efectiva.<sup>36</sup> Se recomienda en 10 de las guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**).

Uno de los primeros ECAs en 42 pacientes hospitalizados SARS-CoV2 (+). En 26 tratados con hidroxicloroquina (600 mg) se reportó mayor tasa de ARN COVID-19 indetectable en muestras nasofaríngeas al sexto día frente a tratamiento estándar (70 vs 12.5%;  $p = 0.001$ ).<sup>37</sup> Sin embargo, se trataría de un ensayo con riesgo de sesgos por: 1) no distribuir al azar ni contar con controles adecuados (solo PCR positivo independiente del estado clínico y comorbilidades), 2) tamaño de muestra y eventos que no alcanzan niveles óptimos de generalizabilidad y 3) desenlace primario sustituto.

**Cuadro 1.** Características de las guías y protocolos evaluados (Continúa en la siguiente página)

Nombre completo de la guía	País	Fecha de publicación	Organización	Sistema de formulación de recomendaciones	Núm. de recomendaciones	Núm. de referencias	Población a la que va dirigida	Intervenciones farmacológicas	Alcance
Protocol d' actuació en Sala Hospitalització en cas d'ingrés pel nou coronavirus <sup>56</sup>	España	19 de marzo de 2020	Hospital Clínic Barcelona	No menciona	No formuló	-	Personal de salud	Lopinavir/ritonavir Darunavir/cobicistat Remdesivir Hidroxicloraquina IFN-β1b Tocilizumab	Diagnóstico y tratamiento
A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia <sup>13</sup>	China	06 de febrero de 2020	Zhongnan Hospital of Wuhan University	GRADE	42	38	Personal de salud, directores de salud pública, investigadores y público en general interesado	Lopinavir/ritonavir IFN-α Corticosteroides	Prevención, diagnóstico y tratamiento
Manejo clínico de las infecciones respiratorias agudas graves cuando se sospecha de COVID-19 <sup>71</sup>	Guatemala	03 de marzo de 2020	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social	No menciona	No formuló	8	Personal de salud	Corticosteroides	Diagnóstico y tratamiento
Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico <sup>24</sup>	España	19 de marzo de 2020	Ministerio de Sanidad	No menciona	No formuló	47	Personal de salud	Lopinavir/Ritonavir Remdesivir Cloroquina Hidroxicloraquina Interferón-β 1b Interferón-α 2b IVlg Tocilizumab Corticosteroides	Tratamiento
Protocolo de Tratamiento do Novo Coronavírus (2019-nCoV) <sup>72</sup>	Brasil	2020	Ministério da Saúde	No menciona	No formuló	8	Servicios de salud	Corticosteroides	Diagnóstico, prevención, tratamiento

**Cuadro 1.** Características de las guías y protocolos evaluados (Continúa en la siguiente página)

Nombre completo de la guía	País	Fecha de publicación	Organización	Sistema de formulación de recomendaciones	Núm. de recomendaciones	Núm. de referencias	Población a la que va dirigida	Intervenciones farmacológicas	Alcance
Guidelines on Clinical Management of COVID-19 <sup>70</sup>	India	17 de marzo de 2020	Ministry of Health & Family Welfare	No menciona	No formuló	-	Clínicos a cargo de pacientes pediátricos y adultos	Lopinavir/ritonavir	Diagnóstico y tratamiento
Provisional Clinical Practice Guidelines on COVID-19 suspected and confirmed patients <sup>73</sup>	Sri Lanka	Marzo de 2020	Ministry of Health	No menciona	No formuló	3	-	Corticosteroides	Diagnóstico y tratamiento
Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected <sup>68</sup>	-	13 de marzo de 2020	Organización Mundial de la Salud	No menciona	56	-	Clínicos a cargo del cuidado de adultos, embarazadas y pacientes pediátricos	Corticosteroides	Tratamiento
Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment <sup>79</sup>	China	16 de marzo de 2020	-	No menciona	No formuló	-	-	Alfa IFN Lopinavir/ritonavir Ribavirin Cloroquina Arbidol Plasma convalescente Tocilizumab Corticosteroides IV Ig	Diagnóstico y tratamiento
Interim Clinical Guidance for Patients Suspected of / Confirmed with COVID-19 in Belgium <sup>23</sup>	Bélgica	19 de marzo de 2020	Universitair Ziekenhuis Antwerpen Hôpital Universitaire Saint-Pierre Bruxelles Instituut voor Tropische Geneeskunde	No menciona	No formuló	24	Clínicos: médicos generales, emergencistas, infectólogos, inmunólogos e intensivistas	Lopinavir/ritonavir Remdesivir Cloroquina Hidroxicloroquina	Tratamiento

**Cuadro 1.** Características de las guías y protocolos evaluados (Continúa en la siguiente página)

Nombre completo de la guía	País	Fecha de publicación	Organización	Sistema de formulación de recomendaciones	Núm. de recomendaciones	Núm. de referencias	Población a la que va dirigida	Intervenciones farmacológicas	Alcance
Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud <sup>80</sup>	Colombia	12 de abril de 2020	Asociación Colombiana de Infectología Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud	GRADE	221	414	-	Cloroquina e hidroxiclороquina, Lopinavir/ritonavir Remdesivir Tocilizumab IFN beta Corticosteroides	Diagnóstico y tratamiento
Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) <sup>81</sup>	Paraguay	04 de marzo de 2020	Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social	No menciona	No formuló	-	-	Cloroquina Lopinavir/ritonavir Rivabirina Interferón Beta Corticosteroides	Tratamiento
Guía y lineamientos de manejo COVID-19 <sup>82</sup>	Bolivia	Abril de 2020	No menciona	No menciona	No formuló	-	-	Corticosteroides	Diagnóstico y tratamiento
Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill adults with Coronavirus Disease 2019 <sup>74</sup>	Europa	Marzo de 2020	Society of Critical Care Medicine The European Society of Intensive Care Medicine	GRADE	50	223	Personal de salud de UCI, clínicos y responsables políticos.	Lopinavir/ritonavir Remdesivir Cloroquina Hidroxiclороquina Interferón-β rIFNs IVig Tocilizumab Corticosteroides Plasma convalescente	Tratamiento
Atención y Manejo Clínico de Casos de COVID-19 <sup>87</sup>	Perú	08 de marzo de 2020	Ministerio de Salud	No menciona	No formuló	11	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud	Corticosteroides	Diagnóstico y tratamiento

Cuadro 1. Características de las guías y protocolos evaluados (Continúa en la siguiente página)

Nombre completo de la guía	País	Fecha de publicación	Organización	Sistema de formulación de recomendaciones	Núm. de recomendaciones	Núm. de referencias	Población a la que va dirigida	Intervenciones farmacológicas	Alcance
Prevención y atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú <sup>69</sup>	Perú	29 de marzo de 2020	Ministerio de Salud	No menciona	No formuló	-	Instituciones prestadoras de servicios de salud	Corticoesteroides Cloroquina Hidroxicloroquina Azitromicina	Diagnóstico y tratamiento
Guía para la atención del paciente crítico con infección por COVID-19 <sup>37</sup>	México	31 de marzo de 2020	Colegio Mexicano de Medicina Crítica	No menciona	No formuló	250	Médicos intensivistas y no intensivistas	Remdesivir Cloroquina /hidroxicloroquina Lopinavir/ritonavir Tocilizumab	Tratamiento
Recomendaciones de manejo clínico para los casos de COVID-19 <sup>83</sup>	Perú	Marzo de 2020	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación	No menciona	No formuló	11	Profesionales de la salud	Corticoesteroides	Diagnóstico y tratamiento
COVID-19 Treatment Guidelines <sup>84</sup>	Estados Unidos	21 de abril de 2020	National Institutes of Health	Esquema basado en fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia	45	272	Médicos	Remdesivir Hidroxicloroquina Lopinavir/ritonavir Tocilizumab Interferones Corticoesteroides Anankira	Tratamiento
Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú <sup>65</sup>	Perú	20 de abril	Ministerio de Salud	No menciona	No formuló	-	Instituciones prestadoras de servicios de salud	Cloroquina hidroxicloroquina Corticoesteroides	Prevención, diagnóstico, y tratamiento

Cuadro 1. Características de las guías y protocolos evaluados (Continúa en la siguiente página)

Resultados excluidos									
Nombre completo de la guía	País	Fecha de publicación	Organización	Núm. de referencias	Población a la que va dirigida	Fármacos mencionados en el tratamiento	Alcance	Razón de la exclusión	
Latest evidence of COVID-19 integrative medicine regimens <sup>86</sup>	China	13 de marzo de 2020	University of Hong Kong	117		Lopinavir/ritonavir Ribavirina Corticosteroides Interferones Remdesivir Plasma convalescente Inmunoglobulina	Tratamiento	Es una revisión narrativa	
Lineamientos para la detección y manejo de casos de COVID-19 por los prestadores de servicios de salud en Colombia <sup>87</sup>	Colombia	19 de marzo de 2020	Ministerio de Salud y Protección Social	17	Prestadores de servicios de salud	-	Diagnóstico	Su ámbito es únicamente diagnóstico	
Protocolo de manejo frente a casos sospechosos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) <sup>88</sup>	Argentina	05 de marzo de 2020	Ministerio de Salud	-	-	-	Diagnóstico	Su ámbito es únicamente diagnóstico	

**Cuadro 1.** Características de las guías y protocolos evaluados (Continuación)

Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update <sup>89</sup>	China	9 de marzo de 2020	63	Ribavirin Interferon- $\alpha$ lopinavir/ ritonavir Remdesivir Corticoste- roides Plasma con- valeciente	Diagnóstico y tratamiento	Revisión narrativa
Enfermedad por COVID-19 o SARS-CoV-2: guía clínica y de manejo <sup>90</sup>	Ecuador	9 de abril de 2020	56	Hidroxiclo- roquina Lopinavir- ritonavir Remdesivir Corticoste- roides	Diagnóstico y tratamiento	Revisión narrativa

IVIg: inmunoglobulina intravenosa; rIFNs: interferones recombinantes.

En nuevos estudios controlados con distribución al azar, 30 y 150 pacientes con infección leve a moderada por COVID-19 recibieron hidroxiclороquina de 400 y 600 mg frente a tratamiento estándar. También se reportó mayor tasa de ARN de SARS-CoV-2 indetectable al sexto día de evaluación (93.3 vs 86.7%),<sup>38</sup> pero sin diferencias al día 28 (85.4 vs 81.3%;  $p = 0.341$ ),<sup>39</sup> menor tiempo para la reducción de la temperatura corporal (2.2 vs 3.2 días) y mayor proporción de pacientes recuperados de neumonía en el grupo hidroxiclороquina (80.6 vs 54.8%).<sup>40</sup> Sin embargo los eventos adversos, como diarrea transitoria y disfunción hepática, fueron mayores con hidroxiclороquina.<sup>38</sup> El estudio tuvo riesgo de sesgo por: 1) sin ciego, 2) grupo control inadecuado, 3) tamaño de muestra y eventos que no alcanzaron niveles óptimos de generalizabilidad y 4) desenlace primario sustituto.

## Interferones e inmunoglobulinas

### Interferones

Los interferones son glicoproteínas de la familia citocinas, inhibirían la replicación viral SARS-CoV-2 mediante la activación de endorribonucleasas.<sup>41</sup> Se recomienda en 4 de las guías/protocolos identificadas (**Cuadro 1**).

*In vitro* se ha reportado que el interferón- $\alpha$  inhibe la replicación del coronavirus<sup>42</sup> y el interferón- $\beta$  podría inhibir la replicación del SARS-CoV.<sup>43</sup> En macacos se encontró que el IFN- $\alpha$  2b recombinante pegilado podría proteger a los neumocitos tipo I frente al SARS-CoV mediante la reducción de la replicación viral.<sup>44</sup>

No hay ensayos culminados en pacientes con COVID-19. Se reportan estudios con interferón- $\beta$  1b (NCT04276688) e interferón- $\alpha$  2b (ChiCTR2000029387 y ChiCTR2000029989) en curso.

**Cuadro 2.** Recomendación de cada fármaco identificado según guía o protocolo

Guías y/o protocolos	Lopinavir/ritonavir	Darunavir/cobicistat	Remdesivir	Cloroquina	Hidroxicloroquina	Arbidol	IFN- $\alpha$	IFN- $\alpha$ 2b	IFN- $\beta$	IFN- $\beta$ 1b	Ribavirina	IVIg	Tocilizumab	Hidrocortisona	Metilprednisolona	Plasma convaleciente	Anankira (inhibidores de IL-1)
Protocol d' actuació en Sala Hospitalització en cas d'ingrés pel nou coronavirus	Recomendación a favor	Recomendación alternativa a otro fármaco	Recomendación a favor	Recomendación a favor	Recomendación a favor					Recomendación a favor			Recomendación a favor				
A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia	Recomendación a favor						Recomendación a favor										Recomendación a favor
Manejo clínico de las infecciones respiratorias agudas graves cuando se sospecha de COVID-19			Recomendación a favor	Recomendación a favor				Recomendación a favor		Recomendación a favor							Recomendación a favor
Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico	Recomendación a favor		Recomendación a favor	Recomendación a favor				Recomendación a favor		Recomendación a favor			Recomendación a favor				Recomendación a favor
Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV)																	Recomendación a favor
Guidelines on Clinical Management of COVID-19	Recomendación a favor																
Provisional Clinical Practice Guidelines on COVID-19 suspected and confirmed patients																	Recomendación a favor
Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected																	Recomendación a favor
Interim Clinical Guidance for Patients Suspected of / Confirmed with COVID-19 in Belgium	Recomendación alternativa a otro fármaco		Recomendación a favor	Recomendación a favor	Recomendación a favor												Recomendación a favor
Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill adults with Coronavirus Disease 2019	Recomendación en contra												Recomendación en contra	Recomendación en contra			Recomendación en contra
Atención y Manejo Clínico de Casos de COVID-19																	Recomendación a favor
Prevención y atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú																	Recomendación a favor
Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment	Recomendación a favor																Recomendación a favor
Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud	Recomendación a favor																Recomendación a favor
Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)	Recomendación en contra																Recomendación en contra
Recomendaciones de Manejo Clínico para los casos de COVID-19																	Recomendación a favor
Guía y lineamientos de diagnóstico y manejo COVID-19																	Recomendación a favor
Guía para la atención del paciente crítico con infección por COVID-19			Recomendación a favor	Recomendación a favor				Recomendación en contra		Recomendación en contra							Recomendación en contra
Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú																	Recomendación a favor
COVID-19 Treatment Guidelines	Recomendación en contra		Recomendación en contra	Recomendación en contra				Recomendación en contra		Recomendación en contra							Recomendación en contra
	Recomendación a favor	Recomendación alternativa a otro fármaco	Recomendación a favor	Recomendación a favor	Recomendación a favor		Recomendación en contra	Recomendación en contra	Recomendación en contra	Recomendación en contra			Recomendación en contra	Recomendación en contra			Reconoce la falta de evidencia y no realiza recomendación

### Inmunoglobulina intravenosa

La inmunoglobulina intravenosa<sup>45</sup> es un producto sanguíneo que contiene inmunoglobulina G policlonal aislada.<sup>46</sup> Bloquea la interacción entre las células T autorreactivas y las presentadoras de antígenos, con lo que disminuye las concentraciones de citocinas proinflamatorias.<sup>47</sup> Este fármaco se recomienda en 2 de las guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**).

Ensayos con IVIg en personas afectadas con MERS-CoV y SARS-CoV-2 se demostró tolerancia y eficacia del tratamiento.<sup>48-50</sup> Se han reportado casos de pacientes con COVID-19 que recibieron IVIg a dosis alta (0.3-0.5 g/d/kg durante 5 días) con mejoría clínica y radiológica.<sup>51</sup>

Sin ensayos culminados, está en curso un estudio con inmunoglobulina intravenosa obtenida a partir de pacientes curados de COVID-19 (ChiCTR2000030841).

### Biológicos

#### Tocilizumab

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que compete con la interleucina 6 (IL-6) y disminuye su actividad proinflamatoria<sup>52,53</sup> que generaría la tormenta de citocinas capaz de causar daño pulmonar agudo<sup>54</sup> observada en biopsias de pacientes fallecidos por infección severa de COVID-19.<sup>55</sup> Se recomienda su administración en tres guías/protocolo<sup>24,56,57</sup> bajo uso compasivo y en estadios severos y críticos de la infección (**Cuadro 1**).

Un estudio retrospectivo efectuado en 21 pacientes con neumonía por COVID-19 en estado severo y crítico tratados con tocilizumab redujo la necesidad de oxigenoterapia en 75% y las opacidades pulmonares en 90.5%. Al quinto día el recuento de linfocitos se normalizó en 52.6%.

No se reportó deterioro clínico de los pacientes, eventos adversos o muerte.<sup>58</sup>

Sin ensayos culminados se identificaron 6 en curso (NCT04317092, NCT04320615, NCT04310228, NCT04306705, NCT04315480 y NCT04322773).

### Plasma convaleciente COVID-19

El plasma convaleciente es el plasma de quienes se han curado de una infección. Se postula que los anticuerpos formados durante la infección aguda, al ser transfundidos, neutralizarían y disminuirían la viremia.<sup>59</sup> Se recomienda en una de las guías/protocolos identificadas (**Cuadro 1**).

En ensayos clínicos de pacientes con infecciones virales diferentes a SARS-CoV-2 el plasma convaleciente frente a inmunoglobulinas intravenosas o placebo no reportó diferencia en el estado clínico o la mortalidad.<sup>45,60,61</sup> Con eventos adversos ausentes<sup>61</sup> o hasta en un tercio de los participantes.<sup>45</sup> Sin embargo, un metanálisis de 32 estudios en pacientes con SARS e infecciones virales reportó reducción de la mortalidad (OR 0.25, 0.14-0.45,  $p < 0.001$ ).<sup>62</sup>

Sin ensayos culminados, se reportan varios en ejecución (NCT04321421, NCT04292340, NCT04327349, NCT04323800, NCT04325672, ChiCTR2000030929, ChiCTR2000030702, ChiCTR2000030627, ChiCTR2000030039, ChiCTR2000030010, ChiCTR2000029850, ChiCTR2000029757).

### Corticoesteroides

Los corticoesteroides son análogos de hormonas esteroideas con efecto antiinflamatorio<sup>63</sup> que inhiben la tormenta de citocinas capaz de causar daño pulmonar agudo<sup>54</sup> observado en la infección por SARS-CoV-2.<sup>55</sup> Se recomienda en casos de evolución rápida y agresiva, síndrome

me de dificultad respiratoria aguda o choque séptico en 16 guías/protocolos identificados (**Cuadro 1**).

En un ensayo con población con SARS-CoV(+) los pacientes tratados con hidrocortisona continuaron con concentraciones elevadas de carga viral a las tres semanas luego del inicio de la fiebre.<sup>64</sup> Una revisión sistemática de 14 estudios observacionales no encontró beneficio con su administración.<sup>65</sup>

### DISCUSIÓN

Actualmente Perú y el mundo viven la pandemia del COVID-2019. Su transmisibilidad, morbilidad y letalidad altas obligan a que los sistemas sanitarios implementen políticas de salud extraordinarias.<sup>1,2,66</sup>

Al ser un virus con características especiales y de reciente descubrimiento, las opciones terapéuticas son limitadas, lo que motiva la realización de estudios científicos en la búsqueda de fármacos para reducir la afectación severa, acortar el tiempo de recuperación y disminuir la mortalidad.<sup>6-9</sup> Los resultados de estos estudios son útiles para la toma de decisiones clínicas y en salud pública. En este último ámbito, los decisores políticos y técnicos deben contar con información sólida para racionalizar los financiamientos al momento de las compras de medicamentos, tecnologías e insumos para que los recursos, sin duda limitados, sean orientados hacia la adquisición, distribución y control de fármacos con evidencia científica más clara.

De las 20 guías y protocolos seleccionados se identificaron 17 intervenciones farmacológicas recomendadas<sup>13,23,24,56,67-74</sup> con discordancia entre guías/protocolos que reflejaría lo poco que sabemos de esta enfermedad y su comportamiento.

Solo para cloroquina e hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y remdesivir se identificaron ensayos clínicos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (**Cuadro 3**).<sup>9,18,25,37,39,40</sup> Los resultados de los estudios con hidroxiclороquina muestran que alcanza mayor tasa de ARN viral indetectable, pero con eventos adversos graves. Respecto a lopinavir-ritonavir y remdesivir no se encontró reducción significativa de resultados clínicos ni de las concentraciones de carga viral, pero sí incrementaron la ocurrencia de eventos adversos.<sup>25,75</sup>

En cuanto a interferones, IVIg, plasma convaleciente COVID-19 y corticoesteroides las recomendaciones formuladas se sustentan en evidencias indirectas de otras infecciones virales;<sup>19-22,42-45,48-50,60,61,76</sup> para darunavir estudios *in vitro*<sup>15</sup> y tocilizumab estudios observacionales.<sup>58</sup> La mayor parte de estos ensayos clínicos aún están en ejecución y el uso propuesto

**Cuadro 3.** Grupos farmacológicos y fármacos identificados

Grupo farmacológico	Fármacos
Antivirales y retrovirales	Darunavir-cobicistat
	Lopinavir-ritonavir
	Remdesivir
	Ribavirina
Antimaláricos	Cloroquina
	Hidroxiclороquina
Interferones e inmunoglobulinas	Interferón-α
	Interferón-α2b
	Interferón-β
	Interferón-β1b
Biológicos	Inmunoglobulina intravenosa
	Tocilizumab
Corticoesteroides	Hidrocortisona
	Metilprednisolona
Otros	Plasma convaleciente
	Arbidol
	Anakinra

**Cuadro 4.** Características y balance riesgo-beneficio de las intervenciones farmacológicas en infección por COVID-19 que cuentan con ensayos clínicos\* (Continúa en la siguiente página)

Estudio	Año	País	Población	Intervención	Comparador	Balance beneficio-riesgo (resultados)
<b>Cloroquina e hidroxiclороquina</b>						
Gautret y col. <sup>37</sup> (37)	2020	Francia	Pacientes adultos hospitalizados con confirmación COVID-19	1. Hidroxiclороquina 600 mg oral diariamente por 3 días 2. Hidroxiclороquina 600 mg oral diariamente por 3 días + azitromicina 500 mg (si requiera prevenir sobreinfección bacteriana)	Tratamiento estándar	1. Virus indetectable al sexto día en muestras nasofaríngeas: hidroxiclороquina (70%) vs tratamiento estándar (12.5%) (p = 0.001) 2. No se reportan desenlaces clínicos: mortalidad, falla o dificultad respiratoria, uso de ventilación mecánica o membrana, admisión a UCI 3. No se reportaron eventos adversos
Jun y col. <sup>38</sup> (38)	2020	China	Pacientes adultos hospitalizados con confirmación COVID-19	1. Hidroxiclороquina 400 mg oral diariamente por 5 días y luego 800 mg diariamente por el resto de días (mantenimiento) + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	1. Virus indetectable al séptimo día en muestras nasofaríngeas: hidroxiclороquina (93.3%) vs tratamiento estándar (86.7%) (p > 0.05) 2. No se reportan desenlaces clínicos: mortalidad, falla o dificultad respiratoria, uso de ventilación mecánica o membrana, admisión a UCI 3. Eventos adversos: diarrea transitoria y disfunción hepática en el grupo hidroxiclороquina (26.7%) vs tratamiento estándar (20%) (p > 0.05)
Tang y col. <sup>39</sup>	2020	China	Pacientes adultos hospitalizados con confirmación COVID-19	1. Hidroxiclороquina 1200 mg oral diariamente por 3 días y luego 800 mg diariamente por el resto de días (mantenimiento) + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	1. Virus indetectable al día 28 en muestras nasofaríngeas: hidroxiclороquina (85.4%; IC95%: 73.8-93.8%) vs tratamiento estándar (81.3%; IC95%: 71.2-89.6%) (p > 0.05) 2. No se reportan desenlaces clínicos: mortalidad, falla o dificultad respiratoria, uso de ventilación mecánica o membrana, admisión a UCI 3. Eventos adversos: 2 pacientes con eventos adversos moderados en el grupo hidroxiclороquina
Chen y col. <sup>40</sup>	2020	China	Pacientes adultos hospitalizados por neumonía con confirmación COVID-19 no severos	1. Hidroxiclороquina 400 mg oral diariamente por 5 días + tratamiento estándar	Tratamiento estándar	1. Tiempo de recuperación clínica: alivio de temperatura corporal > 72 horas: hidroxiclороquina (2.2 ± 0.4 días) vs tratamiento estándar (3.2 ± 1.3 días) 2. Mejora de neumonía evaluada mediante tomografía computada: hidroxiclороquina (80.6%) vs tratamiento estándar (54.8%) 3. Eventos adversos: diarrea transitoria y disfunción hepática en el grupo hidroxiclороquina (26.7%) vs tratamiento estándar (20%) (p > 0.05)

**Cuadro 4.** Características y balance riesgo-beneficio de las intervenciones farmacológicas en infección por COVID-19 que cuentan con ensayos clínicos\* (continuación)

Estudio	Año	País	Población	Intervención	Comparador	Balance beneficio-riesgo (resultados)
<b>Lopinavir-ritonavir</b>						
Cao y col. <sup>18</sup>	2020	China	Pacientes adultos hospitalizados con neumonía por COVID-19	1. Lopinavir-ritonavir 400/100 mg	Tratamiento estándar	1. Tiempo de mejoría clínica: LPV/r (16 días) vs terapia estándar (16 días) (HR 1.31, IC95% 0.95-1.85, p = 0.09) 2. Reducción en la mortalidad a los 28 días: LPV/r (19%) vs terapia estándar (25%) (p = 0.326) 3. Estancia en unidad de cuidados intensivos: LPV/r (mediana 6; 2-11 días) vs terapia estándar (mediana 11; 7-17 días) (diferencia absoluta de -5 días; IC95% -9.0-0.0) 4. Carga viral: a) día 5: LPV/r (34.5%) vs terapia estándar (32.9%), b) día 21: LPV/r (58.6%) vs terapia estándar (58.6%). Ni los días 10 y 14 5. Mayores eventos adversos gastrointestinales: a) vómito: LPV/r (6.3%) vs terapia estándar (0%), b) diarrea: LPV/r (4.2%) vs terapia estándar (0%), c) gastritis aguda: LPV/r (2%) vs terapia estándar (0%)
<b>Remdesivir</b>						
Wang y col. <sup>25</sup>	2020	China	Pacientes adultos hospitalizados con neumonía por COVID-19 severo	1. 200 mg de remdesivir IV el primer día seguido de 100 mg en infusión diaria del segundo al décimo día	Placebo	1. Tiempo de mejoría clínica: placebo (28 días) vs remdesivir (28 días) HR = 1.23 IC95% 0.87-1.75] 2. Tasa de mortalidad a los 28 días: placebo (13%) vs remdesivir (14%) 3. Carga viral negativa (día 28): remdesivir (47.4%) vs placebo (50%) 4. Mayores eventos adversos: a) generales: remdesivir (66%) vs placebo (64%); b) graves: remdesivir (18%) vs placebo (26%); c) que producen suspensión del fármaco: remdesivir (12%) vs placebo (5%)

\* No se identificaron ensayos para: darunavir, tocilizumab, interferones, plasma convaleciente y corticoesteroides.

es de tipo compasivo o en el ámbito de la investigación.

A pesar de no existir tratamiento con eficacia completamente demostrada, se ha planteado el uso compasivo de las diversas opciones terapéuticas en casos severos y las instituciones sanitarias de diversos países están incluyéndolas como parte de sus esquemas terapéuticos. Sin embargo, todos estos fármacos tienen efectos

secundarios que pueden llegar a ser más mortales que la enfermedad.<sup>77</sup> En el escenario de crisis pandémica se justifican los riesgos asumidos, pero la vigilancia activa de los pacientes sometidos a estas terapias es una actividad fundamental.

La investigación contra el coronavirus debe mejorar progresivamente su calidad, para lo que deben plantearse estrategias colaborativas en

todo el mundo, como el estudio SOLIDARITY de la OMS que pretende dar evidencia de alta calidad para el tratamiento contra COVID-19 con un ensayo multicéntrico y de diferentes intervenciones.<sup>78</sup> La mejor disponibilidad de resultados de estudios, de la vigilancia continua y en tiempo real de las evidencias producidas y sus efectos en pacientes tratados mejorará también las decisiones tanto a nivel del paciente como de la sociedad.

## CONCLUSIONES

Los fármacos que han mostrado algunos resultados satisfactorios en la infección por SARS-CoV-2 son los antimaláricos; sin embargo, sus resultados se consideran preliminares y deberán demostrar su eficacia para reducir la morbilidad o mortalidad de esta enfermedad. Es importante implementar un sistema de vigilancia activa por parte de entidades académicas y gubernamentales, de los resultados de los estudios en curso identificados, así como su rápida incorporación en las guías y protocolos nacionales. Asimismo, la vigilancia de los pacientes que son sometidos a las nuevas intervenciones, para valorar sus beneficios y sus efectos adversos, permitiría ir corrigiendo los riesgos e incertidumbre existentes propios de una enfermedad reciente, pero que se ha diseminado por todo el mundo a una velocidad que está superando la capacidad de respuesta de los países y sus instituciones sanitarias, sobre todo en países de bajos y medianos ingresos.

## Agradecimientos

Los autores de la revisión desean agradecer al Dr. José A Gonzales-Zamora, profesor en la Escuela de Medicina Miller, Universidad de Miami, por participar en la revisión de la sección de agentes biológicos, interferones e inmunoglobulinas.

**Financiamiento:** autofinanciado.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak 2020 [updated 2020/03/26]. <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19>
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
4. Prem K, Liu Y, Russell TW, Kucharski AJ, Eggo RM, Davies N, et al. The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modeling study. *Lancet Public Health* 2020. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30073-6
5. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020; 0(0). doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
6. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7(1): 1-10. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
7. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323(14): 1406-1407. doi: 10.1001/jama.2020.2565
8. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *medRxiv*. 2020. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 154-155. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.020
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
10. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 760-2. doi: 10.1056/NEJMe2001126
11. Olayemi E, Asare EV, Benneh-Akwasi Kuma AA. Guidelines in lower-middle income countries. *Br J Haematol* 2017; 177(6): 846-54. doi: 10.1111/bjh.14583
12. Haines A, Kuruville S, Borchert M. Bridging the implementation gap between knowledge and action for health. *Bull World Health Organ* 2004; 82(10): 724-31; discussion 32. PMID: 15643791
13. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020; 7(1): 4. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6
14. Lin S, Shen R, He J, Li X, Guo X. Molecular modeling evaluation of the binding effect of ritonavir, lopinavir and darunavir to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteases. *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.01.31.929695

15. Dong L, Hu S, Gao JDD. Therapeutics. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14(1): 58-60. DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
16. Chu C, Cheng V, Hung I, Wong M, Chan K, Chan K, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59(3): 252-6. doi: 10.1136/thorax.2003.012658
17. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. A Systematic review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Med Infect Dis* 2019; 30: 9-18. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.06.012
18. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(19): 1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
19. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio* 2018; 9(2): e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18
20. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9(396): eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653
21. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11(1): 1-14. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6
22. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PI, et al. Arguments in favor of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105933. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933
23. Belgium: Universitair Ziekenhuis Antwerpen HUS-PB, Instituut voor Tropische Geneeskunde. Interim clinical guidance for patients suspected of confirmed with COVID-19 in Belgium 2020 [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)
24. España Mdsdgd. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico 2020 [https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/03/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_tto\\_COVID-19.pdf](https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/03/Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf).
25. 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. *Lancet* 2020; 395(10236): 1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
26. Hinton DM. Remdesivir EUA Letter of Authorization In: Administration FaD, editor. EUA, 2020.
27. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19 [press release]. EUA, 2020.
28. Winzeler EA. Malaria research in the post-genomic era. *Nat Commun* 2008; 455(7214): 751-6. doi: 10.1038/nature07361
29. Parhizgar AR, Tahghighi A. Introducing new antimalarial analogues of chloroquine and amodiaquine: a narrative review. *Iran J Med Sci* 2017; 42(2): 115-128.
30. Bruce-Chwatt LJ, Black RH, Canfield CJ, Clyde DF, Peters W, Wernsdorfer WH, et al. Chemotherapy of malaria. World Health Organization, Geneva, 1986.
31. Tse EG, Korsik M, Todd MH. The past, present and future of anti-malarial medicines. *Malar J* 2019; 18(1): 93.
32. Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, van Huijsduijnen RH, Van Voorhis WC, Wells TNC. Malaria. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17050. doi: 10.1038/nrdp.2017.50
33. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30(3): 269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
34. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult DJJAA. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
35. Gao J, Tian Z, Yang XJBT. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14(1): 72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047
36. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237
37. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
38. Jun C. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020; 49(1): 0-. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2020; 49(2): 215-219.
39. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1136/bmj.m1849
40. 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. *MedRxiv* 2020. doi: org/10.1101/2020.03.22.20040758
41. Li SF, Gong MJ, Zhao FR, Shao JJ, Xie YL, Zhang YG, et al. Type I interferons: Distinct biological activities and current applications for viral infection. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51(5): 2377-96. doi: 10.1159/000495897
42. Turner RB, Felton A, Kosak K, Kelsey DK, Meschievitz CK. Prevention of experimental coronavirus colds with intranasal alpha-2b interferon. *J Infect Dis* 1986; 154(3): 443-7. doi: 10.1093/infdis/154.3.443
43. Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, Doerr HW, Cinatl Jr J. Ribavirin and interferon- $\beta$  synergistically inhibit SARS-

- associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 326(4): 905-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.11.128
44. Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, Van Amerongen G, et al. Pegylated interferon- $\alpha$  protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat Med* 2004; 10(3): 290-3. doi: 10.1038/nm1001
  45. Davey RT, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(11): 951-63. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30253-X
  46. De Ranieri D, Fenny NS. Intravenous immunoglobulin in the treatment of primary immunodeficiency diseases. *Pediatr Ann* 2017; 46(1): e8-e12. DOI: 10.3928/19382359-20161213-03
  47. Hartung HP. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. *J Neurol* 2008; 255 Suppl 3: 3-6. DOI: 10.1007/s00415-008-3002-0
  48. Khanna N, Widmer AF, Decker M, Steffen I, Halter J, Heim D, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2008; 46(3): 402-12. doi: 10.1086/525263
  49. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, Chen YC, Wang JL, Yu CJ, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(5): 818-24. doi: 10.3201/eid1005.030640
  50. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014; 160(6): 389-97. doi: 10.7326/M13-2486
  51. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7(3). doi: 10.1093/ofid/ofaa102
  52. Venkiteswaran A. Tocilizumab. *mAbs*. 2009; 1(5): 432-8. doi: 10.4161/mabs.1.5.9497
  53. Melton L, Coombs A. Actemra poised to launch IL-6 inhibitors. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 957-9. doi: 10.1038/nbt0908-957
  54. Li Y, Chen M, Cao H, Zhu Y, Zheng J, Zhou H. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microb Infect* 2013; 15(2): 88-95. doi: 10.1016/j.micinf.2012.10.008
  55. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Res Med* 2020; 8(4): 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
  56. Clinic H. Protocol d'actuació en Sala Hospitalització en cas d'ingrés pel nou coronavirus (COVID-19) 2020. <https://www.clinicbarcelona.org/ca>.
  57. Crítica CMdM. Guía para la atención del paciente crítico con infección por COVID-19 [Government Report]. México: Colegio Mexicano de Medicina Crítica; 2020. [https://www.flasog.org/static/COVID-19/11\\_Abril\\_20\\_Final\\_compressed.pdf](https://www.flasog.org/static/COVID-19/11_Abril_20_Final_compressed.pdf).
  58. Xiaoling X, Mingfeng H, Tiantian L, Wei S, Dongsheng W, Binqing F, et al. Effective treatment of severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *PNAS* 2020; 117 (20): 10970-10975; first published April 29, 2020. doi.org/10.1073/pnas.2005615117
  59. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130(4): 1545-1548. doi: 10.1172/JCI138003
  60. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, Cho J, Tebas P, Clark CL, et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(11): 941-50. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30199-7
  61. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of convalescent plasma for ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 2016; 374(1): 33-42. doi: 10.1056/NEJMoa1511812
  62. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015; 211(1): 80-90. doi: 10.1093/infdis/jiu396
  63. Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing; 2020.
  64. Lee N, Chan KA, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; 31(4): 304-9. doi: 10.1016/j.jcv.2004.07.006
  65. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS medicine* 2006; 3(9): e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343
  66. Fineberg HV. Ten weeks to crush the curve. *N Engl J Med* 2020; 382(17): e37. doi: 10.1056/NEJMe2007263
  67. Perú MdSd. Atención y Manejo Clínico de Casos de COVID-19 Perú, 2020. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/459969-atencion-y-manejo-clinico-de-casos-de-covid-19>
  68. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446?show=full>
  69. Perú MdSd. Documento Técnico: Prevención y atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú, Perú 2020. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/465962-139-2020-minsa>
  70. Welfare GoIMoHF. Guidelines on Clinical Management of COVID-19 India 2020. <https://www.mohfw.gov.in/pdf/GuidelinesonClinicalManagementofCOVID1912020.pdf>

71. Guatemala Mdspyasd. Manejo clínico de las infecciones respiratorias agudas graves cuando se sospecha de COVID-19 2020. <https://www.mspas.gob.gt/index.php/component/jdownloads/send/485-anexos/3081-anexo-5>
72. Brasil MdSd. Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV) 2020. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>
73. Health SLMo. Provisional Clinical Practice Guidelines on COVID-19 suspected and confirmed patients 2020. [http://epid.gov.lk/web/images/pdf/Circulars/Corona\\_virus/covid-19-cpg\\_march-2020-moh-sl.pdf](http://epid.gov.lk/web/images/pdf/Circulars/Corona_virus/covid-19-cpg_march-2020-moh-sl.pdf)
74. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intens Care Med* 2020; 46(5): 854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5
75. Jun C, Yun L, Xiuhong X, Ping L, Feng L, Tao L, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chinese Journal of Infectious Diseases* 2020; 38(00): E008.
76. Mulangu S, Dodd LE, Davey Jr RT, Tshiani Mbaya O, Prochan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381(24): 2293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993
77. Administration USFD. FDA cautions use of hydroxychloroquine/chloroquine for COVID-19 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>.
78. World Health Organization. ISRCTN - ISRCTN83971151: Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients 2020. <http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151>
79. China National Health C. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) 2020. <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
80. Trujillo CHS. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio* 2020; 24(3): 1-153. doi.org/10.22354/in.v24i3.851
81. Paraguay MdSPyBSd. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) Paraguay: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social; 2020. <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/6645ca-ManejoclnicodepacientesconenfermedadporelnuevocoronavirusCOVID19.pdf>
82. Bolivia MdSd. Guía y lineamientos de manejo COVID-19. Guideline. Bolivia: Ministerio de Salud; 2020/4.
83. Investigación IdETeSe. Recomendaciones de manejo clínico para los casos de COVID-19. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud e Investigación; 2020/3.
84. Health Nlo. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research 2020. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
85. Perú MdSd. Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú Perú: Ministerio de Salud; 2020. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/473587-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-personas-afectadas-por-covid-19-en-el-peru>.
86. 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 Chinese Med* 2020: 1-26. doi.org/10.1142/S0192415X20500378
87. Colombia MdSyPSd. Lineamientos para la prevención, detección y manejo de casos de COVID-19 para población en situación de calle en Colombia 2020. <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/TEDS03.pdf>
88. Infectología SAd. Protocolo de manejo frente a casos sospechosos de Enfermedad por coronavirus 2019 - Ministerio de Salud Provincia de Buenos Aires 2020 [updated 2020/03/29/]. <https://www.sadi.org.ar/boletines-y-reportes/item/916-protocolo-de-manejo-frente-a-casos-sospechosos-de-enfermedad-por-coronavirus-2019-ministerio-de-salud-provincia-de-buenos-aires>.
89. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2020: 1-10. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8
90. Herrera D, Gaus D. Enfermedad por COVID-19 o SARS-CoV-2: guía clínica y de manejo. *Práctica Familiar Rural es un producto académico sin fines de lucro de la Fundación Salud y Desarrollo Andino, Saludesa Ecuador*, 2020; 5(1). doi.org/10.23936/pfr.v5i1.146

## ANEXO

## Anexo. Estrategia de búsqueda de guías

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados*
<b>Pubmed/Medline</b>	#1 (((("Coronavirus"[Mesh]) OR ( "COVID-19" [Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR COVID19[tiab] Or "2019-nCoV"[tiab] or "novel coronavirus infection"[tiab] ))) #2 ((guideline[pt] or guideline*[tiab] OR "Clinical Practice Guidelines"[TIAB] or CPG*[tiab]))	70
<b>Scopus</b>	#1 TITLE-ABS-KEY("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") #2 TITLE-ABS-KEY("Clinical Practice Guidelines" OR "guideline*" OR CPG*)	115
<b>Web Of Science</b>	#1 TI=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") or AK=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") or TS=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") #2 TI=("Clinical Practice Guidelines" OR "guideline*" OR CPG*) OR TS=("Clinical Practice Guidelines" OR "guideline*" OR CPG*)	30
<b>Scielo</b>	#1 TI=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") or AK=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") or TS=("COVID-19" or "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID19 or "novel coronavirus infection" or "2019-nCoV") #2 TI=("Clinical Practice Guidelines" OR "guideline*" OR CPG*) OR TS=("Clinical Practice Guidelines" OR "guideline*" OR CPG*)	0
<b>Google Scholar</b>	#1 ("COVID 19" OR "2019-nCoV" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "novel coronavirus infection" OR "COVID-19") #2 allintitle: "Guidelines"	79

\*Resultados presentados con fecha de búsqueda a partir del 2019 hasta el 25 de abril de 2020.