
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Tratamiento específico COVID-19 *Specific treatment COVID-19.*

Natalia Olivares Garrido¹, Rocío González Vergara¹.

¹Estudiante pregrado Licenciatura en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

RESUMEN

En medio de la pandemia causada por SARS-CoV-2, aún no existen tratamientos específicos validados para enfrentarla. Como consecuencia, se ha intentado utilizar otros fármacos mientras se descubre tanto una vacuna para prevenir COVID-19, como un medicamento que sea efectivo y seguro.

Actualmente se están llevando a cabo una serie de ensayos clínicos sobre diversos tratamientos sugerentes, de gran importancia para el conocimiento y comprensión del SARS-Cov-2.

En Chile se ha estado prefiriendo como una de las primeras terapias, al igual que en otros países del mundo, la hidroxiclороquina. Sin embargo, esto ha ido variando a lo largo del tiempo debido a los estudios publicados constantemente, se ha utilizan también antivirales como Lopinavir/ritonavir e incluso el anticuerpo monoclonal para artritis reumatoide Tocilizumab y transfusión de plasma.

Se debe evaluar el tratamiento para cada paciente y monitorear constantemente distintos parámetros para observar evolución y evitar posibles efectos adversos o fallecimiento.

El objetivo de esta revisión es informar y entregar evidencia sobre los distintos tratamientos actualmente discutidos y su efectividad en medio de esta pandemia o en otras situaciones pasadas relevantes. Dentro de las alternativas se encuentran antipalúdicos, antivirales y terapias inmunológicas como plasma convalescente, cada una con sus ventajas y riesgos, pero ninguna en la que se haya comprobado su efectividad por investigaciones que arrojen resultados estadísticamente significativos.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, Tratamiento, Fármacos, Antivirales, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

We are in the middle of the pandemic caused by SARS-CoV-2, but there are still no specific effective treatments available to combat it. Due to this, drugs are being utilized until a safe treatment and a vaccine that can prevent COVID 19 are discovered.

In Chile, and in other countries, Hydroxychloroquine was being used as one of the first therapies for this virus. But, since recent studies showed that there was no real benefit in using this medication, the drug has stopped being used and has been replaced with antivirals, such as Lopinavir/ritonavir and even monoclonal antibodies, commonly used for rheumatoid arthritis, or plasma transfusions.

The treatment for each patient must be evaluated and constantly monitored using different parameters so that the evolution of the virus can be observed, and so that dangerous side effects, or even death, can be prevented.

The purpose of this work is to inform and to provide evidence on the different treatments that have been used and their effectiveness in this pandemic, or in relevant previous ones. Among the alternatives, we can find antimalarial medication, antivirals, and immunologic treatments, like plasma treatment. All of them have advantages and risks, however, no investigation so far has been able to show that any of these are effective enough to be statistically significant.

Nevertheless, a series of clinical essays are being performed, regarding various possible treatments, these are incredibly important in order to understand and get to know more about SARS-Cov-2.

KEYWORDS: COVID-19, treatment, SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

Actualmente no hay vacunas, anticuerpos monoclonales (mAbs) o medicamentos disponibles específicos para el SARS-CoV-2, es por ello que se han multiplicado los estudios para acelerar el proceso. Sin embargo, a pesar de que el desarrollo de fármacos nuevos podría permitir que las drogas se conviertan en opciones de tratamiento clínicamente útiles, generalmente se requieren de varios años para proporcionar un tratamiento confiable para los pacientes (1).

Por otro lado, al ser la vacuna una solución que se ve lejana, equipos de profesionales de salud e investigación han puesto en marcha la utilización de tratamientos ya existentes de terapias específicas para otros agentes como la Malaria, Ébola y VIH, teniendo también como antecedente el funcionamiento de fármacos contra otras enfermedades causadas por otros coronavirus, tales como SARS y MERS (1,2); utilizando a su favor, la ventaja de conocer las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y los posibles efectos secundarios (3).

Otra opción que se ha estado evaluando es el uso de suero humano convaleciente, tanto en la prevención como en el tratamiento de COVID-19. Podría estar disponible rápidamente cuando haya un número suficiente de personas que se han recuperado y puedan donar suero que contiene inmunoglobulinas (4).

Dada la gran diversidad de fármacos y otros tratamientos que se están evaluando, es que en esta revisión se planteó como objetivo abordar alguno de ellos y discutir su efectividad en el tratamiento de COVID-19. Dentro de estos, se encuentran algunos que actualmente se están utilizando en Chile (Ver figura 1).

HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA(HCQ/CQ)

Cloroquina (CQ), un antipalúdico, posee efectos antivirales sobre SARS-CoV tanto antes como después de la exposición al virus. Su función es bloquear la infección al acumularse en los organelos celulares, creando un ambiente más básico que inhibe la replicación de diferentes virus al interferir con el tráfico de endosomas/lisosomas, en la maduración de proteínas virales (5) y al impedir la glucosilación de los receptores celulares de SARS-CoV, la enzima convertidora de angiotensina 2, disminuyendo la afinidad (6) también de SARS-CoV-2, puesto que utiliza el mismo receptor de entrada (7).

Hidroxicloroquina (HCQ) es más soluble que CQ y, además, tiene un efecto modulador sobre las células inmunes activadas (8), pues podría atenuar la posibilidad de tormentas de citoquinas (9).

Por otro lado, se asocia con menos efectos adversos que CQ (10) y se ha descubierto que es más potente para inhibir al SARS-CoV-2 in vitro (9). Sin embargo, a pesar de que se ha recomendado su uso previo o posterior a la exposición para personal de salud que realizan procedimientos con alto riesgo de difusión viral en pacientes con neumonía por COVID-19 (11, 12), su efectividad como profiláctico no está comprobada (13).

El uso de hidroxiclороquina o cloroquina en COVID-19 se basa en la publicidad generalizada de pequeños estudios no controlados que sugieren que la combinación de hidroxiclороquina con el macrólido azitromicina logra eliminar la replicación viral (8). Junto a ello, el 28 de marzo de 2020, la FDA emitió una autorización de emergencia para estos medicamentos en pacientes aun si los resultados de un ensayo clínico no eran concluyentes (14), lo que preocupó a investigadores por la toxicidad de los medicamentos autoadministrados, sobredosis, toxicidad severa, efectos secundarios graves en el desarrollo fetal y muertes potenciales (15, 16).

El antibiótico y antipalúdicos pueden prolongar la repolarización ventricular, evidenciándose en la prolongación del intervalo QT para la frecuencia cardíaca (QTc) que se observa en el electrocardiograma. Este mecanismo se relaciona con el bloqueo del canal de potasio hERG (17), en donde se alarga la repolarización ventricular y la duración de los potenciales de acción. Bajo condiciones específicas, las despolarizaciones tempranas pueden desencadenar arritmias ventriculares. Tal propensión a la provocación de arritmia es más a menudo visto en individuos con enfermedades cardiovasculares de base, y se ha informado que ocurre una lesión cardíaca con alta frecuencia durante COVID-19 (18, 19).

La prolongación QTc puede estar asociada con una arritmia ventricular específica llamada torsade de pointes (TdP), que genera taquicardia ventricular o fibrilación, conduciendo a la muerte. TdP es un evento raro y cuando es producto de una inducción por fármacos ocurre principalmente en presencia de varios factores de riesgo. Por ello es que se debe tener especial cuidado en caso de adultos mayores, ya que además son propensos a sufrir la gravedad provocada por SARS-CoV-2 (12).

Existe una necesidad crítica de estudios rigurosos a gran escala y evaluación de riesgo-beneficio antes de iniciar la terapéutica con COVID-19, con especial atención a las interacciones de medicamentos, manifestaciones cardíacas, electrocardiogramas de rutina y monitoreo de electrolitos (20), como lo ha estado indicando SOCHIMI.

LOPINAVIR/RITONAVIR

Son inhibidores de la proteasa antirretroviral 3-quimotripsina (3CLpro) utilizados en combinación para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ritonavir aumenta la vida media de lopinavir mediante la inhibición del citocromo P450 y actúa solo como su potenciador farmacocinético (21).

Ensayos clínicos preliminares en pacientes en estado severo o crítico entregaron resultados que indicaban que dosis de Lopinavir-Ritonavir (LPV/r) no tienen un efecto positivo singular en la recuperación de COVID-19. No obstante, se debe considerar su efecto en casos leves, en combinación con otros medicamentos o en dosis más altas (22).

También se ha visto que este tratamiento junto a medicamentos adyuvantes tiene un efecto terapéutico más evidente en bajar la temperatura del cuerpo, inflamación y restauración de los mecanismos fisiológicos normales sin efectos tóxicos y secundarios evidentes (23).

En un ensayo controlado de LPV/r en pacientes hospitalizados por Covid-19, se observa una baja mortalidad a los 28 días, siendo del 22%, destacando que solo 1 de 199 pacientes en ese ensayo estaban recibiendo tratamiento invasivo ventilación al inicio del estudio. Aún con estos antecedentes, no se ha demostrado la real efectividad de la combinación para la supresión del SARS-CoV-2 y la disminución de la letalidad, lo que se cree que puede deberse al inicio tardío del tratamiento en algunos pacientes (22).

REMDESIVIR

Remdesivir es un análogo de adenosina, que se incorpora al ARN viral en sus cadenas nacientes y en la terminación prematura de una amplia gama de células infectadas con virus (incluidos SARS / MERS-CoV5) y modelos de primates (NHP). Actualmente se encuentra en desarrollo clínico para el tratamiento de la infección por el virus del Ébola (24).

Se poseen datos preliminares que demuestran un 100% de protección contra el virus del Ébola en modelos NHP con administración intravenosa de 10 mg/kg de Remdesivir (24) y que el fármaco inhibe la infección viral de manera eficiente en una línea celular humana sensible a 2019-nCoV2 (25).

Varios estudios recientes con humanos insinúan que los resultados para Remdesivir no son significativos, a pesar de observar, por ejemplo, mejora de soporte en el 68% de los pacientes y la mortalidad general fue del 13% sobre una mediana seguimiento de 18 días.

Otras investigaciones indican que solo podría ser efectivo en caso de utilizarse simultáneamente a otros fármacos (26).

FAVIPRAVIR (T-705)

Es un análogo de guanina aprobado para el tratamiento de la influenza, el cual puede inhibir eficazmente la ARN polimerasa dependiente de ARN en enfermedades como el ébola, la fiebre amarilla, el chikungunya, el norovirus y el enterovirus (27). En China fue aprobado para el tratamiento de COVID-19 (28).

Resultados en un estudio contra SARS-CoV-2 demostraron alguna evidencia de eficacia como lo indica la tasa de recuperación clínica de 7 días, tiempo de fiebre reducción y alivio de la tos en pacientes comunes (29). En otras investigaciones se ha visto que en 80 pacientes en China han demostrado que favipiravir ejerce una acción antiviral más potente que LPV/r en el tratamiento de COVID-19 (28).

Con todo, es de destacar que el 31,9% de los pacientes mostraron efectos adversos leves y manejables que incluyen aumento de ácido úrico en suero, pruebas anormales de la función hepática y reacción del tracto digestivo (29).

DARUNAVIR

Es un medicamento inhibidor de la proteasa del VIH que se presume como un tratamiento potencial contra el SARS-CoV-2 debido a su similitud estructural con lopinavir (31).

Actualmente no se dispone de mucha información sobre este tratamiento ni hay datos definitivos sobre la seguridad y eficacia de darunavir para el tratamiento de COVID-19 (32). Modelos celulares in vitro demostraron actividad contra el SARS-CoV-2 (33). Asimismo, existe evidencia preliminar de que darunavir no previno la infección por SARS-CoV-2 en personas que viven con VIH y, en un caso, no protegió del empeoramiento de la función respiratoria, así como tampoco se ha respaldado su uso en combinación con umifenovir (34,35).

TOCILIZUMAB

Tocilizumab corresponde a un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante parte de la familia de los bloqueadores de los receptores IL-6 utilizado en artritis reumatoide (36). Entre sus efectos se encuentra contrarrestar la inflamación, modular la funcionalidad de linfocitos T y B y modular la actividad (37). Ha sido utilizado para tratar la tormenta de citoquinas producidas por el SARS-CoV-2 (38).

Ensayos clínicos preliminares en pacientes infectados por SARS-CoV 2 postulan que podría disminuir y mantener constante la temperatura corporal, disminuir los síntomas, mejorar la saturación de oxígeno, estabilizar el conteo de leucocitos, linfocitos y niveles de PCR y reabsorber las lesiones vistas en TC. No obstante, hay que considerar el bajo número de pacientes y que al mismo tiempo se trató la enfermedad en presencia de otros fármacos (39).

No se recomienda administrar en embarazadas, debido a casos de aborto espontáneo en animales. A pesar de ello, no se vio en estudios retrospectivos y prospectivos un aumento del riesgo de malformaciones en exposición a Tocilizumab poco tiempo antes del embarazo o en el primer trimestre (40).

INMUNOGLOBINA ENDOVENOSA

Las altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) ejercen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Las aplicaciones que involucran inmunoglobulinas se han expandido a múltiples tratamientos, entre los que se encuentran enfermedades de inmunodeficiencia, púrpura trombocitopénica inmune, enfermedad de Kawasaki y trastornos neurológicos (41).

Entre los múltiples efectos sobre la inmunización innata y adaptativa, se encuentra la interrupción de la tormenta de citoquinas inflamatorias. A pesar de que existen estudios que han demostrado la eficacia de la IGIV en el tratamiento de pacientes con quejas inflamatorias relacionadas con infecciones por influenza (42) y SARS-CoV (43), se necesita mayor evidencia en COVID-19 (44).

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado de IGIV en pacientes graves con COVID-19, se observaron dos efectos adversos que podrían tener un alto impacto en la probabilidad de supervivencia: Primero, la manifestación de SDRA dentro de las 6 horas de la perfusión por la transfusión de inmunoglobulina relacionada con lesión pulmonar aguda (TRALI), la cual posee una alta letalidad; Segundo, eventos trombóticos relacionados con el tratamiento con IGIV con una incidencia estimada de 1 a 16.9% (45).

Por ambos eventos descritos, se cree que la opción IVIG debería analizarse cuidadosamente antes de su uso en pacientes con COVID-19 en estado de gravedad (45).

INTERFERÓN

Al ser las tormentas de citoquinas una complicación común de las infecciones respiratorias causadas por los virus de la influenza A, SARS-CoV y MERS-CoV, y el SARS-CoV-2 no ser una excepción (46),

es que se ha evaluado la posibilidad de utilizar interferones como tratamiento específico.

Estas glicoproteínas están entre las primeras citoquinas producidas durante una infección viral (47) y son reconocidas por receptores celulares, que promoverán la transcripción de genes estimulados por interferón (ISG) que están involucrados en inflamación, señalización e inmunomodulación y pueden intervenir en la replicación viral (48).

El tratamiento con IFN-I se ha estudiado contra MERSCoV y SARS-CoV (49) en numerosos experimentos (50). IFN β 1 parece ser el interferón más relevante para tratar infecciones por coronavirus. Este hecho puede estar relacionado con la actividad protectora de IFN β 1 en el pulmón: regula el alza del grupo de diferenciación 73 (CD73) en las células endoteliales pulmonares, lo que resulta en secreción de adenosina antiinflamatoria y el mantenimiento de la función de barrera endotelial (50, 51).

La patología COVID-19, que consiste principalmente en lesiones pulmonares, presenta síntomas similares características con interferonopatías: puede sugerir que el SARS-CoV-2 induce una respuesta antiviral mediada por IFN-I excesiva, que conduce a daño tisular. Por ello, el tratamiento con IFN-I debe limitarse a las primeras fases de la infección si se confirma esta hipótesis (52).

En conclusión, IFN β 1 puede dar cuenta de un tratamiento seguro vía intravenosa y administración subcutánea para COVID-19 en las primeras etapas de la infección (53,54).

PLASMA CONVALECIENTE

El plasma convaleciente (PC) es una estrategia de inmunización pasiva que se ha utilizado para la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas desde principios del siglo XX (55).

El principal objetivo es neutralizar el patógeno para su erradicación (56). Dada su facilidad de obtención, el PC se ha considerado como una intervención de emergencia en varias pandemias, incluida la gripe española, el SARS-CoV, el virus del Nilo Occidental y, más recientemente, el virus del Ébola (57). Es una alternativa a las inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) y los anticuerpos policlonales o monoclonales, debido al bajo costo que significa la obtención y procesamiento de PC (58).

La experiencia previa del manejo de los brotes de SARS e influenza en 2002 y 2009 demostró que el uso de plasma de pacientes recuperados, pudo también, reducir la carga viral, letalidad, cantidad de días de hospitalización de pacientes críticos o necesidad de ventilación

invasiva (59,60).

Además de los anticuerpos neutralizantes (NAbs), se obtienen de los donantes otras proteínas como las citoquinas antiinflamatorias, factores de coagulación, anticuerpos naturales, defensinas y pentraxinas que podrían contribuir a la inmunomodulación a través de la mejora de la respuesta inflamatoria severas que se da en casos graves de COVID-19 (61,62).

En COVID-19, los informes han demostrado que la administración de PC es segura y se ha comprobado que el suero neutraliza la transducción del virus en cultivos celulares para HEK293T, de forma proporcional a la concentración del suero (63).

El plasma convaleciente podría prevenir la infección, por ejemplo, en pacientes con factores de riesgo o en el personal de salud con exposición a la infección por SARS-CoV-2. En el último grupo se evitaría el periodo de cuarentena y se permitiría seguir cumpliendo con sus funciones, evitando colapsar aún más los sistemas de salud (64).

Las desventajas incluyen el alcance limitado debido a la necesidad de grandes volúmenes de plasma y por tanto de cantidad de pacientes recuperados (65) como la necesaria detección de la seroconversión tras la infección por SARS-CoV-2. Existen casos de pacientes que no seroconvierten o que los títulos de anticuerpos disminuyen en cortos periodos de tiempo, resultando en una disminución de donantes de plasma potenciales (66).

CONCLUSIÓN

A pesar de la gran cantidad de fármacos existentes y los numerosos estudios que se han estado realizando, no hay un tratamiento específico efectivo para COVID-19.

Al comienzo de la pandemia, se extendió el uso de cloroquina e hidroxiclороquina como potencial tratamiento, incluso en Chile. Sin embargo, un gran estudio realizado en cerca de 100.000 pacientes desmiente que existan beneficios para la enfermedad causada por SARS-CoV2 e incluso algunos plantean que aumenta la mortalidad por riesgo de arritmias ventriculares. Por ello es que, el protocolo chileno incluye electrocardiograma basal y monitoreo constante para evitar la muerte por toxicidad cardíaca.

Antivirales que generaban altas expectativas no han demostrado resultados concluyentes. Entre lopinavir/ritonavir, remdesivir, favipiravir y darunavir, el penúltimo es el que promete mayores beneficios. Sin embargo, la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI) ha estado prefiriendo Lopinavir/ritonavir y Darunavir a pesar de la falta de evidencia científica.

También se utiliza el anticuerpo monoclonal Tocilizumab procurando que no coexista un cuadro infeccioso activo al momento de tratar la tormenta de citoquinas que se puede observar en estados graves de COVID-19. A pesar de que algunos estudios han demostrado su efectividad, no se han podido obtener pruebas que demuestren su real beneficio.

Con respecto al uso de inmunoglobulina endovenosa, se han visto efectos adversos severos que requieren ser estudiados con mayor meticulosidad.

El plasma convaleciente promete grandes resultados y se cree que podría ser una solución efectiva y a corto plazo para tratar e incluso prevenir la enfermedad por coronavirus. Debido a su bajo costo, el impedimento para no implementarlo se relaciona directamente con la disponibilidad de pacientes recuperados que tengan una detección de títulos altos de anticuerpos para ser donantes potenciales y con la posibilidad de que no ocurra seroconversión.

Para finalizar, es importante destacar que, a pesar de no existir un tratamiento seguro y efectivo para detener la pandemia, se está avanzando a pasos agigantados intentando encontrar una vacuna que prevenga los contagios y un tratamiento que ayude a los pacientes que poseen COVID-19, con el fin de evitar la mayor cantidad de muertes posibles por la enfermedad. Con todo, es fundamental el rol de las medidas preventivas adoptadas por las autoridades de diversos países con el propósito de impedir el colapso de los sistemas sanitarios.



Figura 1. Se muestran los tratamientos específicos para SARS-Cov2 según su tipo: Anticuerpo monoclonal, inhibidor de proteasa, antipalúdico, antibiótico, antivirales. Elaboración propia a partir de Treatment. In: Kamps BS, Hoffmann C, eds. Covid Reference. Website www.covidreference.com. 2020.

Correspondencia

Natalia Andrea Olivares Garrido

natalia.olivares@ug.uchile.cl

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 6 de agosto de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

Referencias

1. Lu, H. (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *BioScience Trends*. doi:10.5582/bst.2020.01020.
2. Treatment. In: Kamps BS, Hoffmann C, eds. *Covid Reference*. Website www.covidreference.com. 2020
3. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25678
4. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. News release. Xinhua. February 28, 2020. Accessed March 10, 2020. http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm.
5. Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect*. 2020 Apr 22;35:100684. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100684. Epub ahead of print. PMID: 32322397; PMCID: PMC7175902.
6. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005 Aug 22;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69. PMID: 16115318; PMCID: PMC1232869.
7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086.
8. Plantone, D., Koudriavtseva, T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig* 38, 653-671 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0656-y>
9. Xueting Yao, Fei Ye, Miao Zhang, Cheng Cui, Baoying Huang, Peihua Niu, Xu Liu, Li Zhao, Erdan Dong, Chunli Song, Siyan Zhan, Roujian Lu, Haiyan Li, Wenjie Tan, Dongyang Liu, 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), *Clinical Infectious Diseases*, , ciaa237, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>

11. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 May-Jun;14(3):241-246. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.011. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32247211; PMCID: PMC7102587
12. Pagliano P, Piazza O, De Caro F, Ascione T, Filippelli A. Is Hydroxychloroquine a possible post-exposure prophylaxis drug to limit the transmission to health care workers exposed to COVID19? *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 24:ciaa320. doi: 10.1093/cid/ciaa320. Epub ahead of print. PMID: 32211764; PMCID: PMC7184439
13. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):611-619. doi: 10.3906/sag-2004-145. PMID: 32293834; PMCID: PMC7195979
14. US Food and Drug Administration. Emergency use authorization: coronavirus disease 2019 (COVID-19) EUA information. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-useauthorization#covidtherapeutics> (accessed May 15, 2020)
15. Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect.* 2020 Apr 22;35:100684. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100684. Epub ahead of print. PMID: 32322397; PMCID: PMC7175902
16. Chan KS Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Medical Journal.* 2003;9:399-406
17. Traebert M, Dumotier B, Meister L, Hoffmann P, Dominguez-Estevéz M, Suter W. Inhibition of hERG K⁺ currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells. *Eur J Pharmacol* 2004; 484: 41-48
18. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; published online March 25. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950
19. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; published online March 27. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1017
20. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* Published online May 01, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
21. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003;63:769-802
22. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of Lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
23. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-256. doi:10.1136/thorax.2003.012658
24. Warren, T., Jordan, R., Lo, M. *et al.* Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* **531**, 381-385 (2016). <https://doi.org/10.1038/nature1718024>.
25. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro *Cell Research* (2020) 0:1-3; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
26. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe covid-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020. [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext)
27. De Clercq, E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem. Asian J.* 14, 3962-3968 (2019)
28. Dong, L.; Hu, S.; Gao, J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov. Ther.*, 2020, 14(1), 58-60
29. Chen, C. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *bioRxiv preprint.* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432> (2020)

30. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008;371(9617):987-97
31. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020;19:149-150. doi: 10.1038/d41573-020-00016-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
32. Ahsan W, Javed S, Bratty MA, Alhazmi HA, Najmi A. Treatment of SARS-CoV-2: How far have we reached?. *Drug Discov Ther.* 2020;14(2):67-72. doi:10.5582/ddt.2020.03008
33. News: Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus
http://www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html (accessed February 21, 2020) (in Chinese)
34. Riva A, Conti F, Bernacchia D, et al. Darunavir no previene la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con VIH [publicado en línea antes de la impresión, 20 de abril de 2020]. *Pharmacol Res.* 2020; 157: 104826. doi: 10.1016 / j.phrs.2020.104826
35. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. SARS CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and Other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus. *Curr Med Chem.* 2020
36. Hibi M, Murakami M, Saito M, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transduced, gp130. *Cell* 1990;63:1149-57)
37. (Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL Blood.* 2014 Jul 10; 124(2):188-95[PubMed] [Ref list])
38. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117
39. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):238-245. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.05.004
40. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol.* 2017;29:491-498
41. Hung IFN, To KKW, Lee C-K, et al. Hyperimmune iv immunoglobulin treatment: A multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza a [H1N1] infection. *Chest* 2013; 144:464-73
42. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:583-91
43. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9[1]:687-690. doi: 10.1080/22221751.2020.1741327
44. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in Journal Pre-proof Journal Pre-proof elderly patients. *Lancet* [1986] 2[8500]:217-8. doi:10.1016/S0140-6736[86]92511-0
45. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086
46. Sallard, E., Lescure, F.-X., Yazdanpanah, Y., Mentre, F., Peiffer-Smadja, N., for the C-20-15 DisCoVeRy French Steering Committee, Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19, *Antiviral Research,* https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104791
49. Sallard, E., Lescure, F.-X., Yazdanpanah, Y., Mentre, F., Peiffer-Smadja, N., for the C-20-15 DisCoVeRy French Steering Committee, Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19, *Antiviral Research,* https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104791
50. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. doi:10.1371/journal.pmed.0030343
51. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222. Published 2020 Jan 10. doi:10.1038/s41467-019-13940-6

52. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest*. 2019;130(9):3625-3639. Published 2019 Jul 29. doi:10.1172/JCI126363
53. Siddiqi HK, Mehra disease MR COVID-19 in native and immunosuppressed states: a proposal for clinical-therapeutic statistics. *J. Heart and lung transplant*. 2020 doi: 10.1016 / j.healun.2020.03.012. [CrossRef] [Google Scholar]
54. Mager DE, Neuteboom B, Efthymiopoulos C, Munafa A, Jusko WJ. Receptor-mediated pharmacokinetics and pharmacodynamics of interferon-beta1a in monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(1):262-270. doi:10.1124/jpet.103.049502
55. Marano G., Vaglio S., Pupella S., Facco G., Catalano L., Liunbruno G.M. Convalescent plasma: New evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus*. 2016;14:152-157. doi: 10.2450/2015.0131-15. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Burnouf T., Seghatchian J. Ebola virus convalescent blood products: Where we are now and where we may need to go. *Transfus Apher Sci*. 2014;51:120-125. doi: 10.1016/j.transci.2014.10.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. van Griensven J., Edwards T., de Lamballerie X., Semple M.G., Gallian P., Baize S. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med*. 2016;374:33-42. doi: 10.1056/NEJMoa1511812. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K., Cleary P., Khaw F.-M., Lim W.S. 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;211:80-90. doi: 10.1093/infdis/jiu396. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Yeh K.-M., Chiueh T.-S., Siu L.K., Lin J.-C., Chan P.K.S., Peng M.-Y. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:919-922. doi: 10.1093/jac/dki346. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Chan K.K.C., Lee K.L., Lam P.K.N., Law K.I., Joynt G.M., Yan W.W. Hong Kong's experience on the use of extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of influenza A (H1N1) Hong Kong Med J. 2010;16:447-454. [PubMed] [Google Scholar], <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983?resultClick=1>, Mair -Jenkins et al 2015; Wu et al. , 2015
61. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) MedRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.02.10.20021832. [CrossRef] [Google Scholar]
62. Lünemann J.D., Nimmerjahn F., Dalakas M.C. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:80-89. doi: 10.1038/nrneurol.2014.253. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Ou, X., Liu, Y., Lei, X. *et al*. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 11, 1620 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
64. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-9496. doi:10.1073/pnas.2004168117
65. Leider JP, Brunker PA, Ness PM. Convalescent transfusion for pandemic influenza: preparing blood banks for a new plasma product? *Transfusion*. 2010;50(6):1384-1398. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02590.x
66. Amanat, F., Stadlbauer, D., Strohmeier, S. *et al*. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>