



Síntesis de evidencia sobre opciones terapéuticas para COVID-19

Susana Zelaya ¹, Rhina Domínguez²

¹ MSc. Salud Pública, Doctora en medicina, Departamento de Investigación, Instituto Nacional de Salud

² MSc. Epidemiología Clínica, Doctora en medicina Jefa de Departamento de Investigación, Instituto Nacional de Salud

Cómo citar este documento:

Zelaya S, Domínguez R. Síntesis de evidencia sobre opciones terapéuticas para COVID-19. San Salvador. Instituto Nacional de Salud. 2020. 52 p. Disponible en <http://ins.salud.gob.sv/evidencia-cientifica/>

Introducción

La enfermedad COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha generado la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas que permitan el manejo adecuado y oportuno de esta infección viral. A nivel mundial, cada semana se registran nuevas investigaciones relacionadas con COVID-19 y al momento no existe un tratamiento específico, lo cuál es el mayor reto para la comunidad científica.

Este documento tiene como objetivo presentar la evidencia disponible acerca de los posibles tratamientos; para ello, cada semana se realiza la revisión y análisis de la nueva evidencia disponible y se clasifica de acuerdo a los niveles de evidencia para tratamiento propuesta por el Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford, y a la fuerza de la recomendación y calidad de evidencia de acuerdo a la clasificación GRADE (Ver anexo). Además, se presenta una tabla resumen con la descripción de cada medicamento y la conclusión con respecto a su uso como tratamiento de COVID-19 de acuerdo a la evidencia disponible al momento.

Contenido

Introducción1

| | |
|---|-----------|
| Tabla resumen de opciones terapéuticas para COVID-19..... | 3 |
| Evidencia disponible..... | 6 |
| Tratamiento 6 | |
| Fármacos con efecto antiviral | 6 |
| Favipiravir | 6 |
| Lopinavir/ritonavir | 8 |
| Remdesivir | 11 |
| Otros agentes con actividad antiviral..... | 13 |
| Hidroxicloroquina como tratamiento | 13 |
| Hidroxicloroquina como profilaxis..... | 17 |
| Ivermectina..... | 18 |
| Fármacos con efecto inmunomodulador/inmunosupresor | 20 |
| Dexametasona..... | 20 |
| Tocilizumab..... | 22 |
| Anakinra | 28 |
| Coadyuvantes | 29 |
| Derivados plasmáticos | 29 |
| Plasma convaleciente | 29 |
| Inmunoglobulina humana..... | 33 |
| Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)..... | 35 |
| Ibuprofeno..... | 35 |
| Inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2)..... | 37 |
| Inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2) | 37 |
| Celecoxib..... | 38 |
| Otros medicamentos..... | 39 |
| Anticoagulantes..... | 39 |
| Anticoagulantes..... | 39 |
| Antihistamínicos..... | 41 |
| Antihistamínicos | 41 |
| Referencias bibliográficas..... | 42 |
| Anexo | 51 |

Tabla resumen de opciones terapéuticas para COVID-19

| Medicamento | Descripción | Conclusión |
|---|--|---|
| Fármacos con efecto antiviral | | |
| Favipiravir | Antiviral Mecanismo de acción: Inhibidor de polimerasa RNA | Hay insuficiente evidencia que justifique su uso como tratamiento COVID-19 y sobre los riesgos y beneficios |
| Lopinavir/ritonavir | Antiretroviral Mecanismo de acción: Inhibidor de proteasa 3CL | La evidencia disponible no muestra un beneficio como tratamiento COVID-19 |
| Remdesivir | Antiviral Mecanismo de acción: Bloquea la replicación viral | La evidencia disponible en algunos ensayos clínicos con tamaño muestral pequeño sugieren un beneficio en pacientes COVID-19 graves, sobre todo en mejoría clínica; sin embargo, aún faltan ensayos clínicos. |
| Otros agentes con actividad antiviral | | |
| Hidroxicloroquina (como tratamiento) | Antimalárico Mecanismo de acción: Bloqueo de la entrada viral al inhibir la glicosilación de receptores, procesamiento proteolítico y acidificación endosómica. Efectos inmunomoduladores adicionales a través de la inhibición de la producción de citocinas, autofagia y actividad lisosómica en células huésped | La evidencia muestra que no existe beneficio en disminuir la mortalidad por COVID-19 o ventilación mecánica, además no se considera seguro su uso considerando sus efectos adversos. |
| Hidroxicloriguina (como profilaxis) | Antimalárico Mecanismo de acción: Bloqueo de la entrada viral al inhibir la glicosilación de receptores, procesamiento proteolítico y acidificación endosómica. Efectos inmunomoduladores adicionales a través de la inhibición de la producción de citocinas, autofagia y actividad lisosómica en células huésped | Al momento la evidencia no respalda el uso como profilaxis, sin embargo, la evidencia es limitada al respecto |
| Ivermectina | Antiparasitario Mecanismo de acción: se adhiere en la unión y desestabilización del heterodímero $Imp\alpha / \beta 1$ evitando que se una a la proteína viral (parte inferior) y que ingrese al núcleo de la célula. | Hay insuficiente evidencia que respalde el uso como tratamiento COVID-19 |
| Fármacos con efecto inmunomodulador/inmunosupresor | | |
| Dexametasona | Glucocorticoide Mecanismo de acción: Elevada potencia antiinflamatoria e inmunosupresora y baja actividad mineral corticoide | Hay evidencia a través de un ensayo clínico controlado que muestra beneficios en relación a disminución de mortalidad en personas que requieren soporte respiratorio. Sin embargo, es necesario más evidencia para uso y dosificación oportuna. |
| Tocilizumab | Inmunosupresor. Anticuerpo monoclonal (antireumatoideo) Mecanismo de acción: Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que inhibe el efecto de una citoquina, la interleucina-6 (IL-6), involucrada en procesos inflamatorios y del sistema inmune | Al momento, la evidencia es de baja calidad, por lo tanto, no hay evidencia concluyente de que tocilizumab proporcione algún beneficio adicional a los pacientes con COVID-19 grave |

| Medicamento | Descripción | Conclusión |
|--|---|---|
| Anakinra | Antirreumático Mecanismo de acción: antagonista del receptor de interleucina-1, se ha postulado para combatir los síntomas del síndrome de liberación de citocinas (SRC) en pacientes graves | Hay evidencia insuficiente acerca de los beneficios y riesgos como tratamiento COVID-19 |
| Derivados plasmáticos | | |
| Plasma convaleciente | Componente sanguíneo Mecanismo de acción: A través de inmunidad pasiva, el suero podría usarse para prevenir la reinfección | La evidencia disponible es insuficiente para concluir acerca de los beneficios como tratamiento COVID-19, sin embargo, su uso pudiera justificarse ya que hay evidencia científica de seguridad y eficacia en otras enfermedades virales. Algunos autores sugieren que existe una disminución de la mortalidad cuando se realiza una transfusión de plasma con títulos altos (IgG anti-RBD \geq 1:1350) en la primeras 72 horas de ingreso (63) |
| Inmunoglobulina humana | Productor de plasma sanguíneo que contiene IgG Mecanismo de acción: Modulador de la respuesta inmune a través de bloqueo de un amplio conjunto de citocinas proinflamatorias, bloqueo a los receptores gamma de la porción Fc de las IgG's y a las moléculas de adhesión leucocitaria | Hay evidencia insuficiente acerca de los beneficios y riesgos como tratamiento COVID-19 |
| Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) | | |
| Ibuprofeno | Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) Mecanismo de acción: Inhibe la acción de las enzimas COX-1 y COX-2 | Hay evidencia insuficiente acerca de los beneficios y riesgos como tratamiento COVID-19 |
| Indometacina | Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) Mecanismo de acción Inhibe la acción de las enzimas COX-1 y COX-2 | Hay evidencia insuficiente acerca de los beneficios y riesgos como tratamiento COVID-19 |
| Otros | | |
| Inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (Cox 2) | Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) Mecanismo de acción: Inhibe la acción de las enzimas COX-2 | Hay evidencia insuficiente acerca de los beneficios y riesgos como tratamiento COVID-19 |
| Celecoxib | Inhibidor no competitivo de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) Mecanismo de acción: Inhibe la acción de las enzimas COX-2 | Hay evidencia insuficiente acerca de los beneficios y riesgos como tratamiento COVID-19 |
| Anticoagulantes | Anticoagulantes o antitrombóticos Mecanismo de acción Disminución en la formación de fibrina a partir de la inhibición previa en la generación de la trombina | Hay evidencia insuficiente acerca de los beneficios y riesgos como tratamiento COVID-19 |
| Antihistamínicos | Antihistamínicos de 1ra y segunda generación Mecanismo de acción: Los antagonistas del receptor H2 inhiben la producción de ácidos mediante la unión | La evidencia disponible es insuficiente para concluir acerca de los beneficios como tratamiento COVID-19, sin embargo, el papel de los |

| Medicamento | Descripción | Conclusión |
|-------------|---|--|
| | competitiva y reversible de los receptores de histamina H2 en la membrana basolateral de las células parietales | antihistamínicos podría ser como coadyuvante en el tratamiento, para disminuir algunos síntomas respiratorios productores de aerosol y gotas y así disminuir la propagación. |

Evidencia disponible

Tratamiento

Fármacos con efecto antiviral

Favipiravir

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|-----------------------------------|---|--------------------|-------------------------|---|
| Estudios Observacionales | | | | |
| Rattanaumpawan et al ¹ | En un estudio observacional retrospectivo en 5 hospitales de Tailandia, donde se evaluó la efectividad y la dosis óptima de favipiravir para el tratamiento de COVID-19. Del total de pacientes (247), el 23 % recibió más de una dosis de favipiravir. Los investigadores declaran que en el grupo de favipiravir, el 66% (IC 95% 53.7-78.0) de los pacientes tuvo una mejoría clínica al día 7. Además, en el análisis multivariado, entre los factores pronóstico para una baja mejoría clínica se encontraban: Edad avanzada [0,94 (0,89 a 0,99); p = 0.04], mayor puntaje inicial de NEWS2 [0.64 (0.47 a 0.88); p = 0.006], y dosis baja de favipiravir (≤ 45 mg / kg / día) [0.04 (0.005 a 0.4); p = 0,006]. Sin embargo, el diseño de la investigación tiene limitantes ya que no es el adecuado para los objetivos planteados | II | Débil a Favor | Muy Baja |
| Takahashi et al ² | En un estudio de casos de 3 pacientes con COVID-19 a quienes se les administró Favipiravir y se describió su evolución. Los 3 pacientes eran hombres de 64, 60 y 51 años, de los cuales, 2 se encontraban en estado crítico y uno grave. Los pacientes fueron recibidos en el Hospital en el día 10, 11 y 11 de evolución respectivamente y se inició la administración de favipiravir. La eliminación viral se observó en el día 18, 27 y 13, respectivamente a partir del día de inicio de síntomas. | IV | Débil a favor | Muy baja |
| Ensayo Clínicos | | | | |
| Chang et al ³ | En otro ensayo realizado aleatorizado en Wuhan (N = 240) examinó la eficacia de favipiravir (n = 120) vs arbidol (n = 120) para el tratamiento de COVID 19. No hubo diferencias en la tasa de recuperación clínica de 7 días para favipiravir vs arbidol en la población general (61.21% versus 51.67%; p = 0.14). Sin embargo, para una subpoblación de pacientes no críticos sin hipertensión o diabetes, la tasa de recuperación clínica de 7 días fue significativamente mejor con favipiravir (71.43%; 70/98) versus arbidol (55.86%; 62/111) (p = 0,02). | II | Débil a favor | Baja |
| RDIF and ChemRar ⁴ | Datos preliminares de un ensayo clínico con 330 pacientes en 8 hospitales de Rusia muestran que el 60% de los 40 pacientes que tomaron Favipiravir dieron negativo a coronavirus después de cinco días de tratamiento, que es dos veces mayor que en el grupo de terapia estándar. Los datos son consistentes con los resultados de los estudios realizados en China, que también mostraron una reducción en la duración de la enfermedad de 11 días a 4-5 días. | II | Fuerte a favor | No se puede evaluar, ya que solo se cuenta con comunicad o de investigadores, no hay artículo publicado |
| Ivashchenko et al ⁵ | En un ensayo clínico de 60 pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 se asignaron al azar en tres grupos de tratamiento: AVIFAVIR 1600/600 mg, AVIFAVIR 1800/800 mg o tratamiento estándar. Cada grupo estaba compuesto por 20 pacientes y todos los pacientes asignados al azar. En los grupos de AVIFAVIR, el fármaco del estudio se administró durante un periodo de $10,9 \pm 2,8$ días y en el grupo estándar se | II | Fuerte a favor | Moderada |

administró hidroxicloroquina o cloroquina a 15 pacientes (75,0%), lopinavir / ritonavir se utilizó en 1 paciente (5%) y 4 pacientes (20%) recibieron tratamiento de soporte. Entre los resultados principales se encuentra que en el día 5, el aclaramiento viral se logró en 25/40 (62,5%) pacientes con AVIFAVIR y en 6/20 (30,0%) pacientes en tratamiento estándar ($p=0,018$), para el día 10, la eliminación viral se logró en 37/40 (92,5%) pacientes con AVIFAVIR y en 16/20 (80,0%) pacientes con SOC ($p = 0,155$). Además, la mejoría radiográfica y normalización de temperatura corporal fue similar en todos los grupos : la mediana del tiempo hasta la normalización de la temperatura corporal ($<37^{\circ}$ C) fue de 2 días (IQR 1-3) en el Grupos AVIFAVIR y 4 días (IQR 1-8) en el grupo SOC ($p = 0,007$).

En Japón, se realizó un ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico de favipiravir para el tratamiento de COVID-19 en 25 hospitales. Los pacientes elegibles eran adolescentes y adultos admitidos con COVID-19 que estaban asintomáticos o levemente enfermos que fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1: 1 a la terapia con favipiravir temprana o tardía. (el mismo régimen a partir del día 6 en lugar del día 1). El criterio de valoración principal fue la eliminación viral el día 6. El criterio de valoración secundario fue el cambio en la carga viral el día 6.

Doi et al ⁶

Se inscribieron 89 pacientes, de los cuales 69 fueron evaluables virológicamente. El aclaramiento viral se produjo dentro de los 6 días en el 66,7% y el 56,1% de los grupos de tratamiento temprano y tardío (índice de riesgo ajustado [aHR], 1,42; intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 0,76-2,62). De 30 pacientes que tenían fiebre ($\geq 37,5^{\circ}$ C) el día 1, el tiempo hasta la defervescencia fue de 2,1 días y 3,2 días en los grupos de tratamiento temprano y tardío (aHR, 1,88; IC del 95%, 0,81–4,35). Durante la terapia, el 84,1% desarrolló hiperuricemia transitoria.

II

Débil a favor

Moderada

El favipiravir no mejoró significativamente el aclaramiento viral medido por RT-PCR el día 6, pero se asoció con una reducción numérica en el tiempo hasta la defervescencia

Comunicados

Glenmark publicó un comunicado acerca de los resultados principales de un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico de fase 3 de favipiravir en 150 pacientes con síntomas leves y moderados de COVID-19 en India.

Glenmark ⁷

Entre los resultados se destaca que las personas que en el brazo de favipiravir, se observó un 28.6% de eliminación viral más rápida que en el brazo control, medida desde la administración del medicamento oral hasta la eliminación viral (Hazard Ratio 1.367 [IC del 95%: 0.94-1.97]; $p = 0,129$).

V

Fuerte a favor

NA

Reportan además, que se encontró una curación clínica (*normalización de signos clínicos: temperatura, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y tos*) 40% más rápida en el brazo de favipiravir (3 días) que en el brazo control (5 días). Finalmente, favipiravir fue bien tolerado sin eventos adversos graves (SAE) o muertes, se reportaron 26 pacientes con eventos

(EA) en el grupo de tratamiento con favipiravir (35,6%), de éstos, el aumento transitorio asintomático del ácido úrico fue el más frecuente (12 personas).

La Universidad de Salud de Fujita presentó los principales hallazgos del ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado para evaluar el efecto de favipiravir en la reducción de la carga viral entre pacientes asintomáticos y levemente enfermos con infección por SARS-CoV-2. Un total de 89 pacientes con COVID-19 participaron en el estudio, 44 fueron asignados al azar al grupo de tratamiento temprano (favipiravir oral a partir del día 1) y 45 al grupo de tratamiento diferido (favipiravir oral a partir del día 6). La evaluación virológica se realizó entre 69 pacientes (36 del grupo de tratamiento temprano y 33 del grupo de tratamiento retrasado) después de excluir a 19 pacientes en los que la PCR nasofaríngea fue negativa el día 1.

Fujita Health University⁸

V Fuerte a favor NA

El criterio de valoración primario fue a eliminación viral en el día 6 fue alcanzado por el 66,7% de los sujetos del grupo de tratamiento temprano y el 56,1% de los sujetos del grupo de tratamiento diferido, con un ajuste ajustado. cociente de riesgo de 1,42 (IC95% = 0.76-2.62, p = 0.269).

Los eventos adversos relacionados con la administración de favipiravir incluyeron aumento en los niveles de ácido úrico en sangre (84,1%), niveles de triglicéridos en sangre (11,0%), niveles de alanina aminotransferasa (8,5%) y niveles de aspartato aminotransferasa (4,9%).

Lopinavir/ritonavir

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|-------|------------|--------------------|-------------------------|----------------------|
|-------|------------|--------------------|-------------------------|----------------------|

Estudios observacionales

| | | | | |
|-------------------------|---|-----|---------------|----------|
| Deng et al ⁹ | <p>En 33 pacientes se administró arbidol combinado con LPV/r (n = 16) vs LPV / r solo (n = 17). Los resultados reflejaron que el SARS-Cov-2 no se detectó en 12 de 16 pacientes (75%) en el grupo combinado arbidol más LPV/r después de 7 días, en relación con 6 de 17 (35%) en el grupo de monoterapia (p <0.05). Después de 14 días, el grupo de arbidol combinado con LPV/r, en el 94% no se detectó el SARS-CoV-2 y en el 52.9% del grupo de LPV/r, el SARS-Cov-2 no pudo ser detectado (p <0.05). Además, el 69% del grupo combinado mostró en el TAC una mejoría después de siete días de tratamiento en relación el 29% en el grupo de monoterapia (p <0 .05). Entre las limitantes se encuentra que la muestra fue muy pequeña (n = 33), además el diseño del estudio fue retrospectivo no aleatorizado.</p> | III | Débil a favor | Muy baja |
|-------------------------|---|-----|---------------|----------|

Lopinavir/ritonavir

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|--|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Karolyi et al ¹⁰ | <p>En una cohorte prospectiva, se incluyeron a 67 pacientes con COVID-19 grave a quienes se les administró hidroxicloroquina (HCQ) o lopinavir/ritonavir (LPN/RTV). De éstos, 20 recibieron hidroxicloroquina y 47 lopinavir/ritonavir y se evaluó la mortalidad hospitalaria, ingreso a ICU, eliminación viral, estada hospitalaria y efectos secundarios de medicamentos. Entre los resultados observados, la mortalidad hospitalaria de Hidroxicloroquina vs Lopinavir/ritonavir fue similar (15% frente al 8,5%, $p = 0.418$), con respecto a la tasa de ingreso en la UCI fue similar en ambos grupos (20% frente al 12,8%, $p = 0.470$), al igual que la duración de la estancia (9 días frente a 11 días, $p = 0.340$). Los efectos secundarios llevaron a la suspensión del tratamiento en el 15% de los pacientes del grupo LPV / RTV.</p> | III | Débil en contra | Baja |
| Ensayo Clínicos | | | | |
| Cao B et al ¹¹ | <p>En el ensayo clínico de realizado en 199 pacientes¹¹, de los cuales 99 recibieron Lopi/rito, no tuvieron un tiempo de mejoría clínica diferente al de los pacientes asignados a la atención estándar, a pesar que la mortalidad fue menor en pacientes con Lopi/rito (19% vs 25%), no fue estadísticamente significativa y estaba más corta en UCI (6 días vs 11 días)</p> | III | Fuerte en contra | Baja |
| Li et al ¹² | <p>Ensayo ELACOI (preprint)¹² compararon LPV/R y arbidol, 21 pacientes fueron asignados al azar a lopinavir / ritonavir, 16 pacientes al Arbidol. El estudio no encontró diferencias entre el tiempo para obtener un hisopo faríngeo de ácido nucleico con SARS-CoV-2 negativo entre los grupos, la negatividad a PCR, la progresión a enfermedad grave, alivio de la tos o mejoría de la TC de tórax en los días 7 o 14</p> | III | Débil en contra | Baja |
| Hung IF-N et al ¹³ | <p>En un ensayo clínico abierto, de fase 2 en 127 adultos con COVID-19 leve y moderado, 86 personas fueron asignados aleatoriamente al grupo de combinación (lopinavir/ritonavir + ribavirina + interferón beta -1b) y 41 fueron asignados al grupo de control (lopinavir/ritonavir). Los resultados demostraron que el grupo de combinación tuvo un tiempo medio significativamente más corto desde el inicio del tratamiento del estudio hasta el hisopo nasofaríngeo negativo (7 días vs 12 días $p = 0.0010$) y en el tiempo de mejoría clínica que fue de 4 días en el grupo combinado vs 8 días en el control ($p < 0.0001$). Sin embargo, en este ensayo no hubo grupo placebo, por lo que es un limitante extrapolar sus resultados</p> | II | Débil a favor | Baja |
| Comunicados | | | | |
| RECOVERY Collaborative group ¹⁴ | <p>En un comunicado oficial, el equipo conductor de RECOVERY, anunció el cierre del brazo de lopinavir/ritonavir debido a que no existe un efecto beneficioso de lopinavir-ritonavir en pacientes hospitalizados con COVID-19</p> <p>De total de 1596 pacientes fueron asignados al azar a lopinavir-ritonavir y comparados con 3376 pacientes asignados al azar a la atención habitual sola. De estos pacientes, el 4% requirió ventilación mecánica invasiva cuando ingresaron al ensayo, el 70% requirió oxígeno solo y el 26% no requirió ninguna intervención respiratoria. No hubo diferencias significativas en el criterio de valoración primario de mortalidad a los 28 días (22,1% de lopinavir-ritonavir versus 21,3% de atención habitual; RR 1,04 [intervalo de confianza del 95% 0,91-1,18]; $p = 0,58$) y los resultados fueron consistentes en diferentes subgrupos de</p> | NA | Fuerte en contra | NA |

Lopinavir/ritonavir

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|--|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Ensayo Australasian COVID-19 (ASCOT) ¹⁵ | pacientes. Tampoco hubo evidencia de efectos beneficiosos sobre el riesgo de progresión a ventilación mecánica o la duración de la estancia hospitalaria. En un comunicado de su página web, los investigadores dieron a conocer que después de los recientes informes de que la hidroxiclороquina y lopinavir / ritonavir no son efectivos para reducir la mortalidad por COVID-19, el Comité Directivo del Ensayo Australiano COVID-19 (ASCOT) también ha tomado la decisión de retirar los brazos de hidroxiclороquina y lopinavir / ritonavir del Ensayo. | NA | NA | NA |

Remdesivir

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|------------------------------------|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Estudios observacionales | | | | |
| Olender et al ¹⁶ | <p>En un estudio comparativo de los datos de un ensayo fase III (denominado SIMPLE) y una cohorte retrospectiva en pacientes COVID-19 graves, se evaluó la eficacia del remdesivir para la mejoría clínica de los pacientes. Se incluyeron 312 pacientes del ensayo clínico que recibieron remdesivir y se comparó con 818 pacientes que recibieron tratamiento estándar. Los resultados revelaron que el remdesivir se asoció a una mejor tasa de recuperación en el día 14 (74.4%) vs 59.0% en el grupo control (OR: 2.03, IC 95% 1-34-3.08, p<0.0001), además redujo significativamente la mortalidad al día 14 (7.6% en grupo remdesivir y 12.5% en grupo control (OR 0.38%, IC95% 0.22-0.68 p=0.0001)</p> | III | Fuerte a favor | Moderada |
| <hr/> Ensayo clínicos <hr/> | | | | |
| Goldman et al ¹⁷ | <p>En el ensayo aleatorizado, abierto, multinacional, fase III SIMPLE-grave en pacientes con COVID-19 grave, se evaluó la mejoría clínica de los pacientes al recibir remdesivir IV por 5 o 10 días. Se incluyeron 397 pacientes, de los cuales 200 recibieron remdesivir por 5 días y 197 durante 10 días. Entre los resultados se observó que no hubo diferencias significativas en la mejoría de los pacientes al día 14 entre de ambos grupos, el 64.5% del grupo de días y el 54.3% del grupo de 10 días mejoraron clínicamente al día 14 (p = 0.14)</p> | II | Débil a favor | Moderada |
| Spinner et al ¹⁸ | <p>En un ensayo abierto de pacientes con COVID-19 moderado, se evaluó la eficacia del remdesivir en personas que recibieron el tratamiento por 5 o 10 días comparado con atención estándar. Se incluyeron un total de 584 pacientes, de los cuales, 199 recibieron remdesivir por 5 días, 197 por 10 días y 200 recibieron atención estándar. En los resultados, se muestra que en el día 11 los pacientes del grupo de remdesivir de 5 días tuvieron probabilidades estadísticamente significativamente más altas de una mejor distribución del estado clínico que los que recibieron atención estándar (razón de probabilidades, 1.65; IC del 95%, 1.09-2.48; p= 0.02). La distribución del estado clínico el día 11 entre los grupos de remdesivir de 10 días y de atención estándar no fue significativamente diferente (p = 0.18 según la prueba de suma de rangos de Wilcoxon). Para el día 28, habían muerto 9 pacientes: 2 (1%) en el grupo de remdesivir de 5 días, 3 (2%) en el grupo de remdesivir de 10 días y 4 (2%) en el grupo de atención estándar. Las náuseas (10% frente al 3%), la hipopotasemia (el 6% frente al 2%) y el dolor de cabeza (el 5% frente al 3%) fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con remdesivir en comparación con la atención estándar.</p> | II | Fuerte a favor | Moderada |

| | | | | |
|-----------------------------|---|----|------------------|----------|
| Wang Y. et al ¹⁹ | <p>En un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en 236 pacientes con COVID-19 grave, de los cuales 158 se les administró remdesivir y 78 placebo, se evaluó la eficacia del medicamento en la mejoría clínica hasta el día 28. Los resultados muestran que el remdesivir no se asoció significativamente con una diferencia en el tiempo de mejoría en comparación con el placebo (mediana de 21 días frente a 23 días; HR 1,23; 95% CI 0,87–1,75); en ambos grupos. La mortalidad al día 28 fue del 14% en el grupo de remdesivir y del 13% en el grupo de placebo (diferencia del 1,1%; IC del 95%: –8,1 a 10,3).</p> | II | Fuerte en contra | Muy Baja |
| Beigel et al ²⁰ | <p>Un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de remdesivir intravenoso en adultos hospitalizados con Covid-19 que incluyó 1059 pacientes (538 asignados a remdesivir y 521 a placebo) que recibieron remdesivir tuvieron una mediana de tiempo de recuperación de 11 días (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9 a 12), como en comparación con 15 días (IC del 95%, 13 a 19) en los que recibieron placebo (razón de tasas de recuperación, 1.32; IC del 95%, 1.12 a 1.55; p<0,001). Las estimaciones de Kaplan-Meier de mortalidad a los 14 días fueron del 7,1% con remdesivir y del 11,9% con placebo (índice de riesgo de muerte, 0,70; IC del 95%, 0,47 a 1,04).</p> | II | Fuerte a favor | Alta |

Otros agentes con actividad antiviral

Hidroxiclороquina como tratamiento

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|---------------------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| <i>In vitro</i> | | | | |
| Andreani et al ²¹ | Hidroxiclороquina mostró un efecto antiviral in vitro. In vivo también mostró eficacia, especialmente cuando se combina con azitromicina | V | Débil a favor | No aplica |
| Estudios observacionales | | | | |
| Gautret et al ²² | Estudio francés, donde se estudiaron 80 pacientes, donde se reporta que la combinación de Hidroxiclороquina y azitromicina se asoció con una carga viral reducida (83% y 93% dieron negativo en los días 7 y 8, respectivamente), pero no se informaron otros resultados clínicamente relevantes | IV | Débil a favor | Baja |
| Molina et al ²³ | Un estudio de 11 pacientes con COVID-19 informó la persistencia de SARS-CoV-2 en el hisopo nasofaríngeo en 8 de 10 pacientes que recibieron hidroxiclороquina (6) | IV | Débil en contra | Baja |
| Arshad et al ²⁴ | En un estudio observacional retrospectivo se evaluó el papel de la terapia con hidroxiclороquina sola y en combinación con azitromicina en pacientes hospitalizados positivos para COVID-19, se incluyeron pacientes hospitalizados, mayores de 18 años. Del total de pacientes (2,541), la mortalidad hospitalaria general fue del 18,1%; en el grupo de hidroxiclороquina + azitromicina, fue de 20.1% [IC 95%: 17.3% -23.0%], en el grupo de hidroxiclороquina sola, 13.5% [IC 95%: 11.6% -15.5%], azitromicina sola, 22.4% [IC 95%: 16.0% -30.1%], y ninguno de los medicamentos, 26.4% [IC 95%: 22.2% -31.0%]. La hidroxiclороquina proporcionó una reducción de la relación de riesgo del 66%, y la hidroxiclороquina + azitromicina el 71% en comparación con ninguno de los tratamientos (p <0,001). Entre las limitantes del estudio se describe que en algunos expedientes no se encontraron algunos datos clínicos como la duración de síntomas previo a la hospitalización. | III | Fuerte a favor | Moderada |
| Karolyi et al ¹⁰ | En una cohorte prospectiva, se incluyeron a 67 pacientes con COVID-19 grave a quienes se les administró hidroxiclороquina (HCQ) o lopinavir/ritonavir (LPN/RTV). De éstos, 20 recibieron hidroxiclороquina y 47 lopinavir/rotinavir y se evaluó la mortalidad hospitalaria, ingreso a ICU, eliminación viral, estadia hospitalaria y efectos secundarios de medicamentos. Entre los resultados observados, la mortalidad hospitalaria de Hidroxiclороquina vs Lopinavir/ritonavir fue similar (15% frente al 8,5%, p = 0.418), con respecto a la tasa de ingreso en la UCI fue similar en ambos grupos (20% frente al 12,8%, p= 0.470), al igual que la duración de la estancia (9 días frente a 11 días, p= 0.340). Los efectos secundarios llevaron a la suspensión del tratamiento en el 15% de los pacientes del grupo LPV / RTV. | III | Débil en contra | Baja |

Hidroxiclороquina como tratamiento

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|-----------------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Ip et al ²⁵ | <p>En una cohorte observacional retrospectiva extraído de registros médicos electrónicos, se describió la asociación entre la mortalidad y el tratamiento con hidroxiclороquina o tocilizumab entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 en New Jersey, EE.UU.</p> <p>Se analizaron los datos de 2512 pacientes hospitalizados con COVID-19, entre los cuales se registraron 547 muertes (22%). Del total de pacientes, 1914 (76%) recibieron al menos una dosis de hidroxiclороquina y 1473 (59%) recibieron hidroxiclороquina con azitromicina.</p> <p>Entre los resultados, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad asociada para los pacientes que recibieron cualquier hidroxiclороquina durante la hospitalización (HR, 0,99 [IC 95%, 0,80-1,22]), hidroxiclороquina sola (HR, 1,02 [IC del 95%, 0,83-1,27], mortalidad 25%) o hidroxiclороquina con azitromicina (HR, 0,98 [IC del 95%, 0,75-1,28], mortalidad 18%).</p> <p>Con respecto a los pacientes que recibieron tocilizumab, 134 pacientes fallecieron, en el análisis se encontró una supervivencia asociada con el tratamiento con tocilizumab (HR ajustado, 0,76 [IC del 95%, 0,57-1,00]), con una mortalidad sin ajustar a los 30 días con y sin tocilizumab del 46% frente al 56%.</p> | III | Fuerte en contra | Baja |
| Mohana et al ²⁶ | <p>En un estudio transversal realizado en Arabia Saudita, se incluyeron 2733 pacientes sospechosos de COVID-19 sometidos al protocolo de tratamiento de hidroxiclороquina y zinc y se evaluó los efectos adversos reportados dentro de los 3-7 días posterior al inicio del tratamiento. Los datos se recopilaron a través de un enlace electrónico y se cotejaron con los de la base de datos nacional (Red de Vigilancia Electrónica de Salud, HESN) y los informes del Comité de Morbilidad y Mortalidad (M&M) del Ministerio de Salud.</p> <p>Al 56.8% de los participantes se les confirmó COVID-19 a través de PCR-RT, después de reevaluar a los participantes estudiados dentro de los 3-7 días, 240 pacientes (8,8%) interrumpieron el protocolo; de ellos, el 4.1% debido al desarrollo de efectos secundarios y el 4.7% por razones no clínicas.</p> <p>Los efectos secundarios de la medicación en general se informaron entre (6,7%) de todos los participantes estudiados, incluidos principalmente eventos adversos cardiovasculares (2,5%), seguidos de síntomas gastrointestinales (GI) (2,4%).</p> | IV | Fuerte en contra | Baja |
| Catteau et al ²⁷ | <p>En un estudio Observacional en Bélgica, se analizó la mortalidad hospitalaria a nivel nacional de 8,075 pacientes con COVID-19 y se comparó la mortalidad de los pacientes tratados con HCQ sola y los pacientes que recibieron atención estándar. Los resultados mostraron que 4,542 personas habían recibido Hidroxiclороquina en monoterapia y 3,533 personas se manejaron con el tratamiento estándar (sin HCQ). La mortalidad fue de 17.7% en el grupo de HCQ y de 27.1% en el grupo sin hidroxiclороquina.</p> | III | Fuerte a favor | Baja |

Hidroxicloroquina como tratamiento

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|---------------------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Castelnuovo et al ²⁸ | <p>En el análisis multivariable, la mortalidad fue menor en el grupo de HCQ en comparación con el grupo sin HCQ (índice de riesgo ajustado [HR] 0,684, IC 95%: 0,617–0,758).</p> <p>En comparación con el grupo sin HCQ, la mortalidad en el grupo de HCQ se redujo tanto en pacientes diagnosticados ≤ 5 días (n = 3975) como > 5 días (n = 3487) después del inicio de los síntomas (HR ajustado 0,701; IC del 95%: 0,617-0,796 y HR ajustada 0,647, IC 95% 0,525-0,797, respectivamente).</p> <p>En una cohorte retrospectiva en Italia, se analizaron los resultados de 3,451 pacientes hospitalizados y se investigó la relación entre la muerte y la administración de Hidroxicloroquina. Del total de pacientes incluidos, 576 (16.7%) fallecieron, la tasa de mortalidad (por 1.000 personas-día) fue de 8,9 en pacientes con HCQ y de 15,7 en pacientes sin HCQ y en el análisis de supervivencia, el uso de HCQ se asoció con una reducción del 30% (IC del 95% 16% a 41%) en el riesgo de muerte.</p> | III | Fuerte a favor | Baja |
| Ensayos clínicos | | | | |
| Gautret et al ²⁹ | <p>Ensayo clínico no aleatorizado francés con 26 pacientes, el número de pacientes con una PCR negativa fue muy similar entre aquellos que habían recibido el tratamiento con hidroxicloroquina o la atención habitual (13/15 frente a 14/15; RR 0,93; IC95%: 0,73 a 1,18). El tiempo de ingreso hasta la negativización también fue similar entre los grupos [4 días (1 a 9) frente a 2 días (1 a 4)].</p> | III | Débil a favor | Baja |
| Chen Jun et al ³⁰ | <p>En un ensayo en 30 pacientes con COVID-19(4), no encontraron diferencias significativas en el transporte viral nasofaríngeo el día 7 cuando se comparó la hidroxicloroquina con el estándar de atención local; sin embargo, se administraron antivirales concomitantes, lo que podría haber servido de confusión al interpretar los resultados de este estudio.</p> | III | Fuerte en contra | Baja |
| Chen Z et al ³¹ | <p>En un segundo ensayo chino en 62 pacientes, se encontró que el tratamiento con hidroxicloroquina se asoció con un tiempo más corto de recuperación clínica (temperatura y tos) que el placebo; los participantes tenían enfermedad leve (Sao 2 / SpO 2 > 93% o PaO 2 / FiO 2 > 300) y no es posible extrapolar estos resultados a pacientes críticos.</p> | III | Débil en contra | Muy Baja |
| RECOVERY ³² | <p>En el ensayo aleatorizado RECOVERY se evaluó el efecto de la hidroxicloroquina en la mortalidad a los 28 días de pacientes COVID-19</p> <p>Se incluyeron 1,561 pacientes a quienes se les administró hidroxicloroquina de 3,155 pacientes que recibieron la atención estándar habitual.</p> <p>La mortalidad al día 28 fue de 26.8% en el grupo de hidroxicloroquina y de 25.0% en el grupo control, (HR 1.09 (IC 95% 0.96-1.23, p=0.18).</p> <p>En los subgrupos de pacientes, el porcentaje de los que fueron dados de alta a los 28 días fue menor (60.3%) en el grupo con aquellos hidroxicloroquina que en los demás (62.8%, RR 0.92 (IC 95% 0.85-0.99), además, el grupo de hidroxicloroquina, tenía</p> | I | Fuerte en contra | Alta |

Hidroxiclороquina como tratamiento

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|-------|------------|--------------------|-------------------------|----------------------|
|-------|------------|--------------------|-------------------------|----------------------|

más probabilidad de muerte o ventilación mecánica al día 28 (29.8% vs 26.5% respectivamente, RR 1.12, IC 95% 1.01 -1,25).

Revisiones sistemáticas y metanálisis

| | | | | |
|---------------------------------|--|----|------------------|----------|
| Wang et al ³³ | Un metanálisis, incluyó 11 ECA con 2613 pacientes adultos. La carga viral (diferencia media estándar: 0.29, IC 95%: -1.19 - 1.76, P = 0.70) y la mejora de la clínica los síntomas (odds ratio: 2.36, IC 95%: 0.81 - 6.92, P = 0.11) no fueron diferentes entre el grupo de intervención y placebo brazo. En comparación con el placebo, CQ y HCQ tuvieron un mayor riesgo de eventos adversos leves, además, que no se observaron diferencias en la disminución de carga viral (OR 2.37, 0.13-44.53), muerte o progresión de la enfermedad (OR 1.37, 1.37-21.97). | II | Fuerte en contra | Moderada |
| Sarma et al ³⁴ | En otro metanálisis, se incluyeron siete estudios (n = 1358). De estos, 2 estudios informaron un posible beneficio en la "normalización de la temperatura del tiempo hasta el cuerpo" y un estudio informó menos "días de tos" en el brazo de HCQ. El tratamiento con HCQ resultó en un menor número de casos que muestran progresión radiológica de la enfermedad pulmonar (OR 0,31, 0,11-0,9), sin embargo, no se observaron diferencias en la carga viral (OR 2.37, 0.13-44.53), muerte o progresión clínica de la enfermedad (OR 1.37, 1.37-21.97) y seguridad (OR 2.19, 0.59-8.18), en comparación con el control / tratamiento convencional. Cinco estudios informaron la seguridad o la eficacia de HCQ + azitromicina. | II | Fuerte en contra | Moderada |
| Shamshirian et al ³⁵ | Se incluyeron siete estudios que incluyen cuatro ensayos clínicos y tres estudios observacionales. Los ensayos clínicos mostraron que no hubo diferencias significativas entre los pacientes que recibieron el tratamiento estándar con el régimen de HCQ y los pacientes que recibieron el tratamiento estándar sin HCQ (RR: 1,44, IC 95%, 0,80-2,59). | II | Fuerte en contra | Moderada |
| Fiolet et al ³⁶ | En una revisión sistemática se evaluó si la cloroquina o la hidroxiclороquina con o sin azitromicina reducían la mortalidad por COVID-19 en comparación con la atención estándar. Se analizaron 29 estudios (3 ensayos clínicos aleatorizados, 1 ensayo no aleatorizado y 25 estudios observacionales) con personas mayores de 18 años con COVID-19. El metanálisis incluyó 11,932 participantes para Hidroxiclороquina y 8081 para el grupo de hidroxiclороquina con azitromicina. Los resultados muestran que la Hidroxiclороquina no se asoció significativamente con un aumento de la mortalidad (RR = 0.83 | II | Fuerte en contra | Alta |

Hidroxiclороquina como tratamiento

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|---|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| | (IC del 95%: 0.65-1,06, n = 17 estudios) para todos los estudios y RR = 1.09 (IC del 95%: 0,97-1,24, n = 3 estudios) para los ECA. La hidroxiclороquina con azitromicina se asoció con un aumento de la mortalidad: RR = 1,27 (IC del 95%: 1,04-1,54, n = 7 estudios). | | | |
| Comunicados | | | | |
| FDA ³⁷ | FDA revoca la autorización de uso de emergencia para cloroquina e hidroxiclороquina en Estados Unidos debido a que las investigaciones | NA | NA | NA |
| Ensayo Australasian COVID-.19 (ASCOT) ¹⁵ | En un comunicado de su página web, los investigadores dieron a conocer que después de los recientes informes de que la hidroxiclороquina y lopinavir / ritonavir no son efectivos para reducir la mortalidad por COVID-19, el Comité Directivo del Ensayo Australiano COVID-19 (ASCOT) también ha tomado la decisión de retirar los brazos de hidroxiclороquina y lopinavir / ritonavir del Ensayo. | NA | NA | NA |

Hidroxiclороquina como profilaxis

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|--------------------------------|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| In vitro | | | | |
| Maisonasse et al ³⁸ | En un estudio experimental que se realizó en macacos infectados con SARS-Cov-2 para evaluar la eficacia de la hidroxiclороquina, se reporta que a 5 de los 9 macacos estudiados, se les administró una dosis alta de hidroxiclороquina como profilaxis, 7 días antes de la exposición viral. Los resultados fueron que la carga viral de los macacos con profilaxis fue similar a la del grupo de control | V | Débil en contra | No aplica |
| Ensayo Clínicos | | | | |
| Boulware et al ³⁹ | Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se inscribieron 821 participantes asintomáticos que tenían exposición doméstica o laboral a alguien con COVID-19 confirmado que tuvieron una exposición de alto riesgo (sin uso de mascarilla o lentes protectores) o una exposición de moderado riesgo (uso de mascarilla sin uso de lentes protectores). Posterior a 4 días de exposición, se les administró hidroxiclороquina (800 mg una vez, seguidos de 600 mg en 6 a 8 horas, luego 600 mg diarios durante 4 días adicionales) y se midió la incidencia de COVID-19. Los resultados mostraron que el 87.6% de los participantes estuvieron con una exposición de alto riesgo, la incidencia general de COVID-19 confirmada fue de 13.0%, la incidencia en aquellos que tenían profilaxis fue de 11.8% vs. 14.3% del grupo control, pero no existía diferencia significativa (p=0.35). | II | Fuerte en contra | Moderada |

Ivermectina

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|---------------------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| <i>In vitro</i> | | | | |
| Caly et al ⁴⁰ | En un estudio in vitro, se infectaron unas células con SARS-CoV-2, a quienes se les agregó 5 µmol/L de ivermectina y se analizaron por RT-PCR. Se encontró que a las 24 horas, el 93% del ARN viral se había reducido y a las 48 h se redujo en un 99.98% en el ARN viral. | V | Fuerte a favor | No Aplica |
| Momekov et al ⁴¹ | A pesar de estos resultados in vitro, la dosis propuestas por los investigadores, no se puede lograr con los regimenes de dosificación conocidos en humanos, ya que es mucho mayor a lo regimenes actuales, por lo tanto la probabilidad de efectos adversos es mayor | V | Fuerte en contra | No Aplica |
| Schmith et al ⁴² | Mediante un modelo farmacocinético poblacional, se evaluó la dosis que los humanos necesitan para poder alcanzar la CI ₅₀ de ivermectina para inhibir al virus en 48 h, (según lo propuesto por Caly et al ⁴⁰). Se simularon 500 perfiles de concentración-tiempo según as diferentes esquemas de dosis de ivermectina actuales. Los resultados reflejan que las concentraciones plasmáticas de ivermectina de las concentraciones totales (unidas y no unidas) y no unidas no alcanzan la CI ₅₀ informada por Caly et al ⁴⁰ , incluso para un nivel de dosis 10 veces mayor que la dosis aprobada, o después de repetir la dosis | V | Fuerte en contra | No Aplica |
| Estudios observacionales | | | | |
| Patel et al ⁴³ | Una cohorte que incluyó 704 personas tratadas con ivermectina y 704 que no. En pacientes que necesitaron ventilación mecánica, un número menor de los pacientes fallecieron en el grupo de ivermectina (7.3%) vs 21.3% de control y las tasas generales de mortalidad fueron más bajas con ivermectina (1.4%) vs 8.5% con un HR correspondiente de 0.20, IC 95% 0.11-0.37, p <0,0001). La ivermectina también contribuyó a reducir duración de la estancia hospitalaria | III | Fuerte a favor | Baja |
| Rajter et al ⁴⁴ | El artículo no detalla cómo se controlaron los factores de confusión, por lo que no se tiene certeza que, si se controlaron o no, lo que podría generar un sesgo de confusión En un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con SARS-CoV-2 confirmado, se estudiaron 280 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 de los cuales 173 fueron tratados con ivermectina y 107 fueron cuidados habituales fueron revisados. Exposición: los pacientes se clasificaron en dos grupos de tratamiento en función de si recibieron al menos una dosis de ivermectina en cualquier momento durante la hospitalización. El análisis univariado mostró menor mortalidad en el grupo de ivermectina (25.2% versus 15.0%, OR 0.52, IC 95% 0.29-0.96, P = .03). La mortalidad también fue menor entre 75 pacientes con enfermedad pulmonar grave tratados con ivermectina (38.8% vs 80.7%, OR 0.15, IC 0.05-0.47, P = .001), pero no hubo | III | Fuerte a favor | Baja |

Ivermectina

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|---|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| | <p>diferencias significativas en las tasas de extubación exitosa (36.1% vs 15.4 %, OR 3.11 (0.88-11.00), p = .07). Después del ajuste por las diferencias entre los grupos y los riesgos de mortalidad, la diferencia de mortalidad se mantuvo significativa para toda la cohorte (OR 0.27, IC 0.09-0.85, p = .03; HR 0.37, IC 0.19-0.71, p = .03).</p> <p>Para administrar el tratamiento de ivermectina, las decisiones de tratamiento fueron a discreción de los médicos tratantes, no se describe como se controlaron los factores de confusión, y a pesar de que algunos resultados son significativos, los intervalos son amplios.</p> | | | |
| Ensayo clínicos | | | | |
| Carvalho et al ⁴⁵ | <p>En un ensayo clínico prospectivo realizado en Argentina, se evaluó la eficacia y seguridad de cuatro medicamentos (Ivermectina, Dexametasona, Enoxaparina y Aspirina, IDEA)</p> <p>La ivermectina se administró a una dosis relativamente alta (24 mg a 48 mg) de acuerdo al estado del paciente para disminuir la carga viral en todas las etapas del COVID 19; Dexametasona 4-mg inyectable; Enoxaparina inyectable como anticoagulante para tratar la hipercoagulación en casos graves y comprimidos de aspirina de 250 mg para prevenir la hipercoagulación en casos leves y moderados.</p> <p>Se incluyeron un total de 167 pacientes, de los cuales 165 tenía enfermedad leve y 32 con enfermedad moderada o grave. La tasa de mortalidad global de los pacientes tratados según el protocolo IDEA fue del 0,59% (1 muerte en 167 casos tratados). A modo de comparación, la tasa de mortalidad general estimada en Argentina es de aproximadamente 2,1% (datos oficiales al 2 de septiembre de 2020). Ninguno de los pacientes que presentaban síntomas leves necesitó ser hospitalizado.</p> <p>En cuanto a los casos moderados a graves, falleció 1 paciente de 32 que recibieron el tratamiento IDEA (3,1%)</p> | II | Fuerte a favor | Moderada |
| Comunicados | | | | |
| Organización Panamericana de la Salud ⁴⁶ | <p>La Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió un comunicado donde desaconseja el uso de ivermectina como tratamiento de COVID-19. Esto después de analizar la evidencia disponible y determinar que, en los estudios actuales de ivermectina, existe un alto riesgo de sesgo, muy poca certeza de evidencia y que la evidencia existente es insuficiente para llegar a una conclusión sobre sus beneficios y sus daños.</p> | NA | NA | NA |

Fármacos con efecto inmunomodulador/inmunosupresor

Dexametasona

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|------------------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Estudios observacionales | | | | |
| Wang et al ⁴⁷ | <p>Se documentó el caso de una mujer de 53 años en estado crítico de Wuhan sufrió de COVID-19. El estado crítico se caracterizó por agravamiento de la disnea, consolidación pulmonar bilateral progresiva y escasa oxigenación (SiO₂ / FiO₂: 110 mm Hg). La paciente fue tratada con una dosis moderada de corticosteroides intravenosos y oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo. Después del inicio de los corticosteroides, la paciente mejoró rápidamente durante los siguientes 6 días. La tomografía computarizada de tórax en serie mostró una buena absorción de las consolidaciones. La paciente fue dada de alta el día 17 de la hospitalización sin efectos adversos evidentes.</p> <p>Los autores concluyen que el uso temprano de corticosteroides en dosis moderadas durante un período corto puede mejorar la recuperación del COVID-19 en pacientes críticamente enfermos.</p> | IV | Fuerte a favor | Muy baja |
| Ensayo clínico | | | | |
| RECOVERY ⁴⁸ | <p>En el ensayo RECOVERY, Un total de 2104 pacientes fueron asignados al azar para recibir dexametasona 6 mg una vez al día (por vía oral o por inyección intravenosa) durante diez días y se compararon con 4321 pacientes asignados al azar a la atención habitual sola. La mortalidad a los 28 días fue de menor en el grupo de Dexametasona, que en el de control (22.9% vs, 25.7% respectivamente, RR ajustado a edad: 0.83. IC 95% 0.75-0.93, p < 0.001). En el grupo de Dexametasona, la incidencia de muerte en pacientes ventilados fue menor que el grupo control (29.3% vs. 41.4%; RR 0.64; IC 95%, 0.51- 0,81) y entre los que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (23.3% vs. 26.2%; RR 0.82; IC 95%, 0.72 a 0.94). No hubo beneficio entre aquellos pacientes que no requirieron asistencia respiratoria (17.8% vs. 14.0%; RR 1.19; IC 95%, 0,91 a 1,55)</p> | I | Fuerte a favor | Alta |
| Carvalho et al ⁴⁵ | <p>En un ensayo clínico prospectivo realizado en Argentina, se evaluó la eficacia y seguridad de cuatro medicamentos (Ivermectina, Dexametasona, Enoxaparina y Aspirina, IDEA)</p> <p>La ivermectina se administró a una dosis relativamente alta (24 mg a 48 mg) de acuerdo al estado del paciente para disminuir la carga viral en todas las etapas del COVID 19; Dexametasona 4-mg inyectable; Enoxaparina inyectable como anticoagulante para tratar la hipercoagulación en casos graves y comprimidos de aspirina de 250 mg para prevenir la hipercoagulación en casos leves y moderados.</p> <p>Se incluyeron un total de 167 pacientes, de los cuales 165 tenía enfermedad leve y 32 con enfermedad moderada o grave. La tasa de mortalidad global de los pacientes tratados según el protocolo IDEA fue del 0,59% (1 muerte en 167 casos tratados). A modo de comparación, la tasa de mortalidad general estimada en Argentina es de aproximadamente 2,1% (datos oficiales al 2</p> | II | Fuerte a favor | Moderada |

de septiembre de 2020). Ninguno de los pacientes que presentaban síntomas leves necesitó ser hospitalizado.

En cuanto a los casos moderados a graves, falleció 1 paciente de 32 que recibieron el tratamiento IDEA (3,1%)

Tocilizumab

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|---------------------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Estudios observacionales | | | | |
| Xu et al ⁴⁹ | <p>En una serie de casos en China con 20 pacientes⁴⁹, con COVID-19, un solo brazo, no revisado por pares. Brindo resultados: en pocos días, la fiebre volvió a la normalidad y todos los demás síntomas mejoraron notablemente. Quince de los 20 pacientes (75.0%) habían reducido su consumo de oxígeno y un paciente no necesita terapia de oxígeno. Las tomografías computarizadas manifestaron que la opacidad de la lesión pulmonar se absorbió en 19 pacientes (90,5%). Los porcentajes de linfocitos en sangre periférica, que disminuyó en 85.0% pacientes (17/20) antes tratamiento (media, 15,52 ± 8,89%), volvió a la normalidad en el 52,6% de los pacientes (10/19) al quinto día después tratamiento. La proteína C reactiva anormalmente elevada disminuyó significativamente en el 84,2% de los pacientes (16/19).</p> | IV | Fuerte a favor | Baja |
| Celina et al ⁵⁰ | <p>Además, existe un reporte de caso de un hombre de 64 años con ventilación asistida a quien se le administró 2 dosis de tocilizumab (8 mg/Kg) cada 12 horas los días 7 y 8, los investigadores manifiestan que en el día 9, la condición clínica del paciente mejoró y para el día 14 se logró la extubación.</p> | IV | Fuerte a favor | Muy baja |
| Toniati et al ⁵¹ | <p>En una serie de casos de 100 pacientes con neumonía por COVID-19 confirmada y SDRA con soporte ventilatorio se analizó si el uso de tocilizumab IV (8 mg / kg) en dos infusiones intravenosas consecutivas con un intervalo de 12 h mejoraba el cuadro clínico, principalmente la insuficiencia respiratoria aguda a las 24-72 h y 10 días después de la administración de tocilizumab.</p> <p>De los 100 pacientes tratados, en general, a las 24-72 h después de la administración de tocilizumab, 58 pacientes mostraron una rápida mejoría de la condición clínica y respiratoria, 37 se estabilizaron en comparación con la condición previa y 5 empeoraron, de los cuales, 4 murieron: a los 10 días, la condición respiratoria mejoró o se estabilizó en 77 pacientes, de los cuales 61 mostraron una eliminación significativa de opacidades bilaterales difusas en la radiografía de tórax y 15 fueron dados de alta del hospital. Durante el seguimiento de 10 días, se registraron tres casos de eventos adversos graves: dos pacientes desarrollaron shock séptico y murieron, uno tuvo una perforación gastrointestinal que requirió cirugía urgente y estaba vivo el día 10.</p> | IV | Fuerte a favor | Muy baja |
| Keske et al ⁵² | <p>En una serie de casos de 43 pacientes graves o críticos a quienes al ingreso hospitalario se les administró tocilizumab 8mg/kg y se dio seguimiento por 14 días. Entre los resultados, se describe que la duración media del soporte de oxígeno fue más corta entre el grupo de pacientes graves que entre el grupo de pacientes críticos (1 frente a 4 días, p <0,001). Solo 3 casos de 21 (14%) que recibieron tocilizumab fueron transferidos a UCI y ninguno murió. Los niveles de IL-6, PCR, ferritina, dímero D y procalcitonina fueron significativamente más bajos en el grupo de casos graves que en el grupo de casos críticos (p = 0,025, p = 0,002, p = 0,008, p = 0,002 y p = 0,001, respectivamente). Se observó una mejoría radiológica en casos graves en el séptimo día de tocilizumab.</p> | IV | Fuerte a favor | Muy Baja |

Tocilizumab

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|---------------------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Mastroianni et al ⁵³ | <p>Si bien, los autores parecen referir que el uso de tocilizumab mejoró el cuadro clínico de los pacientes, existen limitantes en el diseño del estudio y análisis de resultados, ya que los mejores resultados se observaron en los pacientes que desde su ingreso, presentaban un cuadro clínico con menos gravedad.</p> <p>En una cohorte retrospectiva se incluyeron a 12 pacientes sintomáticos mayores de 18 años, en ellos se evaluó la evolución del síndrome de liberación de citosinas y la mejoría clínica de los pacientes luego de administrarse 162 mg de tocilizumab por vía subcutánea, en 2 pacientes fueron dos dosis únicas y en 10 fue dos dosis al día, seguida por dos dosis luego de 24-72 horas. Los resultados reflejan que no se encontró un aumento del síndrome de liberación de citosinas a los 7 días posterior al tratamiento y en relación a la mejoría clínica, el TAC mostró mejoría radiológica en los campos pulmonares, así como una mejoría clínica. No se reportaron efectos adversos severos. Sin embargo, el estudio tienen algunas limitantes como el poco tamaño muestral, además que estos pacientes también estuvieron tratados con azitromicina, lopinavir/ritonavir e hidroxiclороquina, por lo q los resultados no pueden ser atribuible a tocilizumab</p> | IV | Débil a favor | Muy Baja |
| Kewan et al ⁵⁴ | <p>En una cohorte retrospectiva se incluyeron 51 pacientes con COVID-19, de ellos, 28 recibieron tocilizumab y 23 no lo recibieron. Al realizar la comparación entre los dos grupos, los investigadores reportan que en el grupo de tocilizumab requirió mayor ventilación mecánica, soporte de vasopresores y terapia de reemplazo renal, sin embargo, ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo. La incidencia acumulada de mejoría clínica en el grupo con tocilizumab a los 21 días fueron similares. La mediana de tiempo hasta la mejoría clínica fue de 5 a 6 días en el grupo de tocilizumab y de 7 días en el otro, pero el resultado no es estadísticamente significativo. Hay que tener en cuenta que estos pacientes también estuvieron tratados con azitromicina e hidroxiclороquina</p> | IV | Débil a favor | Muy Baja |
| Guaraldi et al ⁵⁵ | <p>Se evaluó el efecto de tocilizumab de una cohorte retrospectiva de 544 pacientes, de este total, a 179 se les había administrado 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa cada 12 h o 162 mg en dos dosis simultáneas por vía subcutánea. La mortalidad fue mayor en el grupo sin tocilizumab (20% vs 7% p<0.0001), además, el tratamiento con tocilizumab se asoció con un riesgo reducido de ventilación mecánica invasiva o muerte (razón de riesgo ajustada 0.61, IC 95% 0.40–0.92; p = 0.020)</p> | III | Fuerte a favor | Baja |

Tocilizumab

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|------------------------------------|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Biran et al ⁵⁶ | <p>En una cohorte retrospectiva en 13 hospitales de Nueva Jersey, EE. UU, se incluyeron pacientes (≥ 18 años) con COVID-19 confirmado que necesitaban apoyo en la UCI.</p> <p>Se analizó y compararon los resultados de los pacientes que recibieron tocilizumab con los que no lo recibieron en relación a la mortalidad.</p> <p>Entre los resultados se encuentran que 630 pacientes con COVID-19 ingresaron al estudio, de los cuales 210 (27%) recibieron tocilizumab y 420 pacientes que no recibieron tocilizumab. El 57% (358) de los pacientes fallecieron, de ellos, 102 habían recibido tocilizumab y 256 no. La mediana de supervivencia general desde el momento de la admisión no se logró obtener (IC del 95%: 23 días) entre los pacientes que recibieron tocilizumab y fue de 19 días (16-26) para los que no recibieron tocilizumab (índice de riesgo [HR] 0.71, IC del 95% 0.56–0.89; $p = 0.0027$).</p> <p>En el análisis de regresión de Cox se observó una asociación entre recibir tocilizumab y una disminución de la mortalidad relacionada con el hospital (HR 0.64, 95% CI 0.47–0.87; $p = 0.0040$). Se observaron asociaciones similares con tocilizumab entre subgrupos que requerían soporte ventilatorio mecánico y con proteína C reactiva basal de 15 mg / dL o más.</p> | III | Fuerte a favor | Baja |
| Rodríguez-Baño et al ⁵⁷ | <p>En una cohorte multicéntrica realizada en España, se estimó la asociación de tocilizumab y corticosteroides con el riesgo de intubación o muerte en pacientes COVID-19 en estado hiperinflamatorio. En este estudio participaron 778 pacientes con COVID-19 confirmada en estado hiperinflamatorio y se evaluó la muerte a los 21 días de administración de tocilizumab (88 pacientes), dosis intermedia-alta de corticoesteroides (117 pacientes), dosis de pulso de corticosteroides (78 pacientes); terapia de combinación (151 pacientes); o sin tratamiento (344 pacientes).</p> <p>La mortalidad fue mayor en el grupo con tratamiento combinado (25.6%), seguido del grupo dosis intermedia-alta de corticoesteroides (23.1%) y el grupo sin tratamiento (21.1%). LA mortalidad fue menor en el grupo de tocilizumab (11.4%) y el grupo con dosis de pulso de corticoesteroides (15.4%).</p> <p>El tocilizumab se asoció con un menor riesgo de muerte en todos los modelos ajustados (0,07; 0,02-0,17; $p < 0,001$).</p> | III | Fuerte a favor | Moderada |
| Mikulska et al ⁵⁸ | <p>Este estudio observacional, se analizó si el tratamiento temprano de pacientes con neumonía COVID-19 con tocilizumab y/o esteroides se asociaba con un mejor resultado. Se incluyeron 196 personas con neumonía COVID-19 sin intubación quienes habían recibido tratamiento estándar en comparación con los que habían recibido tratamiento antiinflamatorio (tocilizumab (8 mg / kg por vía IV o 162 mg por vía SC) o metilprednisolona 1 mg / kg durante 5 días o ambos, dentro de los 3 días posteriores al ingreso hospitalario).</p> <p>Entre los 196 pacientes incluidos, 130 recibieron tratamiento antiinflamatorio temprano con: tocilizumab ($n = 29$, 22,3%),</p> | III | Fuerte a favor | Moderada |

Tocilizumab

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|-------------------------------|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Meleveedu et al ⁵⁹ | <p>metilprednisolona (n = 45, 34,6%) o ambos (n = 56, 43,1%). La supervivencia ajustada sin fallos entre los pacientes tratados con tocilizumab / metilprednisolona frente a tratamiento estándar fue del 80,8% (IC del 95%, 72,8-86,7) versus al 64,1% (IC del 95%, 51,3-74,0), HR = 0,48, IC del 95%, 0,23-0,99; p = 0,049.</p> <p>La supervivencia global entre los pacientes con tocilizumab / metilprednisolona frente a tratamiento estándar fue del 85,9% (IC del 95%, 80,7-92,6) frente al 71,9% (IC del 95%, 46-73), HR OW 0,41, IC del 95%: 0,19-0,89, p = 0,025.</p> <p>Es un estudio observacional con 31 pacientes con COVID-19 grave a quienes se les indicó tocilizumab IV en dosis única o una segunda dosis a las 12h sino presentaba mejoría y a quienes se siguieron por 21 días. Entre los resultados, se destaca que después del tratamiento, la fiebre de los pacientes disminuyó significativamente de 38.2° a 37.3° en el día 10 (p= 0.0001), los niveles de PCR también disminuyeron de 166.2 mg/dl a 18.6 mg/dl en el día 10 (p<0.0001). Al término de la investigación, el 77% de los pacientes había sido dado de alta, de ellos, 11 habían requerido ventilación mecánica.</p> | III | Débil a favor | Baja |
| Albertini et al ⁶⁰ | <p>En una cohorte observacional con 44 pacientes con COVID-19, a 22 pacientes se les administró tocilizumab y se compararon los resultados con 22 controles, el objetivo fue evaluar la eficacia de TCZ en condiciones clínicas respiratorias. Entre los resultados, se encontró que la frecuencia respiratoria promedio fue menor en el grupo TCZ que en el grupo control (21.5 frente a 25.5 respiraciones/min en el día 14, IC 95% -7.5-0.4; p= 0.03), además, los pacientes en el grupo de tratamiento fueron menos intubados que los del grupo control.</p> | III | Débil a favor | Baja |

Ensayos clínicos

| | | | | |
|-------------------------------|--|-----|----------------|------|
| Ensayo COVIDOSE ⁶¹ | <p>En un ensayo de fase 2, no aleatorizado, abierto de tocilizumab en dosis bajas en 32 pacientes adultos hospitalizados con Covid-19, infiltrado pulmonar radiográfico, fiebre y proteína C reactiva (PCR) >= 40 mg / L que no requirieron ventilación mecánica donde se evaluó la relación entre la dosis y la resolución de la fiebre y la respuesta a la PCR. Los pacientes fueron subdivididos en dos grupos de acuerdo a los signos de hiperinflamación o presencia de factores de riesgo de mortalidad para COVID-19. En el grupo A (12 pacientes), se administró tocilizumab a dosis de 200 mg (8 pacientes) o 100 mg (4 pacientes) y el grupo B (20 pacientes) recibió dosis de 80 mg (15 pacientes) o 40 mg (5 pacientes), con un margen para una dosis repetida a las 24-48 horas. Estos grupos fueron comparados con controles retrospectivos con COVID-19.</p> <p>Entre los resultados se encuentran que los pacientes que recibieron tocilizumab habían mejorado la resolución de la fiebre (75,0% frente al 34,2%, p = 0,001) y la disminución de la PCR (86,2% frente al 14,3%, p <0,001) en las 24-48 horas posteriores a la administración del fármaco, en comparación con los controles retrospectivos (N = 41). Las probabilidades de resolución de la fiebre o disminución de la PCR no parecieron</p> | III | Fuerte a favor | Baja |
|-------------------------------|--|-----|----------------|------|

Tocilizumab

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|--------------------------------|--|--------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | <p>estar relacionadas con la dosis en el estudio ($p = 0,80$ y $p = 0,10$, respectivamente). En el seguimiento de 28 días, fallecieron 5 (15,6%) pacientes. Para los pacientes que se recuperaron, la mediana del tiempo hasta la recuperación clínica fue de 3 días (IQR, 2-5).</p> | | | |
| Revisiones sistemáticas | | | | |
| Lan et al ⁶² | <p>En una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia del tocilizumab para el tratamiento de COVID-19 grave a través de la evaluación de resultados del tratamiento que incluyeron: la mortalidad, el riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la necesidad de ventilación mecánica (VM).</p> <p>Se inscribieron siete estudios retrospectivos en los que participaron 592 pacientes adultos con COVID-19 grave, incluidos 240 en el grupo de tocilizumab y 352 en el grupo de control. La mortalidad por todas las causas de los pacientes con COVID-19 grave en el grupo de tocilizumab fue del 16,3% (39/240), que fue inferior a la del grupo de control (24,1%; 85/352). Sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística [cociente de riesgos (RR) =0.62, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.31-1.22; $I^2 = 68\%$]. Además, el riesgo de ingreso en la UCI fue similar entre los grupos de tocilizumab y control (35.1% frente a 15.8%; RR = 1.51, IC del 95%: 0,33 a 6,78; $I^2 = 86\%$). El requerimiento de VM fue similar entre los grupos de tocilizumab y control (32.4% frente a 28.6%; RR = 0.82; IC del 95%: 0.14 a 4.94; $I^2 = 91\%$).</p> | II | No brinda fuerza de recomendación | Alta |
| Zhao et al ⁶³ | <p>En una revisión sistemática y metanálisis se incluyeron 10 estudios (1 ensayo y 9 estudios observacionales) con 1,675 pacientes con COVID-19 grave y se analizó el efecto de tocilizumab en estos pacientes. Entre los resultados, se destaca que existe una diferencia significativa en la mortalidad entre el grupo de tocilizumab (132/675, 19.5%) y el grupo de control (283/1000, 28.3%) en el modelo de efectos fijos (OR, 0,47; IC del 95%, 0,36– 0,60; $p < 0,00001$), lo que sugiere la eficacia del tratamiento con tocilizumab para el COVID-19 grave</p> <p>Sin embargo, existe una elevada heterogeneidad ($I^2 = 74\%$, $p < 0,0001$) en el metanálisis, lo que limita sus resultados</p> <p>Nota: este artículo ha sido publicado en formato de "Carta a editor", por lo tanto, no se tuvo acceso a información adicional de los resultados.</p> | II | Fuerte a favor | Baja |
| Mathew et al ⁶⁴ | <p>En una revisión sistemática que comparó la eficacia del tocilizumab y plasma convaleciente para la disminución de la tormenta de citoquinas en pacientes COVID-19, se incluyeron 21 estudios clínicos, de los cuales 13 estudios con tocilizumab demostraron beneficio en la reducción de la interleucina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR), atenuando la tormenta de citoquinas en casos graves, 7 estudios demostraron que el</p> | II | Fuerte a favor | Baja |

Tocilizumab

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|---------------------------------------|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| | plasma convaleciente disminuyó eficazmente la carga viral, IL-6 y PCR en pacientes críticamente enfermos. | | | |
| Comunicados | | | | |
| Ensayo clínico CORIMUNO-TOCI 65 | En un comunicado oficial, los investigadores informaron que en el ensayo clínico aleatorizado donde participan 129 pacientes (65 para el tratamiento habitual + tocilizumab y 64 para el tratamiento habitual), una proporción significativamente menor de pacientes alcanzó el resultado primario (necesidad de ventilación o muerte al día 14) en el brazo de tocilizumab. El estudio no ha sido publicado, por lo cual no se ha podido analizar a profundidad | NA | NA | NA |
| Ensayo CONVACTA 66 | <p>El 29 de Julio, el ensayo fase III de Roche, emitió un comunicado donde dio a conocer que Actemra/RoActemra (tocilizumab) que no hubo diferencia estadísticamente significativa en el estado clínico en pacientes adultos hospitalizados con enfermedad grave Neumonía asociada a COVID-19 ($p = 0,36$; odds ratio [IC del 95%] = 1,19 [0,81, 1,76]) al comparar Actemra o placebo a los 28 días. Además, tampoco hubieron diferencias entre Actemra / RoActemra y placebo en el porcentaje de pacientes que fallecieron en la cuarta semana (Actemra / RoActemra = 19.7% y placebo = 19.4% con una diferencia [IC 95%] de 0.3% [-7.6%, 8.2%, $p = 0,9410$]). Y la diferencia en los días sin ventilador entre Actemra / RoActemra y placebo no fue estadísticamente significativa (mediana de 22 días para Actemra / RoActemra y 16.5 días con placebo, diferencia en medianas [IC 95%] = 5.5 [-2.8, 13.0], $p = 0.3202$).</p> <p>En el comunicado no se detalla cuantos pacientes fueron incluidos en el estudio</p> | NA | Fuerte en contra | NA |

Anakinra

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|---------------------------------|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Estudios observacionales | | | | |
| Huet et al ⁶⁷ | <p>El estudio Ana-COVID incluyó una cohorte prospectiva y una cohorte de control histórico seleccionada retrospectivamente con COVID-19 confirmado, ambas de Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph COVID.</p> <p>Los pacientes en el grupo de anakinra fueron tratados con anakinra subcutánea (100 mg dos veces al día durante 72 h, luego 100 mg diarios durante 7 días). Los pacientes en el grupo histórico recibieron tratamientos estándar y atención de apoyo. El resultado principal fue una combinación de admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) para ventilación mecánica invasiva o muerte. En total se incluyeron 96 pacientes, de ellos, 52 pacientes consecutivos fueron incluidos en el grupo de anakinra y 44 pacientes históricos fueron identificados en el estudio de cohorte Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph COVID. La admisión a la UCI por ventilación mecánica invasiva o muerte se produjo en 13 (25%) pacientes en el grupo de anakinra y 32 (73%) pacientes en el grupo histórico (HR= 0.22 [IC 95% 0.11– 0.41; p<0.0001).</p> <p>El efecto del tratamiento de anakinra se mantuvo significativo en el análisis multivariado (HR 0.22 [IC 95% 0.10-0.49]; p = 0.0002).</p> | III | Fuerte a favor | Moderada |
| Cavalli et al ⁶⁸ | <p>Cohorte retrospectiva en el Hospital San Raffaele de Milán, Italia. Se incluyeron pacientes consecutivos (edad ≥18 años) con COVID-19, SDRA de moderado a severo e hiperinflamación que fueron manejado con ventilación no invasiva fuera de la UCI y que recibió tratamiento estándar de 200 mg de hidroxycloquina dos veces al día por vía oral y 400 mg de lopinavir con 100 mg de ritonavir dos veces al día por vía oral. Se comparó entre grupo, con otro que había recibido anakinra (5 mg / kg dos veces al día por vía intravenosa [dosis alta] o 100 mg dos veces al día por vía subcutánea [dosis baja]). Un total de 29 pacientes recibieron dosis altas de anakinra intravenosa, ventilación no invasiva y tratamiento estándar, 7 pacientes recibieron dosis bajas de anakinra subcutánea además de ventilación no invasiva y tratamiento estándar y 16 pacientes recibieron ventilación no invasiva y tratamiento estándar solamente y comprendieron el grupo de comparación.</p> <p>A los 21 días, el tratamiento con dosis altas de anakinra se asoció con reducciones en la proteína C reactiva en suero y mejoras progresivas en la función respiratoria en el 72% (21 pacientes) en comparación con el 50% (8 pacientes) del grupo que recibió tratamiento estándar (p = 0.15); la ventilación mecánica se recibió en el 17% (5 pacientes) del grupo de anakinra y en el 6% (1 paciente) del grupo estándar y la mortalidad fue del 10% (3 pacientes) en el grupo de anakinra y 44% (7 pacientes) en el grupo control (p=0.009). En el grupo de pacientes con anakinra subcutánea, el tratamiento se interrumpió después de 7 días debido a la escasez de efectos sobre la proteína C reactiva en suero y el estado clínico, a pesar que hay diferencias porcentuales, ninguna de estas fueron estadísticamente significativa</p> | IV | Débil a favor | Baja |

Coadyuvantes
Derivados plasmáticos

| | | Plasma convaleciente | | |
|---------------------------------|---|----------------------|-------------------------|----------------------|
| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
| Estudios Observacionales | | | | |
| Shen et al ⁶⁹ | En China, a un grupo de 5 casos con mejoría de síntomas a los 3 días de aplicación, la puntuación SOFA disminuyó y PAO2 / FIO2 aumentó en 12 días. Las cargas virales también disminuyeron y se volvieron negativas dentro de los 12 días posteriores a la transfusión | IV | Fuerte a favor | Muy Baja |
| Duan et al ⁷⁰ | En China, a 10 pacientes se les administró 200 ml de plasma convaleciente, los síntomas clínicos mejoraron significativamente junto con el aumento de la saturación de oxihemoglobina en 3 días, entre los parámetros que mejoraron después de la transfusión se encuentran: recuento de linfocitos (0,65 * 10 ⁹ / L frente a 0,76 * 10 ⁹ / L) y la disminución de la proteína C reactiva (55,98 mg / L frente a 18,13 mg / L) y la carga viral fue indetectable después de la transfusión en siete pacientes que tenían viremia previa. | IV | Fuerte a favor | Muy Baja |
| Zhang et al ⁷¹ | En otro estudio, se administró plasma a 4 pacientes, incluyendo a una mujer embarazada de 35 semanas. La dosis administrada fue desde los 200 ml hasta los 400 ml por día, según cada caso particular. A los 4 pacientes se les administró simultáneamente otros medicamentos como interferón y antivirales (arbidol, oseltamivir, lopinavir/ritonavir, ribavirina) por lo que la recuperación no puede ser atribuida al plasma. | IV | Fuerte a favor | Muy Baja |
| Joyner et al ⁷² | Con respecto a la seguridad, recientemente se ha publicado un artículo donde se evaluó la tasa de efectos adversos en las primeras 4 horas post transfusión de plasma en 5,000 adultos hospitalizados con COVID-19 grave o crítico. Se informaron 36 efectos adversos (0.72%), de los cuales, 15 fueron muertes (0.3% de todas las trasfusiones), 7 (0.14 del total de trasfusiones) fueron sobrecarga circulatoria asociada a trasfusiones, 11 (0.22% del total) TRALI. A los 7 días, se registraron un total de 602 muertes en el grupo (14.9%), sin embargo, los autores no dan detalle si estas muertes estuvieron relacionadas con la trasfusión de plasma. | III | Fuerte a favor | Baja |
| Li et al ⁷³ | En un ensayo clínico que incluyó 103 pacientes, se administró Plasma convaleciente más tratamiento estándar (n = 52) versus tratamiento estándar solo (control) (n = 51). El resultado fue el tiempo para la mejoría clínica dentro de los 28 días. La mejoría clínica ocurrió en el 51.9% (27/52) del grupo de plasma convaleciente vs 43.1% (22/51) en el grupo control (diferencia, 8.8% [95% IC: -10.4% a 28.0%]; HR= 1.40 [IC 95%, 0.79-2.49]; p = 0.26). Entre aquellos con enfermedad grave, la mejoría clínica ocurrió en 91.3% (21/23) del grupo de plasma convalecientes vs 68.2% (15/22) del grupo control (HR, 2.15 [IC 95%, 1.07-4.32]; p= 0.03); entre aquellos con enfermedad potencialmente mortal, la mejoría clínica ocurrió en 20.7% (6/29) del grupo de plasma convaleciente vs 24.1% (7/29) del grupo control (HR, 0.88 [IC 95%, 0.30-2.63]; P = .83) (P para interacción = .17). No hubo diferencia significativa en la mortalidad a los 28 días (15.7% vs 24.0%; OR, 0.65 [IC 95%, 0.29-1.46]; P = .30). El tratamiento plasmático convaleciente se asoció con una tasa de conversión negativa de PCR viral a las 72 horas en el 87,2% del grupo plasmático convaleciente frente al 37,5% del grupo control (OR, 11.39 [IC 95%, 3.91-33.18]; P <.001). | III | Fuerte a favor | Baja |

Plasma convaleciente

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|-----------------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Salazar et al ⁷⁴ | <p>Entre las limitantes se encuentra el tamaño de muestra y en el ensayo se incluyeron de pacientes graves o con peligro de muerte.</p> <p>Una cohorte prospectiva emparejada presentó los resultados de un análisis intermedio de 316 pacientes inscritos a quienes se les había realizado una o dos transfusiones de plasma. El objetivo de la cohorte es evaluar la eficacia de la transfusión de plasma convaleciente de COVID-19 frente a la atención estándar como tratamiento para el COVID-19 grave y / o crítico y el resultado primario fue la mortalidad a los 28 días después de la transfusión</p> | III | Fuerte a favor | Moderada |
| | <p>Entre los resultados presentados se encuentra que, de los 316 pacientes transfundidos, 136 cumplieron con el requisito de tener resultados a los 28 días después de la transfusión y estos se compararon con 251 pacientes que no cumplieron con este requisito, los controles se escogieron de acuerdo a ciertas características de los casos.</p> | | | |
| | <p>Los pacientes transfundidos dentro de las 72 h del ingreso hospitalario tuvieron una disminución de la mortalidad dentro de los 28 días, mientras que los pacientes transfundidos después de 72 h del ingreso hospitalario no lo hicieron. La disminución de la mortalidad mejoró (p= 0,047) cuando solo se consideraron los pacientes que recibieron una transfusión de plasma con un título de IgG anti-RBD $\geq 1: 1350$ (título alto) dentro de las 72 h posteriores al ingreso hospitalario.</p> | | | |
| | <p>En comparación con los pacientes que recibieron transfusión de plasma dentro de las 72 h de la hospitalización, los pacientes de control tenían más probabilidades de tener un mayor riesgo de mortalidad dentro de los 28 días [RR 3,50 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,87; 14,08); P = 0,08] y mortalidad global sin limitaciones de tiempo [RR 3,33 (IC del 95%: 1,01; 10,98); P = 0,048].</p> | | | |
| Joyner et al ⁷⁵ | <p>Los pacientes secundarios emparejados transfundidos dentro de las 72 h de la admisión con plasma con un título de IgG anti-RBD $\geq 1: 1350$ presentaron una disminución de la mortalidad general sin limitaciones de tiempo, una disminución del requerimiento de UCI después del día 0 y un aumento de la mejoría clínica en el día 14 y el día 28, a pesar de que una mayor proporción de pacientes recibían oxigenoterapia de alta intensidad (flujo alto / VNIPP) en el día 0 y una mayor necesidad de oxígeno suplementario después del día 0.</p> | III | Fuerte a favor | Moderada |
| | <p>En una cohorte retrospectiva se analizaron la eficacia del plasma convaleciente de los pacientes ingresados en un Programa de acceso ampliado (EAP) de EE.UU. Se analizaron los resultados de pacientes que fueron hospitalizados con sospecha o confirmación de COVID-19 a quienes se les transfundió al menos una unidad de plasma de convaleciente. Se analizó la mortalidad a los 7 y 30 días.</p> | | | |
| | <p>La cohorte incluyó 35 322 pacientes transfundidos, con una alta proporción de pacientes críticos, 52,3% en UCI y 27,5% con</p> | | | |

| Plasma convaleciente | | | | |
|----------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
| | <p>ventilación mecánica en el momento de la transfusión de plasma. La tasa de mortalidad a los siete días fue del 8,7% [IC del 95%: 8,3% -9,2%] en pacientes transfundidos dentro de los 3 días posteriores al diagnóstico de COVID-19, y del 11,9% [11,4% - 12,2%] en pacientes transfundidos 4 o más días después del diagnóstico (p <0. 001).</p> <p>Se observaron hallazgos similares en la mortalidad a 30 días (21,6% frente a 26,7%, p <0,0001). Además, se observó un gradiente de mortalidad en relación con los niveles de anticuerpos IgG en el plasma transfundido. Para los pacientes que recibieron un elevado nivel de IgG en plasma (> 18,45 S / Co), la mortalidad a los siete días fue del 8,9% (6,8% al día 3 y 11,7% después del 4to día); para los receptores de plasma medio de IgG (4,62 a 18,45 S / Co) la mortalidad fue del 11,6% (10,3%, 13,1%); y para los receptores de plasma de baja IgG (<4,62 S / Co) la mortalidad fue del 13,7% (11,1%, 16,8%) (p = 0.048). Esta relación dosis-respuesta no ajustada con IgG también se observó en la mortalidad a los treinta días (p = 0,021).</p> <p>El riesgo relativo combinado de mortalidad entre los pacientes transfundidos con unidades plasmáticas de alto nivel de anticuerpos fue 0,65 [0,47-0,92] durante 7 días y 0,77 [0,63-0,94] durante 30 días en comparación con las unidades plasmáticas de bajo nivel de anticuerpos.</p> | | | |

Revisiones sistemáticas

| | | | | |
|-------------------------------|--|---|---------------|----------|
| | <p>En una revisión sistemática se evaluó la efectividad y seguridad del plasma convaleciente en personas con COVID-19. Se incluyeron 20 estudios completos, con 5443 participantes; de los cuales 5211 recibieron plasma de convaleciente. Se halló un ensayo controlado aleatorizado (ECA) (103 participantes; de los cuales 52 recibieron plasma de convaleciente), tres estudios no aleatorizados de intervención (ENAI) (236 participantes; de los cuales 55 recibieron plasma de convaleciente) y los 16 estudios restantes (5201 participantes) no fueron aleatorizados ni incluyeron un grupo de control, pero proporcionaron información sobre los efectos no deseados del plasma de convaleciente.</p> | | | |
| Piechotta et al ⁷⁶ | <p>Para evaluar la efectividad del plasma de convaleciente como tratamiento covid-19, se evaluaron los resultados del ECA y de los tres ENAI. Los grupos de control recibieron atención estándar en el momento del tratamiento sin plasma de convaleciente. Los resultados demostraron que no hubo evidencia suficiente para determinar si el plasma de convaleciente afectó al riesgo de muerte por cualquier causa en el momento del alta, tiempo hasta la muerte o a la necesidad de asistencia respiratoria.</p> <p>Para evaluar la seguridad del plasma de convaleciente también se evaluaron los 16 estudios no controlados no aleatorizados. Se identificaron algunos efectos no deseados graves, que podrían</p> | I | Débil a favor | Moderada |

Plasma convaleciente

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|-------------------------------------|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Joyner et al ⁷⁷ | <p>estar relacionados con el plasma de convaleciente, incluidos la muerte, reacciones alérgicas o complicaciones respiratorias. No se sabe con certeza si el plasma de convaleciente influye en el número de eventos graves no deseados.</p> <p>Los autores concluyen que debido al limitado nivel de evidencia que existe al momento, no se puede determinar si el plasma es efectivo y seguro para COVID-19</p> <p>En otra revisión sistemática, se incluyeron 12 estudios, y se evaluó el efecto del plasma convaleciente de COVID-19 sobre la mortalidad.</p> <p>Entre los resultados, se encontró que, en los ensayos clínicos, los pacientes hospitalizados con COVID-19 transfundidos con plasma convaleciente tuvieron una tasa de mortalidad reducida (13%) en comparación con los pacientes compatibles que recibieron tratamientos estándar (26%; OR: 0,46, P =0,03). Y entre los estudios de control emparejados, los pacientes transfundidos con plasma de convalecencia exhibieron una tasa de mortalidad reducida (12%) en comparación con los pacientes con COVID-19 no transfundidos (25%; OR: 0,41, P = 0,001).</p> | I | Fuerte a favor | Moderada |
| Rabelo-da-Ponte et al ⁷⁸ | <p>El análisis de metarregresión indicó que la edad media o mediana de la cohorte, la proporción de cohorte que recibió ventilación mecánica, y la duración del seguimiento del estudio no afectó la OR agregado calculado para todos los estudios controlados (todos los coeficientes P> 0,22).</p> <p>Estos datos proporcionan evidencia que favorece la eficacia del plasma humano convaleciente como agente terapéutico en pacientes hospitalizados con COVID-19, sin embargo, por el nivel de evidencia de los estudios incluidos, los resultados aún son limitados</p> <p>En un metaanálisis se incluyeron 9 estudios observacionales y se evaluó la eficacia del plasma convaleciente a través del análisis antes y después de las transfusiones de: carga viral, niveles de proteína C reactiva y gravedad clínica de la enfermedad (escala clínica de 6 puntos de la OMS).</p> <p>Entre los resultados se encuentran que el plasma redujo las cargas virales (RR 0.13 [IC del 95%, 0.09 a 0.18], P <0.001) (n = 75), así como los niveles de proteína C reactiva (ROM 0.11 [IC del 95%, 0.01 a 0.86], P < 0.05) (n = 42) y mejoró el estado clínico de los pacientes con COVID-19, en comparación con el valor inicial (ROM 0.53 [IC del 95%, 0.36 a 0.79], P <0.01) (n = 149)</p> <p>Además, se encontró que el efecto del plasma se asoció con una reducción de los niveles de proteína C reactiva independientemente de la edad del paciente (0.17 [IC del 95%, -2.25 a 2.06], p = 0.68) y el uso de antivirales (0.19 [IC del 95%, -2.45 a 2.481], P = 0.94), antibióticos (0.18 [IC del 95%, -2.06 a</p> | II | Fuerte a favor | Moderada |

Plasma convaleciente

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|----------------------------|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Davies et al ⁷⁹ | <p>2,72], P = 0,32) e hidroxiclороquina (0,05 [IC del 95%, -0,70 a 0,79], P = 0,56).</p> <p>Nota: este artículo ha sido publicado en formato de "Carta a editor", por lo tanto, no se tuvo acceso a información adicional de los resultados</p> <p>En una revisión de la evidencia de riesgo-beneficio de plasma convaleciente entre pacientes con enfermedad grave por COVID-19. Se incluyeron 4 estudios (1 ensayo aleatorizado y 3 estudios controlados no aleatorizados) que contenían datos comparativos entre el plasma convaleciente y el tratamiento estándar.</p> <p>Al comparar los resultados de tiempo de mejoría clínica entre los pacientes con plasma convaleciente versus el tratamiento estándar, no se encontró una disminución estadísticamente significativa, ya que la mejoría fue de 2.15 días (IC del 95%, -5,28 a 0,99 días) en el grupo de plasma convaleciente en comparación con el grupo de control, con una posible señal de mayor eficacia entre un pequeño subconjunto de pacientes con enfermedad grave (pero sin enfermedad potencialmente mortal). La interpretación de los hallazgos entre los tres estudios controlados no aleatorios estuvo limitada por el pequeño número de pacientes, la falta de asignación al azar y la confusión por la coadministración de otros tratamientos. La disponibilidad limitada de datos en el momento actual impidió la construcción de una tabla de resumen de datos y un análisis cuantitativo adicional.</p> | II | Fuerte en contra | Baja |

Inmunoglobulina humana

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|---------------------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| <i>In vitro</i> | | | | |
| Díez et al ⁸⁰ | <p>Se han realizado pruebas a dos diferentes marcas de inmunoglobulina (Gamunex ® -C y Flebogamma ® DIF (Grifols), donde a través de ELISA, se buscó si las inmunoglobulinas contenían anticuerpos que reaccionaran contra varios antígenos de betacoronavirus comunes, para establecer si pudiera existir una reacción cruzada con el SARS-CoV-2. Los resultados mostraron una reactividad constante a los componentes de los virus SARS-CoV, síndrome respiratorio del Medio Oriente-CoV y SARS-CoV-2. Para el SARS-CoV-2, se observó reactividad positiva a concentraciones de IVIG que varían de 100 µg / ml con Gamunex-C a 1 mg / ml con Flebogamma 5% DIF, por lo que estas inmunoglobulinas pudieran ser útiles para el manejo de COVID-19.</p> | V | Fuerte a favor | NA |
| Estudios observacionales | | | | |
| Lanza et al ⁸¹ | <p>Existen reportes de caso que han descrito el uso de inmunoglobulina como adyuvante para el tratamiento de COVID-19. Entre ellos se encuentran una mujer de 42 años, otro con 3 pacientes con COVID-19 severa</p> | IV | Débil a favor | Baja |

| | | | | |
|-----------------------------|--|----|----------------|----------|
| Xie et al ⁸² | <p>En un estudio retrospectivo realizado en 58 pacientes con COVID-19 moderada o grave, se analizó el grupo de pacientes a quienes se les había administrado inmunoglobulina humana <48 horas de ingreso y a los que se les administró luego de 48 h. Los resultados fueron que en el grupo que había recibido antes de las 48h, la mortalidad a los 28 días fue menor (7 vs 16 en el grupo > 48h, p=0.009), la estancia hospitalaria fue menor (11 vs 16 días, p=0.0055) y hubo una diferencia de -4 días de permanencia en UCI en aquellos que recibieron la inmunoglobulina en las primeras 48h (9 vs 13, p=0.0453). Finalmente, la proporción de pacientes que necesitaron ventilación mecánica en el grupo ≤48 h fue significativamente menor que en el grupo > 48 h (6.67% vs 32.14%, p = 0.016).</p> | IV | Fuerte a favor | Baja |
| Verdoni et al ⁸³ | <p>Se han descrito, además, una serie de casos en 8 niños con enfermedad de Kawasaki asociada a COVID-19 de Bérgamo, Italia, donde la IGIV ha formado parte del manejo</p> | IV | Fuerte a favor | Baja |
| Prada et al ⁸⁴ | <p>En un estudio transversal, se incluyeron 211 pacientes con enfermedades neuromusculares inmunomediadas, de los cuales, 165 habían sido tratados con una dosis alta de IgIV o inmunoglobulinas subcutáneas y 46 habían utilizado otras terapias. Del total de pacientes, 4 enfermaron por COVID-19, de los cuales 1 se encontraba con terapia de IgIV o inmunoglobulinas subcutáneas, 2 con esteroides y 1 sin tratamiento. Se calculó Chi² para determinar la diferencia entre los grupos y fue de 3.887 (p=0.0487).</p> <p>Nota: este artículo ha sido publicado como "carta a editor" por lo tanto, existen resultados que no se pudieron evaluar; además, posee una alta probabilidad de sesgos.</p> | IV | Débil a favor | Muy Baja |

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Ibuprofeno

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|---------------------------------|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Estudios observacionales | | | | |
| Castro et al ⁸⁵ | <p>En preprint existe una publicación del análisis de una cohorte de registro electrónicos de centros ambulatorios y hospitalarios que tenían una prueba positiva a COVID-19. El objetivo era identificar los medicamentos recetados comúnmente que pueden estar asociados con un menor riesgo de morbilidad con COVID-19. Un total de 2271 eran positivos y de ellas, y 707 (31,1%) fueron hospitalizados, de estos 213 necesitaron ventilación mecánica. Los autores refieren que los pacientes que tomaron ibuprofeno existía un menor riesgo de hospitalización (OR 0.649, IC 0.415-0.992) y ventilación (OR 0.421, IC 0.139-1.046).</p> | III | Débil a favor | Muy Baja |
| | <p>Sin embargo, existen alto riesgo de sesgos de confusión en esta investigación, ya que no se controlaron otras variables que pudieran influir en la hospitalización y ventilación</p> | | | |
| Rinott et al ⁸⁶ | <p>En una cohorte retrospectiva, realizada en Israel, que incluyó 403 casos confirmados de COVID-19, se evaluó si el uso de ibuprofeno en personas con COVID-19 se asoció con una enfermedad más grave, en comparación con las personas que usan paracetamol o no tienen antipiréticos. De los pacientes con fiebre, 179 (44% del total), un 32% utilizó paracetamol y un 22% ibuprofeno.</p> <p>En el grupo de ibuprofeno, murieron 3 (3,4%) pacientes, mientras que, en el grupo sin ibuprofeno, murieron 9 (2,8%) pacientes (p= 0.95). Nueve (10,3%) pacientes del grupo de ibuprofeno necesitaban asistencia respiratoria, en comparación con 35 (11%) del grupo sin ibuprofeno. En comparación con los usuarios exclusivos de paracetamol, no se observaron diferencias en las tasas de mortalidad o la necesidad de asistencia respiratoria entre los pacientes que usan ibuprofeno.</p> | III | Débil en contra | Muy Baja |
| | <p>En un estudio observacional, multicéntrico examinó la asociación entre el uso rutinario de AINE y los resultados en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los resultados principales evaluados fueron la mortalidad desde la fecha de ingreso o diagnóstico, mortalidad en el día 7 y duración de estancia hospitalaria</p> | | | |
| Bruce et al ⁸⁷ | <p>De 1222 pacientes elegibles para ser incluidos, 54 (4,4%) recibieron AINES de forma rutinaria antes del ingreso. La mortalidad hospitalaria global fue de 29.3% (358 pacientes), y en el grupo de usuarios de AINES fue de 25.9% (14 pacientes) y de 29.5% (344 pacientes) entre los no usuarios de AINES (p=0.578). En el análisis multivariado, no hubo asociación entre el uso de AINES antes del ingreso y el tiempo de mortalidad (HR=0.89, IC 95% 0.52-1.53, p=0.67)</p> | | | |

Indometacina

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|-------|------------|--------------------|-------------------------|----------------------|
|-------|------------|--------------------|-------------------------|----------------------|

In vitro

| | | | | |
|-------------------------------|--|----------|-----------------------|-----------|
| <p>Xu et al ⁸⁸</p> | <p>En un estudio in vitro en células VERO E6 de riñón de mono infectadas con SARS CoV-2, se trató con diferentes concentraciones de indometacina o aspirina a las 48 horas después de la infección (Pi). El nivel de infección celular se determinó por la actividad luciferasa. Anti-coronavirus. Luego la eficacia anti-coronavirus in vivo se confirmó evaluando el tiempo de recuperación en perros infectados con coronavirus canino (CCV) tratados por vía oral con 1 mg / kg de indometacina de peso corporal. Los Resultados demostraron que la indometacina tiene una actividad antiviral directa y potente contra el SARS-CoV-2. En perros infectados, la recuperación ocurrió significativamente antes con el tratamiento sintomático + tratamientos diarios con indometacina oral (1 mg / kg de peso corporal) que con el tratamiento sintomático + tratamientos diarios con ribavirina (10-15 mg / kg de peso corporal) (P = 0.0031), pero no fue significativamente diferente de eso con el tratamiento sintomático + suero de coronavirus anti-canino + hemoglobina canina + inmunoglobulina canina + tratamientos con interferón (P = 0.7784).</p> | <p>V</p> | <p>Fuerte a favor</p> | <p>NA</p> |
|-------------------------------|--|----------|-----------------------|-----------|

Inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2)

| Inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2) | | | | |
|--|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
| Revisiones bibliográficas | | | | |
| Capuano et al ⁸⁹ | En una revisión de la literatura, se examinó la evidencia disponible de estudios preclínicos y clínicos que analizaron el papel de la COX en el proceso inflamatorio y los efectos de los AINE en pacientes con infecciones virales. Después de la revisión, los investigadores concluyen que actualmente no existe evidencia científica que establezca una correlación entre los AINE y el empeoramiento de COVID-19 | V | Débil a favor | No aplica |
| World Health Organization ⁹⁰ | En una revisión bibliográfica que tuvo como objetivo evaluar los efectos del uso anterior y actual de los AINE en pacientes con infecciones respiratorias virales agudas en eventos adversos agudos graves, se incluyeron 73 estudios. Los resultados fueron que hay una certeza muy baja sobre la mortalidad entre adultos y niños y los AINES, además, los efectos de los AINE sobre el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico e infarto de miocardio en adultos con infecciones respiratorias agudas no están claros y no hubo evidencia con respecto a los efectos del uso de AINE en la utilización de la atención médica aguda, las medidas explícitas de calidad de vida o la supervivencia a largo plazo. Entre las limitantes de esta revisión, se encuentra que no se encontraron estudios en pacientes con COVID-19, SARS o MERS. Por lo tanto, toda la evidencia incluida debe considerarse evidencia indirecta con respecto al uso de AINE antes o durante el manejo de COVID-19. | V | Débil a favor | No aplica |

Celecoxib

| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
|----------------------------|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Estudios in vitro | | | | |
| Gimeno et al ⁹¹ | <p>En una investigación de reutilización de medicamentos utilizando técnicas informáticas, se analizaron 6.466 medicamentos autorizados por varias agencias farmacéuticas para uso humano y veterinario podrían usarse para inhibir la enzima M-pro (proteasa esencial para la reproducción del SARS-CoV-2). Los resultados revelaron que los antiinflamatorios Celecoxib (uso humano) y Carprofeno (uso veterinario) veterinario pueden inhibir una enzima clave en la replicación y transcripción del virus responsable de COVID-19. La investigación adicional mostró que a una concentración de 50 µM de Celecoxib o Carprofeno, la inhibición de la actividad in vitro de M-pro es 11.90 y 4.0%, respectivamente.</p> | V | Débil a favor | No aplica |
| Hong et al ⁹² | <p>En un estudio experimental sobre Celebrex (Celecoxib) para tratar COVID-19, se evaluaron los niveles de prostaglandinas E2 (PGE2 en orina y resultados clínicos; se inscribieron un total de 44 pacientes confirmados con COVID-19 (grupo experimental n = 37, grupo control n = 7). Los pacientes en el grupo experimental recibieron Celebrex una o dos veces al día (0.2 g / tiempo) durante 7-14 días. Entre los resultados, se encontró que las concentraciones de PGE2 en muestras de orina de pacientes con COVID-19 fueron significativamente más altas que las de individuos sanos (el valor medio es 170 ng / ml frente a 18.8 ng / ml, p <0.01) y se correlacionó positivamente con la progresión de COVID-19. Entre el grupo experimental (n= 29 leve, n = 7 grave, n = 1 crítico), 25 casos fueron tratados con dosis completa y 11 casos con la mitad de la dosis de Celebrex, y 1 caso con ibuprofeno. La tasa de remisión fue del 100%, 82% y 57% en dosis completa, media dosis y grupo control respectivamente. Celebrex redujo significativamente los niveles de PGE2 y promovió la recuperación de COVID-19 leve o severo.</p> | V | Fuerte a favor | No aplica |

Otros medicamentos

Anticoagulantes

| Anticoagulantes | | | | |
|---------------------------------|---|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
| Estudios observacionales | | | | |
| Ghalilah et al ⁹³ | <p>En una cohorte retrospectiva se analizó la efectividad de los antivirales, corticosteroides y enoxaparina en 128 pacientes (65 con neumonía moderada por COVID-19 y 63 con neumonía grave por COVID-19).</p> <p>Los pacientes con neumonía moderada recibieron antivirales y enoxaparina y el grupo de pacientes graves, recibió, además, metilprednisolona. Los autores reportan que, en el grupo de pacientes moderados, la media de días de hospitalización fue de 6.7 días, versus 9-7 días en el grupo de pacientes graves. No hubo una diferencia entre la media de eliminación del virus (14.3 días para ambos grupos). Todos los pacientes fueron dados de alta y no presentaron complicaciones después de los 28 días de alta.</p> <p>Este estudio tiene elevado riesgo de sesgo de selección, no hubo aleatorización y no se describe como se controlaron las variables confusoras</p> | III | Débil a favor | Muy Baja |
| | <p>En una cohorte retrospectiva, se evaluó el impacto de la anticoagulación en la mortalidad hospitalaria entre los pacientes COVID-19 positivos con la hipótesis a priori de que habría un menor riesgo de mortalidad hospitalaria con el uso de dosis terapéuticas preventivas sobre las dosis profilácticas de enoxaparina o heparina.</p> | | | |
| Motta et al ⁹⁴ | <p>Se incluyeron 374 pacientes que habían recibido enoxaparina o heparina preventiva a una dosis terapéutica o profiláctica. Entre los resultados se encuentran que al comparar la anticoagulación terapéutica preventiva con la profiláctica mediante análisis multivariable, el riesgo de mortalidad hospitalaria fue 2.3 veces mayor en los pacientes que recibieron anticoagulación terapéutica (IC 95% = 1.0, 4.9; p = 0,04) en comparación con la anticoagulación profiláctica. Además, en el análisis del subgrupo de pacientes con enfermedad grave, no demostró diferencias en el riesgo de mortalidad entre los pacientes en tratamiento en comparación con anticoagulación profiláctica (RR = 1.0, IC 95% = 0.2, 4.5, p = 0.97)</p> | III | Fuerte en contra | Moderada |
| Musoke et al ⁹⁵ | <p>En un estudio retrospectivo, se caracterizó los patrones de uso de anticoagulantes en pacientes con COVID-19 y el riesgo de hemorragia relacionada. Se incluyeron 355 pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19. Entre los resultados se encuentra que el 61% de los pacientes estaban siendo tratados con dosis profilácticas de anticoagulación, mientras que el 7% y el 29% estaban siendo tratados con dosis subterapéuticas y terapéuticas de anticoagulación respectivamente.</p> | III | Fuerte en contra | Baja |
| | <p>En el 44% de los pacientes, encontramos que la decisión de aumentar la dosis de anticoagulación se basó en los valores de</p> | | | |

laboratorio que caracterizan la gravedad de COVID-19, como el aumento de los niveles de dímero D. Con respecto a los episodios hemorrágicos, en 20 (5.63%) pacientes se había documentado estos eventos, de éstos, el 60% fueron de origen gastrointestinal y el 15% del sistema nervioso central (SNC). Los pacientes que desarrollaron hemorragia del SNC murieron $p = 0,011$ hemorragias. Después de la regresión logística multivariable, la edad OR 1,04 IC del 95% (1,01 a 1,07) $p = 0,008$, dímero D ≥ 1500 ng/ml OR 5,89 IC del 95% (2,84 a 12,20) $p < 0,0001$ y el uso de anticoagulación terapéutica estuvieron asociadas con una mayor mortalidad hospitalaria OR 6,16 IC del 95% (2,96 a 12,83) $p \leq 0,0001$.

La anticoagulación terapéutica se basó en la indicación de Tromboembolismo endovenoso (bolo de 80 unidades / kg IV seguido de infusión de 18 unidades / kg / h) mientras que para fibrilación / aleteo auricular o síndrome coronario agudo (infusión de 12 unidades / kg / h). La dosis terapéutica de HBPM fue de 1 mg / kg cada 12 horas.

Ensayos clínicos

En un ensayo clínico prospectivo realizado en Argentina, se evaluó la eficacia y seguridad de cuatro medicamentos (Ivermectina, Dexametasona, Enoxaparina y Aspirina, IDEA)

La ivermectina se administró a una dosis relativamente alta (24 mg a 48 mg) de acuerdo al estado del paciente para disminuir la carga viral en todas las etapas del COVID 19; Dexametasona 4-mg inyectable; Enoxaparina inyectable como anticoagulante para tratar la hipercoagulación en casos graves y comprimidos de aspirina de 250 mg para prevenir la hipercoagulación en casos leves y moderados.

Carvallo et al ⁴⁵

Se incluyeron un total de 167 pacientes, de los cuales 165 tenía enfermedad leve y 32 con enfermedad moderada o grave. La tasa de mortalidad global de los pacientes tratados según el protocolo IDEA fue del 0,59% (1 muerte en 167 casos tratados). A modo de comparación, la tasa de mortalidad general estimada en Argentina es de aproximadamente 2,1% (datos oficiales al 2 de septiembre de 2020). Ninguno de los pacientes que presentaban síntomas leves necesitó ser hospitalizado.

En cuanto a los casos moderados a graves, falleció 1 paciente de 32 que recibieron el tratamiento IDEA (3,1%)

II Fuerte a favor Moderada

Antihistamínicos

| Antihistamínicos | | | | |
|---------------------------------|--|--------------------|-------------------------|----------------------|
| Autor | Resultados | Nivel de evidencia | Fuerza de recomendación | Calidad de evidencia |
| Estudios observacionales | | | | |
| Arminjon et al ⁹⁶ | <p>En un estudio con 26 pacientes, con síntomas clínicos de COVID-19 (sin confirmación por PCR-RT) se administró un antihistamínico de segunda generación por 14 días. Los medicamentos fueron Ceterizina 10 mg ó desloratadina 5 mg o levocetericina 5 mg) y se evaluó el desarrollo del cuadro clínico. Los resultados fueron el 88% de los pacientes experimentaron una mejora en sus síntomas, entre 4 y 6 horas después de tomar el tratamiento, 95% de los pacientes experimentaron la desaparición de los síntomas, dentro de un promedio de 2 días después de comenzar el tratamiento.</p> <p>Sin embargo, por el tamaño y diseño de estudio, existe un alto riesgo de sesgo.</p> | IV | Débil a favor | Muy baja |
| Hogan et al ^{97(p)} | <p>En una cohorte realizada en 100 pacientes hospitalizados con sintomatología grave o crítica de COVID-19, se estudió la efectividad de la combinación de antihistamínicos de 1ra y 2da generación (cetirizina y famotidina) en pacientes hospitalizados con síntomas pulmonares graves a críticos. Los pacientes fueron manejados con cetirizina 10 mg y famotidina 20 mg dos veces al día adicional al tratamiento estándar de atención.</p> <p>Los resultados principales fueron que la tasa de intubación general fue de 16.4% y la tasa de intubación en los pacientes con un mínimo de fue de 48 horas de dobles histamina fue del 7.3%. Los resultados describen una tasa de mortalidad hospitalaria del 15.5% y 11.0 días de hospitalización, sin embargo, no se realiza un análisis en los pacientes que tuvieron más de 48 horas con doble histamina.</p> | III | Débil a favor | Baja |
| Comunicados | | | | |
| Aydin ⁹⁸ | <p>En una carta, investigadores proponen el uso de antihistamínicos como coadyuvante en el tratamiento de COVID-19. El uso de antihistamínicos podría reducir y retrasar la propagación de COVID-19 debido a la disminución de gotas provocadas por síntomas respiratorios como estornudos.</p> | V | Débil a favor | No aplica |
| Cardinale et al ⁹⁹ | <p>La Sociedad Italiana de Alergia e Inmunología Pediátrica emitió una declaración donde recomienda que en los niños y adolescentes alérgicos e inmunodeficientes, el uso de antihistamínicos orales debe continuarse.</p> | V | Débil a favor | No aplica |

Referencias bibliográficas

1. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world Experience with Favipiravir for Treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a Multi-center Observational Study. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020.
2. Takahashi H, Iwasaki Y, Watanabe T, Ichinose N, Okada Y, Oiwa A, Kobayashi T, Moriya M, Oda T. Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition. *Int. J. Infect. Dis.* 2020 Aug;S1201971220306779. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.047
3. Chang C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. 2020 Mar 20. doi:10.1101/2020.03.17.20037432
4. RDIF and ChemRar announce first interim results of clinical trials of Favipiravir drug's effectiveness in coronavirus therapy — HTC "Chemrar." [accessed June 12, 2020]. <http://en.chemrar.ru/rdif-and-chemrar-announce-first-interim-results-of-clinical-trials-of-favipiravir-drugs-effectiveness-in-coronavirus-therapy/>
5. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, Gordeev IG, Ilin AP, Karapetian RN, Kravchenko DV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020.
6. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, Mutoh Y, Homma Y, Terada M, Ogawa T, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020 Sep 21:AAC.01897-20, aac;AAC.01897-20v1. doi:10.1128/AAC.01897-20
7. Glenmark. Glenmark Announces Top-Line Results From Phase 3 Clinical Trial of Favipiravir in Patients with Mild to Moderate COVID-19.
8. Fujita Health University. Results from Trial of Antiviral Favipiravir in Patients with Asymptomatic or Mild COVID-19 conducted at Fujita Health University. Fujita Health Univ. [accessed September 10, 2020]. <https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar0000000gmz.html>
9. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, Hong Z, Xia J. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J. Infect.* 2020 Mar;S0163445320301134. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.002
10. Karolyi M, Pawelka E, Mader T, Omid S, Kelani H, Ely S, Jilma B, Baumgartner S, Laferl H, Ott C, et al. Hydroxychloroquine versus lopinavir/ritonavir in severe COVID-19 patients: Results from a real-life patient cohort. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2020 Aug 10. doi:10.1007/s00508-020-01720-y
11. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 Mar 18:NEJMoa2001282. doi:10.1056/NEJMoa2001282
12. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, Mo X, Wang J, Wang Y, Peng P, et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult

patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). 2020 Mar 23.
doi:10.1101/2020.03.19.20038984

13. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, Ng Y-Y, Lo J, Chan J, Tam AR, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020 May;S0140673620310424. doi:10.1016/S0140-6736(20)31042-4

14. RECOVERY. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY.

15. Australasian COVID-19 Trial (ASCOT) removes hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir arms of the trial. ASCOT Australas. COVID-19 Trial. [accessed August 7, 2020]. <https://www.ascot-trial.edu.au/blogs/news/australasian-covid-19-trial-ascot-removes-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-arms-of-the-trial>

16. Olender SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, Wang S, Walunas TL, Swaminathan S, Slim J, et al. Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2020 Jul 24. doi:10.1093/cid/ciaa1041

17. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn M-Y, Nahass RG, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 May 27. doi:10.1056/NEJMoa2015301

18. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 21. doi:10.1001/jama.2020.16349

19. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1569–1578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9

20. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2020 May 22. doi:10.1056/NEJMoa2007764

21. La-Scola-et-al-V1.pdf. [accessed June 11, 2020]. <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/La-Scola-et-al-V1.pdf>

22. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020 Apr 11. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663

23. J.M.Molina CD J Le Goff, B Mela-Lima, D Ponscarne, L Goldwirte, N de Castro. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection | Elsevier Enhanced Reader. *Médecine Mal. Infect.* 50(4):384. doi:<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>

24. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, Brar I, Alangaden GJ, Ramesh MS, McKinnon JE, et al. Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020 Jul:S1201971220305348. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.099
25. Ip A, Berry DA, Hansen E, Goy AH, Pecora AL, Sinclair BA, Bednarz U, Marafelias M, Berry SM, Berry NS, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients—An observational study Lazzeri C, editor. *PLOS ONE.* 2020;15(8):e0237693. doi:10.1371/journal.pone.0237693
26. Mohana A, Sulaiman T, Mahmoud N, Hassanein M, Alfaifi A, Alenazi E, Radwan N, AlKhalifah N, Elkady E, Almohaizeie A, et al. Hydroxychloroquine Safety Outcome within Approved Therapeutic Protocol for COVID-19 Outpatients in Saudi Arabia. :9.
27. Catteau L, Dauby N, Montourcy M, Bottieau E, Hautekiet J, Goetghebeur E, van Ierssel S, Duysburgh E, Van Oyen H, Wyndham-Thomas C, et al. Low-dose Hydroxychloroquine Therapy and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Nationwide Observational Study of 8075 Participants. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020 Aug:106144. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106144
28. Castelnuovo AD, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bruno R, Cauda R, Guaraldi G, Menicanti L, My I, et al. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur. J. Intern. Med.* 2020 Aug:S0953620520303356. doi:10.1016/j.ejim.2020.08.019
29. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, 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 Mar:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
30. CHEN Jun LD, CHEN Jun LD. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J. Zhejiang Univ. Med. Sci.* 2020;49(1):0–0. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
31. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, Zhang Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020 Mar 30. doi:10.1101/2020.03.22.20040758
32. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020.
33. Wang J, Yu L, Li K. Benefits and Risks of Chloroquine and Hydroxychloroquine in The Treatment of Viral Diseases: A Meta-Analysis of Placebo Randomized Controlled Trials. 2020 Apr 18. doi:10.1101/2020.04.13.20064295
34. Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, Prajapat M, Shekhar N, Kumar S, Singh R, et al. Virological and Clinical Cure in Covid-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Med. Virol.* 2020 Apr 16:jmv.25898. doi:10.1002/jmv.25898

35. Shamshirian A, Hessami A, Heydari K, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, Ghasemian R, Aboufazeli E, Baradaran H, Karimifar K, Eftekhari A, et al. Hydroxychloroquine Versus COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. 2020 Apr 20. doi:10.1101/2020.04.14.20065276
36. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Aug:S1198743X2030505X. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022
37. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. FDA. 2020 Jun 15. [accessed June 16, 2020]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
38. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, Naninck T, Pizzorno A, Lemaitre J, Gonçalves A, et al. Hydroxychloroquine in the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in non-human primates. In Review; 2020.
39. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, Skipper CP, Nascene AA, Nicol MR, Abassi M, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jun 3:NEJMoa2016638. doi:10.1056/NEJMoa2016638
40. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Apr 3:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
41. Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020.*
42. Schmith VD, Zhou J (Jessie), Lohmer LR. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020 May 7:cpt.1889. doi:10.1002/cpt.1889
43. Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. :12.
44. Rajter JC, Sherman M, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. ICON (Ivermectin in Covid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19. *Public and Global Health; 2020.*
45. Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020.*
46. Organización Panamericana de Salud (OPS). Advertencia: La ivermectina no debe ser usada para el tratamiento de COVID-19. 2020.
47. Wang K, Tan F, Zhou R, Liu D, Ni Z, Liu J, Luo F. Therapeutic response to corticosteroids in a critically ill patient with COVID-19: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(31):e21597. doi:10.1097/MD.00000000000021597

48. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020.
49. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. :12.
50. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn. Interv. Imaging*. 2020;101(5):323–324. doi:10.1016/j.diii.2020.03.010
51. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, Franceschini F, Airò P, Bazzani C, Beindorf E-A, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun. Rev*. 2020;19(7):102568. doi:10.1016/j.autrev.2020.102568
52. Keske Ş, Tekin S, Sait B, İrkören P, Kapmaz M, Çimen C, Uğur S, Çelebi İ, Bakır VO, Palaoğlu E, et al. Appropriate use of Tocilizumab in COVID-19 Infection. *Int. J. Infect. Dis*. 2020 Jul:S1201971220305804. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.036
53. Mastroianni A, Greco S, Apuzzo G, De Santis S, Oriolo C, Zanolini A, Chidichimo L, Vangeli V. Subcutaneous tocilizumab treatment in patients with severe COVID-19–related cytokine release syndrome: An observational cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020 Jul:100410. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100410
54. Kewan T, Covut F, Al–Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID–19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020 Jun:100418. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100418
55. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, Orlando G, Borghi V, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jun:S2665991320301739. doi:10.1016/S2665-9913(20)30173-9
56. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, Sinclair BA, Bednarz U, Marafelias M, Hansen E, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Aug:S2665991320302770. doi:10.1016/S2665-9913(20)30277-0
57. Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrín I, Yllescas M, Arribas JR, Berenguer J. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin. Microbiol. Infect*. 2020 Aug:S1198743X20304924. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.010
58. Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, Di Biagio A, Sepulcri C, Russo C, Dettori S, Berruti M, Sormani MP, Giacobbe DR, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia Adrish M, editor. *PLOS ONE*. 2020;15(8):e0237831. doi:10.1371/journal.pone.0237831
59. Melevedu KS, Miskovsky J, Meharg J, Abdelrahman A, Tandon R, Moody AE, Dasilva P, Masse G, LaPorte J, Saied Calvino A, et al. Tocilizumab for severe COVID-19 related illness – A community academic medical center experience. *Cytokine X*. 2020;2(4):100035. doi:10.1016/j.cyttox.2020.100035

60. Albertini L, Soletchnik M, Razurel A, Cohen J, Bidegain F, Fauvelle F, Safrano G, Piquet J, Maurer C, Goldgran D. Observational study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. :7.
61. Strohbehn GW, Heiss BL, Rouhani SJ, Trujillo JA, Yu J, Kacew AJ, Higgs EF, Bloodworth JC, Cabanov A, Wright RC, et al. COVIDOSE: Low-dose tocilizumab in the treatment of Covid-19. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020.
62. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020 Jul:106103. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106103
63. Zhao J, Cui W, Tian B. Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020;24(1):524. doi:10.1186/s13054-020-03224-7
64. Mathew SR. Comparison of Tocilizumab and Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: A Systematic Review. 2020:6.
65. Le tocilizumab améliore significativement le pronostic des patients avec pneumonie COVID moyenne ou sévère. [accessed June 17, 2020]. <https://www.aphp.fr/contenu/le-tocilizumab-ameliore-significativement-le-pronostic-des-patients-avec-pneumonie-covid>
66. Roche. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumoni. 2020.
67. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, Sacco E, Naccache J-M, Bézie Y, Laplanche S, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 May:S2665991320301648. doi:10.1016/S2665-9913(20)30164-8
68. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, Oltolini C, Castiglioni B, Tassan Din C, Boffini N, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325–e331. doi:10.1016/S2665-9913(20)30127-2
69. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, Wang F, Li D, Yang M, Xing L, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020 Mar 27. doi:10.1001/jama.2020.4783
70. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, Zhou M, Chen L, Meng S, Hu Y, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020.
71. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, Chen Q, Zhang L, Zhong Q, Zhang X, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Chest*. 2020 Mar:S0012369220305717. doi:10.1016/j.chest.2020.03.039
72. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, Carter R, Klompas A, Wiggins C, Shepherd JR, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020.

73. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, Kong Y, Ren L, Wei Q, Mei H, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jun 3. doi:10.1001/jama.2020.10044
74. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, Lopez BV, Eagar TN, Yi X, Zhao P, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am. J. Pathol.* 2020 Aug:S0002944020303709. doi:10.1016/j.ajpath.2020.08.001
75. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, Wiggins CC, Bruno KA, Klompas AM, Lesser ER, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. 2020 Aug 12. doi:https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359doi
76. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, Lamikanra A, Kimber C, McQuilten Z, So-Osman C, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review Cochrane Haematology Group, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020 Jul 10. doi:10.1002/14651858.CD013600.pub2
77. Joyner MJ, Klassen SA, Senefeld JW, Johnson PW, Carter RE, Wiggins CC, Shoham S, Grossman BJ, Henderson P, Musser JM, et al. Evidence favouring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy. :7.
78. Rabelo-da-Ponte FD, Silvello D, Scherer JN, Ayala AR, Klamt F. Convalescent Plasma Therapy on Patients with Severe or Life-Threatening COVID-19: A Metadata Analysis. *J. Infect. Dis.* 2020 Aug 10:jiaa509. doi:10.1093/infdis/jiaa509
79. Davies M, Lane S, Evans A, Denyer J, Dhanda S, Roy D, Osborne V, Shakir SA. Convalescent Plasma in treatment of COVID-19: A review of evidence for a living systematic benefit-risk assessment. 2020 Aug 26. doi:https://doi.org/10.1101/2020.08.24.20180729
80. Díez J-M, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin contains antibodies reacting against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigens. *Immunotherapy*. 2020 May 12:imt-2020-0095. doi:10.2217/imt-2020-0095
81. Lanza M, Polistina GE, Imitazione P, Annunziata A, Di Spirito V, Novella C, Fiorentino G. Successful intravenous immunoglobulin treatment in severe COVID-19 pneumonia. *IDCases*. 2020;21:e00794. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00794
82. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, Yang L, Fu S, Wang R. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J. Infect.* 2020 Apr:S0163445320301729. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.044
83. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020 May:S014067362031103X. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X

84. Prada V, Benedetti L, Cocito D, Briani C, Nobile Orazio E, Gallia F, Antonini G, Manganeli F, Fabrizi GM, Germano F, et al. High-dose immunoglobulin pulse therapy and risk of Covid19 infection. *J. Neurol.* 2020 Aug 10:1–3. doi:10.1007/s00415-020-10146-5
85. Castro VM, Ross RA, McBride SM, Perlis RH. Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020.
86. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Jun:S1198743X20303438. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.003
87. Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, Vilches-Moraga A, Price A, McGovern A, Braude P, Stechman MJ, Moug S, McCarthy K, et al. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020;9(8):2586. doi:10.3390/jcm9082586
88. Xu T, Gao X, Wu Z, Selinger DW, Zhou Z. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS CoV-2 in vitro and canine coronavirus in vivo. *Microbiology*; 2020.
89. Capuano A, Scavone C, Racagni G, Scaglione F. NSAIDs in patients with viral infections, including Covid-19: Victims or perpetrators? *Pharmacol. Res.* 2020;157:104849. doi:10.1016/j.phrs.2020.104849
90. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. [accessed July 10, 2020]. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19)
91. Gimeno A, Mestres-Truyol J, Ojeda-Montes MJ, Macip G, Saldivar-Espinoza B, Cereto-Massagué A, Pujadas G, Garcia-Vallvé S. Prediction of Novel Inhibitors of the Main Protease (M-pro) of SARS-CoV-2 through Consensus Docking and Drug Reposition. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):3793. doi:10.3390/ijms21113793
92. Hong W, Chen Y, You K, Tan S, Wu F, Tao J, Chen X, Zhang J, Xiong Y, Yuan F, et al. Celebrex adjuvant therapy on COVID-19: An experimental study. *Public and Global Health*; 2020.
93. Ghalilah KM, Sabir AM, Alvi IA, Alharbi M, Basabrain A, Aljundi M, Almohammadi G, Almuairfi Z, Alharbi R. Effects of Anticoagulants and Corticosteroids therapy in patients affected by severe COVID-19 Pneumonia. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020.
94. Motta JK, Ogunnaike RO, Shah R, Stroeve S, Cedeno HV, Thapa SK, Chronakos JJ, Jimenez EJ, Petrini J, Hegde A. Clinical Outcomes With the Use of Prophylactic Versus Therapeutic Anticoagulation in COVID-19. *Cardiovascular Medicine*; 2020.
95. Musoke N, Lo KB, Albano J, Peterson E, Bhargav R, Gul F, DeJoy R, Salacup G, Pelayo J, Tipparaju P, et al. Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020 Aug 24. doi:10.1016/j.thromres.2020.08.035
96. Arminjon DS, Gonnet DS, Kaji DE, Rezeau-Frantz DH. Antihistamines as a therapeutic care plan of Covid-19 About 26 cases. :13.

97. Hogan RB, Hogan RB, Cannon T, Rappi M, Studdard J, Paul D, Dooley TP. Dual-Histamine Blockade with Cetirizine - Famotidine Reduces Pulmonary Symptoms in COVID-19 Patients. *Intensive Care and Critical Care Medicine*; 2020.

98. Aydin S, Aydin S. Could Antihistamines Help in the Treatment and Spread of COVID-19 Via Re-Modulating Cytokines and by Reducing Sneezing? 2020:2.

99. Cardinale F, Ciprandi G, Barberi S, Bernardini R, Caffarelli C, Calvani M, Cavagni G, Galli E, Minasi D, del Giudice MM, et al. Consensus statement of the Italian society of pediatric allergy and immunology for the pragmatic management of children and adolescents with allergic or immunological diseases during the COVID-19 pandemic. *Ital. J. Pediatr.* 2020;46. doi:10.1186/s13052-020-00843-2

Anexo

Parámetros utilizados para clasificar el nivel y calidad de evidencia, y fuerza de recomendación

Nivel de evidencia según la clasificación de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011

| Nivel de evidencia | Tipo de evidencia |
|--------------------|--|
| I | Revisión sistemática (con homogeneidad) de ECA o ECA individual (con intervalos de confianza estrechos) |
| II | Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes o ensayo aleatorizado o estudio observacional con efecto dramático |
| III | Estudio de cohorte / seguimiento controlado no aleatorizado |
| IV | Serie de casos (y cohorte de baja calidad y estudio de casos y controles) |
| V | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en la investigación de banco de fisiología o "in vitro" |

Fuente: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Calidad de evidencia según GRADE

| Calidad de evidencia | Interpretación |
|----------------------|--|
| ALTA | Es poco probable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación del efecto |
| MODERADA | Es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación. |
| BAJA | La confianza en la estimación es limitada: Es muy probable que investigaciones adicionales tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación. |
| MUY BAJA | Hay muy poca seguridad en el efecto estimado. Cualquier estimación del efecto es muy incierta |

Fuente: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations

Fuerza de recomendación según GRADE

Es necesario tener en cuenta que entre los factores que afectan la fuerza de la recomendación se encuentran: Calidad de la evidencia, incerteza en el balance de efectos deseados versus no deseados, variabilidad en los valores y preferencias de los pacientes y la poca claridad en la utilización óptima de recursos.

La fuerza de la recomendación se mueve en un continuo que va de fuertemente recomendado a fuertemente no recomendado, con las recomendaciones débiles alrededor de la ausencia de efecto (Figura 1).

Fuerza de la recomendación en un continuum: terminología categórica

