

Lima, abril 2020

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 07-2020

Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)

Actualización al 22 de abril de 2020



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto
Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Ciudad de Lima / Perú / abril 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Serpa
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Jefatura del INS y del Viceministerio de Salud Pública del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autores:

Fabiola Huaroto¹
Karen Huamán¹
Catherine Bonilla¹
Maricela Curisinche¹
Ericson Guitérrez¹

Revisión:

Patricia Caballero ¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020. Elaborado por Fabiola Huaroto, Karen Huamán, Catherine Bonilla, Maricela Curisinche y Ericson Gutiérrez. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, abril de 2020. Serie Revisión Rápida N° 07-2020.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	9
I. INTRODUCCIÓN.....	14
II. OBJETIVO	14
III. MÉTODO	14
IV. RESULTADOS	17
4.1. PICO 1.....	17
4.1.1. HIDROXICLOROQUINA Y CLOROQUINA	17
4.1.2. IVERMECTINA	26
4.1.3. REMDESIVIR.....	28
4.1.4. LOPINAVIR/RITONAVIR	33
4.1.5. INTERFERON	42
4.1.6. PLASMA CONVALECIENTE	43
4.2. PICO 2.....	47
4.2.1. TOCILIZUMAB	47
4.2.2. PULSO DE CORTICOIDES.....	54
V. CONCLUSIONES	57
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	59
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	59
VIII. FINANCIAMIENTO	59
IX. REFERENCIAS.....	59
X. ANEXOS	64
ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	64
ANEXO 2. RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS IDENTIFICADOS.....	70

MENSAJES CLAVE

- Existe evidencia de calidad Baja y Muy Baja respecto al uso de Hidroxicloroquina, principalmente en casos leves a moderados. Dos de tres estudios clínicos que reportaron desenlaces virológicos, no encontraron diferencias entre los que recibieron hidroxicloroquina y/o azitromicina versus el control (tratamiento estándar), respecto a la proporción de pacientes negativos para ARN viral, ni en el tiempo hasta la negativización. No se identificaron diferencias significativas respecto a la mejoría de los síntomas. Respecto a mejoría radiológica, los resultados entre dos estudios son discordantes. La frecuencia de eventos adversos fue más frecuente con Hidroxicloroquina.
- Se dispone de evidencia de calidad moderada donde se reporta una mayor letalidad y mayor proporción de intervalo QT corregido > 500 ms con el uso de dosis alta de cloroquina (12g como dosis total de cloroquina base) en pacientes con COVID-19 severo.
- Cloroquina comparado a Lopinavir/ritonavir, no demostró diferencias significativas respecto a proporción de pacientes negativos para ARN viral ni en mejoría radiológica. La proporción de pacientes dados de alta al día 14 fue mayor en el grupo cloroquina. El número de eventos adversos entre los grupos fue similar. La calidad de evidencia es Muy Baja.
- La evidencia respecto a los beneficios y daños de Ivermectina en COVID-19 es limitada para establecer si su administración resulta beneficiosa. En un estudio observacional se reportó que la mortalidad en el grupo que recibió Ivermectina fue de 1.4% versus 8.5% en el grupo comparador (tratamiento estándar). En el subgrupo de pacientes que requirieron ventilación mecánica, la mortalidad fue menor en aquellos que recibieron Ivermectina en comparación a los pacientes que no la recibieron (7,3% versus 21,3%). La calidad de la evidencia fue calificada como Baja debido al potencial sesgo de selección, sesgo por factores de confusión no controlados, sesgo por desviaciones en el tratamiento y reporte selectivo de resultados.
- Se dispone de evidencia de calidad moderada procedente de un ensayo clínico randomizado doble ciego en pacientes con COVID-19 severo. Remdesivir no mejoró significativamente el tiempo hasta la mejoría clínica, mortalidad, la duración de la ventilación mecánica invasiva o de oxigenoterapia, el tiempo de hospitalización y el tiempo de eliminación del virus en pacientes en comparación con placebo. Se reportaron eventos adversos en el 66% de pacientes con remdesivir versus 64% en el grupo placebo. El estudio no logró completar el número de pacientes previstos y fue interrumpido anticipadamente. Debido a ello, los resultados respecto a la eficacia de Remdesivir frente a COVID-19 severo no son concluyentes y resulta necesario evaluar la evidencia conjunta una vez estén disponibles los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso para este antiviral.

- Se cuenta con evidencia de calidad moderada y baja sobre la eficacia y seguridad de lopinavir/ritonavir (LPV/r). En base a dos ECAs y estudios observacionales, se concluye que no se encuentra diferencia significativa en desenlaces de eficacia, sin embargo, los eventos adversos fueron mayores en el grupo de LPV/r.
- La escasa evidencia sobre el uso de interferón alfa en pacientes adultos con enfermedad moderada ha mostrado resultados favorables en reducción del tiempo hasta la eliminación viral del tracto respiratorio alto. Esta evidencia presenta serio riesgo de sesgo.
- Se identificaron 06 series de casos, que suman en total 30 pacientes que recibieron transfusiones de plasma convaleciente y que corresponden en su mayoría a pacientes con COVID-19 severo o crítico con tiempo de enfermedad entre 7 a 59 días y que recibían terapia antiviral y corticoides concomitantemente. Los estudios reportaron mejoría de los síntomas, negativización de ARN viral, disminución de los requerimientos de soporte ventilatorio u oxigenoterapia, mejoría radiológica y disminución de los niveles de marcadores inflamatorios. Se reportó un caso de shock anafiláctico debido a la transfusión. No es posible determinar con esta limitada evidencia, que la transfusión de plasma convaleciente es beneficiosa para los cuadros severos de COVID-19. Se requieren ensayos clínicos randomizados y conducidos adecuadamente para establecer su eficacia.
- La escasa evidencia acerca del uso de tocilizumab y corticoides es de muy baja calidad y con serias limitaciones metodológicas. No es posible determinar eficacia y seguridad del uso de estas intervenciones en pacientes con COVID-19. Actualmente se vienen desarrollando estudios aleatorizados que brindarán los resultados necesarios.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2 (anteriormente denominado “nuevo coronavirus 2019” o “2019-nCoV”) fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019¹. El 11 de marzo de 2020 fue caracterizada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) extendiéndose a la fecha a nivel mundial. El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte^{2,3}. Actualmente no se dispone de ninguna intervención terapéutica aprobada frente a COVID-19 y existe una urgente necesidad de desarrollar un tratamiento específico para COVID-19 para aliviar los síntomas y reducir la mortalidad, sin embargo su rol en etapas avanzadas puede ser limitado y se ha señalado que el uso de terapia antiinflamatoria tiene el potencial riesgo de poder favorecer la replicación viral, como se ha visto para los corticoides en otras infecciones de vías respiratorias. En vista de ello, y atendiendo a lo solicitado por el Ministerio de Salud, esta revisión tiene como fin revisar la evidencia disponible respecto a siete potenciales opciones para tratamiento específico y dos fármacos que se han señalado como terapia adyuvante para frenar la respuesta inflamatoria presentada en COVID-19.

OBJETIVO

Revisar la literatura científica sobre las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID – 19).

METODOLOGÍA

Se plantearon dos preguntas PICO a ser abordadas, 1) ¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas más seguras y efectivas para el tratamiento específico de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)? y 2) ¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas más seguras y efectivas como tratamiento adyuvante para la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)?. Para cada pregunta PICO se desarrolló una búsqueda electrónica en la base de

datos MEDLINE (vía PubMed), Biblioteca Cochrane, Google Scholar, la Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS y OPS y medRxiv teniendo como fecha de búsqueda desde el 01 de diciembre de 2019 (mes donde se reportó los primeros casos de COVID-19 en China) hasta el 20 de marzo de 2020. Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria en las referencias de los artículos recuperados. Se seleccionaron estudios en humanos, correspondientes a revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Ante la ausencia de ensayos clínicos, se seleccionaron estudios de cohorte, caso-control, transversales y series de casos (priorizando este orden). Según fuera aplicable, se evaluó la calidad de la evidencia identificada.

RESULTADOS

Principales hallazgos

Para la primera pregunta PICO se identificaron 04 ensayos clínicos para Hidroxicloroquina, 02 ensayos clínicos con evaluación de Cloroquina. Respecto a ivermectina, un estudio observacional fue identificado. Un ensayo clínico, una serie de casos y dos reportes de casos reportaron resultados con el uso de Remdesivir. Tres estudios observacionales que describen el uso de interferón fueron recuperados. La evidencia identificada para plasma convaleciente correspondió a 6 series de casos.

Para la segunda pregunta PICO, en relación al uso de tocilizumab se identificaron dos estudios observacionales retrospectivos, 01 serie y 01 reporte de casos. Una revisión sistemática fue seleccionada acerca del uso de corticoides.

CONCLUSIONES

- Existe evidencia de calidad Baja y Muy Baja respecto al uso de Hidroxicloroquina, principalmente en casos leves a moderados. Dos de tres estudios clínicos que reportaron desenlaces virológicos, no encontraron diferencias entre los que recibieron hidroxicloroquina y/o azitromicina versus el control (tratamiento estándar), respecto a la proporción de pacientes negativos para ARN viral, ni en el tiempo hasta la negativización. No se identificaron diferencias significativas respecto a la mejoría de

los síntomas. Respecto a mejoría radiológica, los resultados entre dos estudios son discordantes. La frecuencia de eventos adversos fue más frecuente con Hidroxicloroquina.

- Se dispone de evidencia de calidad moderada donde se reporta una mayor letalidad y mayor proporción de intervalo QT corregido > 500 ms con el uso de dosis alta de cloroquina (12g como dosis total de cloroquina base) en patients con COVID-19 severo.

- Cloroquina comparado a Lopinavir/ritonavir, no demostró diferencias significativas respecto a proporción de pacientes negativos para ARN viral ni en mejoría radiológica. La proporción de pacientes dados de alta al día 14 fue mayor en el grupo cloroquina. El número de eventos adversos entre los grupos fue similar. La calidad de evidencia es Muy Baja.

- La evidencia respecto a los beneficios y daños de Ivermectina en COVID-19 es limitada para establecer si su administración resulta beneficiosa. En un estudio observacional se reportó que la mortalidad en el grupo que recibió Ivermectina fue de 1.4% versus 8.5% en el grupo comparador (tratamiento estándar). En el subgrupo de pacientes que requirieron ventilación mecánica, la mortalidad fue menor en aquellos que recibieron Ivermectina en comparación a los pacientes que no la recibieron (7,3% versus 21,3%). La calidad de la evidencia fue calificada como Baja debido al potencial sesgo de selección, sesgo por factores de confusión no controlados, sesgo por desviaciones en el tratamiento y reporte selectivo de resultados.

- Se dispone de evidencia de calidad moderada procedente de un ensayo clínico randomizado doble ciego con remdesivir en pacientes con COVID-19 severo. Remdesivir no mejoró significativamente el tiempo hasta la mejoría clínica, mortalidad, la duración de la ventilación mecánica invasiva o de oxigenoterapia, el tiempo de hospitalización y el tiempo de eliminación del virus en pacientes en comparación con placebo. Se reportaron eventos adversos en el 66% de pacientes con remdesivir versus 64% en el grupo placebo. El estudio no logro completar el número

de pacientes previstos y fue interrumpido anticipadamente. Debido a ello, los resultados respecto a la eficacia de Remdesivir frente a COVID-19 severo no son concluyentes y resulta necesario evaluar la evidencia conjunta una vez estén disponibles los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso para este antiviral.

- Se identificaron 2 ECAs de moderada y baja calidad de evidencia, tres reportes de casos y seis series de caso, sobre la eficacia y seguridad de lopinavir/ritonavir. En base a los ensayos clínicos se concluye que no se encuentra diferencia significativa en desenlaces de eficacia, como reducción de carga viral, tiempo de mejoría clínica, mortalidad, en el grupo de LPV/r comparado con arbidol o con no uso de LPV/r. Sin embargo, los eventos adversos fueron mayores en el grupo de LPV/r.
- La escasa evidencia sobre el uso de interferón alfa en pacientes adultos con enfermedad moderada ha mostrado resultados favorables en reducción del tiempo hasta la eliminación viral del tracto respiratorio alto. Esta evidencia presenta serio riesgo de sesgo.
- Se identificaron 06 series de casos, que suman en total 30 pacientes que recibieron transfusiones de plasma convaleciente y que corresponden en su mayoría a pacientes con COVID-19 severo o crítico con tiempo de enfermedad entre 7 a 59 días y que recibían terapia antiviral y corticoides concomitantemente. Los estudios reportaron mejoría de los síntomas, negativización de ARN viral, disminución de los requerimientos de soporte ventilatorio u oxigenoterapia, mejoría radiológica y disminución de los niveles de marcadores inflamatorios. Se reportó un caso de shock anafiláctico debido a la transfusión. No es posible determinar con esta limitada evidencia, que la transfusión de plasma convaleciente es beneficiosa para los cuadros severos de COVID-19. Se requieren ensayos clínicos randomizados y conducidos adecuadamente para establecer su eficacia.
- La evidencia proveniente de dos estudios observacionales es de muy baja calidad y con serias limitaciones, además de una serie y un reporte de casos identificados respecto al uso de tocilizumab. No se puede determinar los beneficios y riesgo de su

eso en pacientes con covid-19. Actualmente, se vienen desarrollando 20 ensayos clínicos aleatorizados al respecto.

- No existe evidencia suficiente para determinar la eficacia y seguridad del uso de corticoides en pacientes con COVID-19. La evidencia es limitada y de muy baja calidad.

Palabras clave: COVID-19, hidroxiclороquina, cloroquina, ivermectina, remdesivir, lopinavir, interferón, plasma convaleciente, tocilizumab, metilprednisolona, corticoides, tratamiento.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2 (anteriormente denominado “nuevo coronavirus 2019” o “2019-nCoV”) fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019¹. El 11 de marzo de 2020 fue caracterizada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) extendiéndose a la fecha a nivel mundial. En el Perú, el número de infectados hasta el 30 abril de 2020 asciende a 36976 casos confirmados y 1051 fallecidos, lo que representa una letalidad de 2.84%. El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte^{2,3}. Actualmente no se dispone de ninguna intervención terapéutica aprobada frente a COVID-19 y existe una urgente necesidad de desarrollar un tratamiento específico para COVID-19 para aliviar los síntomas y reducir la mortalidad, sin embargo su rol en etapas avanzadas puede ser limitado y se ha señalado que el uso de terapia antiinflamatoria tiene el potencial riesgo de poder favorecer la replicación viral, como se ha visto para los corticoides en otras infecciones de vías respiratorias. Se ha postulado que la existen dos subconjuntos patológicos distintos pero superpuestos, el primero desencadenado por el virus en sí y el segundo originado por la respuesta del huésped⁴. En vista de ello, y atendiendo a lo solicitado por el Ministerio de Salud, esta revisión tiene como fin revisar la evidencia disponible respecto a siete potenciales opciones para tratamiento específico y dos fármacos que se han señalado como terapia adyuvante para frenar la respuesta inflamatoria presentada en COVID-19.

II. OBJETIVO

Revisar la literatura científica sobre las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID – 19).

III. MÉTODO

El Ministerio de Salud solicitó la revisión de la evidencia disponible para nueve intervenciones terapéuticas frente a COVID-19. Este listado contempla 03 intervenciones que no fueron consideradas en la Revisión Rápida *Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Serie Revisión Rápida N° 02-2020*, correspondiendo a Ivermectina, Tocilizumab y pulsos de corticoides. En vista del rol potencial de cada intervención en el tratamiento de COVID-19, se plantearon dos preguntas PICO.

a. Formulación de pregunta PICO

PICO 1: ¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas más seguras y efectivas para el tratamiento específico de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)?

P	Paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19
I	Fármacos utilizado para tratar la infección por SARS-CoV-2: Hidroxicloroquina, Cloroquina, Ivermectina, Remdesivir, Lopinavir/ritonavir, Interferones, Plasma convaleciente

C	Placebo, cualquier otro fármaco activo ó ningún comparador
O	Eficacia: Mortalidad, Estancia en UCI, Uso de ventilación mecánica, Negativización del ARN viral, estancia hospitalaria, respuesta clínica, o cualquier otro desenlace reportado por los estudios. Seguridad: Eventos adversos relacionados u otros reportados por los estudios.

PICO 2: ¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas más seguras y efectivas como tratamiento adyuvante para la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)?

P	Paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19
I	Tocilizumab, Pulsos de corticoides
C	Placebo, cualquier otro fármaco activo ó ningún comparador
O	Eficacia: Mortalidad, Estancia en UCI, Uso de ventilación mecánica, estancia hospitalaria, respuesta clínica, o cualquier otro desenlace reportado por los estudios. Seguridad: Eventos adversos relacionados u otros reportados por los estudios.

b. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: Revisiones sistemáticas y Ensayos clínicos. De no identificarse ensayos clínicos, se elegirán estudios observacionales priorizando el siguiente orden: cohorte, caso-control, transversales y serie de casos.
- Estudios desarrollados en humanos con infección por SARS-CoV-2.

Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS, causado por SRAS-CoV) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV-2.
- Revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales), artículos de opinión, consenso de expertos o guías clínicas.
- Estudios donde se describa el uso de las intervenciones consideradas, pero sin reportan desenlaces.

c. Estrategia de búsqueda

Para cada pregunta PICO se efectuó una búsqueda electrónica en MEDLINE (vía PubMed), Biblioteca Cochrane, Google Scholar, la Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS y OPS y medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) teniendo como fecha de búsqueda desde el 01 de diciembre de 2019 (mes donde se reportó los primeros casos de COVID-19 en China) hasta el 20 de marzo de 2020.

Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria en las referencias de los artículos recuperados. La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1 de este informe.

d. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

e. Evaluación de calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas fue efectuada con la herramienta AMSTAR 2.⁵ En el caso de no haber sido efectuado por la revisión sistemática, el riesgo de sesgo de los estudios primarios fue evaluado con las siguientes herramientas:

- Los ensayos clínicos randomizados fueron evaluados con la herramienta Riesgo de Sesgo de Cochrane⁶
- Los estudios no randomizados fueron evaluados con la herramienta ROBINS-I⁷

Posteriormente, la calidad de la evidencia para cada desenlace fue evaluado según la metodología GRADE, que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales).^{8,9}

De acuerdo al sistema GRADE, existen 04 niveles para calificar la calidad de la evidencia:

Niveles de evidencia:

Calidad o certeza de la evidencia	Características
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

La elaboración de los Perfiles de evidencia para cada pregunta PICO fue realizada con el software GRADEpro¹⁰.

IV. RESULTADOS

4.1. PICO 1

¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas más seguras y efectivas para el tratamiento específico de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)?

Si bien se identificaron revisiones sistemáticas y revisiones rápidas, las fechas de búsqueda tuvieron una fecha previa a la considerada en el presente informe. Dado la elevada tasa de publicaciones diaria en COVID-19, se identificaron estudios adicionales a los seleccionados en las revisiones sistemáticas. En consecuencia, para esta pregunta PICO se optó por presentar los resultados de los estudios primarios identificados.

4.1.1. HIDROXICLOROQUINA Y CLOROQUINA

Se identificaron 04 ensayos clínicos, 03 de ellos randomizados donde se evalúa el uso de hidroxiclороquina: Tang et al 2020, Chen J et al 2020, Chen Z et al 2020 y Gautret et 2020. Los tres últimos ensayos fueron incluidos en una revisión rápida elaborada previamente por la UNAGESP: Utilidad de la Cloroquina e hidroxiclороquina frente a COVID-19: profilaxis y tratamiento. Serie Revisión Rápida N° 03-2020 y disponible a través de la página web del INS. El estudio de Gautret et al 2020, por la forma en cómo seleccionó a su grupo control puede ser considerado como estudio observacional. En este informe, se reportará en esta sección considerando que la administración de Hidroxiclороquina fue determinada de antemano por el estudio, lo que implica una intervención.

A continuación se resumen los resultados de estos 04 estudios.

Tang et al (2020)¹¹: Reporte preliminar no certificado por una revisión por pares, distribuido en forma de pre-impresión (manuscritos completos, pero no publicados).

Corresponde a un ensayo clínico aleatorizado, abierto, donde se comparó hidroxiclороquina más tratamiento estándar versus tratamiento estándar. La dosis empelada de hidroxiclороquina fue de 1200 mg/día por 3 días seguido de 800 mg/d hasta completar 2 semanas (para los casos leves) y 3 semanas (casos moderados y severos). La población incluida correspondió principalmente a casos moderados (84%). No se observó diferencias entre los grupos respecto a desenlaces como Tiempo hasta la negativización para ARN viral, ni en la proporción de pacientes negativos para ARN viral en diferentes puntos temporales (seguimiento 28 días). Asimismo, no se observó diferencias respecto al tiempo hasta la mejoría de los síntomas. Se identificó una disminución de los niveles de Proteína C reactiva y un aumento en los niveles de linfocitos con respecto al valor basal, aunque éste último no fue estadísticamente significativo. Los eventos adversos fueron más frecuentes en aquellos que recibieron hidroxiclороquina (30% vs 8.8%), este mismo grupo presentó dos eventos adversos serios (deterioro clínico y nuevos síntomas de infección respiratoria alta). Se discontinuó hidroxiclороquina en un paciente debido a visión borrosa. La calidad de evidencia fue calificada como Baja, debido al riesgo de sesgo serio

(ausencia de cegamiento que pudo afectar la calificación de los desenlaces clínicos, no hay información suficiente respecto a las co-intervenciones recibidas) y a imprecisión en el estimado del efecto, ya que el estudio no completó el número de eventos requeridos (el tamaño muestral estimado era de 360 pacientes).

Chen Z et al (2020)¹²: Reporte preliminar no certificado por una revisión por pares, distribuido en forma de pre-impresión (manuscritos completos, pero no publicados).

Se trata de un ensayo clínico abierto, aleatorizado, realizado en China para evaluar la eficacia de sulfato de hidroxiclороquina (HCQ 200 mg VO 2v/d por 5d) versus no administrarla, en el tratamiento de adultos hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 y neumonía, con $SO_2 > 93\%$ o $PO_2/FIO_2 > 300$. Se excluyeron los casos severos y críticos. Las co-intervenciones incluyeron: oxigenoterapia, antivirales no especificados, antibióticos e inmunoglobulina con o sin corticoides. Si bien se indica el método de generación de la secuencia aleatoria, no se describe el mecanismo para ocultar dicha secuencia de asignación. 62 pacientes fueron enrolados, 31 en cada grupo. La frecuencia de fiebre y tos al inicio fue diferente entre ambos grupos HCQ vs control (fiebre: 22 pacientes vs 17 pacientes; tos: 22 vs 15). No se identificó diferencias respecto a edad o sexo entre ambos grupos.

El tiempo promedio hasta el retorno a la temperatura normal en el grupo HCQ fue de $2,2 \pm 0,4$ días versus $3,2 \pm 1,3$ días. El tiempo promedio hasta la remisión de la tos fue de $3,1 \pm 1,5$ días en el grupo HCQ vs $2,0 \pm 0,2$ días en el control. Respecto al cambio radiológico al día 6, el 80,6% de pacientes que recibieron HCQ tuvieron mejoría en comparación a 54,8% del grupo control. Una mayor proporción de exacerbación de la neumonía o no cambios radiológicos fue vista en el grupo control vs grupo HCQ (29,0% vs 6,5% y 16,1% vs 12,9% respectivamente). 4 pacientes del grupo control tuvieron progresión a enfermedad severa versus ninguno del grupo HCQ. 2 pacientes del grupo HCQ presentaron eventos adversos leves: rash y cefalea

El estudio presenta varias limitaciones que disminuyen la confianza en sus resultados: 1) No hubo cegamiento en los evaluadores de los desenlaces, y su medición pudo estar sesgada debido al conocimiento del tratamiento recibido, considerando además la subjetividad en la medición; 2) No se describe de forma suficiente los parámetros para la medición del porcentaje de absorción de la neumonía en las tomografías de tórax ni por quién fue evaluado; 3) Los resultados para los desenlaces clínicos debieron ser reportados como medianas de tiempo hasta el evento en lugar de tiempos promedios, 4) El tiempo de observación es corto (5 y 6 días); 5) Escaso tamaño muestral y ausencia de cálculo previo de tamaño muestral, 6) Se ha señalado la administración de co-intervenciones incluyendo antivirales no especificados, corticoides e inmunoglobulina y no se reporta si existió diferencias entre los grupos. Estas co-intervenciones pueden haber influenciado en los resultados, más allá del posible efecto de hidroxiclороquina. La calidad de la evidencia es Muy Baja.

Chen et al (2020)¹³: Estudio publicado, texto completo en idioma chino.

Ensayo clínico abierto, aleatorizado realizado en China en 30 adultos hospitalizados donde se comparó Hidroxiclороquina 400 mg/d por 5 días (n=15) versus tratamiento estándar (n=15). Después de 7 días de tratamiento, el 86,7% (13/15) del grupo hidroxiclороquina fueron negativos para ARN viral versus 93,3% (14/15) en el grupo control ($p > 0,05$). A los 14 días el 100% de pacientes fueron negativos. La mediana del tiempo desde la hospitalización hasta obtener una carga viral negativa fue de 4 días (RIC

1-9) en el grupo hidroxiclороquina vs 2 días (RIC 1-4) en el grupo de tratamiento estándar ($p>0,05$). Respecto a la progresión radiológica, 33% (5/15) presentó mejoría luego de 3 días versus 46,7% (7/15) en el grupo hidroxiclороquina. La mejoría fue alcanzada por el 100% de los enrolados luego de 14 días de seguimiento. No se produjo ninguna muerte durante el seguimiento de 14 días. Cuatro eventos ocurrieron en el grupo hidroxiclороquina (diarrea, deterioro y suspensión del tratamiento, elevación transitoria de aspartato aminotransferasa) versus 3 eventos en el control (aumento de creatinina sérica, anemia y elevación transitoria de aspartato aminotransferasa). No se dispone de información respecto al mecanismo de generación de la secuencia aleatoria y su ocultamiento. La falta de cegamiento genera potencial sesgo de realización y sesgo de detección. El tamaño muestral es escaso y el periodo de seguimiento es corto. La calidad de evidencia es muy Baja.

Gautret *et al.* (2020)¹⁴ : Estudio publicado.

Estudio clínico, abierto, no aleatorio, realizado en Francia, para evaluar el efecto del sulfato de hidroxiclороquina (200 mg VO, tres veces al día durante diez días) en pacientes hospitalizados con infección por SARS-COV-2, asintomáticos, con infección respiratoria alta o con infección respiratoria baja. Para el análisis, se incluyó como grupo control a aquellos participantes que no recibieron hidroxiclороquina, porque: a) rechazaron el tratamiento o tenían un criterio de exclusión (aplicable sólo en el centro de estudio de Marsella) y b) Eran tratados en los centros de Niza, Aviñón y Brianzón. Las co-intervenciones incluyeron la administración de tratamiento sintomático (no especificado) y la adición de Azitromicina, dependiendo de la presentación clínica, como medida para prevenir la superinfección bacteriana (500 mg en el día 1 seguido de 250 mg/día durante los siguientes cuatro días y con control diario con electrocardiograma).

Se enroló a 42 participantes, 26 recibieron hidroxiclороquina y 16 pacientes fueron considerados como grupo control. El grupo de intervención tuvo una pérdida de 06 pacientes (23,1%) durante el seguimiento; en consecuencia, los resultados, incluyendo las características basales, son reportados sólo para los 36 pacientes que completaron el seguimiento. En total, 6 pacientes eran asintomáticos (16,7%), 22 tenían infección respiratoria alta (61,1%) y 8 cursaban con infección respiratoria baja (22,2%). No hay información respecto a la severidad en este último grupo. Se identificaron diferencias entre ambos grupos (Hidroxiclороquina versus control) en las características demográficas y clínicas basales como la edad (promedio \pm desviación estándar, $51,2 \pm 18,7$ versus $37,3 \pm 24,0$) y el espectro clínico (Asintomáticos: 10% vs 25%; Infección respiratoria baja: 30% vs 12,5%). Los grupos fueron similares en cuanto al tiempo desde el inicio de síntomas y la inclusión en el estudio ($4,1 \pm 2,6$ días vs $3,9 \pm 2,8$ días) y el género masculino (45,0% vs 37,5%). Únicamente 6 pacientes del grupo hidroxiclороquina recibieron azitromicina (23,1%)

Respecto al desenlace principal, la proporción de pacientes con carga viral indetectable al día 6 fue mayor en el grupo hidroxiclороquina (70% vs 12,5%; RR (calculado en base a los datos) de 5,6 IC 95% 1,48–21,13. No hay información respecto a la carga viral inicial en ambos grupos, y tampoco fue considerada como covariable para el análisis. Esta diferencia, a favor del grupo cloroquina, se mantuvo cuando el desenlace fue medido en otros puntos temporales (día 3, 4 y 5). El estudio también señala que los 6 pacientes tratados con la combinación de hidroxiclороquina y azitromicina tuvieron carga viral indetectable al día 6 (100%) en comparación con los pacientes tratados solo con

hidroxicloroquina (57%) y los del grupo control (12.5%). Aunque se menciona que el efecto de la intervención fue significativamente mayor en los pacientes con síntomas en comparación con pacientes asintomáticos, los datos no fueron mostrados.

Los resultados reportados deben ser valorados con precaución dada las serias limitaciones del estudio como la ausencia de aleatorización, potencia estadística insuficiente, falta de ajuste por covariables, reducido tiempo de seguimiento y pérdida del 23,1% en el grupo de intervención (03 pacientes transferidos a cuidados intensivos, un paciente falleció al tercer día del enrolamiento, otro solicitó su alta voluntaria y en un paciente se suspendió hidroxicloroquina debido a náuseas). No se tiene información sobre desenlaces de seguridad ni desenlaces clínicos. A calidad de evidencia es Muy Baja.

Se identificaron dos ensayos clínicos randomizados donde se evalúa el uso de Cloroquina: Silva Borba et al 2020 y Huang et al 2020. Este último fue identificado en la revisión rápida antes señalada.

Borba et al 2020¹⁵, Estudio publicado. Se trata de un ensayo clínico de fase IIb, aleatorizado, doble ciego que comparó un brazo con dosis alta de Cloroquina 600 mg 2v/d por 10 días (12g dosis total) versus Cloroquina dosis baja: 450 mg 2v/d en el día 1 y luego 1v/d por 4 días (2.7g dosis total). El tamaño muestral previsto era de 400 pacientes, sin embargo, en un análisis provisional no planificado recomendado por el Comité de Monitoreo de Seguridad y Datos del estudio, se evidenció una mayor letalidad y eventos adverso en el brazo de dosis alta en comparación a la dosis baja de Cloroquina, por lo que el enrolamiento y tratamiento fue suspendido para este brazo de estudio. La publicación reporta los resultados al día 13 de seguimiento para 81 pacientes con COVID-19 severo (41 asignados a dosis alta y 40 a dosis baja) observándose una letalidad global de 27.2% (IC 95% 17.9%-38.2%), siendo mayor en el grupo de cloroquina a dosis alta (39% vs 15%). Los resultados de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 fueron negativos en el día 4 solo en 6/27 pacientes (22,2%). Asimismo, la proporción de pacientes con intervalo QT corregido > 500 ms en el grupo de dosis alta fue de 18.9% versus el grupo el 11.1% reportado en el grupo de dosis baja. Dos pacientes que recibieron dosis alta de cloroquina presentaron taquicardia ventricular antes de la muerte. No se observó sin Torsade de pointes. El tamaño limitado de la muestra no permite evaluar desenlaces de eficacia. La calidad de evidencia es moderada, debido a la imprecisión seria en el estimado de los efectos, por el escaso tamaño muestral.

Huang et al (2020)¹⁶: **Manuscrito aceptado pero no corregido** de un ensayo clínico abierto y no aleatorio, realizado en China, para evaluar eficacia y seguridad de Cloroquina (500mg 2v/d por 10 días) frente a Lopinavir/ritonavir (LPV/r) (400/100 mg 2 veces/d por 10 días) en adultos hospitalizados por COVID-19. Se incluyeron 22 pacientes, 10 fueron tratados con cloroquina (3 casos severos y 7 casos moderados) y 12 recibieron LPV/r (5 severos, 7 moderados). Se identificó diferencias entre grupo cloroquina vs control en las características basales como edad (41.5 (33.8-50.0) versus 53.0 (41.8-63.5)), porcentaje de varones (30% vs 50%), casos severos (30% vs 41,67%), tiempo de enfermedad (2.50 (2.00-3.75) versus 6.50 (4.75-8.50)), proporción con ≥ 2 lóbulos afectados (60% vs 91.7%), compromiso bilateral (60% vs 91.7%). Asimismo, la mediana del nivel de

proteína C reactiva y dímero D fueron mayores en el grupo LPV/r en comparación al grupo cloroquina (PCR: 4.07 , RIC 1.46-14.93 mg/L versus 6.95, 3.63-20.05 mg/L y Dímero D: 91.50, 60.00-132.25 versus 109.00, 82.50-115.00).

Al día 14, 10/10 (100%) pacientes del grupo Cloroquina fueron negativos para ARN viral en comparación a 11/12 (91,7%) del grupo LPV/r. Al día 10: 90% vs 75% y al día 7: 70% vs 58.33%. En ningún punto temporal se alcanza significancia estadística. Respecto a la mejoría vista por tomografía, al día 14, el grupo cloroquina alcanza el 100% vs 75% del grupo control (RR calculado 1.33 IC 95% 0.96–1.85). Tampoco se alcanza significancia estadística al medirse en el día 10. La proporción de pacientes dados de alta al día 14 fue mayor en el grupo cloroquina (100% vs 50%, RRc 2,0 IC 95% 1.14 –3.52). La recuperación clínica también favoreció a cloroquina pero no fue significativo (80% vs 58.33%, RRc 1.37 IC 95% 0.78–2.42). El número de eventos adversos entre los grupos fue similar (9 eventos vs 10 eventos), principalmente gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal, náuseas y diarrea. 04 pacientes del grupo LPV/r presentaron eventos adversos neurológicos (mareos, dolor de cabeza, psicosis) , 1 paciente del grupo cloroquina presentó rash. La información ha sido tomada del material suplementario, existe discordancia con el manuscrito en cuanto al reporte del RR para mejoría de la tomografía al día 14.

El estudio presenta varias limitaciones que disminuyen la confianza en sus resultados: 1) Falta de aleatorización, con riesgo de sesgo de selección. Existen además diferencias importantes en las características basales entre los grupos que impresionan mayor severidad en el grupo LPV/r, 2) No hubo cegamiento en los evaluadores de los desenlaces, y su medición pudo estar sesgada debido al conocimiento del tratamiento recibido, considerando además la subjetividad en la medición, 3) No se describe de forma suficiente los parámetros para la medición del porcentaje de absorción de la lesión o reducción gradual en las tomografías de tórax ni por quién fue evaluado; 4) No se reportaron los desenlaces clínicos como tiempo hasta el evento, 5) Escaso tamaño muestral y ausencia de cálculo previo de tamaño muestral lo cual limita al estudio para efectuar una prueba de hipótesis estadística, 6) no hay ajuste por co-variables. La calidad de evidencia es Muy Baja.

Las características de estos ensayos clínicos y sus resultados se resumen en las siguientes tablas:

Ensayos clínicos con Hidroxicloroquina (HCQ) como tratamiento para COVID-19

Autor, año y lugar	Diseño	Población	Intervención (I) vs comparador (C)	Desenlaces virológicos I vs C	Desenlaces clínicos y/o radiológicos I vs C	Desenlaces de seguridad I vs C
Tang et al 2020 China	EC aleatorizado, abierto No publicado ni certificado por una revisión por pares (N=150)	Hospitalizados con COVID-19, Leves: 20% vs 9.3% Moderado: 78.7 vs 89.3% Severo: 1.3% vs 1.3% Edad promedio: 46.1±14.7 años, 55% varones Tiempo de enfermedad: 16.6 días ±10.5 Diabetes: 16% vs 12% HTA: 8% vs 4% Otras: 28% vs 13% PCR: 9.9±13.3 vs 7.4±12.8 mg/L Linfocitos: 1.46±0.6 vs 1.6±0.5 x 10 ⁹ /L DHL: 197.4±58.0 U/L IL-6: 11.0±27.4 pg/ml CPK-MB: 7.4±4.0 U/L TNF-α: 4.8±3.7 pg/ml	-HCQ + tto estándar (n=75), 1200 mg/d por 3 días seguido de 800 mg/d hasta completar 2sem (leves) y 3 sem (moderados y severos) - Tratamiento estándar (n=75), fluidos, oxígeno, cuidados intensivos	Tiempo hasta la negativización: 8 días vs 7 días (HR: 0.846; IC 95% 0.580 - 1.234; p=0.341) Negativos para ARN viral al D21 (primario): 85.4% versus 81.3%, p=0.341 Negativos para ARN viral al D28 4,7, 10 y 14: Sin diferencias entre los grupos	Tiempo hasta la mejoría de síntomas (28d): 19 días vs 21 días (HR: 1.012 IC95%: 0.587-1.744) Mejoría de los síntomas: 59.9% (45.0% - 75.3%) vs 66.6% (39.5% to 90.9%) Disminución en los niveles de PCR: 6.986 versus 2.723 mg/L p=0.045 Cambio en el recuento de linfocitos: 0.062 versus 0.008 ×10 ⁹ /L, p=0.547)	Eventos adversos: 21/70 (30%) vs 7/80 (8.8%) (p=0.001) EA más comunes con HCQ: diarrea (10% vs 0%) 02 Eventos adversos serios en HCQ, Se discontinuó HCQ en 01 paciente debido a visión borrosa y se ajustó dosis en un paciente.

Chen Z et al 2020 China, Wuhan	EC abierto aleatorizado No publicado ni certificado por una revisión por pares	(n=62) Hospitalizados Edad promedio 44,7 ± 1 5,3 años, 46,8% varones, Neumonía con SO ₂ >93% o PO ₂ /FIO ₂ >300 Casos severos o críticos fueron excluidos Tiempo de enfermedad no señalado	- HCQ (n=31), 200 mg VO 2v/d por 5d - No HCQ (n=31) - Tratamiento estándar en ambos brazos: oxígeno, antivirales, ATB, inmunoglobulina con o sin corticosteroides)		Tiempo hasta normalización de T: 2,2 ± 0,4d vs 3,2 ± 1,3d Tiempo hasta remisión de tos: 3,1 ± 1,5d vs 2,0 ± 0,2d Cambios radiológicos al D6 Mejoría: 80,6% vs 54,8% Exacerbación: 6,5% vs 29,0% Sin cambios: 12,9% vs 16,1% Progresión a enfermedad severa: 0 vs 4 pacientes	2 pacientes del grupo HCQ con eventos adversos: rash y cefalea
Chen J et al 2020 China, Shanghai	EC abierto, aleatorizado Publicado, texto completo en idioma chino Seguimiento 2 sem	(n=30), hospitalizados con neumonía Edad promedio 50.5±3.8 años vs 46,7 ± 3,6	- HCQ 400 mg/d por 5 días (n=15) más tratamiento estándar - No HCQ, tratamiento estándar (n=15) Todos recibieron interferón alfa, 12 pacientes del grupo HCQ recibieron arbidol vs 10 en el grupo control y dos pacientes recibieron LPV/r	86,7% (13/15) vs 93.3% (14/15) fueron negativos para ARN viral al D7 (p>0,05). A los 14 días el 100% fue negativo Tiempo hasta la negativización de CV: 4 días (RIC 1-9) vs 2 días (RIC 1-4) (p>0,05)	Mejoría radiológica al D3: 33% (5/15) versus 46,7% (7/15). Se alcanzó el 100% en el día 14. La mediana de tiempo para normalización de la T ⁰ corporal fue similar entre los grupos, 1 día, (0-2) vs 1 día (0-3) Progresión a enfermedad severa 1 paciente del grupo HCQ desarrolló enfermedad severa, medicamento fue suspendido al 4to día. Mortalidad: 0 a los 14 días.	04 eventos (diarrea, deterioro y suspensión del tratamiento, elevación transitoria de AST) vs 3 eventos (aumento de creatinina sérica, anemia y elevación transitoria de AST)
Gautret et al 2020 Francia	Ensayo clínico (EC) abierto no aleatorizado. Publicado	(n=36) hospitalizados, 22 con IRA y 8 con IRB, 6 asintomáticos Edad promedio 45.1 ± 22.0 Tiempo de enfermedad 4 días Seguimiento de 14 días	- HCQ (n=20), 200 mg VO 3v/d por 10d (6 pacientes con adición de Azitromicina 500mg x1d seguido de 250mg x 4 d) - No HCQ (n=16) - Co-intervenciones: tratamiento sintomático (no especificado) y la adición de Azitromicina, dependiendo de la presentación clínica	Negativos para ARNviral al D6: 70,0% vs 12,5% , RRC: 5,6 IC 95% 1,48–21,13. En los que recibieron azitromicina, se alcanzó el 100%	No reportados	No reportados

Ensayos clínicos randomizados con Cloroquina (HCQ) como tratamiento para COVID-19

Autor, año y lugar	Diseño	Población	Intervención (I) vs comparador (C)	Desenlaces virológicos I vs C	Desenlaces clínicos y/o radiológicos I vs C	Desenlaces de seguridad I vs C
Borba et al 2020 Brasil	EC aleatorizado, doble ciego, placebo add-on (para mantener cegamiento y estandarizar tratamiento) (N=81)	<p>COVID-19 severo Edad: 54.7 (13.7) vs 47.4 (13.3); 75% varones Oxigenoterapia: 87.8% vs 90% Puntaje qSOFA ≥ 2: 41.5% vs 25%</p> <p>PCR: 8.61 vs 8.09 mg/dl DHL: 1010 vs 900 U/L CPK: 96.8 vs 82.8% CPK-MB: 20.9 vs 18.6 U/L ALT: 100 vs 51 U/L</p> <p>HTA: 53.6% vs 37% Diabetes: 32.1 vs 18.5% Trastorno por consumo de alcohol: 24% vs 30.8% Enfermedad cardíaca: 17.9% vs 0% Asma: 10.7% vs 3.8% ERC: 10.7% vs 3.8%</p> <p>Intervalo QTc (ms): 427.8 (31.0) vs 421.9 (24.0)</p> <p>Se detectó ARN viral en 75,6% vs 77,5% de los pacientes</p>	<p>Cloroquina base tab 150 mg</p> <p>- Cloroquina dosis alta: 600 mg 2v/d por 10 días (12g dosis total) (n=41)</p> <p>- Cloroquina dosis baja: 450 mg 2v/d en el día 1 y luego 1v/d por 4 días (2.7g dosis total) (n=40)</p> <p>Co-intervenciones: Ceftriaxona + Azitromicina (100%) y Oseltamivir si se sospechaba Influenza</p>	<p>RT_PCR negativo en el día 4: solo en 6/27 pacientes (22,2%).</p>	<p>Letalidad global (13 días): 27.2%, IC 95% 17.9%-38.2%</p> <p>Letalidad (13 días): 16/41 (39%) vs 6/40 (15%) (OR: 3.6; IC 95% 1.2-10.6)</p> <p>3/5 pacientes con enfermedad cardíaca fallecieron (no presentaron taquicardia ventricular ni Torsade de pointes)</p>	<p>Proporción de pacientes con QTc > 500 ms (día 13): 7/37 (18.9%) vs 4/36 (11.1%)</p> <p>Taquicardia ventricular: 2/37 (2.7%) vs 0/36</p> <p>Estos eventos precedieron a la muerte en estos pacientes. No se observó sin Torsade de pointes</p> <p>Disminución de Hb: 19.2% vs 22.2%</p> <p>Elevación de creatinina: 39.1 vs 46.7%</p> <p>Incremento de CK: 50% vs 31.6%</p> <p>Incremento de CPK MB: 53.8% vs 23.1%</p>

Huang et al 2020 China	EC aleatorio, no etiqueta abierta (N=22)	<p>Hospitalizados por COVID-19 Edad: 41.5 (33.8-50.0) versus 53.0 (41.8-63.5) varones (30% vs 50%) casos severos (30% vs 41,67%), tiempo de enfermedad (2.50 (2.00-3.75) versus 6.50 (4.75-8.50)), Proporción con \geq 2 lóbulos afectados (60% vs 91.7%), compromiso bilateral (60% vs 91.7%).</p> <p>PCR: 4.07 , RIC 1.46-14.93 mg/L versus 6.95, 3.63-20.05 mg/L Dímero D: 91.50, (60.00-132.25) versus 109.00 (82.50-115.00)</p>	<p>-Cloroquina (500mg 2v/d por 10 días) -Lopinavir/ritonavir (LPV/r) (400/100 mg 2 veces/d por 10 días)</p>	<p>Al día 14, 10/10 (100%) pacientes del grupo Cloroquina fueron negativos para ARN viral en comparación a 11/12 (91,7%) del grupo LPV/r.</p>	<p>Proporción de pacientes dados de alta al día 14: 100% vs 50%, RRc 2,0 (IC 95% 1.14 –3.52).</p> <p>Recuperación clínica: 80% vs 58.33%, RRc 1.37 (IC 95% 0.78–2.42)</p> <p>Mejoría vista por tomografía, al día 14, el grupo cloroquina alcanza el 100% vs 75% del grupo control (RR calculado 1.33 IC 95% 0.96–1.85)</p>	<p>El número de eventos adversos entre los grupos fue similar (9 eventos vs 10 eventos),</p> <p>Mas comunes: gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal, náuseas y diarrea.</p> <p>04 pacientes del grupo LPV/r presentaron eventos adversos neurológicos (mareos, dolor de cabeza, psicosis) , 1 paciente del grupo cloroquina presentó rash.</p>
------------------------	--	---	--	---	---	---

4.1.2. IVERMECTINA

Se identificó 01 estudio observacional (manuscrito no publicado ni certificado por revisión por pares) que utilizó un puntaje de propensión para emparejar 02 cohortes según edad, sexo, raza o etnia, comorbilidades, puntaje de gravedad de la enfermedad (qSOFA), uso de hidroxiclороquina, azitromicina y uso de corticoides a partir de datos recopilados de 169 hospitales, 1408 pacientes (Norteamérica, Europa, Asia, África, Sudamérica, Australia) entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de marzo de 2020. 704 pacientes recibieron Ivermectina a dosis única de 150 mcg/Kg de peso versus 704 pacientes que no recibieron dicho fármaco.

La mortalidad en el grupo que recibió Ivermectina fue de 1.4% versus 8.5% en el grupo comparador (HR 0,20 CI 95% 0,11-0,37, p<0,0001). En el subgrupo de pacientes que requirieron ventilación mecánica, la mortalidad fue menor en aquellos que recibieron Ivermectina en comparación a los pacientes que no la recibieron (7,3% versus 21,3%)¹⁷.

La calidad o certeza de la evidencia fue calificada como Baja. Adicionalmente, se debe señalar que en el análisis estadístico para estimar el efecto del tratamiento no se tomó en cuenta la naturaleza pareada de los datos.

Características del estudio. Ivermectina versus No administrarla

Autor, año y lugar	Diseño	Población	Intervención (I) vs comparador (C)	Desenlaces
Patel ¹⁷ et al 2020 Internacional	Observacional tipo cohorte Pareado mediante puntaje de propensión Enero a Marzo 2020	1408 pacientes hospitalizados 704 (Ivermectina) vs 704 (No Ivermectina) Edad: 53.7±17.0 versus 53.4±15.8 Enfermedad coronaria: 12.9% vs 9.4% Diabetes: 11.6% vs 11.1 EPOC o asma: 3.4% vs 2.1% HTA: 25.9% vs 23.7% Inmunosupresión: 3.6% vs 2.0% Puntaje qSOFA: 1.5 ±0.8 vs 1.4 ± 0.7 Uso de ventilación mecánica: 3.1% vs 9.7%	- Ivermectina: a dosis única de 150 mcg/Kg de peso - No Ivermectina Co-intervenciones: HCQ, azitromicina, corticoides.	Mortalidad Mortalidad en aquellos con VM

Resumen de los resultados :

Ivermectina comparado con No usarla para COVID-19

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)
	Riesgo con No usarla	Riesgo con Ivermectina			
Mortalidad	85 por 1000	18 por 1000 (10 a 32)	HR 0.20 (0.11 a 0.37)	1408 (1 estudio observacional) ¹⁷	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b,c,d}

Resumen de los resultados :

Ivermectina comparado con No usarla para COVID-19

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)
	Riesgo con No usarla	Riesgo con Ivermectina			

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

Explicaciones

- Potencial sesgo por factores de confusión no abordados por el puntaje de propensión. Existe falta de equilibrio en la proporción de sujetos con VM en el basal.
- Sesgo por desviaciones en el tratamiento: No hay información. No se puede garantizar que las co-intervenciones y el manejo fueron administrados de forma balanceada o equivalente entre los grupos. (Ejm dosis, duración en caso de fármacos)
- Sesgo en la selección/reporte del resultado: No se describe registro del protocolo. Se reporta el HR, y que se ha efectuado un análisis de sobrevida, pero no hay información respecto a la mediana de sobrevida, ni el tiempo de seguimiento de los participantes. Existe un potencial riesgo de reporte selectivo.
- Pocos eventos

Existen 04 ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov, donde se evaluará el uso de ivermectina sola o combinada con otros fármacos:

ID	Diseño	Intervención	Población	Desenlaces	Fecha estimada Fin
NCT04360356 Egipto Aún no inicia enrolamiento	EC randomizado, paralelo, doble ciego N=100	- Ivermectina 200 mcg / kg una vez VO más 500 mg de nitazoxanida 2v/d VO durante 6 días - Tratamiento estándar	Adultos recientemente diagnosticados de COVID-19 Se excluyen con comorbilidades	Número de pacientes con PCR negativo, mejoría de la frecuencia respiratoria, mejoría de PaO2, con normalización de IL-6, TNF α , Fe sérico, Ferritina, INR, Linfocitos Mortalidad (30 días)	Diciembre 2020
NCT04343092 Irak En enrolamiento	EC randomizado, paralelo, doble ciego N=50	- Ivermectina 0.2mg/kg (repetir a la semana) + HCQ 400mg/día + azitromicina 500mg/día - Placebo + HCQ + Azitromicina	Adultos con neumonía Se excluyen casos leves de COVID-19	Número de pacientes curados (negativización para ARN viral) (02 sem) Efectos adversos relacionados al tratamiento.	Agosto 2020
NCT04351347 Egipto Aún no inicia enrolamiento	EC randomizado, paralelo, etiqueta abierta, N=100	- Cloroquina + Nitazoxanida + Ivermectina + Cloroquina	Pacientes con COVID-19	Número de pacientes con cura virológica	Diciembre 2020?
NCT04345419 Egipto Aún no inicia enrolamiento	EC randomizado, paralelo, N=100	- Cloroquina - Favipiravir - Nitazoxanida - Ivermectina - Niclosamida	Pacientes con COVID-19	Número de pacientes con disminución de la carga viral (06m)	December 2020? 2029?

4.1.3. REMDESIVIR

Se identificaron 04 estudios, 03 de ellos a través de las búsqueda sistemática y el último correspondió a un ensayo clínico publicado posterior a la fecha de búsqueda (29 de abril de 2020) y que está siendo incorporado en la presente revisión.

Wang et al 2020¹⁸, realizaron un ensayo clínico randomizado, doble ciego controlado con placebo en 10 hospitales de China. El estudio no logro completar el número de pacientes previstos (no hubieron más pacientes que cumplieran los criterios de elegibilidad, dada la disminución de casos en China) y fue interrumpido anticipadamente. La población incluyó a 237 pacientes con COVID-10 severo (158 asignados a Remdesivir y 79 asignados a placebo), con edad de 65 años (RIC 56-71), tiempo de enfermedad (desde inicio de síntomas hasta la randomización) de 10 días (RIC 9–12), el 71% de ambos grupos padecía alguna comorbilidad, siendo más frecuente la hipertensión arterial, diabetes y enfermedad coronaria. El 82% de los enrolados requería soporte de oxígeno al ingreso (puntaje 3 en la escala National Early Warning Score 2 o NEWS2) y el 16% requería oxígeno por cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva (puntaje de 4 en la escala NEWS2) y En el grupo de remdesivir hubo mayor proporción de pacientes con inicio tardío de Remdesivir (>10 pero ≤ 12 días), con puntaje de 4 en la escala NEWS2, con Frecuencia respiratoria > 24/min y con HTA, diabetes y enfermedad coronaria. Remdesivir fue administrado a dosis de 200 mg en el día 1 seguido de 100 mg en los días 2–10 en infusiones diarias únicas. El porcentaje de pacientes que recibió co-intervenciones como Lopinavir/ritonavir, antibióticos y corticoides fue similar entre ambos grupos. Una mayor proporción de pacientes del grupo placebo recibió interferon alfa-2b. El desenlace principal fue el tiempo hasta la mejoría clínica definido como la reducción de dos puntos en una escala ordinal de seis puntos, o el alta hospitalaria, lo que ocurriera primero, comparado al puntaje inicial. Este instrumento es una adaptación de la escala propuesta por la OMS y que consta del siguiente puntaje 6=Muerte; 5=hospitalización para oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO, por sus sigas en inglés) o ventilación mecánica; 4=hospitalización para ventilación mecánica no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo; 3=hospitalización para oxigenoterapia (pero que no requiere ventilación de alto flujo o no invasiva); 2=hospitalización pero que no requiere oxigenoterapia y 1=Dado de alta o haber alcanzado los criterios de alta (recuperación clínica vista con la normalización de la pirexia, frecuencia respiratoria <24 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno periférico > 94% con aire ambiental y alivio de la tos, todo mantenido durante al menos 72 horas). El seguimiento fue de 28 días.

Remdesivir no mejoró significativamente el tiempo hasta la mejoría clínica, mortalidad, la duración de la ventilación mecánica invasiva o de oxigenoterapia, el tiempo de hospitalización y el tiempo de eliminación del virus en pacientes con COVID-19 severo en comparación con placebo. Estos hallazgos se mantuvieron inclusive en el subgrupo de pacientes con tiempo de enfermedad menor de 10 días. Tampoco se demostró reducciones significativas en la carga viral del SARS-CoV-2 ni en la proporción de muestras del tracto respiratorio superior o de esputo negativas para el virus al día 28. Se reportaron eventos adversos en el 66% de pacientes con remdesivir versus 64% en el grupo placebo. Los eventos adversos más comunes en el grupo remdesivir fueron estreñimiento, hipoalbuminemia, hipocalemia, anemia, trombocitopenia y aumento de la bilirrubina total. La proporción de eventos

adversos serios reportados fue de 18% en el grupo remdesivir y 26% en el grupo placebo. 12% de pacientes suspendieron el tratamiento con Remdesivir debido a eventos adversos en comparación al 5% reportado en el grupo placebo. En el caso de Remdesivir, se debieron a insuficiencia respiratoria o ARDS (07 pacientes), infección secundaria (4 pacientes), falla cardiopulmonar, síntomas gastrointestinales, elevación de ALT, rash, incremento de bilirrubina total e insuficiencia renal aguda. La calidad de la evidencia fue calificada como Moderada.

03 estudios son observacionales, 01 serie de casos (Grein et al 2020¹⁹) (N=53) y dos reportes de 01 caso cada uno^{20,21}, sumando un total de 55 pacientes con cuadros severos de COVID-19 que recibieron Remdesivir endovenoso. En todos, su administración se dio en el entorno de uso compasivo, en pacientes con tiempo de enfermedad de 12 días previos al inicio del tratamiento, y en su mayoría incluyó a pacientes con ventilación invasiva (64%).

En la serie de casos¹⁹ 61 pacientes fueron inicialmente incluidos y recibieron por lo menos una dosis de Remdesivir, sin embargo se excluyeron 8 pacientes (13%) debido a pérdida de información, por lo que el análisis sólo incluyó a 53 pacientes. De éstos, un 75% completó los 10 días de tratamiento con Remdesivir, 19% recibió entre 5-9 días de tratamiento y 6% menos de 5 días de tratamiento. La mortalidad fue del 13%. La mediana del tiempo desde inicio de Remdesivir hasta la muerte fue de 15 días (RIC 9 a 17). La incidencia acumulada de mejoría clínica a los 28 días de seguimiento fue de 84% (IC del 95%, 70 a 99) siendo menos frecuente entre los que recibieron ventilación invasiva que entre los que recibieron ventilación no invasiva (HR, 0,33; IC del 95%, 0,16 a 0,68), así como en los mayores de 70 años vs los de edad <50 años (HR 0.29; 95% CI, 0.11 to 0.74). Asimismo, se observó una mejoría en el tipo de soporte de oxígeno requerido y el 47% de los pacientes fueron dados de alta. Respecto a desenlaces de seguridad, se reporta proporción de pacientes con eventos adversos de 60% y 23% con eventos adversos serios. La calidad de la evidencia proporcionada por la serie de casos fue calificada como Muy Baja (dado el diseño de estudio, riesgo de sesgo serio e imprecisión seria).

En los reportes de caso^{20,21}, la mejoría fue vista a través de la tolerancia al destete de la ventilación mecánica y extubación entre los 3 a 5 días luego del inicio de Remdesivir. Para un caso el alta se produjo 19 días después de iniciar tratamiento con Remdesivir.

Las características de los 04 estudios se muestran en la siguiente tabla:

Autor, año y lugar	Diseño	Población (I vs C)	Intervención vs Comparador	Desenlaces virológicos	Desenlaces clínicos o radiológicos	Desenlaces de seguridad
Wang et al 2020 China	ECA doble ciego, controlado con placebo N=237 R:158 P:79	Adultos con COVID severo, $SO_2 \leq 94\%$ ó $PO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg Sexo masculino: 56% vs 65%, Edad: 65 años (RIC 56-71) TE (días): 11 (9-12) vs 10 (9-12) ≤ 10 días: 46% vs 60% >10 días: 54% vs 40% Fiebre: 35% vs 40% puntaje de 3 en la escala NEWS2 (requiere soporte de oxígeno): 82% vs 83% puntaje de 4 en la escala NEWS2 (requiere O2 de alto flujo o VMNI): 18% vs 12% AST > 40 U/L: 30% vs 37%, ALT > 50 U/L: 16% vs 15% DHL > 245 U/L: 76% vs 77%; CPK >185 U/L: 16% vs 19% Leucocitos $< 4 \times 10^9/L$: 17% vs 15%; Leucocitos $>10 \times 10^9/L$: 13% vs 10% Linfocitos $< 1.0 \times 10^9/L$: 68% vs 71% HTA: 46% vs 38%; Diabetes: 25% vs 21%; Enfermedad coronaria: 9% vs 3%	Remdesivir EV 200 mg en el día 1 seguido de 100 mg en los días 2-10 en infusiones diarias únicas Placebo (mismo volumen y frecuencia de infusiones)	Proporción de pacientes con ARN viral detectable Proporción de pacientes con carga viral detectable (RT-PCR cuantitativa)	Tiempo hasta la mejoría clínica (28 días) (primario) Proporción de pacientes en cada categoría de la escala ordinal de seis puntos en los días 7, 14 y 28 Mortalidad por cualquier causa (28 días) Frecuencia de VMI Duración de la oxigenoterapia Duración de hospitalización Proporción de pacientes con infección nosocomial.	Eventos adversos emergentes del tratamiento Eventos adversos serios Interrupciones prematuras del fármaco del estudio.
Grein et al 2020 USA, Europa, Canadá, Japón	Serie de casos (N=53)	COVID-19 severo Edad: 23 a 82 años, mediana 64 años (RIC 48 a 71), 26% <50 años, 40% con edad 50-70 años y 34% edad ≥ 70 años 64% recibía ventilación invasiva (30 con ventilación mecánica y 04 con ECMO) Tiempo de uso ventilación mecánica: 02 días (RIC 1-8 días) Tiempo de enfermedad: 12 días (RIC 9-15) 64% con ventilación invasiva (30 VMI y 04 ECMO) Hipertensión: 25%, Diabetes: 17%, Dislipidemia: 11%, Asma: 11%	Remdesivir EV 200 mg en el día 1 seguido de 100 mg en los días 2-10 en infusiones diarias únicas, administrada en periodo de 30-60min	No hay información	Mejoría clínica (28d) Mejoría en el tipo de soporte de oxígeno requerido Alta hospitalaria	Eventos adversos serios Interrupciones prematuras del fármaco del estudio.
Hillaker et al 2020 USA	Reporte de caso (N=1)	Varón de 40 años, Estadio crítico, con ARDS, en ventilación mecánica (05 días), AST y ALT elevados Tiempo de enfermedad: 13 días Obesidad, Hipercolesterolemia y fumador (05 años)		No hay información	Tolerancia al destete de la ventilación, extubación	No hay información
Sanville et al 2020	Reporte de caso (N=1)	Mujer de 40 años, con ARDS severo, en ventilación mecánica invasiva y vasopresores Tiempo de enfermedad: 13 días		Negativización del PCR	Tolerancia al destete de la ventilación, extubación Tiempo hasta el alta	Eventos adversos asociados a Remdesivir

Tabla de Perfil de Evidencia para el ensayo clínico identificado: Remdesivir comparado con Placebo para COVID-19 severo

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Remdesivir	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tiempo hasta la mejoría clínica (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Escala ordinal de 6 puntos)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	158 participantes	78 participantes	HR 1.23 (0.87 a 1.75) [Tiempo hasta la mejoría clínica]	76 más por 1000 (de 50 menos a 201 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
							-	58.0%		76 más por 1000 (de 50 menos a 201 más)		

Mortalidad (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	22/158 (13.9%)	10/78 (12.8%)	no estimable	Diferencia de 1.1% (-8.1 to 10.3)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	---------------	--------------	-----------------------------------	------------------	---------

Duración de la Ventilación mecánica invasiva (días) (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	7.0 (4.0 to 16.0) vs 15.5 (6.0 to 21.0) Diferencia de -4.0 (-14.0 to 2.0)			⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	------------------	---------

Duración del soporte de oxígeno (días) (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	19.0 (11.0 to 30.0) vs 21.0 (14.0 to 30.5) Diferencia de -2.0 (-6.0 to 1.0)			⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	------------------	---------

Tiempo hasta el alta (días) (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	21.0 (12.0 to 31.0) versus 21.0 (13.5 to 28.5) Diferencia de 0.0 (-3.0 to 3.0)			⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	------------------	---------

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Remdesivir	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eventos adversos (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	102/155 (65.8%)	50/78 (64.1%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	---------------	--------------	--	------------------	---------

Eventos adversos serios (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	28/155 (18.1%)	20/78 (25.6%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	---------------	--------------	--	------------------	---------

Suspensión del tratamiento por eventos adversos

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	18/155 (11.6%)	4/78 (5.1%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	-------------	--------------	--	------------------	---------

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

Explicaciones

a. El EC fue terminado anticipadamente, no se completó el número de eventos requerido y la potencia estadística en base a los datos es del 58%

Hasta el 28 de abril de 2020, existen 06 ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov para Remdesivir. En cuatro ensayos clínicos, remdesivir se compara frente a placebo o tratamiento estándar. En dos estudios, se incluyen otros brazos de comparación como Hidroxicloroquina, Lopinavir/ritonavir y Lopinavir/ritonavir más Interferon Beta-1A. Cinco estudios están en enrolamiento y otro ensayo clínico en COVID-19 leve y moderado figura como enrolamiento suspendido (NCT04252664). Las fechas estimadas para la finalización de los ensayos clínicos son Abril 2020, Mayo 2020, Noviembre de 2020 y dos estudios estiman concluir en el 2023.

4.1.4. LOPINAVIR/RITONAVIR

ENSAYOS CLÍNICOS

Se identificaron 2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados: Cao 2020²² y Li 2020²³.

El ensayo de Cao 2020²² fue aleatorizado, abierto y evaluó la eficacia y seguridad de lopi- navir/ritonavir (400 mg/100 mg) vía oral, 2 veces/día por 14 días más tratamiento estándar (grupo LPV/r) versus tratamien- to estándar (grupo tratamiento estándar) en 199 adultos con infección por SARS- COV-2, neumonía y SaO₂ ≤ 94% o PaO₂/ FiO₂ ≤ 300 mmHg. Existieron diferencias entre ambos grupos: una mayor proporción de pacientes con frecuencia respiratoria > 24 respiraciones/min (21,6% vs 16%), con recuento de leucocitos menor de 4x10⁹ /L (12,6% vs 8%) y mayor carga viral (expresado como log₁₀/ml, 4,4±2 vs 3,7±2,1) fue vista en el grupo LPV/r. Por otro lado, se observó un menor porcentaje de pacientes con uso de interferón al momento del enrolamiento (9% vs 13%) y menor proporción de pacientes que no requerían oxígeno suplementario al ingreso (11% vs 17%). Este estudio no encontró diferencias significativas entre ambos grupos respecto al desenlace principal, tiempo hasta la mejoría clínica (Hazard ratio (HR) de 1,31, intervalo de confianza (IC) de 95 % 0,95–1,85). De igual forma, no hubieron diferencias según los desenlaces de eficacia secundarios como mortalidad a los 28 días (19,2% frente a 25%; diferencia de -5,8 puntos porcentuales, IC 95% -17,3 – 5,7), duración de la ventilación mecánica invasiva (4días,rangointercuartílicoRIC3–7 frente a 5 días, RIC 3–9; diferencia de-1 día, IC 95%-4 – 2), duración de estancia en UCI (6 días, RIC 2–11 versus 11 días, RIC 7–17; diferencia de -5 días, IC 95% - 9 – 0), tiempo desde la aleatorización hasta el alta (12 días, RIC 10–16 frente a 14 días, RIC 11–16; diferencia de 1 día, IC 95% 0 – 3), duración de la oxigenoterapia (12 días, RIC 9–16 versus 13 días, RIC 6–16; diferencia de 0 días, IC 95%-2 – 2) y proporción de pacientes con carga viral indetectable a los 5, 14 y 28 días (33,9% versus 32,4%; 54,2% frente a 56,3% y 21,1% versus 11,1%, respectivamente). Respecto a los desenlaces de seguridad, 46 pacientes (48,4%) del grupo LPV-r y 49 (49,5%) del grupo tratamiento están- dar reportaron algún evento adverso. Los eventos adversos gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor o malestar abdominal y diarrea fueron más frecuentes en el grupo LPV/r. Cuatro eventos adversos serios (gastritis aguda y hemorragia digestiva baja) fueron calificados como relacionados a LPV/r.

La falta de cegamiento y el tamaño muestral pequeño constituyen las principales limitaciones del estudio, que derivan en un potencial sesgo de realización y sesgo de detección y en la imprecisión en el estimado del efecto. La calidad global de la evidencia se calificó como baja. Los otros estudios suman en total 7 pacientes que recibieron LPV/r, dos de ellos tuvieron progresión de la enfermedad y en 5 se reporta mejoría clínica. Los resultados para desenlaces virológicos fueron variables. La calidad de la evidencia fue calificada como Baja.

El estudio en pre-impresión sin revisión por pares de Li 2020²³, es también un ECA que busca comparar la eficacia y seguridad de lopinavir/ritonavir vs arbidol. El estudio se realizó en China, entre el 1 febrero y el 2 de marzo de 2020. Este estudio incluye un total de 86 pacientes, con 34 asignados al grupo LPV/r, 35 al grupo de Arbidol y 17 al grupo que no recibe medicación antiviral. La edad promedio fue de 49.4 años (DS 14.7, rango 19-79). Solo se incluyeron paciente con diagnóstico leve y moderado. Ninguno de los pacientes inscritos tenía enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune o enfermedad de inmunodeficiencia. Los parámetros de laboratorio de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total (TBIL) y creatinina fueron normales cuando los pacientes comenzaron el tratamiento antiviral. Los parámetros de laboratorio de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total (TBIL) y creatinina fueron normales cuando los pacientes comenzaron el tratamiento antiviral.

Grupo A: lopinavir (200 mg) impulsado por ritonavir (50 mg) (administrado por vía oral, dos veces al día, 500 mg, cada vez durante 7-14 días). En el grupo B (grupo arbidol), (100 mg) (administrado por vía oral, 200 mg tres veces al día durante 7-14 días). En el grupo C (grupo control), no recibieron ninguna terapia antiviral. Durante el período de estudio, seis pacientes usaron gammaglobulina (10 g, una vez al día, durante 2-3 días), 12 usaron glucocorticoides (40 mg de metilprednisolona, una vez al día, durante 3-5 días) y 54 recibieron terapia de suministro de oxígeno. Los porcentajes de uso del tratamiento de soporte anterior no mostraron diferencias estadísticas entre los tres grupos ($P = 0.865$, $P = 0.153$, $P = 0.677$ respectivamente).

El estudio presenta los siguientes resultados: El tiempo medio para la conversión positiva a negativa del ácido nucleico del SARS-CoV-2 fue de 9.0 días (SD 5.0) en el grupo LPV / r, 9.1 (SD 4.4) en el grupo arbidol y 9.3 (SD 5.2) en el control grupo, sin diferencia estadística entre ellos ($P = 0,981$) Al realizar las mediciones al día 7, 14 y 21 no se resentaron diferencia estadística entre los tres grupos. la tasa de antipiréisis y la tasa de resolución de la tos en los días 7 y 14 no mostraron ninguna diferencia estadística entre los tres grupos ($P > 0.05$). En el día 7, ocho (23.5%) pacientes en el grupo LPV / r, 3 (8.6%) en el grupo arbidol y 2 (11.8%) en el grupo control se deterioraron de estado clínico leve / moderado a estado clínico grave / crítico, sin diferencia estadística ($P = 0.206$). La tasa de mejoría en las imágenes de TC de tórax en los días 7 y 14 no mostró ninguna diferencia estadística entre los tres grupos ($P > 0.05$).

0.05). Durante el período de seguimiento, 12 (35.3%) pacientes en el grupo LPV / r experimentaron eventos adversos que incluyen diarrea (9/34, 26.5%), pérdida de

apetito (5/34, 14.7%) y elevación de ALT por encima de 2.5 -veces por encima del límite normal (1/21, 4.8%). Además, 5 (14.3%) pacientes en el grupo de arbidol experimentaron eventos adversos incluyendo diarrea (3/35, 8.6%) y náuseas (2/34, 5.9%). No aparecieron eventos adversos aparentes en el grupo control.

El tamaño muestral pequeño y la etiqueta abierta para el evaluador, constituyeron las principales limitaciones del estudio, calificándose como evidencia de calidad moderada.

Reporte y serie de casos

Se encontraron tres reportes de casos ²⁴⁻²⁶ de 03 pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 que fueron tratados con Lopinavir/Ritonavir.

Un paciente de 54 años, hospitalizado con diagnóstico de COVID-19, al ingreso no presenta signos de compromiso respiratorio, ni radiográficos, el segundo día presenta dolor de cabeza y diarrea, recibe ceftriaxona, al quinto día fiebre y al séptimo tos seca, la radiografía presenta consolidación del lóbulo superior derecho, en la TAC opacidades de vidrio esmerilado en ambos pulmones, se adiciona Azitromicina. El día 10 de la enfermedad se inicia tratamiento con 2 tabletas Lopinavir 200 mg / ritonavir 50 mg dosis oral (Kaletra, AbbVie). Se observa mejoría clínica, disminución de la carga viral con negativización el día 11 y con negativización de la TAC. Presentó reacciones adversas: depresión, insomnio y pensamientos suicidas.

Paciente de 47 años con 7 días de fiebre tos y dolor de pecho, tos productiva de flema blanca, congestión y secreción nasal, vértigo, fatiga, opresión en el pecho y náuseas, recibió tratamiento de interferón alfa y metilprednisona. Se exacerban los síntomas clínicos, con disnea espiratoria, mala alimentación y letargo. Antecedentes de hipertensión grado 2 y diabetes tipo 2, fumador por 20 años.

La terapia incluye tabletas de lopinavir y ritonavir (800/200 mg al día), metilprednisolona (40 mg al día), interferón humano recombinante alfa - 2b (10 millones de UI al día), clorhidrato de ambroxol (60 mg al día) y clorhidrato de moxifloxacina (0.4 g diariamente). El paciente mostró mejoría clínica se negativiza la presencia de virus a los días 6 y 7 del tratamiento y es dada de alta el día 10 de hospitalización.

Un paciente de 57 años tenía cáncer y neumonía por Covid 19 fue tratado con lopinavir/ ritonavir (Kaletra) sin precisar dosis ni duración, con mejoría clínica-radiológica y con seguimiento de cuatro test para SARS-CoV-2 negativos, es dado de alta aproximadamente 20 días después de su diagnóstico.

Se identificaron siete estudios de series de casos ²⁷⁻³³, en los cuales se reportaron experiencias de manejo de casos en la epidemia del SARS CoV2 en países como Singapur (01), Taiwan (01) y china (05). Se recolectaron información sobre las características clínicas y terapéuticas de un total de 187 pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 (hospitalizados), que fueron tratados con Lopinavir/ritonavir sea solos o combinados con otros antivirales como arbidol o interferón, incluyéndose en

muchos casos terapias de soporte. En general los resultados son indistintos respecto a mejoría clínica, reducción de carga viral, alta hospitalaria, mortalidad entre otros; así como presencia de reacciones adversas, siendo las más frecuentes las molestias gastrointestinales e hipokalemia. En general, por el diseño del estudio, no es posible establecer que los resultados obtenidos se atribuyen al tratamiento antirretroviral, se requieren mayores estudios.

Características de los dos ECAs Lopinavir/ritonavir versus otro medicamento

Autor, año y lugar	Diseño	Población	Intervención (I) vs comparador (C)	Desenlaces
Cao 2020 China	EC randomizado de etiqueta abierta	199 pacientes, 99 asignados a LPV/r y 100 asignados a comparación	LPV/r 400 mg/100 ml VO 2 veces /día por 14 días + tto estándar VS tratamiento estándar si fuera necesario	Tiempo hasta la mejoría clínica
Li 2020 China	EC randomizado de etiqueta abierta	86 pacientes: 34 al grupo LPV/r, 35 al Arbidol y 17 al grupo control	Grupo A: lopinavir (200 mg) impulsado por ritonavir (50 mg) (administrado por vía oral, dos veces al día, 500 mg, cada vez durante 7-14 días). En el grupo B (grupo arbidol), (100 mg) (administrado por vía oral, 200 mg tres veces al día durante 7-14 días). En el grupo C (grupo control), no recibieron ninguna terapia antiviral.	Tiempo de conversión positiva a negativo de SARS.CoV-2 ácido nucleico en hisopado faringeo Tasa de conversión de moderado a serero/critico eventos adversos

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

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lopinavir-ritonavir + tratamiento estándar	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tiempo hasta la mejoría clínica (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Mejora de 2 puntos en una escala ordinal de 7 categorías o alta hospitalaria)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	99 participantes	100 participantes	HR 1.31 (0.95 a 1.85)	9 más por 100 (de 2 menos a 19 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	70.0%		9 más por 100 (de 2 menos a 19 más)		

Mortalidad (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	19/99 (19.2%)	25/100 (25.0%)	no estimable	Diferencia de -5.8% (-17.3, 5.7)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	----------------	--------------	----------------------------------	------------------	---------

Duración de la ventilación mecánica invasiva (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 4 días(Rango intercuartílico RIC 3–7) vs 5 días (RIC 3–9) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de -1 día (IC 95%: -4 a 2)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	------------------	---------

Duración de estancia en UCI (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 6 días (RIC 2–11) vs 11 días (RIC 7–17) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de -5 días (IC 95%: -9 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	------------------	---------

Tiempo desde la aleatorización hasta el alta (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 12 días(RIC 10–16) vs 14 días (RIC 11–16) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de 1 día (IC 95%: 0 a 3)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	------------------	---------

Duración de la oxigenoterapia (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Grupo LPV/r tuvo una mediana de 12 días (RIC 9–16) vs 13 días (RIC 6–16) en el grupo de tratamiento estándar, diferencia de 0 días (IC 95%: -2 a 2)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	------------------	------------

Proporción de pacientes con Carga viral indetectable (seguimiento: 05 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	20/59 (33.9%)	23/71 (32.4%)	no estimable	Diferencia de 1.5% (-14.8, 17.8)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------	----------------------------------	--------------	------------

Proporción de pacientes con Carga viral indetectable (seguimiento: 14 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	32/59 (54.2%)	40/71 (56.3%)	no estimable	Diferencia de -2.1% (-19.3, 15.1)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------	-----------------------------------	--------------	------------

Proporción de pacientes con Carga viral indetectable (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	35/59 (59.3%)	41/71 (57.7%)	no estimable	Diferencia de 1.6% (-15.4, 18.6)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------	----------------------------------	--------------	------------

Eventos adversos de grado 3 o 4 (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	20/95 (21.1%)	11/99 (11.1%)	no estimable	Diferencia de 9.9% (-0.3, 20.2)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------	---------------------------------	--------------	---------

Eventos adversos serios (seguimiento: 28 días)

1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	19/95 (20.0%)	32/99 (32.3%)	no estimable	Diferencia de -12.3% (-24.6, -0.1)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------	------------------------------------	--------------	---------

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

Explicaciones

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

Referencias

- Cao, Bin, Wang, Yeming, Wen, Danning, Liu, Wen, Wang, Jingli, Fan, Guohui, Ruan, Lianguo, Song, Bin, Cai, Yanping, Wei, Ming, Li, Xingwang, Xia, Jiaan, Chen, Nanshan, Xiang, Jie, Yu, Ting, Bai, Tao, Xie, Xuelei, Zhang, Li, Li, Caihong, Yuan, Ye, Chen, Hua, Li, Huadong, Huang, Hanping, Tu, Shengjing, Gong, Fengyun, Liu, Ying, Wei, Yuan, Dong, Chongya, Zhou, Fei, Gu, Xiaoying, Xu, Jiuyang, Liu, Zhibo, Zhang, Yi, Li, Hui, Shang, Lianhan, Wang, Ke, Li, Kunxia, Zhou, Xia, Dong, Xuan, Qu, Zhaohui, Lu, Sixia, Hu, Xujuan, Ruan, Shunan, Luo, Shanshan, Wu, Jing, Peng, Lu, Cheng, Fang, Pan, Lihong, Zou, Jun, Jia,

Pregunta: Lopinavir/ritonavir comparado con Arbidol en el tratamiento del paciente con Covid-19

Bibliografía: Li 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

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lopinavir/ritonavir	Arbidol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	El tiempo medio para la conversión positiva a negativa del ácido nucleico del SARS-CoV-2 fue de 9.0 días (SD 5.0) en el grupo LPV / r, 9.1 (SD 4.4) en el grupo arbidol y 9.3 (SD 5.2) en el control grupo, sin diferencia estadística entre ellos (P = 0,981) Al realizar las mediciones al día 7, 14 y 21 no se resentaron diferencia estadística entre los tres grupos.			⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	------------------	---------

Tasa de conversión de moderado a severo/crítico (seguimiento: media 6)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	8/34 (23.5%)	3/35 (8.6%)	RR 1.62 (-- a --)	53 más por 1000 (de -- a --)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	----------------	-----------------------------	--	------------------	---------

Seguridad

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	Durante el período de seguimiento, 12 (35.3%) pacientes en el grupo LPV / r experimentaron eventos adversos que incluyen diarrea (9/34, 26.5%), pérdida de apetito (5/34, 14.7%) y elevación de ALT por encima de 2.5 -veces por encima del límite normal (1/21, 4.8%). Además, 5 (14.3%) pacientes en el grupo de arbidol experimentaron eventos adversos incluyendo diarrea (3/35, 8.6%) y náuseas (2/34,			⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	------------------	---------

							5.9%). No aparecieron eventos adversos aparentes en el grupo control.		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Tamaño muestral pequeño

4.1.5. INTERFERON

Se identificaron tres estudios: dos reportes de caso (Cui 2020³⁴ y Zhu 2020³⁵) y una cohorte retrospectiva (Zhou 2020³⁶).

El primer reporte de caso fue una infante de 55 días de nacida, en China, con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2, y tratada con inhalaciones de interferon alpha (15ug, 2 v/d) por 12 días, además de amoxicilina/ácido clavulánico por 11 días. Desde el día 7 al 12 de hospitalización la infante presentó mejoría clínica, discontinuó el suplemento de oxígeno, mejoría radiológica y de laboratorio (función hepática y miocárdica recuperadas gradualmente). Tres hisopados nasofaríngeos continuos desde el día 10 hasta el días 13 fueron negativos para SARS-CoV-2. Sin embargo, el hisopado anal de los días 11 y 13 fueron positivos, negativizando 14 días después³⁴.

El segundo reporte de caso fue un varón de 52 años con antecedente de trasplante renal de 12 años y en tratamiento con inmunosupresores, tratado con interferón inhalado, 5 millones de UI/d por 12 días, además : inmunoglobulina intravenosa (5g en el 1 er día y 10 g/d los siguientes 11 días) y metilprednisolona. Presentó mejoría de síntomas y resultado negativo para ARN viral en el día 9 de tratamiento. Se produjo una elevación de ALT en el día 6 de tratamiento³⁵.

En ambos estudios, el uso de interferón con otros medicamentos, como terapia combinada, ha mostrado resultados favorables. Sin embargo, como se aplicaron en combinación con otros medicamentos, no es posible determinar el rol del interferón en estos resultados.

El estudio de Zhou 2020³⁶, es una cohorte retrospectiva, de 77 pacientes adultos hospitalizados por Covid-19, en Wuhan, China, que recibieron tratamiento antiviral con interferón (IFN)- α 2b (10mUI/d), Arbidol (600 mg/d), o una combinación de IFN- α 2b más Arbidol. En conjunto, los datos clínicos y de laboratorio indican que toda la cohorte evaluada en este estudio consistió en casos moderados de COVID-19 en todos los grupos de tratamiento. El tiempo hasta la eliminación viral en el tracto respiratorio superior fue significativamente más corto para los casos tratados con IFN- α 2b en comparación con los tratados solo con ARB ($p = 0.003$), y a la vez, se encuentra que el uso de INF con y sin ARB, reduce la duración de niveles sanguíneos elevados de marcadores inflamatorios IL-6 y PCR. El estudio presenta riesgo de sesgo serio.

Autor, año y lugar	Diseño	Población	Intervención (I) vs comparador (C)	Desenlaces
Zhou 2020 China	Cohorte retrospectivo 16 enero a 20 febrero 2020	77 pacientes hospitalizados 7 (IFN) vs 46 (IFN + ARB) vs 24 (ARB) Edad Promedio (rango) IFN = 41.3 (27-68) IFN + ARB = 40.4 (25 - 80) ARB = 64.5 (37-73) Total varones: 40.3% HTA, DM, COPD, bronquitis crónica, enfermedad cardíaca, cáncer IFN = 14.3% IFN + ARB = 15.2% ARB = 54.2% Días desde el inicio de síntomas a la admisión hospitalaria: IFN = 8 (5.5 - 15.5) IFN + ARB = 6.5 (3.0 - 10.0) ARB = 10.0 (4.5 - 19.5) Días del inicio de síntomas al inicio de tratamiento IFN = 8.0 (6.5-16.0) IFN + ARB = 17.0 (10.0 - 22.0) ARB = 8.0 (5.0 -11.0)	1) IFN- α 2b (Tianjin Sinobloway Biology, 5mIU/ml) 2) arbidol (ARB) (arbidol hydrochloride; Jiangsu Simcere Pharm. Co.,100mg tabletas dispersables), 3) combinación de IFN- α 2b más ARB Se añadieron 5 mIU de IFN- α 2b (1 ml) a 2 ml de agua estéril y se introdujeron como un aerosol mediante el uso de un nebulizador y una máscara. El tratamiento con IFN- α 2b fue brindado 10mIU / día. El tratamiento ARB fue de 200 mg (2 tabletas), es decir, 600 mg / día No reporta co-intervenciones	Los desenlaces son clínicos, virológicos y radiográficos

4.1.6. PLASMA CONVALECIENTE

Se identificaron 06 serie de casos³⁷⁻⁴², tres están publicados, 02 son manuscritos aceptados para publicación y 01 corresponde a un manuscrito distribuido como pre-impresión no certificado por una revisión por pares. Se incluyeron entre 02 hasta 10 pacientes en las distintas series, sumando un total de 30 pacientes, 28 casos de China y 02 casos de la República de Corea. En su mayoría correspondieron a pacientes con cuadros de COVID-19 severos o críticos, incluyendo pacientes con Síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS, por sus siglas en inglés), con edades entre 28 a 78 años. Los pacientes recibieron entre 1 a 8 transfusiones. La administración más temprana de plasma convaleciente reportada fue a los 7 días posteriores inicio de los síntomas y en un caso se administró a los 59 días. En todos los casos, la transfusión fue precedida o concomitante a terapia antiviral y/o antibióticos o antifúngicos y/o corticoides. En general, los estudios reportaron mejoría de los síntomas, negativización de ARN viral, disminución de los requerimientos de soporte ventilatorio u oxigenoterapia, mejoría radiológica y disminución de los niveles de marcadores inflamatorios. Sin embargo, una serie reporta el caso de un paciente con persistencia de la falla multiorgánica y que fue referido a otra unidad de cuidados intensivos. No se reportaron fallecidos, al menos durante el periodo de seguimiento de los estudios, salvo el caso de un recién nacido de una gestante con COVID-19 severo, debido a asfixia intrauterina. Un estudio reportó 01 evento adverso serio: shock anafiláctico debido a la transfusión, la cual fue interrumpida luego de haberse administrado 30 ml de plasma convaleciente y otro estudio reportó eritema facial en un paciente.

La evidencia es limitada, con alto riesgo de sesgo debido al diseño de los estudios disponibles (escaso tamaño muestral, ausencia de grupo control y randomización,

potencial sesgo por confusores y efecto de las co-intervenciones). Las características y resultados principales de los 06 estudios se muestran en la siguiente tabla.

Autor, año y lugar	Diseño	Población	Intervención y Co-intervenciones ©	Características del donador	Desenlaces virológicos y serológicos	Desenlaces clínicos y/o radiológicos	Desenlaces de seguridad I vs C
Duan et al 2020 ³⁷ China Publicado	Serie de casos (N=10)	COVID-19 severo, 08 con soporte de oxígeno (03 con VM, 03 con cánula nasal de alto flujo y dos con cánula nasal de bajo flujo) PCR elevado, linfopenia Edad: 34 a 78 años. Mediana de 52.5 años (RIC 45.0-59.5); 6 varones 3 con HTA, 01 paciente con enfermedad cardiovascular y cerebrovascular)	Transfusión efectuada a los 16.5 días (RIC 11,0-19,3) de inicio de síntomas 1 transfusión de plasma convaleciente (200ml) dentro de las 4 horas de obtenido. C: arbidol solo o combinado con remdesivir o ribavirina o peramivir; ribavirina; antibióticos y antifúngicos; 6/10 pacientes recibieron metilprednisolona	40 personas recuperadas, mediana de edad: 42 años	En 7 pacientes que tuvieron viremia detectable previo a la transfusión, se logró su negativización dentro de 6 días posteriores a la transfusión Los títulos de AC neutralizantes se incrementaron luego de la transfusión hasta 1:640 en 5 casos	Mejoría clínica (tos, fiebre, disnea) dentro de los 3 días posteriores a la transfusión. 2/3 pacientes con VM fueron extubados. Incremento de la SO ₂ dentro de los 3 días posteriores Mortalidad: Ningún fallecido Cambios radiológicos de mejoría dentro de los 7 días posteriores	1 paciente presentó eritema facial evanescente No se observaron eventos adverso serios
Ye et al 2020 ³⁸ China Manuscrito aceptado	Serie de casos (N=06)	Neumonía, ninguno en VM, 01 asintomático 01 paciente con PCR y procalcitonina elevada Edad: 28-75 años, mediana de 60 años (RIC 56-69), 50% varones Bronquitis (01) y Síndrome de Sjögren (01)	Primera transfusión efectuada a los 32 días (RIC 32-39) de inicio de síntomas. Rango 32 a 59 días Transfusión de 200ml de plasma convaleciente administrada en 30 min. Los pacientes recibieron entre 1 a 3 transfusiones, no consecutivas C: arbidol	Recuperados: afebril por lo menos 3 días, con alivio de síntomas respiratorios, 2 pruebas RT-PCR consecutivas negativas, con tiempo transcurrido de por lo menos 3 semanas desde el inicio de síntomas. Seronegativos para anti-HBV, HCV and HIV Seropositivos para anti-SARS-CoV-2	2 pacientes que tenían RT-PCR positivo lograron negativizar	Mejoría de síntomas en 5 pacientes Mortalidad: Ningún fallecido Mejoría radiológica en los 5 pacientes	No se observaron reacciones adversas durante la transfusión ni durante 03 días después
Shen et al 2020 ³⁹ China Publicado	Serie de casos (N=05)	Críticos, con ARDS, en VM PCR, IL-6 y procalcitonina elevada Edad: rango de 36 a 73 años, 60% varones HTA e insuficiencia mitral (01)	Primera transfusión efectuada a los 20 días (RIC 19-20) de inicio de síntomas Transfusión en el mismo día de obtención del plasma 2 transfusiones consecutivas (total de 400ml) C: Metilprednisolona (todos), Lopinavir/ritonavir, interferon alfa-1b; arbidol, favipiravir, darunavir	05 personas de 18 a 60 años, con títulos de anticuerpo específico contra SARS-CoV-2 superior a 1:1000 y título de AC neutralizantes superior a 40. Asintomáticos por lo menos 10 días Negativos para SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios, HBV, HCV, HIV y sífilis	Todos negativizaron carga viral dentro de los 12 días posteriores a la transfusión Incremento de títulos de IgM e IgG luego de la transfusión en comparación con sus niveles previos. Este incremento se observó luego de 3 días de la transfusión y se mantuvo alto hasta 7 días posteriores. Los títulos de AC neutralizantes también se incrementaron luego de la transfusión	Normalización de la temperatura corporal en 4/5 pacientes a los 3 días de la infusión Disminución del puntaje en la escala SOFA, disminución de valores de marcadores inflamatorios Mejoría del PAO ₂ /FIO ₂ (>300) en 4/5 pacientes dentro de los 12 días luego de la transfusión 3/5 pacientes fueron extubados dentro de los 9 días posteriores y 1 paciente ya no requirió ECMO a los 5 días posteriores a la transfusión 3/5 pacientes dados de alta, estancia hospitalaria entre 51 a 155 días. Dos	No reportado

Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) Actualización al 22 de Abril de 2020

Serie Revisiones Rápidas N° 07-2020

pág. 45

						permanecieron hospitalizados y estables Mortalidad: Ningún fallecido Mejoría radiológica a los 3 días posteriores a la transfusión	
Zhang et al 2020 ⁴⁰ China En prensa, aún no corregido	Serie de casos (N=04)	Críticos, con ARDS, en VMI, 02 de ellas requirieron ECMO Edad: rango de 31 a 73 años, 50% varones Gestante de 35 sem (01), HTA (01), EPOC (01) y uno con HTA y enfermedad renal crónica	Transfusión efectuada entre 16 a 22 días del inicio de síntomas 02 pacientes reibieron 01 transfusión (200-300ml), un paciente fue transfundido en 08 oportunidades (2400 ml) y 01 paciente recibió transfusiones en 3 oportunidades (900 ml) C: arbidol, lopinavir-ritonavir, ribavirina, inhalación de interferón alfa, oseltamivir, albúmina, zadaxina e inmunoglobulina, antibióticos y antifúngicos y metilprednisolona	No hay información	El tiempo desde la transfusión hasta obtener RT-PCR negativo varió de 3 a 22 días	3/4 pacientes fueron dados de alta. RN fallecido por asfisia endouterina 01 paciente no resolvió falla multiorgánica y fue transferido a otra UCI	No se observaron eventos adversos serios
Pei et al 2020 ⁴¹ China Manuscrito no publicado ni certificado por revisión por pares	Serie de casos (N=03)	Dos casos críticos y 01 caso de COVID-19 moderado	1-2 transfusiones En 01 paciente se interrumpió transfusión	No hay información	RT-PCR negativo en 2/3 pacientes	Alta hospitalaria en los 3 pacientes	Un paciente presentó shock anafiláctico grave después de administración de 30 ml de plasma convaleciente.
Ahn et al 2020 ⁴² República de Corea Publicado	Serie de casos (N=02)	Críticos, con ARDS, en VMI Linfopenia, IL-6 y DHL elevada Edad: 71 y 67 años; 1 varón y 1 mujer HTA (01)	En un caso se administró a los 22 días del inicio de síntomas y en el otro a los 7 días de enfermedad En un caso 2 transfusiones separadas por intervalo de 12 horas. Duración de la transfusión: 01 hora C: Hidroxicloroquina más Lopinavir/ritonavir, metilprednisolona	No hay información	RT-PCR fue negativo después de 20 a 26 días	Mejoría clínica: cese de fiebre, disminución de requerimientos de oxígeno hasta lograr el destete de la VM, normalización de los niveles de marcadores inflamatorios y recuperación del recuento de linfocitos Se observó mejoría radiológica 01 paciente dado de alta Mortalidad: Ningún fallecido	No se reportaron eventos adversos debido a la transfusión

Hasta el 28 de abril de 2020, 32 ensayos clínicos con esta intervención se encuentran registrados en ClinicalTrials.gov. Sólo tres ensayos son de fase 3. El número de sujetos a ser enrolados oscila entre 10 a 1000 participantes.

4.2. PICO 2

4.2.1. TOCILIZUMAB

Se identificaron dos estudios observacionales retrospectivos, 01 serie y 01 reporte de casos.

Un estudio observacional retrospectivo, antes y después (Xu 2020)⁴³ realizado en 21 pacientes con neumonía por COVID-19 (17 en estado grave y 4 críticos) confirmado por RT-PCR de dos hospitales Anhui, China. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar de acuerdo a los protocolos de la institución (lopinavir, metilprednisolona, oxigenoterapia y tocilizumab). Los resultados al 1° día de tratamiento con tocilizumab (400 mg E.V) fueron: todos los pacientes presentan temperatura normal, hubo mejoría en la SpO₂, el 75% (15/20) tuvieron bajo consumo de oxígeno. Al 5° día: el 52.6% (10/19) obtuvo valores normales en el porcentaje de linfocitos (media $22.62 \pm 13.48\%$), el 84.2% (16/19) disminuyó y normalizaron el PCR (2.72 ± 3.60 mg/L). Al término del tratamiento, se observó la absorción de las lesiones en las tomografías computarizadas en el 90.5% (19) de pacientes y son dados de alta. La media del tiempo de hospitalización fue 13.5 ± 3.1 días con la intervención. No se reportaron casos de infecciones posteriores, muerte, ni reacciones adversas. La calidad de la evidencia fue calificada como muy baja.

Otro estudio observacional retrospectivo (Roumier 2020)⁴⁴ realizado en Francia en 59 pacientes con diagnóstico de COVID-19 según criterios de OMS, 30 pacientes del total recibieron tocilizumab intravenoso a dosis de 8mg/kg a discreción de tratamiento del médico, renovable una vez en caso de respuesta insuficiente a la terapia, mientras que 29 pertenecieron al grupo control. El estudio reporta que el uso de tocilizumab redujo la necesidad de ventilación mecánica significativamente (OR ajustada: 0.42; 95%CI[0,20-0,89]; p=0,025), el análisis no ajustado mostró una tendencia hacia una reducción de la mortalidad (OR: 0.25 IC 95% [0.05-0.95], p = 0.04), sin embargo el efecto se redujo en el análisis ponderado. Además, basado en solo 23 pacientes (y 16 controles) tratados fuera del UCI, tocilizumab redujo significativamente el riesgo de admisión a la UCI (OR ponderado: 0.17; IC 95% [0.06-0.48]; p = 0,001).

Basado en 30 pacientes tratados con tocilizumab (a partir del 4 de abril de 2020), el 10% (3) de los pacientes murieron, 57% (4/7) pacientes en UCI fueron dados de alta, 20% (6/30) fueron dados de alta de la hospitalización; respecto a la seguridad se reportó un caso de neumonía adquirida por ventilador y 2 casos de citólisis hepática leve. La calidad de la evidencia fue calificada como muy baja, la evaluación del riesgo de sesgo del estudio está disponible los anexos.

Una serie de casos (Luo 2020)⁴⁵, en Wuhan, China. Reportaron 15 casos de covid-19, de los cuales fueron 02 moderadamente enfermos, 6 enfermedad severa, 7 enfermedad crítica según criterios de la Comisión Nacional de Salud de China, estos recibieron tocilizumab más metilprednisolona o tocilizumab solo. No existieron beneficios para 4 pacientes críticos (26.6%) que recibieron una sola dosis de terapia tocilizumab, 3 de ellos (pcte. 1, 2 y 3) murieron entre el 6° y 7° día, y el nivel de PCR para un paciente (pcte 7) no pudo regresar al rango normal (casi 20 veces más de lo normal) agravando la enfermedad. Los esquemas, las dosis, duración y las combinaciones del tratamiento fue muy variable entre cada uno de los 15 pacientes, por ello los autores sugieren considerar con cautela los resultados del

estudio, debido a estas limitaciones, además del tamaño de la población y el uso de solo parámetros laboratoriales para determinar progresión de la enfermedad.

Un reportes de caso (Cellina 2020)⁴⁶, el primero un varón de 64 años con diagnóstico de COVID-19 mediante RT-PCR, presentó un incremento en parámetros de laboratorio al ingreso y a los 6 días: recuento de glóbulos blancos (10.900 por μL vs 10.800 por μL), lactato sérico (250 U / L inicial), proteína C reactiva (PCR) (89 mg / dL vs 336 mg / dL) e IL-6 (80 ng / L al 6° día). La radiografía de tórax al inicio presentó densidades lineales leves pulmón izquierdo inferior y medio, al 7° día la tomografía computarizada de tórax presentó opacidades difusas del espacio aéreo bilateral, iniciándose ventilación asistida. Se le administró 2 dosis de 1 (8 mg / kg), separadas en 12 horas los días 7 y 8. El 9° día, la PCR cayó a 96 mg / dL y el recuento de glóbulos blancos a 2.360 por μL , reportándose mejoría clínica y destete gradual. El 14° día, la TC de tórax mostró marcadas mejoras.

Características de los estudios observacionales: Uso de tocilizumab

Autor, año y lugar	Diseño	Población	Intervención (I) vs comparador (C)	Desenlaces
Xu 2020 China	Observacional retrospectiva (antes y después) Del 5 al 14 de febrero 2020 (manuscrito no publicado ni certificado por revisión por pares)	Total: 21 pacientes hospitalizados con neumonía por covid-19 (17 en estado grave y 4 críticos) Edad: 58.6 \pm 16.5 años, rango de 25 a 88 años Sexo: 85.7% (18) varones y 14.3% (3) mujeres Comorbilidades: HTA: 9/21 (42.9%) DM: 5/21 (23.8%) ECC (enfermedad coronaria del corazón) : 2/21 (9.5%) EPOC : 1/21 (4.8%) Infarto cerebral: 1/21 (4.8%) Bronquiectasia: 1/21 (4.8%) fibrilación auricular: 1/21 (4.8%) ERC : 1/21 (4.8%)	tocilizumab: a dosis de 400 mg endovenoso Co-intervenciones: lopinavir, metilprednisolona, oxigenoterapia	mejoría clínica (T°, SpO2, uso de ventilador) cambios laboratoriales (linfocitos y PCR) cambios en la tomografía
Roumier 2020 Francia	Observacional retrospectiva Programa de uso compasivo, fuera de etiqueta. Del 21 de marzo al 2 de abril 2020 (manuscrito no publicado ni certificado por revisión por pares)	total: 59 pacientes hospitalizados por covid-19 (30 intervención y 29 en la comparación) Edad promedio: 50 años (58.8 intervención vs 71.2 comparación) Sexo: 80% varones Comorbilidades: HTA: 6 (20.0) vs 18 (62.1) enf cardiovascular: 4 (13.3) vs 10 (34.5) enf cerebrovascular: 0 (0.0) vs 3 (10.3) ERC (enf renal crónica): 4 (13.3) vs 5 (17.2) VIH: 2 (6.7) vs 1 (5.6) terapia inmunosupresora: 4 (13.3) vs 3 (15.0)	tocilizumab intravenoso a dosis de 8mg/kg a discreción de tto del médico no uso de tocilizumab co-intervenciones: 2 pctes fueron tratados con hidroxiclороquina (200 mg tid) y azitromicina (250 mg bid día 1 y qid a partir de entonces) por 10 días 2 pctes no tratados con tocilizumab recibieron pulsos de metilprednisolona (\geq 1mg/kg/d)	necesidad de ventilación mecánica muerte admisión a UCI

Tablas de evidencia GRADE

Pregunta: Tocilizumab comparado con no uso para neumonía por COVID-19

Bibliografía: Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv:202003.00026v1. Disponible en: <https://www.ser.es/wpcontent/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Mejoría clínica

1	estudios observacionales	extremely serious ^a	serio ^b	serio ^c	muy serio ^d	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	En un grupo de 21 ptes con neumonía por COVID-19 (17 en estado grave y 4 críticos), edad: 58.6 (rango de 25 a 88 años). Se les administró tocilizumab 400 mg una dosis endovenosa más el tratamiento estándar (lopinavir, metilprednisolona y oxigenoterapia). Los resultados reportados fueron: al 1º día: temperatura normal (1), mejoría de la saturación de oxígeno (1), retiro del ventilador (1); al 5º día: extubación y recuperación de conciencia, normalización del porcentaje de linfocitos: media 22.62 ± 13.48% (10), PCR disminuida y normalizada: 2.72 ± 3.60 mg/L (16), resultados radiológicos: lesiones absorbidas en 19 ptes después del tratamiento (90.5%). El 90.5%(19) fueron dados de alta la media del tiempo de hospitalización fue de 13.5 ± 3.1 d después del tratamiento con tocilizumab. No se reportaron muertes ni eventos adversos.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------------------	--------------------	--------------------	------------------------	--	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. sesgo crítico en datos incompletos (existieron desenlaces que fueron reportados basados solo en 19 sujetos y no en el total de 21); sesgo serio en factores de confusión y en la selección/reporte del resultado (hubo diferencias entre el número de sujetos en el grupo de críticos y grave, no se reporta resultados de acuerdo a estimadores de riesgo); sesgo moderado en la selección de participantes y en la clasificación de intervenciones (no existe un grupo de comparación, la distinción entre el punto de tiempo antes y después de la intervención podría tener influencia en el resultado debido a no estar delimitada)
- b. Existe heterogeneidad clínica entre los sujetos incluidos en el estudio
- c. El estudio administra solo una intervención (TCZ), no existe un grupo de comparación que permita realizar otro tipo de análisis. El reporte de resultados es basado en una evaluación antes y después de administrada la intervención, sin una delimitación del tiempo.
- d. La evidencia proviene de un grupo de 21 sujetos

Pregunta: Tocilizumab comparado con no uso para COVID-19

Bibliografía: ROUMIER, PAULE, GROH, VALLEE, ACKERMANN. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. medRxiv 2020.04.20.20061861; doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20061861

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	tocilizumab	no uso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad												
1	estudios observacionales	extremely serious ^a	serio ^b	serio ^c	muy serio ^{d,e}	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	3/30 (10.0%)	9/29 (31.0%)	OR 0.25 (0.05 a 0.95)	209 menos por 1000 (de 288 menos a 11 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
reducción de la necesidad de ventilación mecánica												
1	estudios observacionales	extremely serious ^a	serio ^b	serio ^c	muy serio ^{e,f}	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	12.9/30 (43.0%)	18.6/29 (64.1%)	OR 0.42 (0.20 a 0.89)	212 menos por 1000 (de 378 menos a 27 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Riesgo de admisión a UCI												
1	estudios observacionales	extremely serious ^a	serio ^b	serio ^c	muy serio ^e	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado			OR 0.17 (0.06 a 0.48)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos												
1	estudios observacionales	extremely serious ^a	serio ^b	serio ^c	muy serio ^e	todos los posibles factores de confusión	2 casos de leve citólisis hepática 1 caso de neumonía adquirida por el ventilador				⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

						residuales podrían reducir el efecto demostrado			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

- a. riesgo de sesgo crítico en la selección de participantes, riesgo de sesgo serio en factores de confusión, desviaciones en el tratamiento , selección/reporte del resultado; riesgo de sesgo moderado en clasificación de intervenciones y medición del desenlace; bajo riesgo de sesgo de datos incompletos (Evaluado con ROBINS-I)
- b. Existe variabilidad en la determinación de los sujetos del grupo control proveniente del mismo grupo de intervención
- c. No es claro la fuente del grupo control, existen variaciones al reporte de ajustes de grupos y reporte de resultados en los grupos de intervención y control
- d. Estimadores de riesgo basado en datos no ajustados
- e. tamaño de muestra pequeño 59 sujetos (30 IL-6 vs 29 control), eventos pequeños, los resultados no son comparativos.
- f. Estimadores de riesgo basado en datos ajustados

Listado de Ensayos clínicos en curso para Tocilizumab (clinicaltrials.gov)

N°	ID	Título	Acronimo	Estado	Condición	Intervención	País	Age	Fases	N° Enrolados	fecha de inicio
1	NCT04332094	Clinical Trial of Combined Use of Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Tocilizumab for the Treatment of COVID-19	TOCOVID	Reclutando	COVID-19	Tocilizumab Hidroxicloroquina Azithromicina	España	> 18 años	Fase 2	276	abril 2, 2020
2	NCT04317092	Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19)	TOCIVID-19	Reclutando	COVID-19 Pneumonia	Tocilizumab Inyección	Italia	niños, adultos y adultos mayores	Fase 2	400	marzo 19, 2020
3	NCT04332913	Efficacy and Safety of Tocilizumab in the Treatment of SARS-Cov-2 Related Pneumonia	TOSCA	Reclutando	COVID-19 Pneumonia	Tocilizumab	Italia	> 18 años		30	diciembre 31, 2020
4	NCT04335071	Tocilizumab in the Treatment of Coronavirus Induced Disease (COVID-19)	CORON-ACT	Reclutando	SARS-CoV-2 Infection	Tocilizumab (TCZ) Placebo	Suiza	30 a 80 años	Fase 2	100	abril 26, 2020

5	NCT04345445	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab Versus Corticosteroids in Hospitalised COVID-19 Patients With High Risk of Progression		Aún no reclutando	COVID-19	Tocilizumab Metilprednisolona	Malasia	> 18 años	Fase 3	310	abril 15, 2020
6	NCT04361032	Assessment of Efficacy and Safety of Tocilizumab Compared to DefeROxamine, Associated With Standards Treatments in COVID-19 (+) Patients Hospitalized In Intensive Care in Tunisia	TRONCHER	Aún no reclutando	COVID19 UCI	Tocilizumab Inyección Deferoxamina	Tunez	> 18 años	Fase 3	260	mayoo 4, 2020
7	NCT04359667	Serum IL-6 and Soluble IL-6 Receptor in Severe COVID-19 Pneumonia Treated With Tocilizumab	UHID-COVID19	Reclutando	COVID-19 Severe Pneumonia	Tocilizumab 20 MG/ML solución intravenosa	Croacia	> 18 años		30	abril 16, 2020
8	NCT04331795	Tocilizumab to Prevent Clinical Decompensation in Hospitalized, Non-critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonitis	COVIDOS E	Reclutando	COVID-19	Tocilizumab	Estados Unidos	> 18 años	Fase 2	50	abril 4, 2020
9	NCT04346355	Efficacy of Early Administration of Tocilizumab in COVID-19 Patients		Reclutando	COVID-19 Pneumonia	Tocilizumab	Italia	> 18 años	Fase 2	398	marzo 31, 2020
10	NCT04320615	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia	COVACT A	Reclutando	COVID-19 Pneumonia	Tocilizumab (TCZ) Placebo	Estados Unidos	> 18 años	Fase 3	330	abril 3, 2020
11	NCT04363736	A Study to Investigate Intravenous Tocilizumab in Participants With Moderate to Severe COVID-19 Pneumonia	MARIPOSA	Aún no reclutando	COVID-19 Pneumonia	Tocilizumab	Estados Unidos	> 18 años	Fase 2	100	mayo 4, 2020
12	NCT04363853	Tocilizumab Treatment in Patients With COVID-19		Reclutando	Sars-CoV2	Tocilizumab	México	18 a 90 años	Fase 2	200	abril 1, 2020
13	NCT04356937	Efficacy of Tocilizumab on Patients With COVID-19		Aún no reclutando	SARS-CoV 2	Tocilizumab (TCZ) Placebo	Estados Unidos	18 a 80 años	Fase 3	300	abril 27, 2020

14	NCT043 06705	Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19	TACOS	Reclutando	Covid-19 SARS Tormenta de citoquinas	Tocilizumab Estandar del cuidado Procedimiento: terapia de reemplazo renal continuo	China	18 a 80 años		120	mayo 30, 2020
15	NCT043 10228	Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019		Reclutando	COVID-19	Favipiravir combinado con Tocilizumab Favipiravir Tocilizumab	China	18 a 65 años	Not Applicable	150	marzo 8, 2020
16	NCT043 15480	Tocilizumab for SARS-CoV2 (COVID-19) Severe Pneumonitis		Activo, no reclutando	SARS Pneumonia	Tocilizumab	Italia	18 a 90 años	Fase 2	38	marzo 12, 2020
17	NCT043 33914	Prospective Study in Patients With Advanced or Metastatic Cancer and SARS-CoV-2 Infection	IMMUNO NCOVID	Reclutando	SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection Advanced or Metastatic Hematological or Solid Tumor	Cloroquina análoga (GNS651) Nivolumab Tocilizumab Estandar del cuidado	Francia	> 18 años	Fase 2	273	abril 15, 2020
18	NCT043 61552	Tocilizumab for the Treatment of Cytokine Release Syndrome in Patients With COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection)		Reclutando	ACV EPOC erc EAC DM CA SARS-Cov2	Mejor práctica Tocilizumab	Estados Unidos	> 18 años	Fase 3	180	mayo 30, 2020
19	NCT043 31808	CORIMUNO-19 - Tocilizumab Trial - TOCI (CORIMUNO-TOCI)	CORIMUNO-TOC	Activo, no reclutando	Corona Virus Infection	Tocilizumab	Francia	> 18 años	Fase 2	228	marzo 30, 2020
20	NCT043 39712	Personalised Immunotherapy for SARS-CoV-2 (COVID-19) Associated With Organ Dysfunction	ESCAPE	Reclutando	COVID-19 Enf. Vira SAM	Anakinra Tocilizumab	Grecia	> 18 años	Fase 2	40	abril 2, 2020

Fecha de búsqueda: 30/04/2020

Términos de búsqueda: tocilizumab AND COVID-19

4.2.2. PULSO DE CORTICOIDES

Durante la fase de selección a texto completo se identificaron 03 estudios observacionales (Wang 2020⁴⁷, Lu 2020⁴⁸ y Wu 2020⁴⁹), 02 revisiones sistemáticas (Yang 2020⁵⁰, y Gangopadhyay 2020⁵¹) y una revisión rápida de la evidencia (Lu 2020⁵²). Se realizó un tamizaje de los estudios incluidos en cada revisión para identificar estudios adicionales no abordados con la búsqueda sistemática; los 03 estudios observacionales de la fase anterior se encuentran incluidos en todas las revisiones.

La RS de Yang 2020⁵⁰, solo incluye dos estudios relacionados a SARS-CoV-2 que se encuentran todos las demás revisiones, la RS de Gangopadhyay 2020⁵¹ incluye 5 estudios para COVID-19, sin embargo al evaluar su calidad mediante el instrumento Amstar 2, la RS reportó una confianza críticamente baja con muchas debilidades en su ejecución, esto quiere decir que no es posible confiar en los resultados reportados. Finalmente se seleccionó la revisión rápida y metanálisis realizada por Lu 2020⁴⁸ que incluye la mayor cantidad de estudios respecto a la pregunta.

Una revisión rápida con metaanálisis⁵², con el objetivo de resumir la evidencia acerca de la efectividad y seguridad del uso de glucocorticoides en pacientes con covid-19. Incluyeron estudios sobre el uso de glucocorticoides en pacientes diagnosticados con SARS, MERS o COVID-19, abordados con ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales, con comparaciones múltiples como glucocorticoides vs placebo, combinaciones de glucocorticoides más tratamiento sintomático vs tratamiento solo. Tanto la selección de título y resumen, texto completo y evaluación de calidad de los estudios incluidos fueron realizados de manera pareada. la RR incluye 01 estudio para MERS, 17 para SARS y 05 para COVID-19. Para responder a la pregunta de la presente revisión se consideró el análisis de subgrupo para COVID-19.

No hay diferencias significativas sobre el uso de glucocorticoides en la disminución de riesgo de muerte en pacientes con COVID-19 (RR=2.0, IC 95%: 0.7 a 5.8, I²=90.9%), ni en la absorción de la inflamación pulmonar (WMD=-1.0 d, 95% CI: -2.9 to 0.9). Por otro lado, si disminuye de la duración de la fiebre comparado con aquellos que no reciben el tratamiento (WMD=-3.2 d, 95% CI: -3.6 to -2.9), también existe una disminución del tiempo de hospitalización (WMD=2.4 d, 95%CI: 1.4 to 3.4, I²=0.0%). La calidad de la evidencia en los estudios fue de baja a muy baja.

Características de los estudios observacionales (cohorte retrospectivos): Uso de glucocorticoides en COVID-19 en adultos

Autor	severidad de la enfermedad	N	edad	tipo, dosis y duración del tratamiento
Zhou 2020 ⁵³	todos	191	56.3±15.7	Corticosteroides
Wu 2020 ⁵⁴	severo	201	51.3±12.7	metilprednisolona
Yin 2020 ⁵⁵	severo	46	55.0±11.8	metilprednisolona

Shang 2020 ⁵⁶	moderado/Severo	416	48.7±18.6	metilprednisolona
Ni 2020 ⁵⁷	moderado/severo	72	53.0±13.0	metilprednisolona

Pregunta: Corticoides comparado con no uso para covid-19

Bibliografía: Lu et al. Running Title: glucocorticoids for COVID-19 Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	glucocorticoides	no uso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad												
4	estudios observacionales	no es serio	serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	329/-	408/-	RR 2.00 (0.69 a 5.75)	1000 más por 1000 (de 1000 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Duración de la fiebre												
1	estudios observacionales	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	26	20	-	SMD 3.23 SD menor (3.56 menor a 2.9 menor)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
tiempo de absorción de inflamación pulmonar												
1	estudios observacionales	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	51	21	-	SMD 1 SD menor (2.91 menor a 0.91 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Duración de la estancia hospitalaria												
1	estudios observacionales	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	153	212	-	SMD 2.43 SD más alto. (1.42 más alto. a 3.43 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; SMD: Diferencia media estandarizada

Explicaciones

a. heterogeneidad moderada I² >50%

b. alto riesgo de sesgo debido a limitaciones en el estudio

V. CONCLUSIONES

1. Se identificaron 04 ensayos clínicos donde se comparó Hidroxicloroquina versus tratamiento estándar. Las dosis administrada y la forma de medición de los desenlaces clínicos varió entre los estudios. En su mayoría, los pacientes correspondieron a casos de COVID-19 leves o moderados. En dos de tres estudios clínicos que reportaron desenlaces virológicos, no encontraron diferencias entre los grupos para la proporción de pacientes negativos para ARN viral ni en el tiempo hasta la negativización. Tampoco se identificaron diferencias significativas respecto a la mejoría de los síntomas. Los resultados entre dos estudios que reportaron mejoría radiológica son discordantes. La frecuencia de eventos adversos fue mayor con Hidroxicloroquina. La calidad de evidencia fue calificada como Baja o Muy Baja.
2. Comparado a dosis bajas de Cloroquina base (2.7g), la administración de dosis altas (dosis total de 12g) en pacientes con COVID-19 severo reportó una mayor letalidad y mayor proporción de pacientes con intervalo QT corregido > 500 ms. Dos pacientes presentaron taquicardia ventricular antes de la muerte. La evidencia procede de un ensayo clínico con calidad de evidencia moderada. Cloroquina comparado a Lopinavir/ritonavir, no demostró diferencias significativas respecto a proporción de pacientes negativos para ARN viral, mejoría radiológica. La proporción de pacientes dados de alta al día 14 fue mayor en el grupo cloroquina. El número de eventos adversos entre los grupos fue similar. La calidad de evidencia es Muy Baja.
3. La evidencia respecto a los beneficios y daños de Ivermectina en COVID-19 es limitada para determinar si su administración es beneficiosa. Se identificó un único estudio observacional que utilizó información de un registro internacional con 1408 pacientes hospitalizados. La mortalidad en el grupo que recibió Ivermectina fue de 1.4% versus 8.5% en el grupo comparador (tratamiento estándar) (HR 0,20 CI 95% 0,11-0,37). En el subgrupo de pacientes que requirieron ventilación mecánica, la mortalidad fue menor en aquellos que recibieron Ivermectina en comparación a los pacientes que no la recibieron (7,3% versus 21,3%). La calidad de la evidencia fue calificada como Baja debido al potencial sesgo de selección, sesgo por factores de confusión no controlados, sesgo por desviaciones en el tratamiento y reporte selectivo de resultados.
4. Se dispone de evidencia de calidad moderada procedente de un ensayo clínico randomizado doble ciego, en 237 pacientes con COVID-19 severo. Remdesivir no mejoró significativamente el tiempo hasta la mejoría clínica, mortalidad, la duración de la ventilación mecánica invasiva o de oxigenoterapia, el tiempo de hospitalización y el tiempo de eliminación del virus en pacientes con COVID-19 severo en comparación con placebo. Se reportaron eventos adversos en el 66% de pacientes con remdesivir versus 64% en el grupo placebo. Los eventos adversos más comunes con remdesivir fueron estreñimiento, hipoalbuminemia, hipocalcemia, anemia, trombocitopenia y aumento de la bilirrubina total. 12% de pacientes suspendieron el tratamiento con Remdesivir debido a eventos adversos

en comparación al 5% reportado en el grupo placebo. El estudio no logro completar el número de pacientes previstos y fue interrumpido anticipadamente. Debido a ello, los resultados respecto a la eficacia de Remdesivir frente a COVID-19 severo no son concluyentes y resulta necesario evaluar la evidencia conjunta una vez estén disponibles los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso para este antiviral.

5. Se identificaron 2 ECAs de moderada y baja calidad de evidencia, tres reportes de casos y seis series de caso, sobre la eficacia y seguridad de lopinavir/ritonavir. En base a los ensayos clínicos se concluye que no se encuentra diferencia significativa en desenlaces de eficacia, como reducción de carga viral, tiempo de mejoría clínica, mortalidad, en el grupo de LPV/r comparado con arbidol o con no uso de LPV/r. Sin embargo, los eventos adversos fueron mayores en el grupo de LPV/r.
6. El uso de interferón alfa ha sido reportado en dos estudios de caso y en una cohorte de 77 pacientes adultos. En los estudios de caso, el uso de interferón junto con otros medicamentos, como terapia combinada, ha mostrado resultados favorables; sin embargo, como se aplicaron en combinación, no es posible determinar el rol del interferón en estos resultados. En base al estudio de cohorte con un serio riesgo de sesgo, se reporta que el tiempo hasta la eliminación viral en el tracto respiratorio superior fue significativamente más corto para los casos tratados con IFN- α 2b en comparación con los tratados solo con arbidol.
7. Se identificaron 06 series de casos, que suman en total 30 pacientes que recibieron transfusiones de plasma convaleciente y que corresponden en su mayoría a pacientes con COVID-19 severo o crítico con tiempo de enfermedad entre 7 a 59 días y que recibían terapia antiviral y corticoides concomitantemente. El número de transfusiones osciló entre 1 a 8. En general, los estudios reportaron mejoría de los síntomas, negativización de ARN viral, disminución de los requerimientos de soporte ventilatorio u oxigenoterapia, mejoría radiológica y disminución de los niveles de marcadores inflamatorios. Se reportó un caso de shock anafiláctico debido a la transfusión. No es posible determinar con esta limitada evidencia, que la transfusión de plasma convaleciente es beneficiosa para los cuadros severos de COVID-19. Se requieren ensayos clínicos randomizados y conducidos adecuadamente para establecer su eficacia.
8. La evidencia proveniente de dos estudios observacionales es de muy baja calidad y con serias limitaciones, además de una serie y un reporte de casos identificados respecto al uso de tocilizumab. No se puede determinar los beneficios y riesgo de su uso en pacientes con covid-19. Actualmente, se vienen desarrollando 20 ensayos clínicos aleatorizados al respecto.
9. No existe evidencia suficiente para determinar la eficacia y seguridad del uso de corticoides en pacientes con COVID-19. La evidencia es limitada y de muy baja calidad.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

Fabiola Huaroto y Karen Huamán formularon la estrategia de búsqueda. Todos los autores participaron de la selección de los estudios y extracción de datos. Fabiola Huaroto, Karen Huamán y Catherine Bonilla realizaron la lectura crítica, síntesis de evidencia y redacción de la versión inicial del documento. Patricia Caballero revisó la versión preliminar. Todos los autores y revisor aprobaron la versión final de la revisión rápida.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. el 15 de febrero de 2020;395(10223):497–506.
2. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*. el 28 de febrero de 2020;
3. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. el 13 de marzo de 2020;101623.
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. el 1 de mayo de 2020;39(5):405–7.
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de 2017;358:j4008.
6. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. el 18 de octubre de 2011 [citado el 12 de abril de 2020];343. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
7. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. el 12 de octubre de 2016 [citado el 12 de abril de 2020];355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
8. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de

- 2011;64(4):401–6.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. diciembre de 2011;64(12):1311–6.
 10. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: gradepr.org
 11. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv*. el 14 de abril de 2020;2020.04.10.20060558.
 12. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. el 31 de marzo de 2020;2020.03.22.20040758.
 13. 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*. el 6 de marzo de 2020;49(1):0–0.
 14. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. el 20 de marzo de 2020;105949.
 15. Borba MGS, Val F de A, Sampaio VS, Ara& MA, Alexandre U, Melo GC, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *medRxiv*. el 16 de abril de 2020;2020.04.07.20056424.
 16. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol*. el 1 de abril de 2020;
 17. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness by Amit Patel :: SSRN [Internet]. [citado el 23 de abril de 2020]. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3580524&download=yes
 18. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* [Internet]. el 29 de abril de 2020 [citado el 30 de abril de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/abstract)
 19. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. el 10 de abril de 2020;
 20. Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient. *Pharmacotherapy*. el 13 de abril de 2020;
 21. Sanville B, Corbett R, Pidcock W, Hardin K, Sebat C, Nguyen M-V, et al. A Community Transmitted Case of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome due to SARS CoV2 in the United States. *Clin Infect Dis* [Internet]. [citado el 28 de abril de 2020]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa347/5813637>

22. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* el 18 de marzo de 2020;
23. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, 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). *medRxiv.* el 15 de abril de 2020;2020.03.19.20038984.
24. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* el 17 de febrero de 2020;35(6):e79.
25. Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020;92(5):461–3.
26. Zhang H, Xie C, Huang Y. Treatment and Outcome of a Patient With Lung Cancer Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2020;15(5):e63–4.
27. Cheng C-Y, Lee Y-L, Chen C-P, Lin Y-C, Liu C-E, Liao C-H, et al. Lopinavir/ritonavir did not shorten the duration of SARS CoV-2 shedding in patients with mild pneumonia in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* el 3 de abril de 2020;
28. Lei L, Jian-ya G. Clinical characteristics of 51 patients discharged from hospital with COVID-19 in Chongqing, China. *medRxiv.* el 1 de enero de 2020;2020.02.20.20025536.
29. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* el 12 de marzo de 2020;
30. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1698–707.
31. Qin X, Qin S, Yuan Y, Tuo Z, Li J. Clinical characteristics and treatment of patients infected with COVID-19 in Shishou, China. *Lancet [Internet].* 2020;thelancetrm-D-20-00141. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3541147
32. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends.* el 16 de marzo de 2020;14(1):64–8.
33. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* el 3 de marzo de 2020;
34. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-Day-Old Female Infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis.* el 17 de marzo de 2020;
35. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term

- immunosuppression. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. el 17 de marzo de 2020;
36. Zhou Q, Wei X-S, Xiang X, Wang X, Wang Z-H, Chen V, et al. Interferon-a2b treatment for COVID-19. medRxiv. el 10 de abril de 2020;2020.04.06.20042580.
 37. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. el 6 de abril de 2020;
 38. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. J Med Virol. el 15 de abril de 2020;
 39. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. el 27 de marzo de 2020;
 40. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Infection. Chest. el 31 de marzo de 2020;
 41. Pei S, Yuan X, Zhang ZZ, Yao RR, Xie Y, Shen MM, et al. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Chinese Strategy and Experiences. medRxiv. el 11 de abril de 2020;2020.04.07.20056440.
 42. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. J Korean Med Sci. el 13 de abril de 2020;35(14):e149.
 43. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. ChinaXiv. 2020;202003(00026):V1.
 44. Roumier M, Paule R, Groh M, Vallee A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. medRxiv. el 22 de abril de 2020;2020.04.20.20061861.
 45. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol. el 6 de abril de 2020;
 46. 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. el 31 de marzo de 2020;
 47. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv. el 12 de marzo de 2020;2020.03.06.20032342.
 48. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Zhang B, Li Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. medRxiv. el 11 de abril de 2020;2020.04.07.20056390.
 49. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. el 13 de marzo de 2020;
 50. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. J Infect. el 10 de abril de 2020;
 51. Gangopadhyay KK, Mukherjee JJ, Sinha B, Ghosal S. The role of corticosteroids in the management of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. medRxiv. el 22 de abril de 2020;

- 2020;2020.04.17.20069773.
52. Lu S, Zhou Q, Huang L, Shi Q, Zhao S, Wang Z, et al. Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis. medRxiv. el 22 de abril de 2020;2020.04.17.20064469.
 53. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Lond Engl. 2020;395(10229):1054–62.
 54. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med [Internet]. el 13 de marzo de 2020 [citado el 1 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
 55. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv. el 12 de marzo de 2020;2020.03.06.20032342.
 56. Shang J, Du R, Lu Q, Wu J, Xu S, Ke Z, et al. The Treatment and Outcomes of Patients with COVID-19 in Hubei, China: A Multi-Centered, Retrospective, Observational Study [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 feb [citado el 1 de mayo de 2020]. Report No.: ID 3546060. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3546060>
 57. NI Q, DING C, LI Y, ZHAO H, LIU J, ZHANG X, et al. Retrospective study of low-to-moderate dose glucocorticoids on viral clearance in patients with novel coronavirus pneumonia. Chin J Clin Infect Dis [Internet]. 2020; Disponible en: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-11798>

X. ANEXOS

ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

PICO 1

Medline/Pubmed

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 21 de abril de 2020

Nro	Términos	Resultados
1	((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome")))) AND (((((((((((((((((((("Antiviral Agents"[MeSH Terms]) OR "Antiviral Agents"[Pharmacological Action]) OR (((Hydroxychloroquine[Mesh]) OR Chloroquine[Mesh]) OR ((antimalari*[Title/Abstract] OR "anti-malarial"[Title/Abstract] OR "anti-malarials"[Title/Abstract] OR "anti-malaria"[Title/Abstract])) OR ((hydroxychloroquine*[Title/Abstract] OR HCQ[Title/Abstract] OR Plaquenil[Title/Abstract])) OR ((chloroquine*[Title/Abstract] OR CQ[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract])))) OR "lopinavir"[MeSH Terms]) OR "lopinavir ritonavir drug combination"[Supplementary Concept]) OR "ritonavir"[MeSH Terms]) OR (("kaletra"[Text Word] OR "lopinavir"[Text Word])) OR "Remdesivir"[Text Word]) OR GS-5734[Text Word]) OR "remdesivir"[Supplementary Concept]) OR Ivermectin[Text Word]) OR "Ivermectin"[Mesh] OR "Antiparasitic Agents"[Mesh]) OR "Immune Sera"[MeSH Terms]) OR "immunization, passive"[MeSH Terms]) OR "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept]) OR ("convalescent plasma"[Text Word] OR "convalescent sera"[Text Word] OR "convalescent serum"[Text Word])) OR "interferons"[MeSH Terms]) OR "interferon"[Text Word])))) OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept]) OR (("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome")))) AND (((("therapy"[MeSH Subheading]) OR treat*[Text Word]) OR "drug therapy"[MeSH Terms]) OR "drug therapy"[MeSH Subheading]) OR "therapy"[Text Word]))))	1763

Cochrane Library

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 22 de abril de 2020

Estrategia
#1 MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees 38
#2 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees 11
#3 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees 9
#4 MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees 47
#5 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees 1
#6 "2019 novel coronavirus" 12

#7 coronavir* 162
 #8 coronavirus* 1
 #9 "corona virus" 15
 #10 "virus corona" 0
 #11 "corono virus" 4
 #12 "virus corono" 0
 #13 hcov* 6
 #14 "COVID-19" 46
 #15 covid19* 4
 #16 "covid 19" 46
 #17 "2019-nCoV" 3
 #18 cv19* 0
 #19 "cv-19" 10
 #20 "cv 19" 10
 #21 "n-cov" 9
 #22 ncov* 28
 #23 "sars-cov-2" 2
 #24 (wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)) 65
 #25 (covid* AND (virus OR viruses OR viral)) 63
 #26 "SARS-CoV" 4
 #27 "SARS Cov" 4
 #28 "sars-coronavirus" 13
 #29 "severe acute respiratory syndrome" 100
 #30 hcov 5
 #31 "mers-cov" 0
 #32 "mers cov" 0
 #33 "middle east respiratory syndrome" 20
 #34 "middle-east respiratory syndrome" 20
 #35 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR
 #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR
 #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 350
 #36 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees 302
 #37 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees 976
 #38 (hydroxychloroquine* OR HCQ OR Plaquenil) 1056
 #39 (chloroquine* OR CQ OR Aralen) 2184
 #40 (antimalari* OR "anti-malarial" OR "anti-malarials" OR "anti-malaria") 2828
 #41 #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 5189
 #42 MeSH descriptor: [Antiviral Agents] explode all trees 8066
 #43 MeSH descriptor: [Lopinavir] explode all trees 512
 #44 MeSH descriptor: [Ritonavir] explode all trees 1231
 #45 (kaletra OR lopinavir) 1146
 #46 Remdesivir 7
 #47 GS-5734 3
 #48 MeSH descriptor: [Ivermectin] explode all trees 331
 #49 Ivermectin 613
 #50 MeSH descriptor: [Antiparasitic Agents] explode all trees 2816
 #51 MeSH descriptor: [Immune Sera] explode all trees 918
 #52 MeSH descriptor: [Immunization, Passive] explode all trees 483
 #53 "convalescent plasma" OR "convalescent sera" OR "convalescent serum" 50
 #54 MeSH descriptor: [Interferons] explode all trees 5737
 #55 "interferon" 15329
 #56 #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52
 OR #53 OR #54 OR #55 30566
 #57 #35 AND #56 84
 #58 MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees 296971
 #59 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees 137825
 #60 treat* OR "drug therapy" OR therapy 993563
 #61 #58 OR #59 OR #60 1047655

#62 #35 AND #61 284
 #63 #57 OR #62 294
 #64 #63 with Cochrane Library publication date Between Dec 2019 and Apr 2020, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials 76

Google Scholar

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 22 de abril de 2020

Términos	Ítems
("COVID-19" OR coronavirus OR "sars-cov-2") AND ("Antiviral Agents" OR (Hydroxychloroquine OR Chloroquine OR "antimalarial" OR "antimalarials" OR Plaquenil OR Aralen) OR ("kaletra"OR "lopinavir") OR Remdesivir OR(Ivermectin OR "Antiparasitic Agents") OR ("Immune Sera" OR "passive immunization" OR "COVID-19 serotherapy" OR "convalescent plasma" OR "convalescent sera" OR "convalescent serum") OR interferon) Intervalo específico: 2020 Ordenado por relevancia Revisados los Primeros 400 resultados y se seleccionaron:	44

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS (<https://bit.ly/2JVcvul>)

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 22 de abril de 2020

Términos	Ítems
(tw:(Hydroxychloroquine OR Chloroquine)) OR (tw:(Lopinavir OR kaletra)) OR (tw:(Remdesivir)) OR (tw:(Ivermectin)) OR (tw:("COVID-19 serotherapy" OR "convalescent plasma"))	228

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS (<https://bit.ly/3aTj8Ju>)

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 22 de abril de 2020

Términos	Ítems
("Antiviral Agents" OR (Hydroxychloroquine OR Chloroquine OR "antimalarial" OR "antimalarials" OR Plaquenil) OR ("kaletra"OR "lopinavir") OR Remdesivir OR(Ivermectin OR "Antiparasitic Agents") OR ("Immune Sera" OR "passive immunization" OR "COVID-19 serotherapy" OR "convalescent plasma" OR "convalescent sera" OR "convalescent serum") OR interferon)	11

medRxiv

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 22 de abril de 2020

Términos	Ítems
(COVID-19 OR coronavirus) AND ("convalescent plasma" OR "convalescent sera") (COVID-19 OR coronavirus) AND (Hydroxychloroquine OR Chloroquine) (COVID-19 OR coronavirus) AND Lopinavir (COVID-19 OR coronavirus) AND Remdesivir (COVID-19 OR coronavirus) AND Ivermectin "(COVID-19 OR coronavirus) AND Interferon" Seleccionados	32

PICO 2

Medline/Pubmed

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 22 de abril de 2020

Nro	Términos	Resultados
1	<p>((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome")))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh]) OR "Interleukin-6"[Mesh]) OR "IL6 protein, human" [Supplementary Concept]) OR Anti-IL6R[Text Word]) OR "IL-6 receptor"[Text Word])) OR ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR TCZ[Text Word] OR tocilizumab[Text Word])) OR (("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome")))) AND (((((((("Glucocorticoids"[Mesh]) OR corticosteroids[Text Word]) OR Methylprednisolone[Text Word]) OR "Methylprednisolone"[Mesh]) OR "Dexamethasone"[Mesh]) OR Dexamethasone[Text Word]) OR ("glucocorticoid"[Text Word] OR "corticosteroid"[Text Word] OR "steroid"[Text Word])) OR "pulse steroids"[Text Word]) OR ("Pulse corticosteroid"[Text Word] OR "corticosteroid pulse"[Text Word])) OR "Pulse Therapy, Drug"[Mesh]))</p>	104

Cochrane Library

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 22 de abril de 2020

Estrategia
#1 MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees 38
#2 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees 11
#3 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees 9
#4 MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees 47
#5 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees 1
#6 "2019 novel coronavirus" 12
#7 coronavir* 162
#8 coronavirus* 1
#9 "corona virus" 15
#10 "virus corona" 0
#11 "corono virus" 4
#12 "virus corono" 0
#13 hcov* 6
#14 "COVID-19" 46
#15 covid19* 4
#16 "covid 19" 46
#17 "2019-nCoV" 3

#18 cv19* 0
 #19 "cv-19" 10
 #20 "cv 19" 10
 #21 "n-cov" 9
 #22 ncov* 28
 #23 "sars-cov-2" 3
 #24 (wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)) 65
 #25 (covid* AND (virus OR viruses OR viral)) 63
 #26 (covid* AND (virus OR viruses OR viral)) 63
 #27 "SARS-CoV" 5
 #28 "SARS Cov" 5
 #29 "sars-coronavirus" 13
 #30 "severe acute respiratory syndrome" 100
 #31 hcov 5
 #32 "mers-cov" 0
 #33 "mers cov" 0
 #34 "middle east respiratory syndrome" 20
 #35 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR
 #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR
 #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 350
 #36 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees 8257
 #37 MeSH descriptor: [Interleukin-6] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors
 - AI] 42
 #38 MeSH descriptor: [Interleukin-6] explode all trees 2960
 #39 "IL6 protein, human" 45
 #40 "Anti-IL6R" 5
 #41 "IL-6 drug" 24
 #42 "IL-6 receptor" 271
 #43 tocilizumab 996
 #44 Actemra 115
 #45 atlizumab 8
 #46 TCZ 491
 #47 #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 12145
 #48 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees 4445
 #49 MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees 2679
 #50 MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees 4409
 #51 MeSH descriptor: [Pulse Therapy, Drug] explode all trees 117
 #52 corticosteroids 13517
 #53 Methylprednisolone 5379
 #54 Dexamethasone 11491
 #55 glucocorticoid 3836
 #56 corticosteroid 13633
 #57 steroid 15856
 #58 "pulse steroids" 25
 #59 "Pulse corticosteroid" 10
 #60 "corticosteroid pulse" 13
 #61 #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59
 OR #60 49967
 #62 #47 OR #61 61002
 #63 #35 AND #62 42
 #64 #63 with Cochrane Library publication date Between Dec 2019 and Apr 2020, in Cochrane
 Reviews, Cochrane Protocols, Trials 12

Google Scholar

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 21 de abril de 2020

Términos	Ítems
("COVID-19" OR coronavirus OR "sars-cov-2") AND (((tocilizumab OR TCZ) OR ("Antibodies Monoclonal Humanized" OR "Anti-IL6R" OR "IL-6 drug")) OR (Methylprednisolone OR Dexamethasone OR "corticosteroid pulse")) Intervalo específico: 2020 Ordenado por relevanciaIntervalo específico: 2020 Ordenado por relevancia Revisados los Primeros 400 resultados y se seleccionaron:	31

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS (<https://bit.ly/2JVcvul>)

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 22 de abril de 2020

Términos	Ítems
(tw:(tocilizumab)) OR (tw:("corticosteroid pulse")) OR (tw:(Dexamethasone)) OR (tw:(Methylprednisolone)) OR (tw:("Antibodies Monoclonal Humanized"))	15

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS (<https://bit.ly/3aTj8Ju>)

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 22 de abril de 2020

Términos	Ítems
tocilizumab corticosteroid	03

medRxiv

Fecha de búsqueda desde el 01 diciembre 2019 hasta el 22 de abril de 2020

Términos	Ítems
"(COVID-19 OR coronavirus) AND ("tocilizumab" OR "Antibodies Monoclonal Humanized")"" and posted between "01 Dec, 2019 and 22 Apr, 2020" "("COVID-19" OR coronavirus) AND ("corticosteroid pulse" OR Dexamethasone OR Methylprednisolone)"" and posted between "01 Dec, 2019 and 22 Apr, 2020" Seleccionados	08

ANEXO 2. RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS IDENTIFICADOS

1. ESTUDIOS CON HIDROXICLOROQUINA Y CLOROQUINA

Riesgo de sesgo del ensayo clínico randomizado mediante la Herramienta de Riesgo de sesgo de Cochrane⁶.

Tang et al (2020)		
Dominios	valoración	Riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	El EC es randomizado, se señala el mecanismo utilizado para la generación de la secuencia aleatoria por computadora	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Se utilizaron sobres cerrados	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	El estudio fue de etiqueta abierta y esto pudo afectar el reporte de los desenlaces	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	El estudio fue de etiqueta abierta y esto pudo afectar la medición de los desenlaces	Alto riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	Se reportaron los desenlaces en la población por intención a tratar	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	Los desenlaces considerados fueron reportados.	Bajo riesgo
Otros sesgos	No hay información suficiente respecto a las co-intervenciones recibidas	Bajo riesgo

Riesgo de sesgo del ensayo clínico randomizado mediante la Herramienta de Riesgo de sesgo de Cochrane⁶.

Chen Z et al (2020) ¹²		
Dominio	Valoración	Riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	Asignación aleatoria, lista generada por computadora	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No hay información al respecto	Riesgo Poco claro

Cegamiento de los participantes y del personal	Se señala que ni los investigadores ni los pacientes estaban al tanto de la asignación, sin embargo no se especifica las medidas utilizadas para garantizar el cegamiento. No se describe el uso de placebo	Riesgo poco claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado	No hay información disponible	Riesgo poco claro
Manejo de los datos de resultado incompletos	El estudio señala que el seguimiento se completó para todos los enrolados	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	Según lo registrado en The Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR), ChiCTR2000029559, se consideró un desenlace virológico (tiempo hasta la negativización) el cual no ha sido reportado. Según el registro chino, el EC continua en curso	Alto riesgo
Otros sesgos	La información disponible en el Registro de EC de China difiere de lo señalado en el manuscrito. El registro del protocolo del EC señalaba 03 grupos de comparación (dos dosis de HCQ y un grupo placebo), tamaño muestral de 100 por grupo. No se estableció cálculo de tamaño muestral	Alto riesgo

Chen J et al (2020)		
Dominios	valoración	Riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	Se indica que el estudio es randomizado. Sin embargo no se señala el mecanismo utilizado para la generación de la secuencia aleatoria	Riesgo poco claro
Ocultación de la asignación	Se indica que el estudio es randomizado. Sin embargo el mecanismo de generación de la secuencia aleatoria y su ocultamiento no es señalado	Riesgo poco claro
Cegamiento de los participantes y del personal	Estudio abierto. Considerando la forma de medición de los desenlaces clínicos, existe un alto riesgo de que la atención de los pacientes (co-intervenciones) se hayan visto influenciadas por el conocimiento del tratamiento recibido	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Estudio abierto. Considerando la forma de medición de los desenlaces clínicos, existe un alto riesgo de que la medición de los desenlaces se hayan visto influenciadas por el conocimiento del tratamiento recibido. Los parámetros para la evaluación de los cambios radiológicos no han sido señalados	Alto riesgo
Manejo de los datos de resultado	Los resultados fueron reportados para todos los pacientes enrolados. El tiempo de seguimiento	Bajo riesgo

incompletos	fue de 14 días.	
Notificación selectiva de resultados	Los desenlaces considerados fueron reportados	Bajo riesgo
Otros sesgos	Los grupos recibieron co-intervencions: medicamentos que están también siendo evaluados como opciones terapéuticas frente a COVID-19	Alto riesgo

Riesgo de sesgo del ensayo clínico no randomizado mediante la Herramienta ROBINS-I⁷

Gautret et al (2020)		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	La severidad al ingreso así como la edad son factores pronóstico con un potencial efecto confusor sobre el desenlace y que además pudo influenciar la asignación del tratamiento o co- intervenciones. La edad no fue similar entre los dos grupos y los participantes tenían desde cuadros asintomáticos hasta neumonía. Asimismo, no se midió la carga viral al ingreso.	Serio
Sesgo en la selección de participantes	Se incluyó como grupo control a aquellos participantes que no recibieron hidroxiclороquina, porque: a) rechazaron el tratamiento o tenían un criterio de exclusión (aplicable sólo en el centro de estudio de Marsella) y b) Eran tratados en los centros de Niza, Aviñón y Brianzón. Lo anterior implica un riesgo de sesgo importante, dada las potenciales diferencias en el manejo de los pacientes y las condiciones entre los centros. No todos los pacientes que pudieron ser elegibles fueron incluidos	Serio
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron definidos.	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No se puede garantizar que las co-intervenciones fueron administradas de forma similar o equivalente entre los grupos. La administración de azitromicina únicamente fue dada a 6 pacientes que recibían además hidroxiclороquina. Resto de co-intervenciones o manejo no ha sido especificado.	Serio
Sesgo por datos incompletos	6 pacientes que recibieron la intervención fueron excluidos del análisis (03 pacientes transferidos a cuidados intensivos, un paciente falleció al tercer día del enrolamiento, otro solicitó su alta voluntaria y en un paciente se suspendió hidroxiclороquina debido a náuseas).	Serio
Sesgo en la medición del desenlace	Para la medición del desenlace se tomaron muestras de hisopado nasofaríngeo y se realizó RT-PCR	Bajo

Sesgo en la selección/reporte del resultado	Otros desenlaces considerados no fueron reportados: seguimiento clínico (no se precisó su definición operacional y sólo se señala que estuvo basado en la temperatura corporal, frecuencia respiratoria, estadía prolongada en el hospital y mortalidad) y eventos adversos.	Serio
Sesgo global		Serio

CLOROQUINA

Riesgo de sesgo del ensayo clínico randomizado mediante la Herramienta de Riesgo de sesgo de Cochrane⁶.

Borba et al (2020)		
Dominios	valoración	Riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	El EC es randomizado, se señala el mecanismo utilizado para la generación de la secuencia aleatoria	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Se describe el mecanismo para ocultar la secuencia de asignación	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	El estudio fue cegado, se uso placebo para estandarizar el tratamiento y la duración	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	El estudio fue de etiqueta abierta y esto pudo afectar la medición de los desenlaces	Alto riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	Se reportaron los desenlaces para los pacientes según asignación	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	Los desenlaces considerados fueron reportados. Dada la interrupción de un brazo por razones de seguridad, no es posible establecer resultados para desenlaces de eficacia	Bajo riesgo
Otros sesgos	No hay información suficiente respecto a las co-intervenciones recibidas	Bajo riesgo

Riesgo de sesgo del ensayo clínico no randomizado mediante la Herramienta ROBINS-I⁷

Huang et al (2020)

Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	Se identificó diferencias entre grupo cloroquina vs control en las características basales como edad, porcentaje de varones, casos severos, tiempo de enfermedad, proporción con ≥ 2 lóbulos afectados, compromiso pulmonar bilateral, mediana del nivel de proteína C reactiva y dímero D. Estos factores fueron mayores en el grupo LPV/r en comparación al grupo cloroquina. Estas diferencias reflejan un desbalance entre los grupos que pudo afectar los desenlaces y la asignación a la intervención o control. El análisis de los desenlaces no fue ajustado por co-variables.	Serio
Sesgo en la selección de participantes	Los criterios para designar a un paciente al grupo de intervención o al grupo de comparación no han sido especificados.	Serio
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron definidos.	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No hay información respecto a desviaciones, ni co-intervenciones.	Sin información
Sesgo por datos incompletos	No se reportan exclusiones	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	No hubo cegamiento en los evaluadores de los desenlaces, y su medición pudo estar sesgada debido al conocimiento del tratamiento recibido, considerando además la subjetividad en la medición. No se describe de forma suficiente los parámetros para la medición del porcentaje de absorción de la lesión o reducción gradual en las tomografías de tórax ni por quién fue evaluado	Serio
Sesgo en la selección/reporte del resultado	El registro del protocolo incluía la medición de mortalidad a los 30 días, la cual no ha sido reportada. El desenlace tiempo hasta la negativización no ha sido reportado. Sólo se informa el tiempo en que el primer paciente en cada grupo logra la negativización.	Serio
Sesgo global		Serio

2. ESTUDIOS CON IVERMECTINA

Evaluación del Riesgo de sesgo del mediante la Herramienta ROBINS-I¹⁰

Patel et al (2020)²⁰		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	Si bien el estudio efectuó pareamiento para varios confusores a través del puntaje de propensión, existen potenciales confusores no conocidos por tanto no controlados. Adicionalmente, al inicio del estudio, hubo una mayor proporción de pacientes con ventilación mecánica en el grupo comparador que en el grupo ivermectina	Moderado
Sesgo en la selección de participantes	Los pacientes que pudieron ser elegibles fueron incluidos	Bajo
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron definidos.	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No se puede garantizar que las co-intervenciones (HCQ, azitromicina, corticoides) fueron administradas de forma balanceada o equivalente entre los grupos. No hay información respecto a dosis, duración, ni proporción de pacientes que las recibió en cada grupo. Resto de co-intervenciones o manejo no ha sido especificado, pueden existir potenciales diferencias en los protocolos de manejo de los pacientes y las condiciones entre los centros.	No hay información
Sesgo por datos incompletos	Datos del desenlace mortalidad estuvieron disponibles para todos los participantes y no hubo exclusiones en el análisis.	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	El único desenlace es mortalidad, y no se considera que su medición esté influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	No se describe registro del protocolo. Se reporta el HR, y que se ha efectuado un análisis de sobrevida, pero no hay información respecto a la mediana de sobrevida, ni el tiempo de seguimiento de los participantes. Un resumen de un estudio aun no publicado, con desenlace de sobrevida sólo para pacientes con VM, intervención y	Serio

	comparador, base de datos, centros participantes similar al presente estudio aunque con mayor población, estuvo disponible en la web y luego fue retirado.	
Sesgo global		Serio

3. ESTUDIOS CON REMDESIVIR

Riesgo de sesgo del ensayo clínico randomizado mediante la Herramienta de Riesgo de sesgo de Cochrane(1).

Wang et al (2020) (2)		
Dominios	valoración	Riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	El EC es randomizado, se señala el mecanismo utilizado para la generación de la secuencia aleatoria, siendo preparado por un estadístico que no participó en el ensayo utilizando un software. Existieron diferencias en algunas características basales entre los grupos, ninguna que favorezca a la intervención, ya que en el grupo de remdesivir hubo mayor proporción de pacientes con inicio tardío de Remdesivir (>10d), NEWS puntaje de 4, FR > 24, HTA, diabetes y enfermedad coronaria	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	La asignación fue centralizada (farmacia central del Hospital Jin Yin-tan).	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	Se señala que el estudio fue doble ciego y se utilizó placebo preparado por el mismo fabricante, que consistía en una solución del mismo volumen y administrado en la misma frecuencia. Aunque no se señala si este placebo era en apariencia similar a la intervención	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Se señala que el estudio fue doble ciego y se utilizó placebo preparado por el mismo fabricante.	Bajo riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	El análisis fue realizado en la población por intención a tratar. Sólo 1 paciente del grupo placebo fue excluido posterior a la asignación debido a retiro de consentimiento. 3 sujetos del grupo remdesivir fueron excluidos para el análisis de los desenlaces de seguridad, debido a que	Bajo riesgo

	no recibieron ninguna dosis, lo cual se considera adecuado para estos desenlaces.	
Notificación selectiva de resultados	Los desenlaces considerados fueron reportados. El protocolo estuvo registrado previamente: NCT04257656	Bajo riesgo
Otros sesgos	Los grupos recibieron co-intervenciones, que sin embargo se dieron en proporción similar entre los grupos. El EC fue patrocinado por el fabricante de Remdesivir, sin embargo, el EC tuvo registro prospectivo del protocolo y no hay evidencia de incumplimiento a las BPC en su conducción.	Bajo riesgo

4. ESTUDIOS CON INTERFERON

Evaluación del Riesgo de sesgo del mediante la Herramienta ROBINS-I

Zhou et al (2020)²⁴		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	No se indica que se realizó pareamiento de los pacientes en los tres brazos. Solo se indica que el criterio para asignar a la intervención fueron definidos a criterio médico. Adicionalmente, al inicio del estudio, el grupo que recibió solo Arbidol presentó edad promedio estadísticamente mayor que los otros grupos de interferón.	Serio
Sesgo en la selección de participantes	Los pacientes que pudieron ser elegibles fueron incluidos	Bajo
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Los grupos de intervención y control fueron definidos al inicio.	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No se especifica que la co-intervención (antibiótico profiláctico) fue administrada de forma balanceada o equivalente entre los grupos. No hay información respecto a dosis, duración, ni proporción de pacientes que la recibió en cada grupo.	No hay información
Sesgo por datos incompletos	Datos del desenlace estuvieron disponibles para todos los participantes y no hubo exclusiones en el análisis.	Bajo

Sesgo en la medición del desenlace	Los desenlaces son clínicos, virológicos y radiográficos y no se considera que su medición esté influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	No se describe registro del protocolo.	Serio
Sesgo global		Serio

1. ESTUDIOS CON TOCILIZUMAB

Evaluación del Riesgo de sesgo del mediante la Herramienta ROBINS-I¹⁰

Xu et al (2020)		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	Todos los pacientes recibieron las mismas cointervenciones, existen potenciales confusores no conocidos por tanto no controlados. Existió un mayor número de pacientes en estadio grave en comparación al estadio crítico, la respuesta al tratamiento no fue diferenciada entre ambos grupos.	Serio
Sesgo en la selección de participantes	Los pacientes que pudieron ser elegibles fueron incluidos, sin embargo fueron seleccionados previamente 7 pacientes de un hospital y 14 de otro. el reporte de resultados en algunos casos está basado en 19 pacientes y no en el total de participantes (21).	moderado
Sesgo en la clasificación de intervenciones	solo existe un grupo de intervención, la distinción entre el punto de tiempo antes y después de la intervención podría tener influencia en el resultado. No hay un grupo de comparación con no uso de la intervención.	moderado
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	Solo hubo un grupo de intervención. No hay información respecto a dosis, duración, ni proporción de pacientes que recibió las cointervenciones.	No hay información
Sesgo por datos incompletos	Solo los resultados para los desenlaces de temperatura, saturación y consumo de oxígeno se reportó en base al total de participantes (21), para todos los demás se reportó basado en 19 pacientes.	crítico
Sesgo en la medición del desenlace		Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	No se describe registro del protocolo. No se reportan estimadores de riesgo.	Serio
Sesgo global		crítico

Roumier et al (2020)		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	Todos los pacientes recibieron las mismas cointervenciones, existen potenciales confusores no conocidos por tanto no controlados. El estudio realiza un segundo análisis de pareamiento basado en la población inicial, puede existir sesgo al tener el conocimiento de resultados iniciales para cada sujeto.	Serio
Sesgo en la selección de participantes	Los pacientes que pudieron ser elegibles fueron incluidos , sin embargo realizaron un ajuste al analizar los datos emparejándolos con un grupo que no recibió la intervención de acuerdo a edad, sexo y gravedad de la enfermedad, puede tener impacto en los resultados finales.	crítico
Sesgo en la clasificación de intervenciones	La clasificación del estado de intervención podría haber sido influenciada por el conocimiento previo del resultado de los desenlaces evaluados.	moderado
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	Solo hubo un grupo de intervención. La información respecto a dosis, duración, proporción de pacientes que recibió las cointervenciones es muy escasa y poco clara.	serio
Sesgo por datos incompletos	no hay sospecha	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	No es posible determinar si los evaluadores de resultados tenían conocimiento sobre la intervención recibida en cada grupo o si la evaluación del resultado en los grupos podría haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	moderado
Sesgo en la selección/reporte del resultado	No se describe registro del protocolo.	Serio
Sesgo global		crítico

2. ESTUDIOS CON CORTICOIDES

Tabla. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según AMSTAR 2	
Criterios	Gangopadhyay 2020
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	SI
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	NO
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	SI
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	NO
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	SI

6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	NO
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	NO
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	SI, PARCIAL
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	NO
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	NO
11. Si realizaron un meta-análisis, ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	SI
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	NO
13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	NO
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	SI
15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	NO
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	SI
Puntaje	7/16
Confianza General	CRITICAMENTE BAJA

Valoración de la Confianza General	
Alta	Ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica: la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.
Media	Ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza): la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles.
Baja	Hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles
Críticamente baja	Más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticos: la RS no es confiable