

Opciones terapéuticas y COVID-19

Orientaciones evolutivas
3 de marzo de 2022



Contacto

Red de Respuesta y Evaluación Clínica de Enfermedades Emergentes de la OMS

EDCARN@who.int

La OMS vigila estrechamente la evolución de la situación por si se produjeran cambios que afecten a las presentes orientaciones provisionales. Si se advierten cambios en algún factor, la OMS publicará una actualización. En caso contrario, la validez de las presentes orientaciones será de dos años a partir de la fecha de publicación.

© Organización Mundial de la Salud 2022. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2022.2

Índice

1	Sinopsis de las orientaciones.....	4
2	Siglas y abreviaturas.....	6
3	Introducción	7
4	Razón de ser de la presente actualización y futuras ediciones.....	8
5	Interpretación y aplicación de las categorías de gravedad establecidas por la OMS	9
6	Recomendaciones sobre los tratamientos	10
6.1	Molnupiravir (publicada el 3 de marzo de 2022)	10
6.1.1	Mecanismo de acción	15
6.2	Inhibidores de las cinasas Jano (publicada el 14 de enero de 2022).....	18
6.2.1	Mecanismo de acción	28
6.3	Sotrovimab (publicada el 14 de enero de 2022)	29
6.3.1	Mecanismo de acción	35
6.4	Plasma de convaleciente (publicada el 7 de diciembre de 2021)	36
6.4.1	Mecanismo de acción	44
6.5	Casirivimab e imdevimab (anticuerpos monoclonales neutralizantes) (publicada el 24 de septiembre de 2021).....	45
6.5.1	Mecanismo de acción	54
6.6	Antagonistas de los receptores de IL-6 (publicada el 6 de julio de 2021)	56
6.6.1	Mecanismo de acción	63
6.7	Ivermectina (publicada el 31 de marzo de 2021)	64
6.7.1	Mecanismo de acción	69
6.8	Hidroxicloroquina (publicada el 17 de diciembre de 2020).....	71
6.9	Lopinavir-ritonavir (publicada el 17 de diciembre de 2020).....	76
6.10	Remdesivir (publicada el 20 de noviembre de 2020)	80
6.10.1	Mecanismo de acción	84
6.11	Corticosteroides sistémicos (publicado el 2 de septiembre de 2020)	85
7	Procedimiento de elaboración de las orientaciones	95
8	Publicación y utilización de las orientaciones	99
9	Dudas por resolver, nuevos datos empíricos y futuros estudios	101
10	Autoría, contribuciones y agradecimientos	104
	Referencias bibliográficas.....	108

1 Sinopsis de las orientaciones

Recuadro informativo

Pregunta clínica: ¿Qué función desempeñan los fármacos en el tratamiento de los pacientes con COVID-19?

Contexto: La base empírica sobre tratamientos contra la COVID-19 está aumentando, y son numerosos los ensayos clínicos comparativos aleatorizados (ECCA) que han finalizado recientemente o se encuentran en curso. En la presente actualización se añade una nueva recomendación sobre el molnupiravir en pacientes con COVID-19 no grave, formulada a partir de los datos de 6 ECCA en los que han participado un total de 4796 pacientes.

Nuevas recomendaciones: El Grupo de Elaboración de las Orientaciones (GEO) recomienda que el molnupiravir se administre a los pacientes con COVID-19 no grave que presenten mayor riesgo de hospitalización, junto con la aplicación de estrategias de mitigación para reducir los posibles perjuicios. No se formuló ninguna recomendación para los pacientes con COVID-19 grave o crítica al no existir datos sobre el molnupiravir en esa población.

La variante ómicron ha dado lugar a una actualización de las recomendaciones para casirivimab-imdevimab. Se han obtenido nuevos datos preclínicos que demuestran la falta de eficacia de dicha asociación frente a la variante ómicron BA1 (véase el apartado «Mecanismo de acción») y una menor actividad neutralizante del sotrovimab frente a la variante ómicron BA2 (véase el apartado «Mecanismo de acción»). En el capítulo 4 se indican los fármacos que se están examinando en la actualidad.

Cómo interpretar las nuevas recomendaciones: Para elaborar las recomendaciones, el GEO evaluó un conjunto de datos referentes a los beneficios y perjuicios relativos, los valores y preferencias y cuestiones relacionadas con la viabilidad. En los pacientes con COVID-19 no grave, el GEO determinó que el molnupiravir reduce el riesgo de hospitalización y el tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas y que posiblemente influya poco o nada en la mortalidad. Es dudoso que influya en la necesidad de ventilación mecánica invasiva. El GEO determinó asimismo que solo los pacientes con mayor riesgo de hospitalización tienen probabilidad de obtener un beneficio importante y desearían ser tratados con molnupiravir, habida cuenta de la posibilidad de que dicho fármaco ocasione algún perjuicio. Según estudios *in vitro* en células humanas, teóricamente podría producir una neoplasia maligna. No se han observado indicios de genotoxicidad en animales, pero este aspecto no se ha evaluado en estudios de seguimiento a largo plazo ni en seres humanos. También existe el riesgo teórico de que el molnupiravir induzca farmacoresistencia en el virus o incremente la diversidad de las secuencias del genoma vírico que promueven la aparición de nuevas variantes.

Al formular la recomendación condicional de administrar molnupiravir a los pacientes con COVID-19 no grave se ha tenido en cuenta la dificultad para determinar con precisión el riesgo de hospitalización, la dificultad para conseguir el fármaco y la incertidumbre en cuanto a su eficacia frente a las variantes emergentes. La falta de datos sobre COVID-19 grave o crítica impidió al GEO formular recomendaciones para esta categoría de riesgo en particular.

Actualización de recomendaciones anteriores:

- Las recomendaciones condicionales respecto de casirivimab e imdevimab en pacientes con COVID-19 grave (los de mayor riesgo de hospitalización) y en pacientes con COVID-19 grave o crítica (los seronegativos) se restringen ahora a los casos en los que se puede obtener un genotipado vírico con rapidez y este confirma la infección por una variante susceptible de SARS-CoV-2 (como delta). Esta modificación es consecuencia de los datos preclínicos que indican que casirivimab-imdevimab carece de eficacia frente a la variante ómicron BA1.
- En lo que respecta a la anterior recomendación condicional en contra del remdesivir en pacientes con COVID-19, el GEO está examinando actualmente nuevos datos procedentes de ensayos clínicos, y es previsible que en la próxima edición de las presentes orientaciones se incluya una actualización de la recomendación.

Recomendaciones anteriores:

Recomendaciones para los pacientes con COVID-19 grave o crítica:

- corticosteroides sistémicos ([recomendación sin reservas a favor](#));
- un antagonista de los receptores de interleucina-6 (IL-6) (tocilizumab o sarilumab), en asociación con corticosteroides ([recomendación sin reservas a favor](#));
- baricitinib como alternativa a los antagonistas de los receptores de IL-6, en asociación con corticosteroides ([recomendación sin reservas a favor](#)).

Recomendaciones para los pacientes con COVID-19 no grave:

- sotrovimab, únicamente en los pacientes con mayor riesgo de hospitalización ([recomendación condicional a favor](#)).

Recomendaciones en contra para los pacientes con COVID-19 no grave:

- [recomendación sin reservas en contra](#) de los corticosteroides sistémicos;
- [recomendación sin reservas en contra](#) del plasma de convaleciente.

Recomendaciones en contra para los pacientes con COVID-19 grave o crítica:

- [recomendación en contra](#) del plasma de convaleciente, excepto en el marco de un ensayo clínico;
- [recomendación condicional en contra](#) del ruxolitinib y el tofacitinib.

Recomendaciones en contra sea cual sea la gravedad de la COVID-19:

- [recomendación sin reservas en contra](#) de la hidroxicloroquina;
- [recomendación sin reservas en contra](#) de lopinavir-ritonavir;
- [recomendación en contra](#) de la ivermectina, excepto en el marco de un ensayo clínico.

Acercas de las presentes orientaciones: Las presentes orientaciones evolutivas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyen una nueva recomendación sobre el molnupiravir en pacientes con COVID-19 no grave y actualizaciones de las recomendaciones formuladas anteriormente. Por lo general, el GEO evalúa un fármaco cuando la OMS considera que se dispone de suficientes datos empíricos para formular una recomendación. Al formular las recomendaciones, el GEO adopta el punto de vista de los pacientes y tiene en cuenta asimismo la repercusión en los recursos, la aceptabilidad, la viabilidad, la equidad y los derechos humanos. Las presentes orientaciones se han elaborado con arreglo a normas y métodos encaminados a garantizar su fiabilidad. Están respaldadas por revisiones sistemáticas evolutivas y metanálisis en red (1)(2)(3).

Actualizaciones y acceso: Esta es la novena actualización de las orientaciones evolutivas y sustituye a las ediciones anteriores (2 de septiembre de 2020, 20 de noviembre de 2020, 17 de diciembre de 2020, 31 de marzo de 2021, 6 de julio de 2021, 24 de septiembre de 2021, 7 de diciembre de 2021 y 14 de enero de 2022). Las orientaciones actuales y sus ediciones anteriores pueden consultarse en el [sitio web de la OMS](#) (4), la revista [BMJ](#) (5) o la plataforma MAGICapp (en línea o en archivos PDF si el acceso a Internet es limitado). Las orientaciones evolutivas se redactan, difunden y actualizan en la plataforma en línea MAGICapp, dotada de un formato y una estructura que facilitan el uso y la navegación y permiten agilizar la actualización de los datos empíricos y las recomendaciones, destacando las novedades pero manteniendo las recomendaciones anteriores.

Las presentes orientaciones evolutivas de la OMS sobre tratamientos contra la COVID-19 guardan relación con otras, más amplias y exhaustivas, acerca del [manejo clínico de la COVID-19](#) (6). En otro documento distinto, también publicado en el [sitio web de la OMS](#) (7) y en la revista [BMJ](#) (8), se ofrecen orientaciones —respaldadas por un metanálisis evolutivo en red (9)— sobre farmacoterapia para la prevención (no para el tratamiento) de la COVID-19.

2 Siglas y abreviaturas

ALT	alanina-transaminasa
COVID-19	enfermedad por el coronavirus de 2019
ECCA	ensayo clínico comparativo aleatorizado
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América
GEO	Grupo de Elaboración de las Orientaciones
GRADE	análisis, formulación, evaluación y clasificación de recomendaciones (<i>grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>)
IC95%	intervalo de confianza del 95%
IL-6	interleucina-6
JAK	cinasa Jano
LNMA	metanálisis evolutivo en red
MAGIC	fundación MAGIC Evidence Ecosystem
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	oportunidad relativa
PICO	población, intervención, comparación y criterio de valoración (<i>population, intervention, comparator, outcome</i>)
RR	riesgo relativo

3 Introducción

Recuadro informativo

A 20 de febrero de 2022, los casos confirmados de COVID-19 superan los 418 millones (10). La pandemia se ha cobrado hasta ahora alrededor de 5,8 millones de vidas (10). Aunque la vacunación ha repercutido notablemente en el número de casos y hospitalizaciones en algunos países de ingresos altos, muchos grupos de población siguen estando expuestos a causa del limitado acceso a las vacunas a escala mundial (10)(11). Además, persiste la incertidumbre en cuanto a la duración de la protección que confieren las vacunas actuales y su eficacia —y la de los tratamientos existentes contra la COVID-19— frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2.

Es preciso, por tanto, disponer de tratamientos más eficaces contra la COVID-19. Esta pandemia y la proliferación de estudios y de desinformación han puesto de manifiesto la necesidad de contar con unas orientaciones fidedignas y accesibles, que se actualicen con regularidad, faciliten la contextualización de los nuevos descubrimientos y brinden recomendaciones claras para la práctica clínica (12).

Las presentes orientaciones evolutivas tienen su origen en los ECCA publicados últimamente sobre el tratamiento de la COVID-19 con fármacos nuevos o ya existentes. Son más de 5000 los ensayos clínicos registrados o en curso sobre intervenciones contra la COVID-19 (véase el apartado «Nuevos datos empíricos» en el capítulo 9) (13), entre ellos ensayos nacionales e internacionales a gran escala, con un diseño «de plataforma», pragmático y adaptativo (como RECOVERY, el ensayo «Solidaridad» de la OMS, REMAP-CAP y ACTIV), en los que participan numerosos pacientes de múltiples países (14)(15)(16)(17). Pueden encontrarse resúmenes de los ensayos en curso en la revisión sistemática evolutiva de los registros de ensayos clínicos sobre la COVID-19 que lleva a cabo el Observatorio de Datos sobre Enfermedades Infecciosas (13) y [sitio web de la OMS](#).

En varios de los metanálisis evolutivos en red asociados a las presentes orientaciones se han incluido datos de nuevos ensayos, y se puede comparar la eficacia real de múltiples tratamientos contra la COVID-19. Para fundamentar las orientaciones evolutivas también se han empleado otros datos empíricos pertinentes sobre la seguridad, el pronóstico y los valores y preferencias de los pacientes en relación con los tratamientos contra la COVID-19. En una revisión sistemática evolutiva de 232 modelos de predicción de riesgos para la COVID-19, actualizada recientemente, no se han encontrado instrumentos fiables que puedan emplearse para ese fin y servir de base a las recomendaciones de esta novena edición de las orientaciones (18).

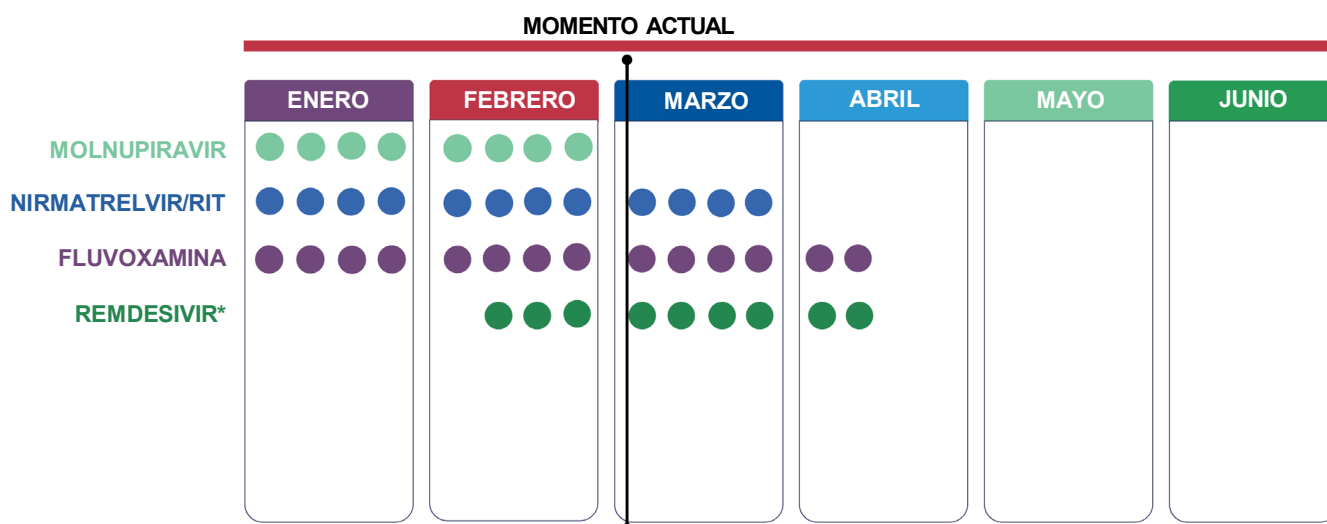
Los datos disponibles y los que se van dando a conocer siguen suscitando dudas acerca de los efectos de los tratamientos en los criterios de valoración importantes para los pacientes. También se necesitan datos empíricos de mayor calidad sobre el pronóstico de los pacientes con COVID-19 y sobre sus valores y preferencias. Además, la base empírica resultante evoluciona con rapidez, por lo que se requieren interpretaciones solventes y prontas directrices clínicas que sirvan de guía a los facultativos y a las instancias decisorias en materia de atención de salud.

4 Razón de ser de la presente actualización y futuras ediciones

Esta es la novena edición de las orientaciones evolutivas de la OMS y en ella se aborda el uso de molnupiravir en cuadros no graves de COVID-19. Es consecuencia de la publicación de seis ECCA, que se han incorporado a una actualización del metanálisis evolutivo en red sobre farmacoterapia contra la COVID-19 (2). También contiene recomendaciones actualizadas acerca de casirivimab-imdevimab, motivadas por la aparición de la variante ómicron BA1, y un examen de datos empíricos relativos al remdesivir que está llevando a cabo el GEO y que previsiblemente dará lugar a una actualización de la correspondiente recomendación en la próxima edición de las orientaciones.

En la figura 1 se muestran otras opciones terapéuticas que se están evaluando con miras a su inclusión en las orientaciones evolutivas de la OMS, que pueden consultarse a través del [portal de la OMS](#) (4). Cada punto representa una semana. A fin de decidir qué tratamientos han de abordarse, la OMS tiene en cuenta diversos factores, en particular la cantidad de datos empíricos existentes para fundamentar las recomendaciones, y dictamina si es previsible que se vayan a publicar más datos y cuándo podrían estar disponibles. La OMS cuenta con un comité directivo permanente (véase el capítulo 10) que se encarga de evaluar las posibles nuevas recomendaciones sobre medicamentos y actualizar las existentes.

Figura 1. Tratamientos contra la COVID-19 en evaluación



5 Interpretación y aplicación de las categorías de gravedad establecidas por la OMS

Recuadro informativo

Las presentes orientaciones son aplicables a todos los pacientes con COVID-19. Las recomendaciones pueden diferir según la gravedad de la COVID-19, conforme a las categorías establecidas por la OMS (véase a continuación) (6), que no se definen en función del acceso de los pacientes a la atención de salud.

Categorías de gravedad de la COVID-19 establecidas por la OMS

- COVID-19 crítica: se define por los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda, septicemia, choque séptico u otras afecciones que normalmente requieren cuidados intensivos, como ventilación mecánica (invasiva o no) o administración de vasopresores.
- COVID-19 grave: se define por cualquiera de los siguientes criterios:
 - saturación de oxígeno <90% respirando aire ambiente;
 - signos de neumonía;
 - signos de dificultad respiratoria grave (en adultos, uso de músculos accesorios, incapacidad de terminar las frases al hablar, frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto; en niños, tiraje muy acentuado, quejido espiratorio, cianosis central o cualquier otro signo general de alarma, como incapacidad de mamar o beber, letargo, convulsiones o disminución del nivel de conciencia).
- COVID-19 no grave: se define por la ausencia de todo criterio de COVID-19 grave o crítica.

Nota de precaución: El GEO señaló que el umbral de saturación de oxígeno del 90% utilizado para definir la COVID-19 grave es arbitrario y debe interpretarse con cautela a la hora de establecer la gravedad. Los facultativos deberán seguir su propio criterio clínico, por ejemplo, para determinar si una baja saturación de oxígeno es un indicio de gravedad o es normal en un paciente que padece una neumopatía crónica. Del mismo modo, en un paciente con pulmones sanos, una saturación del 90%-94% en aire ambiente puede interpretarse como anormal y constituir un signo precoz de gravedad si su situación clínica se está deteriorando. El GEO apuntó que, en caso de duda y por lo general, es preferible pecar de precaución y considerar que se trata de un cuadro grave.

En la infografía se ilustran las tres categorías de gravedad de la COVID-19 y las principales características que deben dirigir la práctica clínica.

Grupo de población

Esta recomendación solo es válida para personas con las características siguientes:



Gravedad de la enfermedad



Infografía coproducida por el BMJ y la fundación MAGIC; diseño de Will Stahl-Timmins (véanse las [Rapid Recommendations](#) del BMJ).

6 Recomendaciones sobre los tratamientos

6.1 Molnupiravir (publicada el 3 de marzo de 2022)

Recomendación para los pacientes con COVID-19 no grave (excepto embarazadas, madres lactantes y niños)

Nueva recomendación condicional

Nueva

Se recomienda el tratamiento con molnupiravir, pero únicamente para los pacientes con mayor riesgo de hospitalización (*recomendación condicional a favor*).

- *A falta de instrumentos fiables para predecir el riesgo de hospitalización en personas infectadas por el SARS-COV-2, las características típicas de los pacientes con mayor riesgo son una edad avanzada, la inmunodepresión, no haber sido vacunado contra la COVID-19 o padecer una enfermedad crónica (por ejemplo, diabetes).*
- *El beneficio absoluto será insignificante excepto en los pacientes que presenten mayor riesgo de hospitalización, para los cuales debe reservarse la intervención, que ha de administrarse en la fase inicial de la enfermedad.*
- *El grupo de expertos determinó que el umbral a partir del cual la mayoría de las personas querrían ser tratadas con molnupiravir corresponde a un riesgo de hospitalización por COVID-19 superior al 10%.*
- *Debido a la falta de datos clínicos, tanto poblacionales como individuales, por ahora se desconocen los efectos perjudiciales del molnupiravir a largo plazo, en particular la genotoxicidad, el desarrollo de resistencia y la aparición de nuevas variantes (véase el apartado «Mecanismo de acción»).*
- *La recomendación condicional responde a la preocupación que suscita la generalización del tratamiento con molnupiravir antes de que se disponga de más datos de toxicidad.*
- *Al emplear molnupiravir deben aplicarse estrategias de mitigación como evitar su administración a adultos no ancianos, instaurar programas de farmacovigilancia activa y vigilar las secuencias de la polimerasa y la espícula del virus (véase el apartado «Justificación»).*
- *Si se pueden conseguir, tal vez resulten más adecuados otros tratamientos eficaces, recomendados por la OMS y con un perfil de toxicidad diferente, como anticuerpos monoclonales neutralizantes —por ejemplo, el sotrovimab— o antivíricos (actualmente en evaluación por la OMS).*

Información práctica

Vía de administración, posología y duración del tratamiento: Se ofrece más información en el resumen de aspectos prácticos que figura en este [enlace](#). A continuación se ofrece una breve sinopsis de las cuestiones principales:

- La dosis recomendada de molnupiravir es de un comprimido de 800 mg cada 12 horas durante 5 días, conforme a la pauta de administración evaluada en los grandes ensayos en que se sustenta la recomendación.
- El tratamiento debe iniciarse lo antes posible. En los estudios analizados, el molnupiravir comenzó a administrarse en un plazo de cinco días tras el inicio de la enfermedad.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

En pacientes con COVID-19 no grave, el molnupiravir probablemente reduzca los ingresos hospitalarios y el tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas, y puede que reduzca la mortalidad. El efecto del molnupiravir en el uso de ventilación mecánica es muy dudoso. El tratamiento no aumenta el riesgo de efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento.

No obstante, a falta de datos clínicos, siguen suscitando dudas y preocupación los posibles perjuicios a largo plazo del molnupiravir, en particular los debidos a la aparición de resistencia y el riesgo de mutagénesis inducida por el fármaco. Estas consideraciones (véase el apartado «Justificación») tienen su fundamento en el mecanismo de acción del molnupiravir y en los datos preclínicos disponibles (véase el apartado «Mecanismo de acción»).

Aunque el balance entre los beneficios y los posibles perjuicios es ajustado, en el grupo de mayor riesgo resulta favorable al tratamiento si este va asociado a estrategias de mitigación encaminadas a evitar perjuicios en los individuos y en la población (véase el apartado «Estrategias de mitigación»). Si el molnupiravir se administra en monoterapia, existe el riesgo de que se produzca farmacoresistencia, como se ha observado con otros antivíricos en monoterapia (véase el apartado «Mecanismo de acción»).

El beneficio absoluto del molnupiravir en lo que respecta a la hospitalización depende del pronóstico. El GEO estableció en un 6% el umbral de reducción absoluta de los ingresos hospitalarios que la mayoría de los pacientes consideraría un beneficio importante. El molnupiravir produciría ese beneficio en los pacientes con mayor riesgo de hospitalización (riesgo inicial superior al 10%), como los no vacunados contra la COVID-19, las personas mayores o quienes padecen inmunodeficiencia o una enfermedad crónica. La recomendación condicional de administrar molnupiravir a los pacientes con mayor riesgo refleja ese umbral: 60 hospitalizaciones menos por cada 1000 pacientes y, previsiblemente, un mayor beneficio absoluto en cuanto a la supervivencia, aunque no pudo cuantificarse debido a la falta de datos.

Los investigadores no comunicaron públicamente ni proporcionaron datos de subgrupos de pacientes, por lo que no pudieron realizarse los análisis por subgrupos que se habían planeado.

Grado de certeza científica

La sinopsis de datos se ha elaborado a partir de seis ensayos clínicos —con un total de 4796 pacientes— incluidos en el metanálisis evolutivo en red, entre ellos el estudio MOVE-OUT (19).

La certeza científica se consideró: moderada respecto de la reducción de los ingresos hospitalarios (se rebajó debido a la grave imprecisión); baja respecto de la mortalidad (se rebajó debido a la grave imprecisión y al grave carácter indirecto); moderada respecto del tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas (se rebajó debido al grave riesgo de sesgo); muy baja respecto del uso de ventilación mecánica (se rebajó debido a la sumamente grave imprecisión y al grave riesgo de sesgo); y alta respecto de los efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento.

El GEO rebajó el grado de certeza científica a causa del carácter indirecto de los datos, debido principalmente a la escasez de instrumentos desarrollados sobre una base empírica para predecir el riesgo de hospitalización que presentan los pacientes (22). El carácter indirecto se debe también a la posibilidad de que aparezcan variantes (como ómicron) frente a las cuales disminuya la eficacia de los anticuerpos monoclonales actualmente disponibles.

El GEO decidió no rebajar la certeza por imprecisión respecto de los criterios de valoración en los que una tasa de sucesos pequeña refleja un riesgo inicial muy bajo (por ejemplo, la mortalidad).

Valores y preferencias

Aplicando los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO dedujo que casi todos los pacientes bien informados y con bajo riesgo de hospitalización rehusarían el tratamiento con molnupiravir, que solo aceptarían los de mayor riesgo (por ejemplo, los no vacunados, las personas mayores o los inmunodeprimidos).

A falta de datos procedentes de estudios, el GEO opinó en un sondeo anterior (véase la recomendación sobre casirivimab-imdevimab) que la mayoría de los pacientes con un riesgo de hospitalización superior al 10% —lo que supone una reducción del riesgo absoluto de aproximadamente el 6%— optarían por el tratamiento, mientras que la mayor parte de los que presentan menor riesgo lo rechazarían. Los miembros del GEO respondieron a un sondeo similar acerca de esta recomendación, según el cual, la mayoría de los pacientes considerarían importante una reducción del riesgo absoluto de muerte del 3 por 1000 (un aumento de 995 a 998 supervivientes por cada 1000 pacientes).

Recursos y otros aspectos relevantes

Aceptabilidad y viabilidad

Es poco probable que pueda administrarse molnupiravir a todos los pacientes que aceptarían el tratamiento si se les ofreciera, lo que refuerza la recomendación de reservarlo para los que presenten mayor riesgo.

Generan preocupación el costo del tratamiento y la dificultad para conseguirlo, que pueden representar un obstáculo para los países de ingresos bajos y medianos (20), en los que también pueden resultar más problemáticas la toma de decisiones conjunta y la explicación de los perjuicios y los beneficios del molnupiravir. Por ejemplo, las personas en situación de desventaja socioeconómica suelen disponer de menos acceso a los servicios, en particular a las pruebas diagnósticas y, por consiguiente, a las intervenciones, en los cinco primeros días desde el inicio de los síntomas. Así pues, la administración de la intervención a los pacientes con mayor riesgo puede acentuar la desigualdad sanitaria. Es importante que los países integren la atención clínica de la COVID-19 en aquellos componentes del sistema de salud en los que suele atenderse a los pacientes con cuadros no graves (es decir, los centros de atención primaria o comunitaria).

Las recomendaciones deberían servir de estímulo para que se activen todos aquellos mecanismos que puedan mejorar el acceso a la intervención en todo el mundo. Un ejemplo es la publicación por la OMS, el 17 de diciembre de 2021, de la séptima invitación a los fabricantes de medicamentos contra la COVID-19 para que remitan a su Unidad de Precalificación una [manifestación de interés en la evaluación de productos](#), entre ellos el molnupiravir. Si en esa evaluación se demuestra que un producto y su(s) correspondiente(s) planta(s) de fabricación (y centro(s) clínico(s)) cumplen las normas recomendadas por la OMS, este se incluirá en la lista de medicamentos que se consideran aceptables para su adquisición por organizaciones de las Naciones Unidas y otras. Cada país puede formular sus propias directrices conforme a los recursos de que disponga y asignar prioridad a las distintas opciones terapéuticas en consecuencia.

Acceso a los medios de diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2: En esta recomendación se hace hincapié en la necesidad de administrar el molnupiravir en un plazo de cinco días desde el inicio de los síntomas, por lo que resulta fundamental incrementar el acceso a las pruebas diagnósticas y velar por que se utilicen adecuadamente. Es preciso, pues, disponer de pruebas diagnósticas de la COVID-19 prontas y confiables (en particular, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos y pruebas rápidas de antígenos) a fin de mejorar el acceso a los tratamientos, especialmente los que actúan en la fase inicial de la enfermedad. Un uso adecuado de las pruebas rápidas de antígenos por parte de los pacientes y los profesionales puede aumentar el diagnóstico precoz y el pronto acceso a la atención clínica, en particular a la atención de salud primaria o comunitaria. Los sistemas de realización de pruebas de los programas nacionales deben optimizarse en función de la situación epidemiológica local, los objetivos de la respuesta, los recursos disponibles y las necesidades de la población.

Justificación

A la recomendación condicional de tratar con molnupiravir únicamente a los pacientes con COVID-19 no grave que presenten mayor riesgo de hospitalización han contribuido los datos empíricos y las dudas sobre la seguridad que generan los datos preclínicos, así como los valores y preferencias y la cuestión de la viabilidad. Las características típicas de los pacientes con mayor riesgo son una edad avanzada, la inmunodeficiencia, no haber sido vacunado o padecer una enfermedad crónica (por ejemplo, diabetes).

Es probable que solo a una minoría de los pacientes con mayor riesgo el tratamiento les reporte un beneficio suficiente para compensar sus riesgos y otras limitaciones y desventajas, en particular la falta de instrumentos confiables para determinar el riesgo de hospitalización, la dificultad para conseguir el medicamento y las dudas sobre la seguridad que se señalan a continuación.

- Al GEO le preocupa el riesgo de que un nuevo antivírico administrado en monoterapia produzca resistencia (véase el apartado «Mecanismo de acción»). Existen dudas considerables acerca de la rapidez con la que pueda generarse la resistencia. A falta de datos clínicos suficientes, el GEO concluyó que persiste una gran incertidumbre al respecto.
- En cuanto al riesgo de que el fármaco promueva la aparición de nuevas variantes, el GEO indicó que la probabilidad de que este ejerza una presión selectiva para que se origine una nueva variante es reducida, si bien persiste una gran incertidumbre dada la falta de datos clínicos suficientes.
- El molnupiravir es mutagénico *in vitro* en células de mamíferos, pero no existen indicios de mutagenicidad en modelos animales o humanos. No obstante, el GEO apuntó la incertidumbre existente respecto de la genotoxicidad a largo plazo y la posibilidad de que el molnupiravir induzca una neoplasia maligna.
- En crías de rata se ha observado que el molnupiravir afecta al grosor del cartílago de crecimiento, por lo que no debe administrarse a niños. Tampoco debe administrarse a embarazadas ni a madres lactantes, ya que provocó letalidad embrionaria y teratogenicidad tras su administración a hembras preñadas.

- El GEO señaló que la espermatogénesis también puede ser especialmente propensa a los efectos mutagénicos del molnupiravir, aunque no se conocen a ciencia cierta las consecuencias para los niños o niñas engendrados por padres tratados recientemente o en tratamiento con molnupiravir.

Aplicabilidad

La aplicabilidad de esta recomendación a niños o niñas, madres lactantes y embarazadas resulta dudosa por el momento, ya que en los ECCA analizados solo se incluyeron varones adultos y mujeres adultas no embarazadas. No obstante, el GEO determinó que no debe administrarse molnupiravir a niños o niñas, mujeres lactantes o embarazadas con COVID-19.

Asimismo, a los varones que estén planeando una próxima paternidad se les ha de informar del posible efecto genotóxico transitorio del molnupiravir en la producción de espermatozoides (véase el apartado «Estrategias de mitigación»). Aunque se trata de un riesgo por determinar, es probable que el riesgo de genotoxicidad a largo plazo sea mayor en los pacientes más jóvenes que en los de más edad, por lo que debe evitarse su administración a adultos jóvenes o de mediana edad que no presenten un gran riesgo.

El GEO también albergaba dudas sobre la eficacia del fármaco frente a las variantes emergentes preocupantes, como ómicron. Si bien la pérdida de eficacia carece de justificación molecular, el GEO apuntó que una carga vírica elevada y la gravedad de la enfermedad asociada pueden influir en la eficacia real del molnupiravir. También existe incertidumbre a este respecto, ya que los datos disponibles en la actualidad no se refieren a las variantes más recientes, ómicron en particular (véase el capítulo 9).

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 no grave

Intervención: molnupiravir

Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos

En el metanálisis evolutivo en red del molnupiravir se incluyeron seis ECCA en los que participaron 4827 pacientes con cuadros no graves de COVID-19 que recibieron atención ambulatoria (los datos consultados por el equipo encargado del metanálisis correspondían a 4796 pacientes). Todos los ECCA estaban registrados, pero ninguno había sido publicado en revistas arbitradas. En ninguno de los estudios analizados participaron niños o niñas ni embarazadas. En el [apéndice](#) se ofrece un resumen de las características de los estudios con la calificación del riesgo de sesgo, los efectos estimados por criterio de valoración y los correspondientes gráficos de bosque (*forest plots*) del molnupiravir frente al tratamiento habitual.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente al molnupiravir en pacientes con COVID-19 no grave se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza conforme al metanálisis evolutivo en red (3).

Análisis por subgrupos

El GEO encargó cinco análisis por subgrupos predeterminados:

1. Edad: niños (<19 años) frente a adultos (20-60 años) frente a personas mayores (>60 años).
2. Gravedad de la COVID-19 en el momento de iniciarse el tratamiento: no grave frente a grave frente a crítica.
3. Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.
4. Situación serológica (seropositivos frente a seronegativos).
5. Estado de vacunación (no vacunados frente a vacunados).

En los estudios no se incluyeron niños o niñas ni pacientes con cuadros graves o críticos. En todos los estudios se incluyeron personas no vacunadas cuyos síntomas se habían iniciado menos de cinco días antes. No se comunicaron datos sobre la situación serológica.

criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Molnupiravir	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 0,06 (IC95%: 0-0,4) Datos procedentes de 4796 pacientes de 6 estudios (comparativos aleatorizados)	6 por 1000 Diferencia: 6 menos por cada 1000 (IC95%: 6 menos - 4 menos)	0 por 1000	Baja (debido a la grave imprecisión y al grave carácter indirecto) ¹	Puede que el molnupiravir influya un poco en la mortalidad.
Ventilación mecánica	OR: 1 (IC95%: 0,02-59,74) Datos procedentes de 1220 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	8 por 1000 Diferencia: 0 menos por cada 1000 (IC95%: 8 menos - 317 más)	8 por 1000	Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la sumamente grave imprecisión) ²	El efecto del molnupiravir en el uso de ventilación mecánica es muy dudoso.
Ingreso hospitalario (riesgo en los estudios)	OR: 0,54 (IC95%: 0,3-0,89) Datos procedentes de 4688 pacientes de 5 estudios (comparativos aleatorizados)	35 por 1000 Diferencia: 16 menos por cada 1000 (IC95%: 24 menos-4 menos)	19 por 1000	Moderada (debido a la suma imprecisión) ³	Es probable que el molnupiravir reduzca los ingresos hospitalarios.
Ingreso hospitalario (mayor riesgo)	OR: 0,54 (IC95%: 0,3-0,89) Datos procedentes de 4688 pacientes de 5 estudios (comparativos aleatorizados)	60 por 1000 Diferencia: 27 menos por cada 1000 (IC95%: 41 menos-6 menos)	33 por 1000	Moderada (debido a la grave imprecisión) ⁴	Es probable que el molnupiravir reduzca los ingresos hospitalarios.
Ingreso hospitalario (máximo riesgo)	OR: 0,54 (IC95%: 0,3-0,89) Datos procedentes de 4688 pacientes de 5 estudios (comparativos aleatorizados)	100 por 1000 Diferencia: 43 menos por cada 1000 (IC95%: 68 menos-10 menos)	57 por 1000	Moderada (debido a la grave imprecisión) ⁵	Es probable que el molnupiravir reduzca los ingresos hospitalarios.
Efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento	Datos procedentes de 4796 pacientes de 6 estudios (comparativos aleatorizados)	0 por 1000 Diferencia: 0 menos por cada 1000 (IC95%: 2 menos-2 más)	0 por 1000	Alta	Existe poca o ninguna diferencia en cuanto a efectos adversos que obliguen a suspender el tratamiento.
Tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 3078 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	9 (mediana) Diferencia (media): 3,4 menos (IC95%: 4,8 menos - 1,7 menos)	5,6 (media)	Moderada (debido al grave riesgo de sesgo) ⁶	Es probable que el molnupiravir reduzca la duración de los síntomas.
Neoplasia maligna		Estudios <i>in vitro</i> y en animales indican la posibilidad de carcinogénesis.		Muy baja No existen datos de seguimiento a largo plazo en seres humanos.	El efecto del molnupiravir en la aparición de cáncer es dudoso.

- Carácter indirecto: grave.** El riesgo inicial en esta población de pacientes es muy bajo, por lo que el efecto en la mortalidad será muy pequeño. Algunas personas presentan un riesgo inicial mucho mayor, pero no resulta fácil detectarlas. En esos pacientes, puede que el molnupiravir influya significativamente en la mortalidad. **Imprecisión: grave.** Solo se observaron 11 sucesos en total (10 en los grupos testigo y 1 en los grupos con molnupiravir).
- Riesgo de sesgo: grave.** En el único ensayo en el que se comunican datos sobre la ventilación mecánica no se aplicó enmascaramiento. **Imprecisión: sumamente grave.** Al ser muy pequeño el número de sucesos, los intervalos de credibilidad son muy grandes e incluyen efectos importantes y no importantes.

3. **Imprecisión: grave.** El intervalo superior de credibilidad incluye un efecto pequeño y no importante en la hospitalización (4 menos por cada 1000).
4. **Imprecisión: grave.** El intervalo superior de credibilidad incluye un efecto pequeño y no importante en la hospitalización (4 menos por cada 1000).
5. **Imprecisión: grave.** El intervalo superior de credibilidad incluye un efecto pequeño y no importante en la hospitalización (4 menos por cada 1000).
6. **Riesgo de sesgo: grave.** Los tres ensayos presentaban un gran riesgo de sesgo por las desviaciones respecto de la intervención prevista (falta de enmascaramiento). Un ensayo presentaba un gran riesgo de sesgo porque la ocultación de la aleatorización posiblemente sea inadecuada.

Estrategias de mitigación de los riesgos de seguridad

Recuadro informativo

Nueva

Dadas las dudas que suscita la seguridad del tratamiento con molnupiravir (véase el apartado «Mecanismo de acción»), la OMS considera necesario mitigar los riesgos, tanto para los pacientes como para la población.

Al formular la recomendación condicional se tuvo en cuenta una de esas estrategias: restringir la intervención a los pacientes que presenten mayor riesgo de hospitalización o de muerte. Las características típicas de los pacientes con mayor riesgo son una edad avanzada, la inmunodeficiencia, no haber sido vacunado contra la COVID-19 o padecer una enfermedad crónica (por ejemplo, diabetes). Puede encontrarse más información sobre la vacunación contra la COVID-19 en la página del [Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre inmunización](#) de la OMS.

A continuación se mencionan otras estrategias de mitigación:

- Las decisiones acerca del tratamiento con molnupiravir han de adoptarse conjuntamente. Es necesario, por tanto, que el facultativo conozca bien los posibles beneficios y perjuicios del fármaco y pueda explicarlos al paciente para tomar una decisión con fundamento. Véase el apartado «Información práctica».
 - No debe administrarse molnupiravir a mujeres lactantes o embarazadas ni a niños o niñas. En caso de duda sobre un posible embarazo, antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una prueba de embarazo. Si se ofrece el tratamiento a una mujer en edad fértil, se le debe prestar asesoramiento sobre la necesidad de anticoncepción durante el tratamiento y hasta cuatro días después de la última dosis de molnupiravir.
 - A los varones que estén planeando una próxima paternidad se les debe explicar el posible efecto genotóxico temporal en la producción de espermatozoides, y a aquellos que mantienen relaciones sexuales con mujeres se les debe recomendar que utilicen algún método anticonceptivo durante el tratamiento y al menos hasta tres meses después de la última dosis de molnupiravir (23).
 - Aunque se desconoce, es probable que el riesgo de genotoxicidad a largo plazo sea mayor en los pacientes más jóvenes que en los de más edad, por lo que debe limitarse su administración a adultos jóvenes y de mediana edad que no presenten un gran riesgo.
- Debe llevarse a cabo una activa vigilancia de las secuencias (por ejemplo, de la polimerasa y la espícula) del SARS-CoV-2 detectado en las muestras respiratorias de los pacientes en tratamiento, en particular los de mayor riesgo (inmunodeprimidos).
- Farmacovigilancia: el uso de molnupiravir debe ir acompañado de un potente y activo programa de farmacovigilancia.

6.1.1 Mecanismo de acción

El molnupiravir es un antivírico de administración oral, originariamente concebido —aunque no autorizado— para el tratamiento de la gripe. Inhibe la replicación del SARS-CoV-2 con una potencia *in vitro* semejante, en términos generales, a la del remdesivir, por lo que, desde la fase inicial de su desarrollo, se le ha dado un nuevo uso para combatir la COVID-19 (24)(25).

El molnupiravir es un profármaco de la β -D-N⁴-hidroxicitidina (NHC), biodisponible por vía oral. Aunque se trata de un fármaco nucleosídico, actúa induciendo una mutagénesis letal en el virus, a diferencia de otros antivíricos análogos de nucleósidos (como el remdesivir y los utilizados contra el VIH o el VHC), que actúan provocando la terminación de la cadena (26). Durante la copia de la plantilla de ARN, la ARN-polimerasa dirigida por ARN (RdRp) del SARS-CoV-2 incorpora NHC al ARN genómico o subgenómico, en lugar de los nucleósidos citosina o uracilo. Las moléculas de ARN resultantes —con NHC— sirven a su vez de plantilla para la producción de nuevas moléculas de ARN que, previsiblemente, contendrán mutaciones y no darán lugar a viriones funcionales (26)(27).

A diferencia del remdesivir, que se administra en infusión intravenosa una vez al día, el molnupiravir se administra por vía oral dos veces al día. En voluntarios sanos, con una dosis de 800 mg de molnupiravir se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de su metabolito activo de 3600 ng/ml (28), más elevadas que las del remdesivir (2200 ng/ml) (29). Sin embargo, la semivida intracelular del metabolito activo del molnupiravir es menor en las estirpes celulares humanas (3 h) que la del metabolito activo del remdesivir (35 h) (28).

Aunque se ha comprobado la eficacia de dosis elevadas de molnupiravir (250 mg/kg dos veces al día) en hámsteres dorados infectados por SARS-CoV-2, no se indicaba que la farmacocinética plasmática en esos animales pudiese compararse con la observada en seres humanos (30). También se han obtenido pruebas de actividad antivírica en un estudio en el que se administraron dosis menores a hurones infectados por SARS-CoV-2 (31). Al administrar molnupiravir en asociación con favipiravir a hámsteres dorados infectados se obtuvo mayor eficacia que al administrar dichos fármacos en monoterapia (32).

El molnupiravir posee actividad frente a las variantes alfa y beta *in vivo* (33), y frente a delta y ómicron *in vitro* (34)(35). Por el momento no se ha demostrado que actúe contra las variantes delta u ómicron *in vivo*, aunque la ausencia de actividad carece de justificación molecular. No obstante, persisten dudas sobre la posible afectación de la eficacia del fármaco ante una mayor tasa de replicación o de transmisión.

Aparición de resistencia: La resistencia a los nucleósidos empleados contra otros virus se desarrolla con gran rapidez en unos casos, pero en otros tarda más en aparecer. En general, se considera que el impedimento que presenta un fármaco determinado a la resistencia de un virus determinado es proporcional al número de mutaciones necesarias para que esta se produzca. En la actualidad no se dispone de datos suficientes para determinar el grado de impedimento que presenta el molnupiravir a la resistencia del SARS-CoV-2. Según lo observado con otros nucleósidos antivíricos (algunos presentan un gran impedimento a la resistencia y otros, menor), el fármaco ejerce una presión selectiva que propicia la aparición de mutaciones resistentes en un paciente, las cuales podrían extenderse entre la población.

La resistencia es fruto de la variabilidad intrínseca de las secuencias víricas que se crean espontáneamente a medida que el virus se replica. La denominada «presión selectiva» consiste en la selección de aquellas variaciones aleatorias que confieren una ventaja de supervivencia en presencia del fármaco. En algunos casos, se produce una merma de la aptitud del virus y posteriormente se seleccionan mutaciones secundarias para restaurarla. La duda no radica en si se producirá o no resistencia, sino en cuánto tardará en aparecer. Es posible que los pacientes inmunodeprimidos presenten más riesgo de resistencia, pues, en su caso, la cola de replicación es de mayor longitud. El riesgo de resistencia también puede aumentar por un mal cumplimiento terapéutico, ya que el virus está expuesto a concentraciones insuficientes del fármaco. La resistencia tarda más en aparecer cuando se administra una politerapia, porque se requieren más mutaciones para conferir resistencia a varios fármacos que a uno solo. Cabe señalar a este respecto que en los estudios realizados en animales también se ha observado que las asociaciones de fármacos resultan más eficaces. El riesgo que entraña la resistencia para un paciente es el fracaso terapéutico por disminución de la eficacia. Si la resistencia se transmite, existe riesgo de ineficacia en la población, y los subsiguientes intentos de combinar el fármaco con otro pueden resultar infructuosos por «monoterapia funcional» con el fármaco asociado. Sin datos no se puede valorar la barrera genética a la resistencia y, de momento, no se han publicado datos clínicos o preclínicos sobre el molnupiravir.

Aparición de nuevas variantes: Se ha sugerido que la mutagénesis aleatoria derivada del mecanismo de acción del molnupiravir podría incrementar la diversidad de las secuencias víricas y, consiguientemente, la rapidez con que surgen nuevas variantes (36). A diferencia de lo comentado más arriba acerca de la resistencia, no existe fundamento teórico para una presión selectiva del molnupiravir que favorezca la aparición de nuevas variantes. Este fármaco solo se incorpora en el lugar de dos de las cuatro bases nitrogenadas en el genoma, por lo que la variabilidad de las secuencias es menor que si pudiese sustituir a cualquiera de los nucleósidos. Al no disponerse de pruebas directas que avalen o refuten la hipótesis de las variantes, por ahora no se puede cuantificar el riesgo.

Se señaló que cuanto mayor es el número de pacientes que reciben la intervención, mayor es la tasa de aparición de resistencia y el riesgo de que aumente la diversidad del genoma vírico y surjan nuevas variantes.

Toxicidad preclínica: El GEO examinó los datos de dominio público sobre la toxicidad preclínica del molnupiravir que constan en los documentos de reunión de la FDA para la autorización de uso de emergencia del molnupiravir (30 de noviembre de 2021) (37). Se formularon las siguientes consideraciones al respecto:

- Los datos de genotoxicidad indican que el molnupiravir es mutagénico *in vitro*, pero no se han observado indicios de mutagenicidad en modelos animales. El GEO señaló que los datos disponibles suscitan dudas y concluyó que no permiten establecer si el molnupiravir es o no cancerígeno para los seres humanos.
- En ratas de crecimiento rápido se ha observado un aumento del grosor del cartílago de crecimiento asociado a una disminución de la osificación, pero no en ratones, ratas ni perros. Por consiguiente, el GEO determinó que no debe administrarse molnupiravir a niños o niñas.

- Es importante mencionar que en crías de rata de 10 días de edad se detectaron pequeñas concentraciones de NHC (el 0,09% de la dosis recibida por la madre), lo que parece indicar su presencia en la leche materna. El GEO determinó que no debe administrarse molnupiravir a madres lactantes.
- En los estudios de toxicidad para la función reproductora y el desarrollo se observó una reducción del peso fetal en ratas y conejos, y las dosis más elevadas provocaban letalidad embriofetal y teratogenicidad en ratas. Por consiguiente, no debe administrarse molnupiravir durante el embarazo.
- No se dispone de datos acerca de la espermatogénesis, que puede ser especialmente susceptible al efecto de un agente mutágeno en varones adultos, ni es posible cuantificar las consecuencias para el embrión o el feto engendrado por padres tratados recientemente o en tratamiento con molnupiravir.

6.2 Inhibidores de las cinasas Jano (publicada el 14 de enero de 2022)

Recuadro informativo

Las recomendaciones sobre los inhibidores de las cinasas Jano (JAK) —en concreto, el baricitinib, el ruxolitinib y el tofacitinib— para los pacientes con COVID-19 grave o crítica se publicaron en la [octava edición](#) de las orientaciones evolutivas de la OMS (el 14 de enero de 2022) y en las [Rapid Recommendations](#) del BMJ. Son consecuencia de la publicación de tres ECCA con baricitinib, dos con ruxolitinib y uno con tofacitinib, y se basan en el metanálisis evolutivo en red sobre farmacoterapias (3). En esta novena edición de las orientaciones no se han modificado las recomendaciones formuladas sobre los inhibidores de las JAK.

Baricitinib para los pacientes con COVID-19 grave o crítica

Recomendación sin reservas a favor

Se recomienda el tratamiento con baricitinib (*recomendación sin reservas a favor*).

- *En pacientes con COVID-19 grave o crítica, el baricitinib debe administrarse en asociación con corticosteroides (véase el apartado 6.11).*
- *Con anterioridad se publicó la recomendación de tratar con un antagonista de los receptores de IL-6 (tocilizumab o sarilumab) a los pacientes con COVID-19 grave o crítica (véase el apartado 6.6). El baricitinib y los antagonistas de los receptores de IL-6 deben considerarse tratamientos alternativos, y no deben administrarse juntos. La decisión de utilizar baricitinib o un antagonista de los receptores de IL-6 depende de la disponibilidad y de factores clínicos y contextuales (véase el apartado «Justificación»).*

Información práctica

Se ofrece más información en el correspondiente [resumen de aspectos prácticos](#). También se puede encontrar información útil en la nota descriptiva de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) para profesionales de la salud, basada en la autorización de uso de emergencia de baricitinib (38). A continuación se ofrece una breve sinopsis de las cuestiones principales:

Vía de administración, posología y duración del tratamiento:

- La dosis recomendada es de 4 mg diarios por vía oral en adultos con una filtración glomerular estimada ≥ 60 ml/min/1,73 m².
- La duración total del tratamiento es de 14 días o hasta el alta hospitalaria, si se produce antes. Se desconoce la duración óptima; la indicada corresponde a la que se empleó en los ensayos de los que proceden los datos sobre los efectos del tratamiento con baricitinib.

Ajuste de la pauta posológica:

- Pacientes con leucopenia o disfunción renal o hepática (nota: deben vigilarse estos parámetros durante el tratamiento);
- Los pacientes tratados con inhibidores potentes del transportador 3 de aniones orgánicos (OAT3) (por ejemplo, el probenecid) pueden experimentar interacciones medicamentosas que justifican la reducción de la dosis.

Inicio del tratamiento: El tratamiento con baricitinib debe iniciarse simultáneamente a la administración de corticosteroides sistémicos; no se especifica un momento determinado de la hospitalización o del curso de la enfermedad.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

En pacientes con cuadros graves o críticos, el baricitinib reduce la duración de la estancia hospitalaria y probablemente reduzca la mortalidad y la duración de la ventilación mecánica. Es probable que produzca un pequeño o nulo incremento de los eventos adversos graves.

No se realizaron análisis por subgrupos para cada fármaco, sino para la clase de los inhibidores de las JAK. No pudieron constatare efectos de subgrupo en el riesgo relativo que presentan: los pacientes menores de 70 años frente a los pacientes mayores; los pacientes con COVID-19 grave frente a los pacientes con cuadros críticos; los tratados inicialmente con corticosteroides frente a los no tratados; y los tratados inicialmente con remdesivir frente a los no tratados.

Grado de certeza científica

La certeza científica se consideró: moderada respecto de la disminución de la mortalidad (se rebajó de alta a moderada en un ensayo a gran escala en curso que podría modificar las estimaciones del efecto y el carácter indirecto, debido a que el relativamente breve período de seguimiento —cerca de 28 días— posiblemente sea insuficiente para captar todos los sucesos pertinentes); alta respecto de la reducción de la duración de la estancia hospitalaria; moderada respecto de la reducción de la duración de la ventilación mecánica y del escaso o nulo incremento de los eventos adversos graves (se rebajó en ambos casos por la grave imprecisión); y baja respecto de la necesidad de ventilación mecánica (se rebajó debido a la muy grave imprecisión).

El GEO señaló en particular la posibilidad de que el riesgo de infecciones graves (bacterianas o fúngicas) varíe considerablemente de un lugar a otro del mundo según la prevalencia subyacente de infecciones (como la tuberculosis). Aunque puede que esta cuestión no revista gran importancia, ya que para el tratamiento de la COVID-19 se administra un ciclo corto de baricitinib, los datos disponibles son limitados dada la reducida extensión geográfica que abarcan los ensayos analizados y los breves períodos de seguimiento.

Valores y preferencias

Aplicando los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO dedujo que casi todos los pacientes bien informados con COVID-19 grave o crítica querrían ser tratados con baricitinib debido a la probable reducción de la mortalidad y a la moderada certeza científica de que aumenta poco o nada los eventos adversos graves. El beneficio que aporta el baricitinib en cuanto a la mortalidad se consideró de importancia decisiva para los pacientes, y la moderada certeza científica de que aumenta poco o nada los eventos adversos graves inspira confianza al GEO. El GEO no prevé que los valores y las preferencias de los pacientes respecto de esta intervención varíen en gran medida.

Recursos y otros aspectos relevantes

Repercusión en los recursos, equidad y derechos humanos

El baricitinib resulta costoso en comparación con otros posibles tratamientos para la COVID-19. Para formular la recomendación no se ha tenido en cuenta la costoeficacia. El acceso a estos fármacos es difícil en muchas partes del mundo y, sin un esfuerzo conjunto, es probable que siga siéndolo, sobre todo en zonas de escasos recursos. Cabe la posibilidad, por tanto, de que la presente recomendación sin reservas contribuya a acentuar la desigualdad sanitaria, si bien, dado el beneficio demostrado para los pacientes, también debería servir de estímulo para que se activen todos aquellos mecanismos que puedan mejorar el acceso a estos fármacos en todo el mundo. Cada país puede formular sus propias directrices conforme a los recursos de que disponga y asignar prioridad a las distintas opciones terapéuticas en consecuencia. El 17 de diciembre de 2021, la OMS publicó la séptima invitación a los fabricantes de medicamentos contra la COVID-19 para que remitan a su Unidad de Precalificación una [manifestación de interés en la evaluación de productos](#), entre ellos el baricitinib.

En situaciones de escasez del medicamento, puede ser necesario un cribado clínico para establecer las prioridades de uso del baricitinib (6), como administrarlo prioritariamente a los pacientes cuyo riesgo inicial de mortalidad sea más elevado (por ejemplo, los casos críticos antes que los graves), ya que el beneficio absoluto que les reporta el tratamiento es mayor. Otra sugerencia a la hora de establecer prioridades —si bien no se sustenta en datos directos— es la de centrarse en los pacientes que presenten un deterioro clínico progresivo y no administrar baricitinib a aquellos en situación de insuficiencia multiorgánica (a quienes probablemente les aporte un menor beneficio).

Aceptabilidad y viabilidad

El baricitinib se administra por vía oral una vez al día, lo que debería facilitar la aceptación del tratamiento por los pacientes hospitalizados. En caso de incapacidad para tragar los comprimidos de baricitinib, se pueden triturar, dispersar en agua y administrar mediante una sonda nasogástrica (véase el apartado «Información práctica»).

Justificación

Al plasmar los datos empíricos en la recomendación sin reservas de administrar baricitinib a los pacientes con COVID-19 grave o crítica, el GEO destacó el beneficio en cuanto a la supervivencia, la reducción de la estancia hospitalaria, la facilidad de administración y la probabilidad de que se produzcan pocos eventos adversos graves atribuibles al fármaco o ninguno. El GEO señaló que algunos eventos adversos graves, como las micosis, podrían no haberse recogido con exactitud durante el relativamente breve período de seguimiento de los ensayos analizados. El mecanismo de acción del baricitinib es diferente del de otros inhibidores de las JAK, por lo que el GEO lo evaluó por separado (como se indica a continuación).

Dada la importancia de los costos y de la accesibilidad, el GEO consideró que la presente recomendación podría contribuir a acentuar las desigualdades en materia de salud, si bien cabe esperar que proporcione el impulso necesario para solucionar esos problemas y potenciar el acceso al tratamiento en todos los países. El GEO no prevé que los valores y las preferencias de los pacientes experimenten grandes variaciones ni que otros factores contextuales puedan alterar la recomendación (véase el apartado «De los datos empíricos a la decisión clínica»).

Nuevos datos empíricos

El GEO valoró detenidamente las implicaciones de la asignación aleatorizada de pacientes al tratamiento con o sin baricitinib en un ensayo a gran escala (RECOVERY) y la posibilidad de que los investigadores comuniquen sus resultados en un futuro relativamente próximo. Se desconoce la proporción de pacientes a los que también se administró un antagonista de los receptores de IL-6 (véase a continuación) en ese ensayo y la fecha de publicación de dicha información. El GEO consideró que los beneficios que aporta el baricitinib, respaldados por una certeza científica entre moderada y alta, son suficientes para formular ahora una recomendación sin reservas a favor del fármaco, sujeta a una posible actualización de las orientaciones evolutivas como corresponda cuando se publiquen los datos del ensayo RECOVERY.

Función de los antagonistas de los receptores de IL-6 en relación con el baricitinib

Anteriormente, el GEO formuló una recomendación sin reservas a favor del uso de antagonistas de los receptores de IL-6 (tocilizumab o sarilumab) en los pacientes con COVID-19 grave o crítica. El GEO evaluó en detalle si, a tenor de los datos disponibles en la actualidad, el baricitinib debe administrarse como alternativa a los antagonistas de los receptores de IL-6 o como complemento. Administrarlos en asociación podría provocar un aumento inaceptable de los perjuicios, en particular de las infecciones secundarias, bacterianas o fúngicas. A falta de datos empíricos que indiquen un mayor beneficio, el GEO recomienda que esos fármacos no se administren conjuntamente.

Se plantea entonces la cuestión de la elección entre un antagonista de los receptores de IL-6 y el baricitinib (véase la pestaña «Datos de los estudios»). Al no haberse efectuado comparaciones directas entre estos fármacos, las mejores pruebas de sus efectos relativos provienen de las comparaciones indirectas generadas por el metanálisis evolutivo en red que fundamenta las presentes orientaciones. Puede que el baricitinib reduzca la mortalidad en relación con los antagonistas de los receptores de IL-6 (certeza baja) y que reduzca la duración de la ventilación mecánica (certeza baja). Es posible que exista poca o ninguna diferencia en cuanto al efecto de los fármacos en la ventilación mecánica (certeza baja), y es probable que exista poca o ninguna diferencia en cuanto a eventos adversos que obligan a suspender el tratamiento (certeza moderada) (véase el cuadro sinóptico de resultados en la pestaña «Datos de los estudios»).

El GEO consideró que el bajo grado de certeza no justifica una recomendación a favor del baricitinib frente a un antagonista de los receptores de IL-6 atendiendo a sus efectos en los beneficios y perjuicios importantes para los pacientes. Por consiguiente, si se dispone de ambos fármacos, la elección debe basarse en otros aspectos, como la experiencia en el uso de los fármacos, las políticas institucionales locales, la vía de administración (el baricitinib se administra por vía oral y los antagonistas de los receptores de IL-6, por vía intravenosa) y el costo.

Aplicabilidad

En ninguno de los ECCA analizados participaron niños, por lo que la aplicabilidad de esta recomendación a ese grupo de población es dudosa por el momento. También persisten dudas respecto de la administración de baricitinib a embarazadas o madres lactantes. La decisión de recurrir o no a esta opción terapéutica debe tomarse conjuntamente entre la embarazada y el facultativo responsable, valorando si el posible beneficio justifica el riesgo para la madre y el feto (véanse las pestañas «Datos de los estudios» e «Información práctica»).

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 grave o crítica

Intervención: baricitinib

Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos

El metanálisis evolutivo en red del baricitinib se basa en tres ECCA en los que participaron 2659 pacientes con cuadros de diversa gravedad (39)(40)(41). Los tres estudios estaban registrados; dos de ellos habían sido publicados en revistas arbitradas (40)(41) y del otro se había publicado una versión preliminar (39). Los pacientes incluidos en los tres ECCA estaban hospitalizados. En ninguno de ellos participaron niños o niñas ni embarazadas. En el cuadro que figura en este [enlace](#) se indican las características de los ECCA.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente al baricitinib en pacientes con COVID-19 grave o crítica se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza conforme al metanálisis evolutivo en red (1).

Estimaciones del riesgo inicial

En los pacientes con cuadros graves o críticos, se empleó una estimación del riesgo inicial de mortalidad —criterio de valoración de importancia decisiva— del 13% (130 por 1000). Como en el caso de otras recomendaciones conexas de las presentes orientaciones, esa estimación se obtuvo a partir de los pacientes con COVID-19 grave o crítica del ensayo «Solidaridad» y se ajustó en función de los efectos de la administración de corticosteroides. Para otros criterios de valoración, se utilizó la mediana de los grupos testigo de los ECCA de los que provienen los datos empíricos (véase el capítulo 7).

Análisis por subgrupos

Se realizaron cuatro análisis por subgrupos predeterminados para la clase de los inhibidores de las JAK (en vez de realizarlo para cada fármaco):

1. Edad: adultos (<70 años) frente a personas mayores (≥70 años).
2. Gravedad de la COVID-19 en el momento de iniciarse el tratamiento: no grave frente a grave frente a crítica.
3. Administración concomitante de corticosteroides al inicio.
4. Administración concomitante de remdesivir al inicio.

No pudieron constatarse efectos de subgrupo en el riesgo relativo de los criterios de valoración de importancia decisiva respecto de ninguno de los modificadores predeterminados del efecto.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Baricitinib	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 0,62 (IC95%: 0,44-0,85) Datos procedentes de 2659 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	130 por 1000	85 por 1000	Moderado (debido a que en un ECCA a gran escala continúa la inclusión de pacientes)	Es probable que el baricitinib reduzca la mortalidad.
Ventilación mecánica	OR: 0,8 (IC95%: 0,52-1,19) Datos procedentes de 2434 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	116 por 1000	95 por 1000	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ¹	Puede que el baricitinib reduzca el uso de ventilación mecánica.
Efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento	Datos procedentes de 1611 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	0 por 1000	5 por 1000	Moderada (debido a la grave imprecisión) ²	Es probable que el baricitinib produzca un pequeño o nulo incremento de los efectos adversos graves.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Baricitinib	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Duración de la estancia hospitalaria	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 2652 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	12,8 días (mediana)	11,4 días (media)	Alta	El baricitinib reduce la duración de la estancia hospitalaria.
		Diferencia (media): 1,4 menos (IC95%: 2,4 menos - 0,4 menos)			
Duración de la ventilación mecánica	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 328 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	14,7 días (mediana)	11,5 días (media)	Moderada (debido a la grave imprecisión) ³	Es probable que el baricitinib reduzca la duración de la ventilación mecánica.
		Diferencia (media): 3,2 menos (IC95%: 5,9 menos - 0,5 menos)			
Tiempo transcurrido hasta la estabilización clínica	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 2558 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	9,9 días (mediana)	8,9 días (media)	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ⁴	Puede que el baricitinib reduzca el tiempo que transcurre hasta la estabilización clínica.
		Diferencia (media): 1 menos (IC95%: 2,9 menos - 1,1 más)			

1. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye una reducción importante y un aumento importante del uso de ventilación mecánica.
2. **Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad incluye un incremento importante de los efectos adversos.
3. **Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad no incluye una diferencia importante.
4. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye un perjuicio importante y un beneficio importante (con un umbral de diferencia mínima importante de 1 día).

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 grave o crítica

Intervención: baricitinib

Intervención comparativa: antagonista de los receptores de IL-6

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Antagonista de los receptores de IL-6	Intervención Baricitinib	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 0,77 (IC95%: 0,53-1,1) Datos procedentes de 2659 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	118 por 1000	96 por 1000	Baja (debido a la grave imprecisión y a que en un ECCA a gran escala continúa la inclusión de pacientes) ¹	Puede que el baricitinib reduzca la mortalidad.
		Diferencia: 22 menos por cada 1000 (IC95%: 52 menos - 9 más)			
Ventilación mecánica	OR: 1,01 (IC95%: 0,61-1,6) Datos procedentes de 2434 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	94 por 1000	96 por 1000	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ²	Puede que exista poca o ninguna diferencia en cuanto al uso de ventilación mecánica.
		Diferencia: 2 más por cada 1000 (IC95%: 38 menos - 44 más)			

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Antagonista de los receptores de IL-6	Intervención Baricitinib	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento	Datos procedentes de 2309 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	0 por 1000	1 por 1000	Moderada (debido a la grave imprecisión) ³	Es probable que exista poca o ninguna diferencia en cuanto a efectos adversos que obliguen a suspender el tratamiento.
Duración de la estancia hospitalaria	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 2652 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	8,1 días (mediana)	11,2 días (media)	Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo, a la grave discordancia y a la muy grave imprecisión) ⁴	Es muy dudoso que influya en la duración de la estancia hospitalaria.
Duración de la ventilación mecánica	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 328 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	13,8 días (mediana)	11,6 días (media)	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ⁵	Puede que el baricitinib reduzca la duración de la ventilación mecánica.
Tiempo transcurrido hasta la estabilización clínica	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 2558 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	8,4 días (mediana)	8,9 días (media)	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ⁶	Puede que no influya significativamente en el tiempo que transcurre hasta la estabilización clínica.

- Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad no incluye una diferencia importante.
- Riesgo de sesgo: no grave.** La mayor parte de los datos sobre antagonistas de los receptores de IL-6 proceden de ensayos sin enmascaramiento. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye un beneficio importante y un perjuicio importante.
- Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad incluye un perjuicio pequeño pero importante.
- Riesgo de sesgo: grave.** La mayor parte de los datos sobre antagonistas de los receptores de IL-6 proceden de ensayos sin enmascaramiento. **Discordancia: grave.** Los ensayos con antagonistas de los receptores de IL-6 presentan resultados discrepantes: en unos aumentó la duración de la estancia hospitalaria y en otros disminuyó. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye un beneficio importante y un perjuicio importante.
- Riesgo de sesgo: grave.** La mayor parte de los datos sobre antagonistas de los receptores de IL-6 proceden de ensayos sin enmascaramiento. **Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad no incluye una diferencia importante.
- Riesgo de sesgo: grave.** La mayor parte de los datos sobre antagonistas de los receptores de IL-6 proceden de ensayos sin enmascaramiento. **Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad incluye un perjuicio importante y un beneficio importante (con un umbral de diferencia mínima importante de 1 día).

Ruxolitinib o tofacitinib para los pacientes con COVID-19 grave o crítica

Recomendación condicional en contra

Se recomienda no administrar ruxolitinib ni tofacitinib (*recomendación condicional en contra*).

- Solo debe considerarse la posibilidad de emplear esos fármacos si no se puede conseguir baricitinib ni un antagonista de los receptores de IL-6 (tocilizumab o sarilumab).
- El GEO recalcó que se requieren más datos procedentes de ensayos clínicos para fundamentar mejor las recomendaciones.

Información práctica

Vía de administración, posología y duración del tratamiento: A falta de más información, se remite al cuadro de características de los ensayos ([ruxolitinib](#) y [tofacitinib](#)) como orientación para la administración de estos fármacos.

Inicio del tratamiento: Al igual que los antagonistas de los receptores de IL-6, el tratamiento con ruxolitinib o tofacitinib debe iniciarse al mismo tiempo que la administración de corticosteroides sistémicos; no se especifica un momento determinado de la hospitalización o del curso de la enfermedad.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

Persisten dudas acerca de los efectos del ruxolitinib o del tofacitinib en la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la estancia hospitalaria. Es posible que el tofacitinib aumente los eventos adversos que obligan a suspender el tratamiento.

No se realizaron análisis por subgrupos para cada fármaco, sino para la clase de los inhibidores de las JAK. No pudieron constatare efectos de subgrupo en el riesgo relativo que presentan: los pacientes menores de 70 años frente a los pacientes mayores; los tratados con corticosteroides frente a los no tratados; los pacientes con COVID-19 grave frente a los pacientes con cuadros críticos; y los tratados con remdesivir frente a los no tratados.

Grado de certeza científica

Debido a la grave imprecisión, dado el pequeño tamaño de las cohortes (dos ECCA de ruxolitinib, con 475 pacientes, y un ECCA de tofacitinib, con 289 pacientes), el reducido número de sucesos y el grave carácter indirecto (la mayor parte de los pacientes de los ECCA con ruxolitinib no fueron tratados con corticosteroides), la certeza científica se consideró baja o muy baja respecto de todos los criterios de valoración prioritarios para los dos fármacos.

Valores y preferencias

Aplicando los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO estimó que, dada la baja o muy baja certeza científica respecto de la mortalidad y de los demás criterios de valoración prioritarios y dada la posibilidad de efectos adversos graves, la mayoría de los pacientes bien informados no querrían ser tratados con ruxolitinib o tofacitinib. No obstante, el GEO anticipó que, puesto que no se ha excluido el beneficio y que podría existir un efecto de clase (por lo que el baricitinib aportaría pruebas indirectas del beneficio de los demás inhibidores de las JAK), una minoría de pacientes bien informados se decantaría por uno de los dos si no se dispusiera de baricitinib ni de antagonistas de los receptores de IL-6 (tocilizumab o sarilumab).

Recursos y otros aspectos relevantes

Repercusión en los recursos, equidad y derechos humanos

El GEO indicó que, dada la recomendación en contra del uso de ruxolitinib o tofacitinib, los esfuerzos por garantizar el acceso deberían centrarse en los fármacos recomendados actualmente.

Aceptabilidad y viabilidad

Es probable que los pacientes hospitalizados por COVID-19 grave o crítica acepten sin dificultad el tratamiento con ruxolitinib o tofacitinib, ya que ambos fármacos se administran por vía oral dos veces al día. En caso de incapacidad para tragar los comprimidos enteros, estos se pueden dispersar en agua y administrar por vía oral o mediante una sonda nasogástrica (véase el apartado «Información práctica»).

Justificación

Al plasmar los datos empíricos en la recomendación condicional de no administrar ruxolitinib ni tofacitinib a los pacientes con COVID-19 grave o crítica, el GEO hizo hincapié en la baja o muy baja certeza científica respecto de la mortalidad y la duración de la ventilación mecánica y en el posible aumento de los eventos adversos graves (particularmente en el caso del tofacitinib).

El GEO recalcó que se requieren más datos procedentes de ensayos clínicos para fundamentar mejor las recomendaciones, si bien es previsible que los aporten los ensayos en curso con estos inhibidores de las JAK.

Aplicabilidad

En ninguno de los ECCA analizados participaron niños o niñas, por lo que la aplicabilidad de esta recomendación a ese grupo de población es dudosa por el momento. También persisten dudas respecto de la administración de ruxolitinib o tofacitinib a embarazadas o madres lactantes.

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 grave o crítica

Intervención: ruxolitinib

Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos

El metanálisis evolutivo en red del ruxolitinib consta de dos ECCA en los que participaron 475 pacientes, tanto con cuadros no graves como con cuadros graves o críticos (42)(43). Los dos figuraban como ensayos registrados, y uno de ellos había sido publicado en una revista arbitrada. Los pacientes incluidos en ambos ECCA estaban hospitalizados, y en ninguno de ellos participaron niños o niñas ni embarazadas. En el cuadro que figura en este [enlace](#) se indican las características de los ECCA.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente al ruxolitinib en pacientes con COVID-19 grave o crítica se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza. En el capítulo 7 se indican las fuentes de las estimaciones del riesgo inicial en las que se basan las estimaciones del efecto absoluto.

Análisis por subgrupos

Para los inhibidores de las JAK considerados, el GEO había especificado previamente varios análisis por subgrupos que no revelaron efectos relativos de subgrupo dignos de mención. Se ofrecen más detalles al respecto en el resumen que acompaña a la recomendación sobre el baricitinib.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Ruxolitinib	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 0,87 (IC95%: 0,27-2,85) Datos procedentes de 472 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	130 por 1000	115 por 1000	Muy baja (debido al grave carácter indirecto y a la muy grave imprecisión) ¹	El efecto del ruxolitinib es muy dudoso.
Ventilación mecánica	OR: 0,87 (IC95%: 0,36-2,04) Datos procedentes de 472 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	116 por 1000	108 por 1000	Muy baja (debido al grave carácter indirecto y a la muy grave imprecisión) ²	El efecto del ruxolitinib es muy dudoso.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Ruxolitinib	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento	Datos procedentes de 484 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	0 por 1000	5 por 1000	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ³	Puede que el ruxolitinib no provoque un aumento importante de los efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento.
Duración de la estancia hospitalaria	Datos procedentes de 484 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	12,8 días (mediana)	11,4 días (media)	Muy baja (debido al grave carácter indirecto ya la muy grave imprecisión) ⁴	Es muy dudoso que el ruxolitinib influya en la duración de la estancia hospitalaria.
Duración de la ventilación mecánica	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 3 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	14,7 días (mediana)		Muy baja Datos insuficientes ⁵	Se desconoce el efecto del ruxolitinib en el uso de ventilación mecánica.
Tiempo transcurrido hasta la estabilización clínica	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 472 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	9,9 días (mediana)	9,8 días (media)	Muy baja (debido al grave carácter indirecto y a la muy grave imprecisión) ⁶	Es muy dudoso que el ruxolitinib influya en el tiempo que transcurre hasta la estabilización clínica.

- Carácter indirecto: grave.** Probablemente, la mayor parte de los pacientes no fueron tratados con corticosteroides al inicio. La administración concomitante de corticosteroides potencia el efecto beneficioso de los antagonistas de los receptores de IL-6, ya que esta interleucina es un componente posterior de la vía de las cinasas Jano. Por consiguiente, puede que el ruxolitinib hubiera producido mayor efecto si se hubiese administrado corticosteroides a gran parte de los pacientes. Además, es probable que muchos de los pacientes incluidos en el ensayo con ruxolitinib presentaran cuadros no graves. Puede que los inhibidores de las cinasas Jano resulten beneficiosos únicamente en los pacientes con cuadros graves o críticos. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye un perjuicio importante y un beneficio importante.
- Carácter indirecto: grave.** Probablemente, la mayor parte de los pacientes no fueron tratados con corticosteroides al inicio. La administración concomitante de corticosteroides potencia el efecto beneficioso de los antagonistas de los receptores de IL-6, ya que esta interleucina es un componente posterior de la vía de las cinasas Jano. Por consiguiente, puede que el ruxolitinib hubiera producido mayor efecto si se hubiese administrado corticosteroides a gran parte de los pacientes. Además, es probable que muchos de los pacientes incluidos en el ensayo con ruxolitinib presentaran cuadros no graves. Puede que los inhibidores de las cinasas Jano resulten beneficiosos únicamente en los pacientes con cuadros graves o críticos. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye un perjuicio importante y un beneficio importante.
- Imprecisión: muy grave.** Entre los 424 pacientes del único estudio en el que se informa de este criterio de valoración, solo se produjo un suceso.
- Carácter indirecto: grave.** Probablemente, la mayor parte de los pacientes no fueron tratados con corticosteroides al inicio. La administración concomitante de corticosteroides potencia el efecto beneficioso de los antagonistas de los receptores de IL-6, ya que esta interleucina es un componente posterior de la vía de las cinasas Jano. Por consiguiente, puede que el ruxolitinib hubiera producido mayor efecto si se hubiese administrado corticosteroides a gran parte de los pacientes. Además, es probable que muchos de los pacientes incluidos en el ensayo con ruxolitinib presentaran cuadros no graves. Puede que los inhibidores de las cinasas Jano resulten beneficiosos únicamente en los pacientes con cuadros graves o críticos. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye un beneficio importante y un perjuicio importante.
- Riesgo de sesgo: grave. Carácter indirecto: grave. Imprecisión: muy grave.**
- Carácter indirecto: grave.** Probablemente, la mayor parte de los pacientes no fueron tratados con corticosteroides al inicio. La administración concomitante de corticosteroides potencia el efecto beneficioso de los antagonistas de los receptores de IL-6, ya que esta interleucina es un componente posterior de la vía de las cinasas Jano. Por consiguiente, puede que el ruxolitinib hubiera producido mayor efecto si se hubiese administrado corticosteroides a gran parte de los pacientes. Además, es probable que muchos de los pacientes incluidos en el ensayo con ruxolitinib presentaran cuadros no graves. Puede que los inhibidores de las cinasas Jano resulten beneficiosos únicamente en los pacientes con cuadros graves o críticos. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye un perjuicio importante y un beneficio importante (con un umbral de diferencia mínima importante de 1 día).

Pregunta clínica (PICO)**Población:** pacientes con COVID-19 grave o crítica**Intervención:** tofacitinib**Intervención comparativa:** tratamiento habitual**Resumen****Sinopsis de los datos empíricos**

El metanálisis evolutivo en red del tofacitinib se basa en un ECCA en el que participaron 289 pacientes, tanto con cuadros no graves como con cuadros graves o críticos (44). En el estudio, que estaba registrado y había sido publicado en una revista arbitrada, no participaron niños o niñas ni embarazadas. En el cuadro que figura en este [enlace](#) se indican las características del ECCA.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente al tofacitinib en pacientes con COVID-19 grave o crítica se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza. En el capítulo 7 se indican las fuentes de las estimaciones del riesgo inicial en las que se basan las estimaciones del efecto absoluto.

Análisis por subgrupos

Para los inhibidores de las JAK considerados, el GEO había especificado previamente varios análisis por subgrupos que no revelaron efectos relativos de subgrupo dignos de mención. Se ofrecen más detalles al respecto en el resumen que acompaña a la recomendación sobre el baricitinib.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Tofacitinib	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 0,47 (IC95%: 0,11-1,63) Datos procedentes de 289 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	130 por 1000	78 por 1000	Muy baja (debido a la sumamente grave imprecisión) ¹	El efecto del tofacitinib es dudoso.
Ventilación mecánica	OR: 0,5 (IC95%: 0,17-1,37) Datos procedentes de 289 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	116 por 1000	68 por 1000	Muy baja (debido a la sumamente grave imprecisión) ²	El efecto del tofacitinib es dudoso.
Efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento	Datos procedentes de 284 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	0 por 1000	77 por 1000	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ³	Es posible que el tofacitinib aumente los efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento.
Duración de la estancia hospitalaria	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 289 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	12,8 días (mediana)	11,7 días (media)	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ⁴	Puede que el tofacitinib reduzca la duración de la estancia hospitalaria.
Duración de la ventilación mecánica	(comparativo aleatorizado)	14,7 días (mediana)		Muy baja (sin datos)	Se desconoce el efecto del tofacitinib en la duración de la ventilación mecánica.
Tiempo transcurrido hasta la estabilización clínica	(comparativo aleatorizado)	9,9 días (mediana)		Muy baja (sin datos)	Se desconoce el efecto del tofacitinib en el tiempo que transcurre hasta la estabilización clínica.

1. **Imprecisión: sumamente grave.** El intervalo de credibilidad incluye un beneficio importante y un perjuicio importante. Solo se observaron 12 sucesos en total.
2. **Imprecisión: sumamente grave.** El intervalo de credibilidad incluye un beneficio importante y un perjuicio importante. Solo se observaron 18 sucesos en total.
3. **Imprecisión: muy grave.** Muy pocos sucesos: solo 21 en total (16 de 142 en el grupo del tofacitinib y 5 de 142 en el grupo del placebo).
4. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad no incluye una diferencia importante.

6.2.1 Mecanismo de acción

Los receptores de citocinas de tipo I y tipo II constituyen una familia de receptores utilizados por más de 50 interleucinas, interferones, factores estimulantes de colonias y hormonas (45). En la transducción intracelular de señales desencadenada por estos receptores intervienen las cinasas Jano (JAK), una pequeña clase de cinasas integrada por la JAK1, la JAK2, la JAK3 y la tirosina cinasa 2 (TYK2). Entre las citocinas de tipo I figuran la IL-2, el IFN- γ , la IL-12 y el TNF β , y entre las citocinas de tipo II, la IL-4, la IL-5, la IL-6, la IL-10 y la IL-13.

Los inhibidores de las JAK conforman una clase de fármacos que inhiben la transducción intracelular de señales de citocinas mediante efectos multifactoriales. En consecuencia, interfieren en gran cantidad de respuestas celulares, entre ellas las respuestas antivíricas, la expresión de la enzima de conversión de la angiotensina 2 (ECA2), la función y diferenciación de los linfocitos T y la activación de los macrófagos (45).

El baricitinib, el ruxolitinib y el tofacitinib son tres de los, como mínimo, nueve inhibidores de las JAK. Por lo general, estos tres fármacos se consideran inhibidores inespecíficos de las JAK, pero existen diferencias evidentes de especificidad y potencia respecto de las distintas JAK. Entre las diferencias descritas, se ha indicado que el baricitinib es un inhibidor de la JAK1 y la JAK2; el ruxolitinib, de la JAK1 y la JAK2 y, en menor medida, de la TYK2; y el tofacitinib, de la JAK3 y la JAK1 y, en menor medida, de la JAK2 y la TYK2 (45)(46)(47).

En los estudios con inhibidores de las JAK contra la COVID-19 se han empleado las mismas dosis o dosis mayores que las aprobadas para otras indicaciones como la artritis reumatoide, la mielofibrosis y la colitis ulcerosa. Por lo tanto, la pertinencia de estos fármacos en el tratamiento de la COVID-19 no depende de si la farmacocinética con las dosis estudiadas es suficiente para inhibir las proteínas deseadas, sino de la función de la transducción de señales de citocinas en esta enfermedad. Existen notables diferencias en cuanto a las dosis aprobadas, la posología, la farmacocinética y las contraindicaciones de estos fármacos en otras indicaciones. En conjunto y con los datos disponibles en la actualidad, esas diferencias limitan la posibilidad de formular una recomendación aplicable a toda la clase farmacológica.

6.3 Sotrovimab (publicada el 14 de enero de 2022)

Recuadro informativo

La recomendación sobre el sotrovimab para los pacientes con COVID-19 no grave se publicó en la [octava edición](#) de las orientaciones evolutivas de la OMS (el 14 de enero de 2022) y en las [Rapid Recommendations](#) del BMJ. Es consecuencia de la publicación de un ECCA en cuadros no graves, según el metanálisis evolutivo en red sobre tratamientos con anticuerpos y citoterapias (2). En esta novena edición de las orientaciones no se ha modificado la recomendación formulada sobre el sotrovimab.

Recomendación para los pacientes con COVID-19 no grave

Recomendación condicional

Se recomienda el tratamiento con sotrovimab, pero únicamente para los pacientes con mayor riesgo de hospitalización (*recomendación condicional a favor*).

- Aunque con el sotrovimab se consigue reducir notablemente el riesgo relativo de hospitalización, el beneficio absoluto será insignificante excepto en los pacientes que presenten mayor riesgo, para los cuales debe reservarse la intervención.
- El grupo de expertos determinó que el umbral a partir del cual la mayoría de las personas querían ser tratadas con sotrovimab corresponde a un riesgo de hospitalización por COVID-19 superior al 10%.
- A falta de instrumentos fiables para predecir el riesgo de hospitalización por COVID-19, las características típicas de los pacientes con mayor riesgo son una edad avanzada, la inmunodeficiencia, no haber sido vacunado o padecer una enfermedad crónica (por ejemplo, diabetes).
- También se formuló una recomendación condicional sobre casirivimab-imdevimab (véase la sección 6.5), que representa una alternativa al sotrovimab; no se deben administrar los dos tratamientos conjuntamente. La elección de uno u otro tratamiento depende de la disponibilidad y de factores clínicos y contextuales, en particular la nueva información que se publique sobre su eficacia real frente a distintas variantes (véase el apartado «Justificación»).
- Pacientes con COVID-19 grave o crítica: según los datos disponibles, sigue siendo dudoso que el sotrovimab confiera un beneficio a los pacientes seronegativos con COVID-19 grave o crítica (véase la recomendación sobre casirivimab-imdevimab en la sección 6.5). Por consiguiente, si no se puede conseguir casirivimab-imdevimab y se está valorando la posibilidad de administrar sotrovimab, se deben considerar con detenimiento los aspectos clínicos. Después de que el GEO formulase las recomendaciones para la presente edición de las orientaciones, se publicaron nuevos datos sobre el sotrovimab procedentes de un ensayo clínico en este contexto, que se examinarán, al igual que toda nueva información de dominio público que se dé a conocer, cuando se elaboren futuras recomendaciones.

Información práctica

Vía de administración, posología y duración del tratamiento: Se ofrece más información en el correspondiente [resumen de aspectos prácticos](#). A continuación se ofrece una breve sinopsis de las cuestiones principales:

- La dosis autorizada de sotrovimab es de 500 mg en una sola infusión intravenosa de 30 minutos, que ha administrarse lo antes posible tras la obtención de una prueba vírica positiva para SARS-CoV-2 y en un plazo de 10 días desde el inicio de los síntomas.
- El sotrovimab se presenta en forma de solución concentrada y debe diluirse antes de su administración.
- Debe someterse a vigilancia clínica a los pacientes durante la infusión y, una vez finalizada esta, a observación durante una hora como mínimo.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

En los pacientes con cuadros no graves, el sotrovimab probablemente reduce la estancia hospitalaria y produce poco o ningún efecto en las reacciones infusionales. No se dispone de datos sobre el tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica. Es probable que influya poco o nada en la mortalidad y en el uso de ventilación mecánica.

Los investigadores no comunicaron públicamente ni proporcionaron datos de subgrupos de pacientes, por lo que no pudieron realizarse los análisis por subgrupos que se habían planeado.

Grado de certeza científica

La sinopsis de datos se ha elaborado a partir de un ECCA con 1057 pacientes (COMET-ICE), incluido en el metanálisis evolutivo en red (51). Este ensayo aporta datos empíricos de certeza moderada respecto de la reducción de la estancia hospitalaria (debido a la grave imprecisión), alta respecto de la ausencia de reacciones infusionales, moderada respecto de la poca o ninguna diferencia en la mortalidad (debido al grave carácter indirecto) y baja respecto de la poca o ninguna diferencia en el uso de ventilación mecánica (debido al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión).

El GEO rebajó el grado de certeza científica a causa del carácter indirecto de los datos, debido principalmente a la escasez de instrumentos desarrollados sobre una base empírica para predecir el riesgo de hospitalización que presentan los pacientes. El carácter indirecto se debe también a la posibilidad de que aparezcan variantes frente a las cuales disminuya la eficacia de los anticuerpos monoclonales disponibles en la actualidad.

Para calificar la precisión, el GEO recurrió a las estimaciones de los riesgos absolutos. Al ser muy pequeñas las tasas de sucesos (por ejemplo, un riesgo muy bajo de muerte en los pacientes con COVID-19 no grave), no rebajó la certeza por imprecisión a pesar de la amplitud de los intervalos de confianza de los riesgos relativos.

Valores y preferencias

Aplicando los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO dedujo que casi todos los pacientes bien informados y con bajo riesgo de hospitalización rehusarían el tratamiento con sotrovimab, que solo aceptarían los de mayor riesgo (por ejemplo, los no vacunados, las personas mayores o los inmunodeprimidos).

A falta de datos procedentes de estudios, el GEO opinó en un sondeo anterior (véase la recomendación sobre casirivimab-imdevimab) que la mayoría de los pacientes con un riesgo de hospitalización superior al 10% —lo que supone una reducción del riesgo absoluto de aproximadamente el 6%— optarían por el tratamiento, mientras que la mayor parte de los que presentan menor riesgo lo rechazarían. En esta ocasión también se aplicaron esos mismos umbrales.

Recursos y otros aspectos relevantes

Aceptabilidad y viabilidad

El GEO observó que es poco probable que pueda administrarse sotrovimab a todos los pacientes que aceptarían el tratamiento si se les ofreciera, lo que refuerza la recomendación de reservarlo para aquellos que presenten mayor riesgo de hospitalización.

Otro problema que se plantea es la necesidad de administrar el fármaco por vía intravenosa a pacientes que normalmente se tratarían en su domicilio. Puede que se requieran dispensarios especializados para administrar el sotrovimab de forma segura y eficaz. Los sistemas de salud tendrán que dar respuesta a esos retos para que se extienda el uso de este tratamiento.

El costo del sotrovimab y la dificultad para conseguirlo constituyen obstáculos que pueden resultar insalvables para los países de ingresos bajos y medianos. Por ejemplo, las personas en situación de desventaja socioeconómica suelen disponer de menos acceso a los servicios y, por consiguiente, a las intervenciones, en los cinco primeros días desde el inicio de los síntomas. Cabe la posibilidad, por tanto, de que la recomendación del grupo de expertos de administrar la intervención a los pacientes con mayor riesgo contribuya a acentuar la desigualdad sanitaria. No obstante, el sotrovimab puede contribuir a reducir las hospitalizaciones por COVID-19 en poblaciones no vacunadas, pues se han demostrado sus beneficios para los pacientes y la cobertura de vacunación aún es limitada en algunos países de ingresos bajos o medianos. Las recomendaciones también deberían servir de estímulo para que se activen todos aquellos mecanismos que puedan mejorar el acceso a la intervención en todo el mundo. Cada país puede formular sus propias directrices conforme a los recursos de que disponga y asignar prioridad a las distintas opciones terapéuticas en consecuencia. El 17 de diciembre de 2021, la OMS publicó la séptima invitación a los fabricantes de medicamentos contra la COVID-19 para que remitan a su Unidad de Precalificación una [manifestación de interés en la evaluación de productos](#), entre ellos el sotrovimab.

Justificación

A la recomendación condicional de tratar con sotrovimab únicamente a los pacientes con COVID-19 no grave que presenten mayor riesgo de hospitalización han contribuido tanto los datos empíricos como los valores y preferencias y la cuestión de la viabilidad. Las características típicas de los pacientes con mayor riesgo son una edad avanzada, la inmunodeficiencia, no haber sido vacunado o padecer una enfermedad crónica (por ejemplo, diabetes).

Aunque existe una moderada certeza científica de que el riesgo relativo de hospitalización se reduce notablemente, es probable que solo en una minoría de los pacientes con mayor riesgo se logre una reducción suficiente para compensar los riesgos y otras limitaciones y desventajas de este tratamiento, en particular la falta de instrumentos confiables para determinar el riesgo de hospitalización, la administración por vía parenteral a pacientes que suelen recibir atención extrahospitalaria y la dificultad para conseguir el medicamento.

Función del sotrovimab en relación con casirivimab-imdevimab

También se ha formulado la recomendación condicional de tratar con una asociación de anticuerpos monoclonales (casirivimab-imdevimab) a los pacientes con COVID-19 no grave que presenten mayor riesgo de hospitalización. El GEO recomienda que no se administren ambos tratamientos conjuntamente, dada la falta de datos empíricos que indiquen un mayor beneficio y la escasa probabilidad de que este se incremente dados sus respectivos mecanismos de acción.

Así pues, el GEO se planteó el modo de elegir entre uno y otro, ya que no se han realizado ensayos de comparación directa de los dos tratamientos. Con las variantes alfa y delta, puede que exista poca o ninguna diferencia en cuanto al efecto de los tratamientos en los criterios de valoración de importancia decisiva, según una comparación indirecta a partir del metanálisis evolutivo en red (véase el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE en la pestaña «Datos de los estudios»).

Ahora y en el futuro, la elección de anticuerpos monoclonales dependerá de la nueva información que se publique sobre su eficacia real frente a distintas variantes y de la facilidad para obtenerlos, así como de factores clínicos y contextuales. Cabe señalar que los ECCA incluidos en el metanálisis evolutivo en red se llevaron a cabo antes de la aparición de la variante ómicron. En la actualidad, el GEO está evaluando exhaustivamente las posibles repercusiones de esa variante en la eficacia.

Tras la publicación de la recomendación condicional sobre casirivimab-imdevimab, se han dado a conocer datos preclínicos que parecen indicar que esta asociación de anticuerpos monoclonales no posee actividad neutralizante frente a la variante ómicron *in vitro* (48). Se ha observado que el sotrovimab posee actividad frente a ómicron en ensayos con pseudovirus, si bien se requieren concentraciones más elevadas para la neutralización (49). Se necesitan más datos para establecer si se mantiene la eficacia frente a la variante ómicron con las dosis ensayadas de los anticuerpos monoclonales. Cuando se disponga de esa información, se actualizarán las recomendaciones.

Aplicabilidad

Niños y embarazadas: En el ECCA analizado solo participaron adultos y se excluyó a las embarazadas, por lo que la aplicabilidad de esta recomendación a niños y embarazadas es dudosa por el momento. El GEO no halló motivos para que los niños o niñas o las embarazadas con COVID-19 respondan de forma diferente al tratamiento con sotrovimab. No obstante, dedujo que, en ausencia de inmunodepresión u otro factor de riesgo significativo, no debería administrarse la intervención a niños o niñas, puesto que su riesgo de hospitalización es, por lo general, sumamente bajo.

COVID-19 grave o crítica: En un ECCA publicado en fecha reciente, a 546 adultos hospitalizados por COVID-19 se les asignó aleatoriamente tratamiento con anticuerpos monoclonales neutralizantes (sotrovimab o BR11-196 más BR11-198) o con placebo (50). Los resultados no indican que esos tratamientos con anticuerpos reporten un beneficio, ni siquiera en un análisis por subgrupos de pacientes seropositivos frente a seronegativos. Aunque este nuevo ensayo clínico no respalda el uso de sotrovimab en la COVID-19 grave o crítica, el GEO no lo evaluó al haberse centrado en los pacientes con cuadros no graves, para los cuales sí existían datos empíricos en el momento de elaborarse la recomendación. El grupo de expertos examinará exhaustivamente este ensayo, y cualquier otra nueva información que se publique, con vistas a futuras recomendaciones acerca del sotrovimab.

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 no grave

Intervención: sotrovimab

Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

El metanálisis evolutivo en red del sotrovimab se basa en un ECCA (COMET-ICE) en el que se aleatorizó a 1057 pacientes no hospitalizados que presentaban COVID-19 sintomática (cinco días como máximo desde el inicio de los síntomas) y al menos un factor de riesgo de progresión de la enfermedad. Los datos a los que tuvo acceso el equipo encargado del metanálisis correspondían a 1044 de los 1057 pacientes aleatorizados. A los pacientes incluidos se les asignó al azar una sola infusión de sotrovimab, en dosis de 500 mg, o placebo. La mediana de edad de los pacientes era de 53 años y el 46% de ellos eran varones. La mediana de la duración del seguimiento de la población de análisis por intención de tratar era de 72 días. Se excluyó del ensayo a los pacientes vacunados (51).

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente al sotrovimab se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual (placebo), y la calificación del grado de certeza.

Análisis por subgrupos

El GEO encargó cuatro análisis por subgrupos predeterminados:

1. Edad: niños frente a adultos (<70 años) frente a personas mayores (≥70 años).
2. Gravedad de la COVID-19 en el momento de iniciarse el tratamiento: no grave frente a grave frente a crítica.
3. Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.
4. Situación serológica.

El ensayo no aportaba datos para efectuar estos análisis.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Sotrovimab	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 0,11 (IC95%: 0-2,6) Datos procedentes de 1044 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	4 por 1000	0 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto y a algunas dudas a causa de la imprecisión) ¹	Es probable que el sotrovimab influya poco o nada en la mortalidad.
Ventilación mecánica	OR: 0,11 (IC95%: 0-2,6) Datos procedentes de 1044 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	18 por 1000	2 por 1000	Baja (debido al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión) ²	Es probable que el sotrovimab influya poco o nada en el uso de ventilación mecánica.
Ingreso hospitalario (riesgo en los estudios)	OR: 0,19 (IC95%: 0,06-0,51) Datos procedentes de 1044 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	35 por 1000	7 por 1000	Moderada (debido a la grave imprecisión) ³	Es probable que el sotrovimab reduzca los ingresos hospitalarios.
Ingreso hospitalario (mayor riesgo)	OR: 0,19 (IC95%: 0,06-0,51) Datos procedentes de 1044 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	60 por 1000	12 por 1000	Moderada (debido a la grave imprecisión) ⁴	Es probable que el sotrovimab reduzca los ingresos hospitalarios.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Sotrovimab	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Ingreso hospitalario (máximo riesgo)	OR: 0,19 (IC95%: 0,06-0,51) Datos procedentes de 1044 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	100 por 1000	21 por 1000	Moderada (debido a la grave imprecisión) ⁵	Es probable que el sotrovimab reduzca los ingresos hospitalarios.
Reacciones infusionales	Datos procedentes de 1044 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	0 por 1000	0 por 1000	Alta	El sotrovimab aumenta poco o nada las reacciones infusionales.
Tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica				(sin datos)	Se desconoce el efecto del sotrovimab.

- Carácter indirecto: grave.** El riesgo inicial en esta población de pacientes es muy bajo, por lo que el efecto en la mortalidad será muy pequeño. Algunas personas presentan un riesgo inicial mucho mayor, pero no resulta fácil detectarlas. En esos pacientes, puede que el sotrovimab influya significativamente en la mortalidad. **Imprecisión: no grave.** En el único ensayo en el que se ha evaluado el sotrovimab se produjeron solo cuatro fallecimientos (todos en el grupo con placebo).
- Carácter indirecto: grave.** El riesgo inicial en esta población de pacientes es muy bajo, por lo que el efecto en la mortalidad será muy pequeño. Algunas personas presentan un riesgo inicial mucho mayor, pero no resulta fácil detectarlas. En esos pacientes, puede que el sotrovimab influya significativamente en el uso de ventilación mecánica. **Imprecisión: grave.** Muy pocos sucesos: en el único ensayo solo se sometió a ventilación mecánica invasiva a cuatro pacientes (todos en el grupo con placebo).
- Imprecisión: grave.** Pocos sucesos (25 en total: 4 en el grupo con sotrovimab y 21 en el grupo con placebo); no se alcanza la cantidad óptima de información.
- Imprecisión: grave.** Pocos sucesos (25 en total: 4 en el grupo con sotrovimab y 21 en el grupo con placebo); no se alcanza la cantidad óptima de información.
- Imprecisión: grave.** Pocos sucesos (25 en total: 4 en el grupo con sotrovimab y 21 en el grupo con placebo); no se alcanza la cantidad óptima de información.

Pregunta clínica (PICO)**Población:** pacientes con COVID-19 no grave**Intervención:** sotrovimab**Intervención comparativa:** casirivimab-imdevimab

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Casirivimab-imdevimab	Intervención Sotrovimab	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 0,53 (IC95%: 0,09-2,12) (comparativo aleatorizado)	2 por 1000 Diferencia: 1 menos por cada 1000 (IC95%: 3 menos - 0 más)	1 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto y a algunas dudas a causa de la imprecisión) ¹	Es probable que exista poca o ninguna diferencia en cuanto a la mortalidad.
Ventilación mecánica	OR: 0 (IC95%: 0-0,01) (comparativo aleatorizado)	6 por 1000 Diferencia: 4 menos por cada 1000 (IC95%: 4 menos - 0 menos)	2 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto y a algunas dudas a causa de la imprecisión) ²	Es probable que exista poca o ninguna diferencia en cuanto al uso de ventilación mecánica.
Ingreso hospitalario	OR: 0,68 (IC95%: 0,21-1,97) (comparativo aleatorizado)	35 por 1000 Diferencia: 11 menos por cada 1000 (IC95%: 27 menos - 32 más)	24 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto y a algunas dudas a causa de la imprecisión) ³	Es probable que exista poca o ninguna diferencia en cuanto a los ingresos hospitalarios.
Reacciones infusionales	(comparativo aleatorizado)	0 por 1000 Diferencia: 0 menos por cada 1000 (IC95%: 13 menos - 13 más)	0 por 1000	Alta	Existe poca o ninguna diferencia en cuanto a reacciones infusionales.
Tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica				Sin datos	Se desconoce el efecto del sotrovimab.

- Carácter indirecto: grave.** El riesgo inicial en esta población de pacientes es muy bajo, por lo que el efecto en la mortalidad será muy pequeño. Algunas personas presentan un riesgo inicial mucho mayor, pero no resulta fácil detectarlas. En esos pacientes, el efecto sobre la mortalidad es dudoso. **Imprecisión: no grave.** En el único ensayo en el que se ha evaluado el sotrovimab se produjo solo un fallecimiento (en el grupo con placebo).
- Carácter indirecto: grave.** El riesgo inicial en el conjunto de la población de pacientes es muy bajo, por lo que todo posible efecto en el uso de ventilación mecánica será muy pequeño. Algunas personas presentan un riesgo inicial mucho mayor, pero no resulta fácil detectarlas. En esos pacientes, resulta dudoso que exista una diferencia importante en cuanto al uso de ventilación mecánica. **Imprecisión: no grave.** Muy pocos sucesos: en el único ensayo solo se sometió a ventilación mecánica invasiva a dos pacientes (ambos en el grupo con placebo).
- Carácter indirecto: grave.** No es fácil detectar a los pacientes que presentan un gran riesgo. **Imprecisión: no grave.**

6.3.1 Mecanismo de acción

El sotrovimab (VIR-7831 [GSK4182136]) es un anticuerpo monoclonal humano de administración en monoterapia que se une a un epítipo conservado de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, evitando así que el virus penetre en las células.

Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG con la región Fc modificada y una semivida prevista mayor que la de los anticuerpos monoclonales IgG no modificados, si bien no se han publicado datos acerca de su semivida en seres humanos. Al no disponerse de datos sobre su farmacocinética preclínica o en seres humanos, la evaluación se basó en la información regulatoria de dominio público y en la monografía del producto publicada por GSK (52).

En un modelo de infección por SARS-CoV-2 en hámsteres dorados se constató actividad antivírica en una dosis de 5 mg/kg por vía intraperitoneal, aunque se trataba de una versión del anticuerpo con la región Fc sin modificar (52). Se logró neutralizar el SARS-CoV-2 (USA WA1/2020) en células Vero E6 con una EC_{90} de 0,19 ng/ml (53). En el estudio COMET-ICE (una sola infusión i.v. de 500 mg), se alcanzó una media geométrica de la C_{max} de 117,6 ng/ml de sotrovimab tras una infusión i.v. de una hora (N=129, CV%=40), y la media geométrica de la concentración sérica en el día 29 era de 24,5 ng/ml (53). Por consiguiente, cabe prever que, a los 29 días, en la población se alcanzarán concentraciones séricas medias 129 veces mayores que las necesarias para neutralizar *in vitro* la cepa original del SARS-CoV-2.

En un artículo de revisión cuyos autores trabajan para Vir Biotechnology se indica que la capacidad neutralizante del sotrovimab se reduce en menos de diez magnitudes frente a todas las variantes preocupantes ensayadas, entre las cuales no figuraba ómicron en ese momento (54).

En la información contenida en la [autorización de uso de emergencia de la FDA](#) también se indica «sin cambios» respecto de la actividad del sotrovimab frente a alfa, beta, gamma, épsilon, iota, kappa, delta (incluso con K417N), lambda y mu en ensayos de neutralización de partículas pseudovíricas pseudotipadas (53). Desde entonces, se ha publicado que el sotrovimab posee actividad frente a ómicron en ensayos con pseudovirus, si bien se requieren concentraciones más elevadas para la neutralización que con la cepa original (49). Para delimitar las consecuencias de esta reducción de la actividad neutralizante, será necesario profundizar en la relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica.

Se ha observado que la resistencia a otros anticuerpos monoclonales administrados en monoterapia se desarrolla con rapidez, pero, por ahora, no se ha registrado este fenómeno durante el uso clínico de sotrovimab. En cultivos celulares, por el contrario, la presión selectiva indujo la sustitución del aminoácido E340A en el epítipo conservado de la proteína de la espícula, y en la caracterización posterior mediante un ensayo con pseudovirus se constató que la susceptibilidad al sotrovimab se había reducido en más de 100 magnitudes (53). Se comprobó que otras 16 sustituciones introducidas en el epítipo también reducen la capacidad neutralizante del sotrovimab de 5,4 a >297 magnitudes (53). Así pues, en condiciones experimentales se puede producir resistencia al sotrovimab, pero se desconocen el tiempo que tardará en producirse en los pacientes y las consecuencias clínicas.

6.4 Plasma de convaleciente (publicada el 7 de diciembre de 2021)

Recuadro informativo

Las recomendaciones sobre el plasma de convaleciente para los pacientes con COVID-19 no grave, grave o crítica se publicaron en la [séptima edición](#) de las orientaciones evolutivas de la OMS (el 7 de diciembre de 2021) y en las [Rapid Recommendations](#) del BMJ. Son consecuencia de la publicación de 16 ECCA en cuadros de diversa gravedad, y se basan en el metanálisis evolutivo en red sobre tratamientos con anticuerpos y citoterapias (2). En esta novena edición de las orientaciones no se han modificado las recomendaciones formuladas sobre el plasma de convaleciente.

Recomendación para los pacientes con cuadros no graves (los que no cumplen los criterios de COVID-19 grave o crítica)

Recomendación en contra

Se recomienda no administrar plasma de convaleciente (*recomendación sin reservas en contra*).

Información práctica

El GEO formuló una recomendación sin reservas en contra del uso de plasma de convaleciente para tratar a los pacientes con COVID-19 no grave y desaconsejó su administración a los pacientes con cuadros graves o críticos, excepto en el marco de un ensayo clínico. Por consiguiente, no se detallarán aquí los múltiples aspectos prácticos relativos a este tratamiento, como la detección y captación de posibles donantes, la obtención del plasma de convaleciente, su conservación y distribución y su infusión a los receptores.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

En pacientes con cuadros no graves, el plasma de convaleciente no influye significativamente en la mortalidad. Es probable que el plasma de convaleciente no influya en el uso de ventilación mecánica. No se dispone de datos sobre la evaluación del riesgo de hospitalización con plasma de convaleciente, por lo que su efecto resulta muy dudoso.

Es probable que el plasma de convaleciente no provoque un aumento importante del riesgo de lesión pulmonar aguda por transfusión, sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión o reacciones alérgicas.

Grado de certeza científica

La certeza se consideró alta respecto de la mortalidad, pero moderada respecto del uso de ventilación mecánica debido al grave riesgo de sesgo. También se consideró moderada respecto de las lesiones pulmonares agudas por transfusión y la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión, debido al grave riesgo de sesgo, y respecto de las reacciones alérgicas, debido a las dudas en relación con el riesgo de sesgo y la imprecisión.

Valores y preferencias

Además de aplicar los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO estimó que casi todos los pacientes bien informados rehusarían el tratamiento con plasma de convaleciente, dada la información disponible sobre sus beneficios y perjuicios relativos. Otros aspectos importantes que han de tenerse en cuenta desde una perspectiva poblacional son la viabilidad, la aceptabilidad, la equidad y el costo, como se indica en el capítulo 7.

En el caso de los pacientes con cuadros no graves, el GEO consideró que los aspectos relativos a los recursos y la viabilidad podrían acentuarse en el ámbito ambulatorio y que, probablemente, la administración de plasma de convaleciente a gran escala resulte poco viable.

Recursos y otros aspectos relevantes

Aceptabilidad y viabilidad

El GEO señaló que para utilizar plasma de convaleciente se requieren considerables recursos, entre ellos la detección de posibles donantes y la realización de pruebas a fin de verificar que presentan un título suficiente de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, la extracción y conservación del plasma, su transporte hasta donde se encuentren los receptores y su administración. Estos problemas de recursos y viabilidad se complican en el caso de los pacientes con COVID-19 no grave, que suelen ser ambulatorios. Además, se trata de un proceso que resulta costoso y requiere tiempo. Dada la cantidad de pacientes con cuadros no graves y la baja tasa de sucesos en este subgrupo, la viabilidad de la administración de plasma de convaleciente a gran escala suscita dudas.

Aunque la transfusión sanguínea es una intervención aceptable para la mayoría de los pacientes, una fracción de la población no admite las alotransfusiones. Además, en la mayor parte de las jurisdicciones, la transfusión de hemoderivados está sujeta a trabas reglamentarias.

Justificación

A la recomendación sin reservas de no administrar plasma de convaleciente a los pacientes con COVID-19 no grave han contribuido tanto los datos empíricos como los valores y preferencias y la cuestión de la viabilidad. Cabe destacar que, al no haberse demostrado ventajas respecto de ninguno de los criterios de valoración importantes o decisivos en los pacientes con cuadros no graves, graves o críticos de COVID-19, el GEO no consideró justificado el consumo de recursos (en particular económicos y temporales) que supondría la administración de plasma de convaleciente. Para formular la recomendación también se tuvieron en cuenta los posibles perjuicios asociados (aunque la sinopsis de datos empíricos no lo refleje, la transfusión de hemoderivados siempre conlleva la posibilidad de efectos adversos), el bajo riesgo inicial de mortalidad, ventilación mecánica y hospitalización que presentan los pacientes con COVID-19 no grave y los problemas de viabilidad que plantea la administración de plasma de convaleciente.

Títulos

Los títulos de anticuerpos neutralizantes varían notablemente de uno a otro de los ensayos analizados, y en más de la mitad de ellos no se especifican ni se consideran los títulos de los receptores. De hecho, en el ensayo de mayor envergadura (RECOVERY) no se indican en modo alguno los títulos de anticuerpos de los donantes, y los ensayos en los que sí se indican presentan diferencias tanto en el método de análisis como en el volumen de plasma infundido. Por todo ello, no ha sido posible evaluar la significación de los títulos de anticuerpos de los donantes o la credibilidad de los efectos de subgrupo.

Aplicabilidad

La aplicabilidad de esta recomendación a niños o niñas y embarazadas resulta dudosa por el momento, ya que en los ECCA analizados solo participaron adultos y se excluyó a las embarazadas. Aunque el GEO no halló motivos para que los niños o niñas respondan de forma diferente al tratamiento con plasma de convaleciente, consideró que, en ausencia de inmunodepresión u otro factor de riesgo significativo, no debería administrarse a ese grupo de población, puesto que su riesgo de hospitalización es, por lo general, sumamente bajo.

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 no grave
Intervención: plasma de convaleciente
Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos

El metanálisis evolutivo en red del plasma de convaleciente se basa en 16 ECCA en los que participaron 16236 pacientes, tanto con cuadros no graves como con cuadros graves o críticos. Todos los estudios estaban registrados; el 80% habían sido publicados en revistas arbitradas y del 20% restante se habían publicado versiones preliminares. El 99% de los pacientes incluidos estaban hospitalizados, y el 15% de ellos estaban ingresados en una unidad de cuidados intensivos. El 1% restante eran pacientes ambulatorios. En ninguno de los ECCA analizados participaron niños o niñas ni embarazadas. En el cuadro que figura en este [enlace](#) se indican las características de los ECCA, dos de los cuales no se incluyeron en la sinopsis de datos empíricos por emplear intervenciones comparativas como placebo frente al plasma. Se han publicado otros dos ECCA en los que el plasma de convaleciente se compara con el tratamiento habitual o con un placebo (55)(56), que no se han incluido en el análisis más reciente presentado al GEO, a partir del cual se han elaborado las recomendaciones.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente al plasma de convaleciente en pacientes con COVID-19 no grave se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza. La sinopsis se ha elaborado a partir de los datos agrupados de 1602 pacientes de 4 ECCA en lo que respecta a la mortalidad y de menor cantidad de datos en lo que respecta a otros criterios de valoración, salvo las reacciones alérgicas (8 ECCA, 243 pacientes). En el capítulo 7 se indican las fuentes de las estimaciones del riesgo inicial en las que se basan las estimaciones del efecto absoluto.

Análisis por subgrupos

Se habían especificado los siguientes análisis por subgrupos de interés:

1. Edad: adultos (<70 años) frente a personas mayores (>70 años).
2. Gravedad de la COVID-19 (en el momento de iniciarse el tratamiento): no grave frente a grave o crítica.
3. Dosis del tratamiento: plasma con títulos altos frente a títulos bajos.

Los análisis revelaron efectos de subgrupo no significativos de la gravedad del cuadro y de la edad en la mortalidad ($p=0,80$ y $p=0,84$, respectivamente) y de la gravedad del cuadro en el uso de ventilación mecánica ($p=0,17$).

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa No se administra plasma de convaleciente	Intervención Plasma de convaleciente	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad (la más próxima a los 90 días)	OR: 0,83 (IC95%: 0,43-1,46) Datos procedentes de 1602 pacientes de 4 estudios ¹ (comparativos aleatorizados)	3 por 1000:	2 por 1000	Alta²	El plasma de convaleciente no influye significativamente en la mortalidad.
Diferencia: 1 menos por cada 1000 (IC95%: 2 menos - 1 más)					
Ventilación mecánica (la más próxima a los 90 días)	OR: 0,71 (IC95% 0,18-1,77) Datos procedentes de 705 pacientes de 3 estudios ³ (comparativos aleatorizados)	6 por 1000	4 por 1000	Moderada (debido al grave riesgo de sesgo) ⁴	Es probable que el plasma de convaleciente no influya en el uso de ventilación mecánica.
Diferencia: 2 menos por cada 1000 (IC95%: 5 menos - 5 más)					
Lesión pulmonar aguda por transfusión (en el transcurso de 28 días)	Datos procedentes de 1365 pacientes de 4 estudios ⁵ (comparativos aleatorizados)	0 por 1000	0 por 1000	Moderada (debido al grave riesgo de sesgo) ⁶	Es probable que el plasma de convaleciente no provoque un aumento importante de las lesiones pulmonares agudas por transfusión.
Diferencia: 0 menos por cada 1000 (IC95%: 5 menos - 6 más)					
Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (en el transcurso de 28 días)	Datos procedentes de 1442 pacientes de 4 estudios ⁷ (comparativos aleatorizados)	0 por 1000	5 por 1000	Moderada (debido al grave riesgo de sesgo) ⁸	Es probable que el plasma de convaleciente no provoque un aumento importante de las sobrecargas circulatorias asociadas a la transfusión.
Diferencia: 5 más por cada 1000 (IC95%: 3 menos - 12 más)					
Reacciones alérgicas (en el transcurso de 28 días)	OR: 3,25 (IC95%: 1,27-9,3) Datos procedentes de 15243 pacientes de 8 estudios ⁹ (comparativos aleatorizados)	3 por 1000	10 por 1000	Baja (debido a las dudas a causa del riesgo de sesgo y la imprecisión) ¹⁰	Es probable que el plasma de convaleciente no provoque un aumento importante de las reacciones alérgicas.
Diferencia: 7 más por cada 1000 (IC95%: 1 más - 24 más)					

1. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención.
Bibliografía de respaldo: (57), (58), (60), (61).
2. **Riesgo de sesgo: no grave.** El GEO no rebajó el grado de certeza por el riesgo de sesgo debido a la falta de enmascaramiento.
3. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención.
Bibliografía de respaldo: (57), (58), (61).
4. **Riesgo de sesgo: grave. Imprecisión: no grave.** El GEO no rebajó el grado de certeza por la imprecisión, dado que el intervalo de credibilidad excluye un beneficio importante y un perjuicio importante.
5. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención.
Bibliografía de respaldo: (58), (59), (62), (63).
6. **Riesgo de sesgo: grave.** La mayoría de los pacientes proceden de estudios sin enmascaramiento. **Imprecisión: no grave.** El GEO decidió no rebajar el grado de certeza por la imprecisión, dado que el intervalo de credibilidad excluye un efecto importante y el riesgo inicial es muy bajo.
7. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención.
Bibliografía de respaldo: (57), (59), (62), (63).
8. **Riesgo de sesgo: grave.** La mayoría de los pacientes proceden de estudios sin enmascaramiento. **Imprecisión: no grave.** El GEO decidió no rebajar el grado de certeza por la imprecisión, dado que el intervalo de credibilidad excluye un efecto importante y el riesgo inicial es muy bajo.
9. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención.
Bibliografía de respaldo: (57), (59), (60), (62), (63), (64), (65), (66).
10. **Riesgo de sesgo: grave.** En 2 ensayos (491 pacientes, 3% del total) el riesgo de sesgo era bajo, y en los otros 6 ensayos (14910 pacientes) era alto. **Imprecisión: grave.** El GEO convino en que el intervalo de credibilidad suscita algunas dudas respecto de las reacciones alérgicas, aunque reconoció que el riesgo inicial es bajo.

Recomendación para los pacientes con COVID-19 grave o crítica

Solo en contextos experimentales

Se recomienda no administrar plasma de convaleciente para el tratamiento de la COVID-19, salvo en el marco de un ensayo clínico
(recomendado solo en contextos experimentales).

Información práctica

El GEO desaconsejó la administración de plasma de convaleciente a los pacientes con COVID-19 grave o crítica, excepto en el marco de un ensayo clínico, y formuló una recomendación sin reservas en contra de su uso para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 no grave. Por consiguiente, no se detallarán aquí los múltiples aspectos prácticos relativos a este tratamiento, como la detección y captación de posibles donantes, la obtención del plasma de convaleciente, su conservación y distribución y su infusión a los receptores.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

En pacientes con cuadros graves o críticos, es posible que el plasma de convaleciente no influya significativamente en la mortalidad, el uso de ventilación mecánica, el tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas, la duración de la estancia hospitalaria o el número de días sin respirador.

Es probable que el plasma de convaleciente no provoque un aumento importante del riesgo de lesiones pulmonares agudas por transfusión, sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión o reacciones alérgicas. No obstante, la transfusión de hemoderivados siempre conlleva la posibilidad de efectos adversos, aunque la sinopsis de datos empíricos no lo refleje.

Grado de certeza científica

La certeza respecto de la mortalidad se consideró baja debido a las dudas que suscitan el carácter indirecto, el riesgo de sesgo y la imprecisión. El GEO rebajó a baja la certeza respecto del uso de ventilación mecánica, la duración de la estancia hospitalaria y el número de días sin respirador por el grave riesgo de sesgo y la grave imprecisión, y respecto del tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas por la muy grave imprecisión.

La certeza se consideró moderada respecto de las lesiones pulmonares agudas por transfusión y la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión, debido al grave riesgo de sesgo, y respecto de las reacciones alérgicas, debido a las dudas en relación con el riesgo de sesgo y la imprecisión.

Valores y preferencias

Además de aplicar los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO estimó que casi todos los pacientes bien informados rehusarían el tratamiento con plasma de convaleciente, dada la información disponible sobre sus beneficios y perjuicios relativos. Otros aspectos importantes que han de tenerse en cuenta desde una perspectiva poblacional son la viabilidad, la aceptabilidad, la equidad y el costo, como se indica en el capítulo 7.

Recursos y otros aspectos relevantes

Aceptabilidad y viabilidad

El GEO señaló que para utilizar plasma de convaleciente se requieren considerables recursos, entre ellos la detección de posibles donantes y la realización de pruebas a fin de verificar que presentan un título suficiente de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, la extracción y conservación del plasma, su transporte hasta donde se encuentren los receptores y su administración. Además, se trata de un proceso que resulta costoso y requiere tiempo.

Aunque la transfusión sanguínea es una intervención aceptable para la mayoría de los pacientes, una fracción de la población no admite las alotransfusiones. Además, en la mayor parte de las jurisdicciones, la transfusión de hemoderivados está sujeta a trabas reglamentarias.

Justificación

Tras un considerable debate, el GEO decidió formular una recomendación en contra de la administración de plasma de convaleciente a los pacientes con COVID-19 grave o crítica, excepto en el marco de un ensayo clínico. Dado el bajo grado de certeza, que indica un pequeño o nulo efecto en la mortalidad, el uso de ventilación mecánica y el tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas, con posibles perjuicios asociados (aunque la sinopsis de datos empíricos no lo refleje, la transfusión de hemoderivados siempre conlleva la posibilidad de efectos adversos), el grupo de expertos convino en que sería conveniente realizar más estudios en los que se examinen estos criterios de valoración importantes para los pacientes. En estas consideraciones empíricas centradas en la COVID-19 grave o crítica también se ha tenido en cuenta la viabilidad (los pacientes ya están hospitalizados), el riesgo inicial de mortalidad y la necesidad de cuidados intensivos (mayor en los cuadros graves o críticos). De cara a futuros estudios, el grupo de expertos consideró de máxima prioridad los productos con títulos elevados, así como la necesidad de indicar los títulos de los donantes y el volumen infundido, que puede dar una idea de la dilución de los títulos en los receptores. También de cara a futuros estudios sobre el plasma de convaleciente en la COVID-19, consideró de máxima prioridad a los pacientes seronegativos.

La recomendación de utilizar un fármaco únicamente en ensayos clínicos se formula cuando el grado de certeza científica es muy bajo y es muy posible que futuros estudios reduzcan la incertidumbre sobre los efectos de la intervención a un costo razonable.

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 grave o crítica

Intervención: plasma de convaleciente

Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos relativos al plasma de convaleciente

Véase más arriba el resumen correspondiente a los pacientes con COVID-19 no grave, en el que se ofrece información detallada sobre el metanálisis evolutivo en red, los 16 ensayos clínicos analizados, que abarcan cuadros de diversa gravedad, y los análisis por subgrupos, en los que no se detectaron efectos creíbles en función de la edad, la gravedad del cuadro o la dosis de plasma de convaleciente.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente al plasma de convaleciente en pacientes con COVID-19 grave o crítica se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza. La sinopsis se ha elaborado a partir del metanálisis evolutivo en red (2), que reúne datos de 14366 pacientes de 10 estudios en lo que respecta a la mortalidad y de menor cantidad de datos en lo que respecta a otros criterios de valoración.

Estimaciones del riesgo inicial

En los pacientes con cuadros graves o críticos, se empleó una estimación del riesgo inicial de mortalidad —criterio de valoración de importancia decisiva— del 13% (130 por 1000). Como en el caso de otras recomendaciones conexas de las presentes orientaciones, esa estimación se obtuvo a partir de los pacientes con COVID-19 grave o crítica del ensayo «Solidaridad» y se ajustó en función de los efectos de la administración de corticosteroides. Para otros criterios de valoración, se utilizó la mediana de los grupos testigo de los ECCA de los que provienen los datos empíricos (véase el capítulo 7).

Análisis por subgrupos

Se habían especificado los siguientes análisis por subgrupos de interés:

1. Edad: adultos (<70 años) frente a personas mayores (>70 años).
2. Gravedad de la COVID-19 (en el momento de iniciarse el tratamiento): no grave frente a grave o crítica.
3. Dosis del tratamiento: plasma con títulos altos frente a títulos bajos.

Los datos disponibles sobre los criterios de valoración de interés en la mayor parte de los subgrupos no eran suficientes para realizar análisis por separado.

Los análisis revelaron efectos de subgrupo no significativos de la gravedad del cuadro y de la edad en la mortalidad ($p=0,80$ y $p=0,84$, respectivamente) y de la gravedad del cuadro en el uso de ventilación mecánica ($p=0,17$).

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa No se administra plasma de convaleciente	Intervención Plasma de convaleciente	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad (la más próxima a los 90 días)	OR: 0,92 (IC95%: 0,7-1,12) Datos procedentes de 14 366 pacientes de 10 estudios ¹ (comparativos aleatorizados)	130 por 1000	121 por 1000	Muy baja (debido a las dudas a causa del carácter indirecto, el riesgo de sesgo y la imprecisión) ²	Puede que el plasma de convaleciente influya poco o nada en la mortalidad.
Ventilación mecánica (la más próxima a los 90 días)	OR: 0,92 (IC95%: 0,46-1,68) Datos procedentes de 623 pacientes de 5 estudios ³ (comparativos aleatorizados)	86 por 1000	80 por 1000	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ⁴	Puede que el plasma de convaleciente no influya en el uso de ventilación mecánica.
Lesión pulmonar aguda por transfusión (en el transcurso de 28 días)	Datos procedentes de 1365 pacientes de 4 estudios ⁵ (comparativos aleatorizados)	0 por 1000	0 por 1000	Moderada (debido al grave riesgo de sesgo) ⁶	Es probable que el plasma de convaleciente no provoque un aumento importante de las lesiones pulmonares agudas por transfusión.
Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (en el transcurso de 28 días)	Datos procedentes de 1442 pacientes de 4 estudios ⁷ (comparativos aleatorizados)	0 por 1000	5 por 1000	Moderada (debido al grave riesgo de sesgo) ⁸	Es probable que el plasma de convaleciente no provoque un aumento importante de las sobrecargas circulatorias asociadas a la transfusión.
Reacciones alérgicas (en el transcurso de 28 días)	OR: 3,25 (IC95%: 1,27-9,3) Datos procedentes de 15 243 pacientes de 8 estudios ⁹ (comparativos aleatorizados)	3 por 1000	10 por 1000	Baja (debido a las dudas a causa del riesgo de sesgo y la imprecisión) ¹⁰	Es probable que el plasma de convaleciente no provoque un aumento importante de las reacciones alérgicas.
Tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 472 pacientes de 3 estudios ¹¹ (comparativos aleatorizados)	15 (media)	15 (media)	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ¹²	Puede que el plasma de convaleciente no influya en el tiempo que transcurre hasta la mejoría de los síntomas.
Duración de la estancia hospitalaria	Medido en: días Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 1015 pacientes de 7 estudios ¹³ (comparativos aleatorizados)	11,7 días (media)	11 días (media)	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ¹⁴	Puede que el plasma de convaleciente no influya en la duración de la estancia hospitalaria.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa No se administra plasma de convaleciente	Intervención Plasma de convaleciente	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Número de días sin respirador (en el transcurso de 28 días)	Medido en: días Mejor cuanto mayor valor Datos procedentes de 2859 pacientes de 3 estudios ¹⁵ (comparativos aleatorizados)	13,7 días (media)	13 días (media)	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ¹⁶	Puede que el plasma de convaleciente no influya en el número de días sin respirador.
		Diferencia (media): 0,7 menos (IC95%: 1,8 menos-0,4 más)			

1. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Bibliografía de respaldo: (60), (62), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (70).
2. **Riesgo de sesgo: grave. Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.** Los intervalos de credibilidad incluyen un beneficio importante y un perjuicio importante.
3. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Bibliografía de respaldo: (59), (63), (66), (67), (69).
4. **Riesgo de sesgo: grave. Imprecisión: grave.** El GEO decidió que los intervalos de credibilidad justificaban una rebaja de la calificación de un grado por la imprecisión.
5. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. **Bibliografía de respaldo:** (58), (59), (62), (63).
6. **Riesgo de sesgo: grave.** La mayoría de los pacientes proceden de estudios sin enmascaramiento. **Imprecisión: no grave.** El GEO decidió no rebajar la calificación por la imprecisión, dado que el intervalo de credibilidad excluye un efecto importante y el riesgo inicial es bajo.
7. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Bibliografía de respaldo: (57), (59), (62), (63).
8. **Riesgo de sesgo: grave.** La mayoría de los pacientes proceden de estudios sin enmascaramiento. **Imprecisión: no grave.** El GEO decidió no rebajar la calificación por la imprecisión, dado que el intervalo de credibilidad excluye un efecto importante y el riesgo inicial es bajo.
9. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. **Bibliografía de respaldo:** (57), (59), (60), (62), (63), (64), (65), (66).
10. **Riesgo de sesgo: grave.** En 2 ensayos (491 pacientes, 3% del total) el riesgo de sesgo era bajo, y en los otros 6 ensayos (14910 pacientes) era alto. **Imprecisión: grave.** El GEO convino en que el intervalo de credibilidad suscita algunas dudas respecto de las reacciones alérgicas, aunque reconoció que el riesgo inicial es bajo.
11. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Bibliografía de respaldo: (63).
12. **Imprecisión: muy grave.**
13. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Bibliografía de respaldo: (62), (63), (66), (67), (68), (69), (70).
14. **Riesgo de sesgo: grave.** Todos los estudios excepto uno carecían de un enmascaramiento adecuado. **Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad no excluye un beneficio pequeño pero importante.
15. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Bibliografía de respaldo: (62), (64), (66).
16. **Riesgo de sesgo: grave.** A casi todos los pacientes se les asignó tratamiento aleatoriamente en ensayos sin enmascaramiento. **Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad no excluye un beneficio importante.

6.4.1 Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción propuesto para el plasma de convaleciente consiste en la transferencia de anticuerpos neutralizantes de producción endógena, presentes en el plasma de pacientes que se han infectado y recuperado, a pacientes con infección activa (71). Tal mecanismo puede resultar adecuado siempre que, tras la dilución del plasma del donante, quede una concentración suficiente de anticuerpos para el receptor. De ahí la importancia que probablemente revistan tanto el título de anticuerpos neutralizantes del plasma del donante como el volumen administrado. Los datos obtenidos en hámsteres dorados indican que el plasma de convaleciente es eficaz contra el SARS-CoV-2 con un título de 1:2560 —pero no de 1:320— y un volumen administrado de 1 ml, que extrapolado al ser humano según la volemia media corresponde a 300 ml (72).

Según los estudios clínicos con plasma de convaleciente en los que se indica la dosis —es decir, el título de anticuerpos neutralizantes— y el volumen infundido, al administrar 200 ml debería obtenerse una dilución media 25 veces mayor y al administrar 1000 ml, una dilución media cinco veces mayor de los títulos presentes en la circulación del propio donante (suponiendo que la volemia media del ser humano es de 5 litros (73)). Además, debe tenerse en cuenta que la concentración (el título) de anticuerpos neutralizantes presentes en el plasma de convaleciente varía mucho de un donante a otro y se puede medir de distintas maneras (74).

Los estudios en los que se ha evaluado esta opción terapéutica frente a la COVID-19 presentan grandes variaciones en cuanto al título de anticuerpos, el método empleado y el volumen de plasma de convaleciente administrado. Cabe señalar además que, en algunos ensayos, el título de anticuerpos exigido era mayor que el del plasma de donante administrado, debido a las diferencias entre los métodos empleados en una y otra determinación (por ejemplo, IgG total en el caso del título exigido en el plasma de donante y, posteriormente, valoración del título de anticuerpos neutralizantes específicos (55)). La gran incertidumbre que genera la dosis de anticuerpos neutralizantes administrada en los distintos ensayos se concreta en los siguientes aspectos:

En los ensayos de pacientes con COVID-19 grave o crítica:

- En nueve de los 16 estudios no se estableció un valor de corte para el título de anticuerpos neutralizantes de los donantes.
- En 12 de los 16 ensayos no se registró el título de anticuerpos del plasma de los donantes, por lo que se desconoce si los títulos eran altos o bajos. No obstante, en tres de los ensayos en los que no se registró el título de anticuerpos de los donantes, se estableció un valor de corte más bajo (1:160 en dos ensayos y 1:400 en el otro).
- En el ensayo de mayor envergadura (RECOVERY) no se indican los títulos de anticuerpos de los donantes, aunque solo se consideraron válidos aquellos con títulos superiores a 1:100.
- En uno de los 16 ensayos no se indica el volumen de plasma administrado, por lo que se desconoce si se infundieron volúmenes grandes o pequeños.
- Solo en seis de los 16 ensayos se indica tanto el título de los donantes como el volumen administrado. Los títulos de los donantes eran de 1:80, 1:87, 1:300, 1:320, 1:526 y 1:640, y los volúmenes, de 300, 500, 400-600, 480 aproximadamente, 750-975 y 300 ml respectivamente (intervalo de dosis estimado de seis magnitudes).

En los ensayos de pacientes con COVID-19 no grave:

- Solo se han realizado tres ensayos en pacientes con cuadros no graves, en los que se administraron títulos de anticuerpos de 1:40, 1:292 y 1:3200 y volúmenes de 250-300 ml, 400 ml y 250 ml respectivamente (intervalo de dosis estimado de 100 magnitudes).
- En dos de los ensayos participaron pacientes con cuadros no graves, graves y críticos; en uno de ellos no se registró el título de anticuerpos y en el otro se administraron 200-250 ± 75 ml de plasma con un título de 1:160.

6.5 Casirivimab e imdevimab (anticuerpos monoclonales neutralizantes) (publicada el 24 de septiembre de 2021)

Recuadro informativo

Las recomendaciones relativas a los anticuerpos monoclonales neutralizantes (casirivimab e imdevimab) para pacientes con COVID-19 no grave, grave o crítica se publicaron en la [sexta edición](#) de las orientaciones evolutivas de la OMS (el 24 de septiembre de 2021) y en las [Rapid Recommendations](#) del BMJ. Son consecuencia de la publicación preliminar de cuatro ensayos integrados en un estudio principal más amplio, aleatorizado y adaptativo, de pacientes con COVID-19 no grave, y del ensayo RECOVERY, llevado a cabo en pacientes con cuadros graves o críticos (9)(10)(11). En esta novena edición de las orientaciones no se han modificado las recomendaciones formuladas sobre casirivimab-imdevimab.

Tras la publicación de la recomendación condicional sobre casirivimab-imdevimab, se han dado a conocer nuevos datos preclínicos (véase el apartado «Mecanismo de acción») (76). Existe un considerable corpus de datos preclínicos *in vitro*, además de una evaluación confirmatoria *in vivo*, que demuestra la falta de eficacia de casirivimab-imdevimab frente a la variante ómicron BA1 (véase el apartado «Mecanismo de acción»). En consecuencia, ya no se recomienda tratar la COVID-19 con casirivimab-imdevimab, salvo si se puede obtener un genotipado vírico con rapidez y este confirma la infección por una variante del SARS-CoV-2 que sea susceptible a la actividad neutralizante de esta asociación de anticuerpos monoclonales (como delta).

Recomendación para los pacientes con COVID-19 no grave

Recomendación condicional

Actualizada

Se recomienda el tratamiento con casirivimab-imdevimab, pero únicamente para los pacientes con mayor riesgo de hospitalización y siempre que el genotipado vírico confirme la infección por una variante susceptible del SARS-CoV-2 (es decir, con exclusión de la ómicron BA1) (*recomendación condicional*).

- *Si bien con casirivimab-imdevimab se reduce notablemente el riesgo relativo de hospitalización, el beneficio absoluto será insignificante o poco importante excepto en los pacientes que presenten mayor riesgo, para los cuales debe reservarse la intervención.*
- *El grupo de expertos determinó que el umbral a partir del cual la mayoría de las personas querrían ser tratadas con casirivimab-imdevimab corresponde a un riesgo de hospitalización por COVID-19 superior al 10%.*
- *A falta de instrumentos fiables para predecir el riesgo de hospitalización por COVID-19, las características típicas de los pacientes con mayor riesgo son una edad avanzada, la inmunodeficiencia, no haber sido vacunado o padecer una enfermedad crónica (por ejemplo, diabetes).*

Información práctica

Dosis y vía de administración: La dosis intravenosa total de esta asociación de anticuerpos monoclonales administrada en los ensayos con pacientes no graves oscila entre 1200 mg y 8000 mg (de 600 mg a 4000 mg de cada anticuerpo). Todas las dosis empleadas resultaron eficaces, incluso la más baja (1200 mg en total, es decir, 600 mg de cada anticuerpo). Dadas las dificultades para conseguir casirivimab-imdevimab y la limitación de recursos, los sistemas de salud tendrán que decidir qué dosis se administra y si se inyecta por vía intravenosa o subcutánea. En el apartado «Aceptabilidad y viabilidad» de la sección «De los datos empíricos a la decisión clínica» se ofrecen algunas consideraciones que pueden ser de ayuda para tomar una decisión, dentro del intervalo de 1200 mg a 8000 mg de dosis total.

Vigilancia: Aunque en los ensayos publicados no se ha demostrado fehacientemente que casirivimab-imdevimab provoque reacciones alérgicas, no puede excluirse tal posibilidad. Ha de administrarse mediante una vía intravenosa con un filtro estéril de 0,2 micras, en línea o añadido. Tras la administración, debe mantenerse en observación a los pacientes por si se produjera una anafilaxia grave.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

En pacientes no graves, es probable que casirivimab-imdevimab reduzca el riesgo de hospitalización y la duración de los síntomas. No es probable que cause efectos adversos graves, en particular reacciones alérgicas.

Grado de certeza científica

El GEO rebajó el grado de certeza científica a causa del carácter indirecto de los datos, debido principalmente a la escasez de instrumentos desarrollados sobre una base empírica para predecir el riesgo de hospitalización que presentan los pacientes (22). El carácter indirecto se debe también a la posibilidad de que aparezcan variantes frente a las cuales disminuya la eficacia de la intervención. Tales motivos llevaron al GEO a rebajar a moderada la certeza científica respecto de la hospitalización y la duración de los síntomas. Asimismo, el GEO rebajó a moderada la certeza científica respecto de las reacciones alérgicas a causa de la imprecisión, pero consideró alta la certeza científica acerca de la ausencia de efectos adversos graves.

Valores y preferencias

Aplicando los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO dedujo que casi todos los pacientes bien informados —mayoritariamente con bajo riesgo de hospitalización— rehusarían el tratamiento con casirivimab-imdevimab, que solo aceptarían los de mayor riesgo (por ejemplo, los no vacunados, las personas mayores o los inmunodeprimidos).

La dificultad para conseguir casirivimab-imdevimab en relación con el número de personas infectadas se consideró una seria limitación. Los miembros del GEO respondieron a un sondeo sobre el grado de reducción de la estancia hospitalaria que llevaría a los pacientes con cuadros no graves a decantarse por casirivimab-imdevimab. Las respuestas del grupo de expertos indicaban que la mayoría de los pacientes con un riesgo de hospitalización superior al 10% —lo que supone una reducción del riesgo absoluto de aproximadamente el 6%— optarían por el tratamiento, mientras que la mayor parte de los que presentan menor riesgo lo rechazarían. La gran mayoría de los pacientes con un riesgo muy superior al 10% optarían por el tratamiento, y la gran mayoría de los que presentan un riesgo muy inferior lo rechazarían.

Recursos y otros aspectos relevantes

Aceptabilidad y viabilidad

El GEO observó que es poco probable que pueda administrarse casirivimab-imdevimab a todos los pacientes que aceptarían el tratamiento si se les ofreciera, lo que refuerza la recomendación de reservarlo para aquellos que presenten mayor riesgo de hospitalización.

Los principales retos a efectos de la viabilidad de la intervención son la limitada producción de casirivimab-imdevimab y, en el caso de los pacientes ambulatorios, la necesidad de administrar el tratamiento por vía intravenosa, para lo que probablemente se requieran dispensarios especializados que dispongan de cantidades suficientes de los anticuerpos y de personal cualificado para administrarlos de forma segura y eficaz. Los sistemas de salud tendrán que dar respuesta a esos retos para que se extienda el uso de este tratamiento.

Elección de la dosis: En los ensayos clínicos se utilizaron distintas dosis de esta asociación de anticuerpos monoclonales. Los sistemas de salud deberán, por tanto, decidir qué dosis utilizar, para lo cual pueden basarse en los valores y las preferencias. Si se considera prioritario que se beneficie del tratamiento el mayor número posible de personas, se podría optar por la menor dosis eficaz administrada en los estudios de pacientes no graves (dosis total de 1200 mg, es decir, 600 mg de cada anticuerpo) (77). Si se considera prioritario asegurar la eficacia del tratamiento en cada persona que lo recibe y reducir al mínimo el riesgo de resistencia vírica, se podría utilizar una dosis intravenosa más elevada (dosis total de 2400 mg, es decir, 1200 mg de cada anticuerpo).

Vía de administración: La elección de la vía de administración es también una cuestión de valores y preferencias. En los cuatro ensayos incluidos en el metanálisis evolutivo en red (integrados en un estudio principal más amplio, aleatorizado y adaptativo) (78) se utilizó la vía intravenosa, y en el ensayo de tratamiento preventivo, la subcutánea (79). Mediante administración intravenosa, las concentraciones máximas de los fármacos se alcanzarán en menos tiempo que mediante la subcutánea, si bien por ambas vías se alcanzará una exposición superior al umbral terapéutico propuesto. Si se considera prioritario asegurar la máxima eficacia en cada persona que recibe el tratamiento, se podría optar por la administración intravenosa. Si, dadas las dificultades prácticas que entraña la administración intravenosa a gran escala en el entorno extrahospitalario, se considera prioritario que se beneficie del tratamiento el mayor número posible de personas, se podría recurrir a la administración subcutánea como alternativa. El volumen máximo que puede administrarse por vía subcutánea corresponde a la dosis más baja (dosis total de 1200 mg, es decir, 600 mg de cada anticuerpo).

Justificación

A la recomendación condicional de tratar con casirivimab-imdevimab únicamente a los pacientes con COVID-19 no grave que presenten mayor riesgo de hospitalización han contribuido tanto los datos empíricos como los valores y preferencias y la cuestión de la viabilidad. Aunque existe una moderada certeza científica de que el riesgo relativo de hospitalización se reduce notablemente, es probable que solo una minoría de los pacientes con mayor riesgo obtenga una reducción importante. En el ámbito habitual de la atención a las personas con COVID-19 no grave no se suele disponer de instrumentos para determinar con fiabilidad quién presenta mayor riesgo de hospitalización, lo que, al igual que la dificultad para conseguir el fármaco y la necesidad de administrar el tratamiento por vía parenteral a un subgrupo de pacientes que generalmente reciben atención extrahospitalaria, supone un reto asistencial que los sistemas de salud deben abordar.

Aplicabilidad

La aplicabilidad de esta recomendación a niños o niñas con COVID-19 resulta dudosa por el momento, ya que en los ECCA analizados solo se incluyeron personas adultas. Aunque el GEO no halló motivos para que los niños o niñas respondan de forma diferente al tratamiento con casirivimab-imdevimab, consideró que, en ausencia de inmunodepresión u otro factor de riesgo significativo, no debería administrarse a ese grupo de población, puesto que su riesgo de hospitalización es, por lo general, sumamente bajo.

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 no grave
Intervención: casirivimab-imdevimab
Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Síntesis de los datos empíricos

En lo que respecta a los pacientes con COVID-19 no grave, el metanálisis evolutivo en red (2) reúne datos de cuatro ensayos clínicos en los que participaron 4722 pacientes a los que se asignó aleatoriamente casirivimab-imdevimab o el tratamiento habitual (78). Cuando el GEO examinó los datos, los cuatro ensayos estaban registrados y se habían publicado en versión preliminar. En el cuadro que figura en este [enlace](#) se indican las características de los ensayos.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente a casirivimab-imdevimab en pacientes con COVID-19 no grave se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza.

Detalles relativos a las estimaciones del riesgo inicial en las que se basan las estimaciones del efecto absoluto

A partir de la mediana de los grupos testigo de los cuatro ECCA de los que provienen los datos empíricos, se obtuvo un riesgo inicial de ingreso hospitalario —el principal criterio de valoración en el que se sustenta la recomendación a favor de casirivimab-imdevimab— del 4,2% (42 por cada 1000). En esos ensayos clínicos participaron pacientes con gran riesgo de hospitalización, a fin de aumentar la potencia estadística de detección de posibles efectos terapéuticos, de ahí que el riesgo inicial sea notablemente mayor que el de muchos pacientes con cuadros no graves de COVID-19.

Análisis por subgrupos

En los pacientes con COVID-19 no grave, no pudieron constatar efectos de subgrupo según la edad o el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa No se administra casirivimab-imdevimab	Intervención Casirivimab-imdevimab	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 0,57 (IC95%: 0,26-1,2) Datos procedentes de 4722 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	2 por 1000	1 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto) ¹	Casirivimab-imdevimab no produce un efecto importante en la mortalidad.
		Diferencia: 1 menos por cada 1000 (IC95%: 1 menos - 0 menos)			

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa No se administra casirivimab-imdevimab	Intervención Casirivimab-imdevimab	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Ventilación mecánica	OR: 0,22 (IC95%: 0,03-1,21) Datos procedentes de 3432 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	4 por 1000	1 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto) ²	Es probable que el tratamiento con casirivimab-imdevimab no produzca un efecto importante en el uso de ventilación mecánica.
Ingreso hospitalario (riesgo en los estudios)	OR: 0,29 (IC95%: 0,17-0,48) Datos procedentes de 4722 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	35 por 1000	10 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto) ³	Es probable que casirivimab-imdevimab reduzca los ingresos hospitalarios.
Ingreso hospitalario (mayor riesgo)	OR: 0,29 (IC95%: 0,17-0,48) Datos procedentes de 4722 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	60 por 1000	18 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto) ⁴	Es probable que casirivimab-imdevimab reduzca los ingresos hospitalarios.
Ingreso hospitalario (máximo riesgo)	OR: 0,29 (IC95%: 0,17-0,48) Datos procedentes de 4722 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	100 por 1000	31 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto) ⁵	Es probable que casirivimab-imdevimab reduzca los ingresos hospitalarios.
Efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento	Datos procedentes de 5284 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	2 por 1000	1 por 1000	Alta	Casirivimab-imdevimab no provoca un aumento importante de los efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento.
Reacciones alérgicas	Datos procedentes de 15406 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	3 por 1000	9 por 1000	Moderada (debido a la grave imprecisión) ⁶	Es probable que casirivimab-imdevimab no provoque un aumento importante de las reacciones alérgicas.
Tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 3084 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	14 (media)	9,9 (media)	Moderada (debido al grave carácter indirecto) ⁷	Es probable que casirivimab-imdevimab reduzca el tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas.
Duración de la estancia hospitalaria (no hospitalizados inicialmente)	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 111 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	9,6 (media)	8,2 (media)	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ⁸	Puede que casirivimab-imdevimab no influya significativamente en la duración de la estancia hospitalaria.

1. **Carácter indirecto: grave.** El riesgo inicial de muerte varía considerablemente de un paciente a otro. Casirivimab-imdevimab puede aportar un beneficio importante a los pacientes con mayor riesgo de muerte.
2. **Carácter indirecto: grave.** El riesgo inicial de ventilación mecánica varía considerablemente de un paciente a otro. Casirivimab-imdevimab puede aportar un beneficio importante a los pacientes con mayor riesgo de ventilación mecánica.
3. **Carácter indirecto: grave.** Existen diferencias entre la población de interés y las poblaciones estudiadas: las cepas circulantes predominantes en la actualidad no son las que predominaban cuando se realizaron los estudios.
4. **Carácter indirecto: grave.** Existen diferencias entre la población de interés y las poblaciones estudiadas: las cepas circulantes predominantes en la actualidad no son las que predominaban cuando se realizaron los estudios.
5. **Carácter indirecto: grave.** Existen diferencias entre la población de interés y las poblaciones estudiadas: las cepas circulantes predominantes en la actualidad no son las que predominaban cuando se realizaron los estudios.
6. **Imprecisión: grave.**
7. **Carácter indirecto: grave.** Existen diferencias entre la población de interés y las poblaciones estudiadas: las cepas circulantes predominantes en la actualidad no son las que predominaban cuando se realizaron los estudios.
8. **Imprecisión: muy grave.**

Recomendación para los pacientes con COVID-19 grave o crítica

Recomendación condicional	Actualizada
<p>Se recomienda el tratamiento con casirivimab-imdevimab, pero únicamente para los pacientes seronegativos y siempre que el genotipado vírico confirme la infección por una variante susceptible del SARS-CoV-2 (es decir, con exclusión de la ómicron BA1) (<i>recomendación condicional</i>).</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Al haberse observado que casirivimab-imdevimab solo beneficia a los seronegativos, para aplicar adecuadamente esta recomendación deberá determinarse que el paciente es seronegativo mediante pruebas confiables disponibles en el punto de atención (véase el apartado «De los datos empíricos a la decisión clínica»).</i> • <i>El tratamiento con casirivimab-imdevimab es complementario del actual tratamiento de referencia, consistente en corticosteroides y un antagonista de los receptores de IL-6.</i> 	

Información práctica

Dosis y vía de administración: En el ensayo RECOVERY, que se llevó a cabo en pacientes con COVID-19 grave o crítica, la dosis intravenosa total administrada de la asociación de anticuerpos monoclonales era de 8000 mg (4000 mg de cada uno), mientras que, en los cuatro ensayos realizados en pacientes con cuadros no graves (integrados en un estudio principal más amplio, aleatorizado y adaptativo), la dosis intravenosa total administrada oscilaba entre 1200 mg y 8000 mg. Dadas las dificultades para conseguir casirivimab-imdevimab y la limitación de recursos, los sistemas de salud tendrán que decidir qué dosis se administra. En el apartado «Aceptabilidad y viabilidad» de la sección «De los datos empíricos a la decisión clínica» se ofrecen algunas consideraciones que pueden ser de ayuda para tomar una decisión, dentro del intervalo de 2400 mg a 8000 mg de dosis total.

Pruebas diagnósticas: Para determinar si los pacientes con COVID-19 grave o crítica son seronegativos, es conveniente realizar pruebas serológicas rápidas que ofrezcan un rendimiento adecuado, por lo que, como se indica en el apartado «Aceptabilidad y viabilidad», es conveniente que los sistemas de atención de salud dispongan de tales pruebas.

Vigilancia: Aunque en los ensayos publicados no se ha demostrado fehacientemente que casirivimab-imdevimab provoque reacciones alérgicas, no puede excluirse tal posibilidad. Ha de administrarse mediante una vía intravenosa con un filtro estéril de 0,2 micras, en línea o añadido. Tras la infusión intravenosa, debe mantenerse en observación a los pacientes por si se produjeran reacciones alérgicas.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

Es posible que casirivimab-imdevimab no influya en la mortalidad del conjunto de pacientes con COVID-19 grave o crítica, y es muy dudoso que influya en el uso de ventilación mecánica y en la duración de la estancia hospitalaria.

Se detectó un efecto creíble de subgrupo, según el cual casirivimab-imdevimab probablemente reduzca la mortalidad de los pacientes seronegativos (efecto absoluto estimado: de 39 menos por 1000 [IC95%: 62 menos - 13 menos] en los pacientes graves a 69 menos por 1000 [IC95%: 110 menos - 23 menos] en los críticos. La intervención posiblemente reduzca la necesidad de ventilación mecánica en los pacientes seronegativos (efecto absoluto estimado: 42 menos por 1000 [IC95%: 74 menos - 6 menos]). Aparte del efecto creíble de subgrupo en función de la situación serológica, no pudieron constatarse efectos de subgrupo según la edad o el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad en los pacientes no graves, ni según la edad, el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad o la gravedad en los pacientes graves o críticos.

Grado de certeza científica

La certeza científica respecto de la mortalidad de los pacientes con COVID-19 grave o crítica se consideró baja debido a la imprecisión y a la gran probabilidad de que casirivimab-imdevimab produzca un efecto muy distinto en los seronegativos y en los seropositivos. La certeza científica respecto del efecto de la intervención en la necesidad de ventilación mecánica y en la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con cuadros graves o críticos se consideró muy baja, dada la incertidumbre derivada del riesgo de sesgo.

En los pacientes con COVID-19 grave o crítica que son seronegativos, la certeza científica respecto de la mortalidad se consideró moderada debido a las dudas por la imprecisión (el intervalo de confianza incluye efectos en tan solo 14 por cada 1000, que algunos pacientes pueden percibir como no significativos) y por el carácter indirecto (pueden aparecer variantes frente a las cuales disminuya el efecto de casirivimab-imdevimab). La certeza científica respecto del uso de ventilación mecánica se consideró baja por la incertidumbre que suscita el riesgo de sesgo derivado de la falta de enmascaramiento del ensayo. En cuanto a la duración de la estancia hospitalaria, el GEO consideró que la imprecisión era muy grave, por lo que calificó la certeza científica como muy baja.

Valores y preferencias

Aplicando los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO dedujo que la mayoría de los pacientes bien informados que presenten un cuadro grave o crítico de COVID-19 y sean seronegativos, si no todos, aceptarían ser tratados con casirivimab-imdevimab. Los demás pacientes —los seropositivos o de situación serológica dudosa— probablemente rechazarían la intervención.

Aunque el GEO se centró en el punto de vista del paciente individual, también evaluó aspectos importantes desde una perspectiva poblacional, como la viabilidad, la aceptabilidad, la equidad y el costo. En el caso de los pacientes graves o críticos, el carácter condicional de la recomendación se debe en buena parte a las dudas sobre la viabilidad de la intervención. En ese sentido, se consideraron limitaciones importantes tanto la dificultad para conseguir los medicamentos como la necesidad de realizar pruebas serológicas para detectar a los pacientes seronegativos antes de adoptar decisiones clínicas.

Recursos y otros aspectos relevantes

Costo y disponibilidad

El costo de casirivimab-imdevimab, la dificultad para conseguirlo y los retos que plantean las pruebas serológicas constituyen obstáculos que pueden resultar insalvables para los países de ingresos bajos y medianos. Cabe la posibilidad, por tanto, de que la recomendación del grupo de expertos de administrar la intervención a los pacientes seronegativos contribuya a acentuar la desigualdad sanitaria. No obstante, dado el beneficio demostrado para los pacientes, las recomendaciones deberían servir de estímulo para que se activen todos aquellos mecanismos que puedan mejorar el acceso a la intervención en todo el mundo. Cada país puede formular sus propias directrices conforme a los recursos de que disponga y asignar prioridad a las distintas opciones terapéuticas en consecuencia.

Aceptabilidad y viabilidad

Es probable que el suministro de casirivimab-imdevimab resulte escaso, lo que puede dar lugar a problemas de accesibilidad e, incluso, a su racionamiento. Por otra parte, el beneficio del tratamiento para los pacientes con un cuadro grave o crítico de COVID-19 depende de su situación serológica, por lo que otro factor fundamental que los sistemas de salud habrán de tener en cuenta, además de la dosis y la vía de administración del tratamiento, es el acceso a pruebas serológicas rápidas y precisas.

Pruebas serológicas rápidas: Existen pruebas potencialmente asequibles cuyo rendimiento es semejante al de la prueba de referencia utilizada para determinar la seronegatividad en el ensayo RECOVERY, es decir, el enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) por fluorescencia de Oxford para detectar IgG sérica contra la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, con un valor umbral arbitrario establecido en función de un conjunto de controles positivos. También pueden ser de utilidad algunas pruebas inmunocromatográficas de flujo lateral, que habitualmente se realizan en unos minutos (80)(81)(82). No obstante, los sistemas de salud han de adquirir experiencia en la selección e implantación de pruebas —convencionales o rápidas— y optar por las que resulten más convenientes en función del entorno.

Elección de la dosis: En el ensayo clínico de pacientes graves o críticos (RECOVERY) se administró una dosis total de 8000 mg de casirivimab-imdevimab (4000 mg de cada anticuerpo). En los ensayos clínicos de pacientes no graves, con dosis totales de 1200 mg a 8000 mg (600 mg-4000 mg de cada anticuerpo), se obtuvieron resultados similares en cuanto a la reducción de la necesidad de hospitalización. Se han descrito las características farmacocinéticas de casirivimab-

imdevimab en pacientes con COVID-19 no grave a los que se administró una dosis total de 1200 mg a 8000 mg (600 mg-4000 mg de cada anticuerpo monoclonal) (78). En ese estudio se comprobó que en el suero se alcanzaban con rapidez las concentraciones terapéuticas deseadas y que estas se mantenían durante 28 días incluso con la dosis total más baja — 1200 mg (600 mg de cada anticuerpo)—, aunque se observó que las concentraciones séricas del fármaco variaban considerablemente de una persona a otra. Por consiguiente, se puede obtener el mismo beneficio con dosis inferiores a las utilizadas en el ensayo RECOVERY (dosis total de 8000 mg) para tratar a pacientes con cuadros graves o críticos. Cabe señalar que, aunque no se ha verificado, teóricamente es posible que la exposición al fármaco disminuya en los pacientes graves o críticos debido a diferencias farmacocinéticas con los pacientes no graves (véase el apartado «Mecanismo de acción»). En tal caso, algunos pacientes presentarían mayor riesgo de exposición insuficiente al tratamiento, y, consecuentemente, mayor riesgo de fracaso terapéutico y de resistencia vírica.

A falta de datos clínicos sobre el tratamiento de pacientes graves o críticos con dosis inferiores a 8000 mg, la elección de la dosis puede fundarse en los valores y las preferencias. Si se considera prioritario asegurar la eficacia del tratamiento en cada persona que lo recibe y reducir al mínimo el riesgo de resistencia vírica, se podría utilizar una dosis intravenosa total de 8000 mg (4000 mg de cada anticuerpo). Si, en vista de la dificultad para conseguir el medicamento y de su elevado costo, se considera prioritario que se beneficie del tratamiento el mayor número posible de personas, se podría optar por una dosis intravenosa total de tan solo 2400 mg (1200 mg de cada anticuerpo).

En situaciones de escasez del medicamento, puede ser necesario un cribado clínico para establecer las prioridades de uso. Una posibilidad consiste en asignar prioridad a los pacientes cuyo riesgo inicial de mortalidad sea más elevado (por ejemplo, los casos críticos antes que los graves), ya que el beneficio absoluto que les reporta el tratamiento es mayor. Así, aunque el efecto relativo de casirivimab-imdevimab en la mortalidad de los pacientes seronegativos es uniforme (OR: 0,85), la reducción del riesgo absoluto sería de 69 muertes menos por cada 1000 (IC95%: de 110 a 23 menos) en los pacientes críticos y de 39 muertes menos por cada 1000 (IC95%: de 62 a 13 menos) en los graves.

Otra sugerencia a la hora de establecer prioridades —si bien no se sustenta en datos directos— es la de centrarse en los pacientes que presenten un deterioro clínico progresivo y no administrar casirivimab-imdevimab a aquellos en situación de insuficiencia multiorgánica (a quienes probablemente les aporte un menor beneficio).

Justificación

En el caso de los pacientes con COVID-19 grave o crítica, el carácter condicional de la recomendación a favor de casirivimab-imdevimab se debe a la probabilidad de que solo beneficie a los seronegativos. En el ensayo RECOVERY, del que proceden todos los datos empíricos de pacientes graves o críticos, la situación serológica inicial se estableció retrospectivamente a partir de una prueba de laboratorio, planificada de antemano, para la detección de anticuerpos contra la proteína de la espícula. A fin de aplicar a la práctica los resultados del ensayo, la determinación serológica deberá integrarse en el proceso de adopción de decisiones clínicas previo al inicio del tratamiento, de modo que, cuando se presente un cuadro grave o crítico, pueda establecerse con prontitud la situación serológica para decidir si se administra o no.

Existen varias pruebas rápidas y relativamente económicas que poseen un rendimiento adecuado y deberían emplearse con mayor frecuencia en entornos en los que se dispone de casirivimab-imdevimab para el tratamiento de estos pacientes.

Aplicabilidad

En ninguno de los ECCA analizados participaron niños o niñas, por lo que la aplicabilidad de esta recomendación a ese grupo de población es dudosa por el momento. Por suerte, muy pocos de ellos presentan cuadros graves de COVID-19. No obstante, es posible que casirivimab-imdevimab beneficie a los niños o niñas con COVID-19 grave, siempre y cuando sean seronegativos. La falta de datos impidió al GEO formular recomendaciones específicas para otros grupos especiales de población, como las embarazadas.

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes seronegativos con COVID-19 grave o crítica

Intervención: casirivimab-imdevimab

Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos

El metanálisis evolutivo en red se llevó a cabo con los datos de un gran ensayo clínico (RECOVERY) en el que participaron 9785 pacientes con cuadros graves o críticos, a la mayoría de los cuales se les administraron corticosteroides (83). Cuando el GEO examinó los datos, el ensayo estaba registrado y se había publicado en versión preliminar. En el cuadro que figura en este [enlace](#) se indican las características del ensayo.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente a casirivimab-imdevimab en pacientes seronegativos con COVID-19 grave o crítica se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza.

Detalles relativos a las estimaciones del riesgo inicial en las que se basan las estimaciones del efecto absoluto

En los pacientes con cuadros graves o críticos, se empleó una estimación del riesgo inicial de mortalidad —criterio de valoración de importancia decisiva— del 13% (130 por 1000). Como en el caso de otras recomendaciones conexas de las presentes orientaciones, esa estimación se obtuvo a partir de los pacientes con COVID-19 grave o crítica del ensayo «Solidaridad» y se ajustó en función de los efectos de la administración de corticosteroides.

En cuanto al riesgo inicial de mortalidad de los pacientes seronegativos, se determinó que la fuente más idónea para obtener una estimación era el grupo testigo del ensayo RECOVERY. El riesgo de muerte de los pacientes seronegativos era considerablemente mayor que el del conjunto de pacientes, tanto en el caso de los graves (26% [260 por 1000]) como en el de los críticos (46% [460 por 1000]). Así pues, los pacientes seronegativos constituyen un subgrupo de muy alto riesgo y, en consecuencia, presentan una notable reducción del riesgo absoluto de mortalidad (3,9% en los graves y 6,9% en los críticos) a pesar de la moderada reducción del riesgo relativo (15%).

Análisis por subgrupos

Se detectó un efecto de subgrupo de gran credibilidad, según el cual casirivimab-imdevimab probablemente reduzca la mortalidad en los pacientes seronegativos pero no en los seropositivos.

Para evaluar la credibilidad del efecto de subgrupo se empleó el instrumento ICEMAN (84). Los factores siguientes avalan la credibilidad de dicho efecto: la hipótesis de partida es de carácter direccional; el número de hipótesis es reducido; los datos proceden de una comparación intraestudio; parece existir un efecto de subgrupo similar respecto de la ventilación mecánica; y el valor de p para la interacción es de 0,001.

En la figura 2 se representa, mediante un gráfico de bosque, la estimación puntual y el intervalo de confianza en torno al efecto en la mortalidad en pacientes seropositivos y seronegativos. Se observa un efecto positivo en los seronegativos y un aparente efecto negativo en los seropositivos, con intervalos de confianza que no se solapan, resultado que corresponde a la $p = 0,001$ en la prueba de interacción (83).

Figura 2. Mortalidad en pacientes graves o críticos de COVID-19 según su situación serológica

Crit. de valoración, subgrupo	REGEN-COV	Tratamiento habitual		RR (IC95%)
Mortalidad a los 28 días ($\chi^2_1 = 10,1$; $p = 0,001$)				
Seronegativos	396/1633 (24%)	451/1520 (30%)		0,80 (0,70-0,91)
Seropositivos	411/2636 (16%)	383/2636 (15%)		1,09 (0,95-1,26)
Se desconoce	137/570 (24%)	192/790 (24%)		0,98 (0,78-1,22)
Total de pacientes	944/4839 (20%)	1026/4946 (21%)		0,94 (0,86-1,03)

IC: intervalo de confianza. RR: riesgo relativo.

Una certeza científica muy baja conlleva la posibilidad de que la estancia hospitalaria sea de menor duración en los pacientes seronegativos. Aparte de los efectos de subgrupo detectados en función de la situación serológica, no pudieron constatare efectos de subgrupo según la edad, el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad o la gravedad (pacientes graves frente a pacientes críticos).

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa No se administra casirivimab-imdevimab	Intervención Casirivimab-imdevimab	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad (cuadros graves)	RR: 0,85 (IC95%: 0,76-0,95) Datos procedentes de 2823 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	260 por 1000	221 por 1000	Moderada (debido a las dudas a causa de la imprecisión y el carácter indirecto) ¹	Es probable que casirivimab-imdevimab reduzca la mortalidad.
Mortalidad (cuadros críticos)	RR: 0,85 (IC95%: 0,76-0,95) Datos procedentes de 2823 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	460 por 1000	391 por 1000	Moderada (debido a las dudas a causa de la imprecisión y el carácter indirecto) ²	Es probable que casirivimab-imdevimab reduzca la mortalidad.
Ventilación mecánica	RR: 0,87 (IC95%: 0,77-0,98) Datos procedentes de 2410 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	320 por 1000:	278 por 1000	Baja (debido a las dudas a causa del riesgo de sesgo, la imprecisión y el carácter indirecto) ³	Puede que casirivimab-imdevimab reduzca el uso de ventilación mecánica.
Duración de la estancia hospitalaria	Datos procedentes de 3153 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	La mediana de duración de la estancia hospitalaria es 4 días menor con casirivimab-imdevimab (13 días frente a 17).		Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo, al grave carácter indirecto y a la muy grave imprecisión) ⁴	Es muy dudoso que el tratamiento influya en la duración de la estancia hospitalaria.

1. **Imprecisión: grave.** Un solo estudio.
2. **Imprecisión: grave.** Un solo estudio.
3. **Riesgo de sesgo: grave. Imprecisión: grave.**
4. **Riesgo de sesgo: grave. Carácter indirecto: grave. Imprecisión: muy grave.**

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 grave o crítica
Intervención: casirivimab-imdevimab
Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos

Los datos del metanálisis en red que figuran en la sinopsis corresponden a un gran ensayo clínico (RECOVERY) en el que participaron 9785 pacientes con cuadros graves o críticos, a la mayoría de los cuales se le administraron corticosteroides (83). Cuando el GEO examinó los datos, el ensayo estaba registrado y se había publicado en versión preliminar. En el cuadro que figura en este [enlace](#) se indican las características del ensayo.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente a casirivimab-imdevimab en pacientes con COVID-19 grave o crítica se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Casirivimab-imdevimab	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad (cuadros graves o críticos)	OR: 0,94 (IC95%: 0,86-1,03) Datos procedentes de 9785 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	130 por 1000	122 por 1000	Baja (debido al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión) ¹	Puede que casirivimab-imdevimab no produzca un efecto importante en la mortalidad.
Ventilación mecánica	OR: 0,95 (IC95%: 0,87-1,04) Datos procedentes de 6637 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	86 por 1000	82 por 1000	Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo, al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión) ²	Es muy dudoso que el tratamiento influya en el uso de ventilación mecánica.
Reacciones alérgicas	Datos procedentes de 15406 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	3 por 1000:	9 por 1000	Moderada (debido a la grave imprecisión) ³	Es probable que casirivimab-imdevimab no provoque un aumento importante de las reacciones alérgicas.
Efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento	Datos procedentes de 5284 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	2 por 1000	1 por 1000	Alta	Casirivimab-imdevimab no provoca un aumento importante de los efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento.
Duración de la estancia hospitalaria	Datos procedentes de 9785 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	La mediana de duración de la estancia hospitalaria es la misma en los dos grupos (10 días).		Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la muy grave imprecisión) ⁴	Es muy dudoso que el tratamiento influya en la duración de la estancia hospitalaria.

1. **Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.**
2. **Riesgo de sesgo: grave. Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.**
3. **Imprecisión: grave.**
4. **Riesgo de sesgo: grave. Imprecisión: muy grave.**

6.5.1 Mecanismo de acción

El casirivimab y el imdevimab son dos anticuerpos íntegramente humanos (REGN10933 y REGN10987). Su mecanismo de acción resulta muy apropiado, ya que se unen a la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (85) y han demostrado actividad antivírica en macacos de la India (macacos «rhesus») y en hámsteres dorados (86). Según los datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes con COVID-19 no grave, tras la administración intravenosa de una dosis total de 1200 mg de la asociación (600 mg de cada anticuerpo) o una dosis mayor, se alcanzan concentraciones antivíricas de ambos anticuerpos que se mantienen durante 28 días como mínimo (42). También se alcanzan y se mantienen concentraciones antivíricas con una dosis total subcutánea de 1200 mg (600 mg de cada anticuerpo) administrada con fines preventivos a personas no infectadas (79). La semivida de ambos anticuerpos oscila entre los 25 y los 37 días. Por ahora, no se dispone de datos de la farmacocinética del casirivimab y el imdevimab en la COVID-19 grave o crítica. Son datos importantes, porque se ha observado que las concentraciones séricas de otros anticuerpos monoclonales disminuyen en presencia de inflamación sistémica y están

correlacionadas con la concentración de albúmina y de proteína C-reactiva (87). Los datos publicados indican que, cuando se administran en asociación, el casirivimab y el imdevimab también muestran actividad frente a las variantes preocupantes que circulan en la actualidad (88).

Aunque poseen un mecanismo de acción adecuado, es posible que produzcan efectos diferentes en los pacientes que han generado sus propios anticuerpos contra la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (en adelante, seropositivos) y en los que no los han generado (en adelante, seronegativos). También se ha planteado la posibilidad de que produzcan un mayor efecto en seronegativos que aún no han desplegado una respuesta inmunitaria humoral eficaz o, incluso, que su efecto se restrinja a esas personas.

En el *OpenData Portal* del NCAT de los NIH (<https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>) se ofrecen datos sobre la neutralización *in vitro* de distintas variantes por anticuerpos monoclonales. Se ha comunicado en varias publicaciones que la capacidad de estos anticuerpos monoclonales para neutralizar *in vitro* pseudovirus que contienen la proteína de la espícula de la variante ómicron BA1 o virus ómicron BA1 auténticos es muchísimo menor o nula cuando el casirivimab y el imdevimab se estudian por separado y absolutamente nula cuando se estudian en asociación. También cabe señalar que la asociación de casirivimab e imdevimab no afecta al ARN vírico subgenómico presente en los pulmones o los cornetes nasales de ratones transgénicos K18 que expresan el gen ACE2 humano infectados por ómicron BA1 (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.23.477397v1.full.pdf+html>). Así pues, los datos preclínicos disponibles en la actualidad no indican que la asociación de casirivimab e imdevimab posea actividad frente a la variante ómicron BA1.

6.6 Antagonistas de los receptores de IL-6 (publicada el 6 de julio de 2021)

Recuadro informativo

La recomendación sobre los antagonistas de los receptores de IL-6 (tocilizumab y sarilumab) se publicó en la [quinta edición](#) de las orientaciones evolutivas de la OMS (el 6 de julio de 2021) y en las [Rapid Recommendations](#) del BMJ. Es consecuencia de la publicación de los ensayos clínicos RECOVERY y REMAP-CAP en febrero de 2021 y de la transmisión a la OMS, el 1 de junio de 2021, de nuevos datos del REMAP-CAP, relativos a la comparación directa de 1020 pacientes a los que se asignó aleatoriamente tocilizumab o sarilumab. En esta novena edición de las orientaciones no se ha modificado la recomendación formulada sobre los antagonistas de los receptores de IL-6.

La OMS ha formulado una recomendación sin reservas a favor de los inhibidores de las JAK —en concreto, el baricitinib— en pacientes con COVID-19 grave o crítica. El baricitinib y los antagonistas de los receptores de IL-6 deben considerarse tratamientos alternativos, y no deben administrarse juntos. Estas nuevas cuestiones se abordan en el apartado «Justificación» de la recomendación respecto de los antagonistas de los receptores de IL-6, y no se han modificado en esta novena edición de las orientaciones.

Recomendación para los pacientes con COVID-19 grave o crítica

Recomendación sin reservas a favor

Se recomienda el tratamiento con un antagonista de los receptores de IL-6 (tocilizumab o sarilumab) (*recomendación sin reservas a favor*).

- *Anteriormente se recomendó sin reservas la administración de corticosteroides a los pacientes con COVID-19 grave o crítica (véase la sección 6.11), y ahora se recomienda que a los pacientes que cumplan esos criterios de gravedad se les administre un antagonista de los receptores de IL-6 además de corticosteroides.*
- *En la actualidad, se recomienda el baricitinib —un inhibidor de las JAK— para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 grave o crítica (véase la sección 6.2). El baricitinib y los antagonistas de los receptores de IL-6 deben considerarse tratamientos alternativos, y no deben administrarse juntos. La decisión de utilizar baricitinib o un antagonista de los receptores de IL-6 depende de la disponibilidad y de factores clínicos y contextuales (véase el apartado «Justificación»).*

Información práctica

Vía de administración: Los antagonistas de los receptores de IL-6 se administran por vía intravenosa para el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave o crítica; en este caso no se emplea la vía subcutánea. La administración de un antagonista de los receptores de IL-6 es complementaria del tratamiento con corticosteroides sistémicos. Estos, dada su gran biodisponibilidad, pueden administrarse por vía intravenosa u oral, pero debe tenerse en cuenta la posibilidad de que su absorción sea incompleta en pacientes críticos que presenten disfunción intestinal.

Duración del tratamiento: El tocilizumab y el sarilumab se administran por vía intravenosa en dosis única, normalmente en infusión de 1 hora de duración. Puede administrarse una segunda dosis de 12 a 48 horas después de la primera. En los principales ensayos clínicos, esta posibilidad se dejaba a discreción del médico responsable, si consideraba que la respuesta clínica era insuficiente. La administración concomitante de corticosteroides sistémicos suele durar unos 10 días, aunque puede variar entre 5 y 14.

Dosis: El tocilizumab se administra en dosis de 8 mg/kg de peso corporal real, hasta un máximo de 800 mg. La dosis más habitual de sarilumab es de 400 mg, que es la que se utilizó en el ensayo REMAP-CAP. Por el momento, no está indicado ajustar la dosis de ninguno de los dos fármacos según la función renal.

Vigilancia: Antes de iniciar el tratamiento deben realizarse análisis de sangre que incluyan las cifras de neutrófilos y plaquetas y las concentraciones de transaminasas y bilirrubina total. En todos los pacientes debe vigilarse la posible aparición de signos o síntomas de infección dado el riesgo de inmunodepresión, que se añade al que conlleva la administración de corticosteroides sistémicos. Los pacientes tratados con un antagonista de los receptores de IL-6 durante un periodo prolongado corren el riesgo de contraer tuberculosis, micosis invasivas o infecciones por patógenos oportunistas. Cuando el paciente con COVID-19 presente además otra infección activa grave, deberán sopesarse detenidamente los riesgos y beneficios del tratamiento. Se recomienda precaución si se plantea la posibilidad de administrar tocilizumab a pacientes con antecedentes de infección recurrente o crónica o con alguna enfermedad preexistente que pueda predisponerlos a las infecciones.

Inicio del tratamiento: El tratamiento con un antagonista de los receptores de IL-6 debe iniciarse simultáneamente a la administración de corticosteroides sistémicos; no se especifica un momento determinado de la hospitalización o del curso de la enfermedad. No obstante, si es posible, se puede optar por iniciar el tratamiento al comienzo de la estancia hospitalaria, al igual que en los ensayos analizados. Véase el apartado «Repercusión en los recursos, equidad y derechos humanos».

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

Datos con un alto grado de certeza indican que los antagonistas de los receptores de IL-6 reducen la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica, y datos de menor certeza indican que también es posible que reduzcan la duración de la ventilación mecánica y de la estancia hospitalaria (3)(89)(90).

Los datos empíricos relativos al riesgo de eventos adversos graves suscitan incertidumbre. Datos de baja certeza científica apuntan a que, en el contexto de la inmunodepresión que producen los antagonistas de los receptores de IL-6, el riesgo de infecciones bacterianas posiblemente sea similar al que entraña el tratamiento habitual (1). Sin embargo, dada la corta duración del seguimiento en la mayor parte de los ensayos y las dificultades para registrar con precisión eventos adversos como las infecciones bacterianas o las micosis, el GEO consideró posible que los riesgos del tratamiento con un antagonista de los receptores de IL-6 estuviesen subestimados en la sinopsis de los datos empíricos. Además, los ensayos con antagonistas de los receptores de IL-6 en los que se basa esta recomendación se llevaron a cabo, en su mayor parte, en países de ingresos altos, en los que el riesgo de ciertas complicaciones infecciosas posiblemente sea menor que en otras regiones del mundo, por lo que es discutible que puedan extrapolarse los datos de eventos adversos. No se dispone de datos sobre posibles diferencias en el riesgo de efectos perjudiciales cuando se administra una dosis de un antagonista de los receptores de IL-6 o cuando se administran dos.

Los análisis por subgrupos no indican que el efecto varíe según el fármaco utilizado (sarilumab o tocilizumab) o según la gravedad del cuadro (grave o crítica). Por consiguiente, esta recomendación es válida para todos los adultos con COVID-19 grave o crítica (84). Los datos de los ensayos clínicos no eran suficientes para realizar análisis por subgrupos de edad o de elevación de los marcadores de inflamación (véase la pestaña «Datos de los estudios»). El análisis por subgrupos en el que se evaluó si se administraban corticosteroides al ingresar en el estudio indica que los antagonistas de los receptores de IL-6 aportaron mayor beneficio a los pacientes que recibían corticoterapia que a los que no la recibían ($p=0,026$), lo que demuestra que los corticosteroides no anulan, sino que podrían potenciar, el efecto beneficioso de los antagonistas de los receptores de IL-6. Como ya se había recomendado sin reservas la administración de corticosteroides a los pacientes con COVID-19 grave o crítica, no se determinó rigurosamente la credibilidad de ese análisis por subgrupos al no estar justificada una recomendación específica para pacientes no tratados con corticosteroides.

Grado de certeza científica

La certeza científica respecto de la mortalidad y de la necesidad de ventilación mecánica se consideró alta. La certeza científica respecto de la duración de la ventilación mecánica se consideró baja debido al grave riesgo de sesgo, por la falta de enmascaramiento de los ensayos analizados, y a la imprecisión, dado que el límite inferior del intervalo de confianza indica un efecto prácticamente nulo. La certeza científica respecto de la duración de la estancia hospitalaria se consideró baja debido al grave riesgo de sesgo, por la falta de enmascaramiento de los ensayos analizados, y a la discordancia, dado que existen diferencias en las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza no se solapan.

La certeza científica respecto de los eventos adversos graves se consideró muy baja debido al riesgo de sesgo por la falta de enmascaramiento, al sesgo de determinación y a la muy grave imprecisión por la gran amplitud de los intervalos de confianza, que incluyen un beneficio y un perjuicio importantes. La certeza respecto del riesgo de infecciones bacterianas o micosis se consideró baja por motivos análogos en relación con el grave riesgo de sesgo y la grave imprecisión.

La certeza científica de la comparación del efecto del tocilizumab en la mortalidad con el del sarilumab se consideró moderada debido a la imprecisión.

Valores y preferencias

Aplicando los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO estimó mayoritariamente que casi todos los pacientes bien informados querrían ser tratados con un antagonista de los receptores de IL-6. El beneficio de este tratamiento en cuanto a la mortalidad se consideró de importancia decisiva para los pacientes, pese a la muy baja certeza científica acerca de los eventos adversos graves. El GEO no prevé que los valores y las preferencias de los pacientes respecto de esta intervención varíen en gran medida.

Recursos y otros aspectos relevantes

Repercusión en los recursos, equidad y derechos humanos

El GEO señaló que los antagonistas de los receptores de IL-6 son más costosos que otros posibles tratamientos para la COVID-19 y que para formular la recomendación no se ha tenido en cuenta la costoeficacia. En la actualidad, el acceso a estos fármacos es difícil en muchas partes del mundo y, sin un esfuerzo conjunto, es probable que siga siéndolo, sobre todo

en zonas de escasos recursos. Cabe la posibilidad, por tanto, de que esta recomendación sin reservas a favor de los antagonistas de los receptores de IL-6 contribuya a acentuar la desigualdad sanitaria, si bien, dado el beneficio demostrado para los pacientes, también debería servir de estímulo para que se activen todos aquellos mecanismos que puedan mejorar el acceso a estos fármacos en todo el mundo. Cada país puede formular sus propias directrices conforme a los recursos de que disponga y asignar prioridad a las distintas opciones terapéuticas en consecuencia.

En situaciones de escasez de antagonistas de los receptores de IL-6, puede ser necesario un cribado clínico para establecer las prioridades de uso (6). En muchas jurisdicciones se han propuesto mecanismos a tal fin, como considerar prioritarios a los pacientes cuyo riesgo inicial de mortalidad sea más elevado (por ejemplo, los casos críticos antes que los graves), ya que el beneficio absoluto que les reporta el tratamiento es mayor. Así, aunque el efecto relativo de los antagonistas de los receptores de IL-6 en la mortalidad es uniforme (OR: 0,86), la reducción del riesgo absoluto de mortalidad sería de 31 muertes menos por cada 1000 (IC95%: de 11 a 47 menos) en los pacientes críticos y de 13 muertes menos por cada 1000 (IC95%: de 5 a 19 menos) en los graves.

Otra sugerencia a la hora de establecer prioridades —si bien no se sustenta en datos directos— es la de centrarse en los pacientes que presenten un deterioro clínico progresivo y no administrar antagonistas de los receptores de IL-6 a aquellos en situación de insuficiencia multiorgánica (a quienes probablemente les aporte un menor beneficio).

Aceptabilidad y viabilidad

Los antagonistas de los receptores de IL-6 han de administrarse por vía intravenosa, por lo que están indicados principalmente en pacientes con COVID-19 grave o crítica que requieren hospitalización. Su administración es relativamente sencilla y solo es necesaria una dosis o, a lo sumo, dos.

Justificación

Al plasmar los datos empíricos en la recomendación sin reservas de administrar un antagonista de los receptores de IL-6 (tocilizumab o sarilumab) a los pacientes con COVID-19 grave o crítica, el GEO destacó el alto grado de certeza de los datos que indican que estos fármacos aumentan la supervivencia y reducen la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Datos complementarios del ensayo REMAP-CAP (véase la sinopsis de datos de los estudios) aportan pruebas más concluyentes de la equivalencia del tocilizumab y el sarilumab.

El GEO señaló la incertidumbre respecto de los eventos adversos graves y las infecciones bacterianas, pero consideró que la mejora observada en los dos criterios de valoración más importantes para los pacientes justifica una recomendación sin reservas. Dada la importancia de los costos y la accesibilidad, el GEO reconoció que esta recomendación podría contribuir a acentuar las desigualdades sanitarias. Cabe esperar que esta recomendación sin reservas proporcione el impulso necesario para solucionar estos problemas y asegurar el acceso al tratamiento en todos los países. El GEO no prevé que los valores y las preferencias de los pacientes experimenten grandes variaciones ni que otros factores contextuales puedan alterar la recomendación (véase el apartado «De los datos empíricos a la decisión clínica»).

Análisis por subgrupos

El GEO no pudo constatar efectos de subgrupo según la gravedad de la COVID-19 (grave o crítica) o el antagonista de los receptores de IL-6 administrado (tocilizumab o sarilumab).

Los datos disponibles no eran suficientes para evaluar posibles efectos de subgrupo en función de la edad o de la elevación de los marcadores de inflamación. Aunque el GEO examinó un análisis por subgrupos en el que se comparaba a los pacientes tratados con corticosteroides al ingresar en el estudio con los no tratados, no consideró necesario formular una recomendación sobre los antagonistas de los receptores de IL-6 específica para pacientes no tratados con corticosteroides, ya que estos deberían administrarse a todos los pacientes con COVID-19 grave o crítica (véase más adelante la recomendación sin reservas al respecto). El GEO consideró que, en conjunto, la recomendación es válida tanto para el tocilizumab como para el sarilumab y para todos los adultos con COVID-19 grave o crítica.

Función de los antagonistas de los receptores de IL-6 en relación con el baricitinib

La OMS formuló recientemente una recomendación sin reservas a favor del baricitinib en pacientes con COVID-19 grave o crítica. Ambas clases de fármacos son inmunomoduladores, y sus efectos en la respuesta inmunitaria se superponen, por lo que es razonablemente posible que no produzcan efectos aditivos en la COVID-19. Por otra parte, cabe la posibilidad de que al administrarse conjuntamente aumenten los efectos adversos, en particular las infecciones bacterianas o fúngicas secundarias. A falta de datos empíricos que indiquen un mayor beneficio, el GEO recomienda que no se administren los dos tratamientos conjuntamente.

En el apartado «Justificación» de los inhibidores de las JAK y en el correspondiente cuadro sinóptico de resultados (véase la pestaña «Datos de los estudios») se ofrece un examen más detallado acerca de la elección entre un tratamiento y otro.

Aplicabilidad

En ninguno de los ECCA analizados participaron niños o niñas, por lo que la aplicabilidad de esta recomendación a ese grupo de población es dudosa por el momento. No obstante, el GEO no halló motivos para que respondan de manera diferente al tratamiento con un antagonista de los receptores de IL-6, habida cuenta de que el tocilizumab se les administra sin problemas para otras indicaciones, como la artritis reumatoide juvenil poliarticular, la artritis crónica juvenil de inicio sistémico o el síndrome de liberación de citocinas inducido por linfocitos T con receptores quiméricos de antígenos. El sarilumab no está autorizado en este grupo de población, por lo que, si se decide tratar con un antagonista de los receptores de IL-6, es preferible el tocilizumab. El GEO también señaló que, en muchos entornos, es habitual que los niños o las niñas ingresen en el hospital por una enfermedad respiratoria aguda causada por otro patógeno, de modo que, incluso con una prueba positiva, puede ser difícil determinar si presentan un cuadro grave de COVID-19 y si, por consiguiente, es probable que les beneficie el tratamiento con un antagonista de los receptores de IL-6. Se formularon consideraciones parecidas respecto de las embarazadas, ya que no existen datos empíricos directos de este grupo de población, pero tampoco se hallaron motivos para que respondan de manera diferente a otros adultos. Aunque no se ha establecido el efecto de una inmunodepresión transitoria en el feto, al valorar el posible beneficio para la madre ha de tenerse presente que estos fármacos pueden atravesar la barrera placentaria.

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 grave o crítica

Intervención: baricitinib

Intervención comparativa: antagonista de los receptores de IL-6

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Antagonista de los receptores de IL-6	Intervención Baricitinib	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 0,77 (IC95%: 0,53-1,1) Datos procedentes de 2659 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	118 por 1000 Diferencia: 22 menos por cada 1000 (IC95%: 52 menos - 9 más)	96 por 1000	Baja (debido a la grave imprecisión y a que en un ECCA a gran escala continúa la inclusión de pacientes) ¹	Puede que el baricitinib reduzca la mortalidad.
Ventilación mecánica	OR: 1,01 (IC95%: 0,61-1,6) Datos procedentes de 2434 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	94 por 1000 Diferencia: 2 más por cada 1000 (IC95%: 38 menos - 44 más)	96 por 1000	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ²	Puede que exista poca o ninguna diferencia en cuanto al uso de ventilación mecánica.
Efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento	Datos procedentes de 2309 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	0 por 1000 Diferencia: 1 más por cada 1000 (IC95%: 11 menos - 15 más)	1 por 1000	Moderada (debido a la grave imprecisión) ³	Es probable que exista poca o ninguna diferencia en cuanto a efectos adversos que obliguen a suspender el tratamiento.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Antagonista de los receptores de IL-6	Intervención Baricitinib	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Duración de la estancia hospitalaria	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 2652 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	8,1 días (mediana)	11,2 días (media)	Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo, a la grave discordancia y a la muy grave imprecisión) ⁴	Es muy dudoso que influya en la duración de la estancia hospitalaria.
Duración de la ventilación mecánica	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 328 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	13,8 días (mediana)	11,6 días (media)	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ⁵	Puede que el baricitinib reduzca la duración de la ventilación mecánica.
Tiempo transcurrido hasta la estabilización clínica	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 2558 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	8,4 días (mediana)	8,9 días (media)	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ⁶	Puede que no influya significativamente en el tiempo que transcurre hasta la estabilización clínica.

1. **Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad no incluye una diferencia importante.
2. **Riesgo de sesgo: no grave.** La mayor parte de los datos sobre antagonistas de los receptores de IL-6 proceden de ensayos sin enmascaramiento. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye un beneficio importante y un perjuicio importante.
3. **Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad incluye un perjuicio pequeño pero importante.
4. **Riesgo de sesgo: grave.** La mayor parte de los datos sobre antagonistas de los receptores de IL-6 proceden de ensayos sin enmascaramiento. **Discordancia: grave.** Los ensayos con antagonistas de los receptores de IL-6 presentan resultados discrepantes: en unos aumentó la duración de la estancia hospitalaria y en otros disminuyó. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye un beneficio importante y un perjuicio importante.
5. **Riesgo de sesgo: grave.** La mayor parte de los datos sobre antagonistas de los receptores de IL-6 proceden de ensayos sin enmascaramiento. **Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad no incluye una diferencia importante.
6. **Riesgo de sesgo: grave.** La mayor parte de los datos sobre antagonistas de los receptores de IL-6 proceden de ensayos sin enmascaramiento. **Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad incluye un perjuicio importante y un beneficio importante (con un umbral de diferencia mínima importante de 1 día).

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 grave o crítica

Intervención: antagonista de los receptores de IL-6

Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos

Mediante el metanálisis evolutivo en red (8) de los antagonistas de los receptores de IL-6, efectuado con los datos de 30 ECCA en los que participaron 10618 pacientes, se obtuvieron estimaciones del efecto relativo en todos los criterios de valoración importantes para los pacientes excepto la mortalidad, cuyas estimaciones provienen del metanálisis prospectivo (90). Todos los ensayos incluidos en el metanálisis evolutivo en red estaban registrados y en todos ellos se examinaron pacientes con COVID-19 grave o crítica (las características de los ensayos figuran en un cuadro que se facilitará previa petición). El 37% de los ensayos se habían publicado en revistas arbitradas, el 3% en versión preliminar y el 60% no habían sido publicados, aunque ya habían finalizado.

La sinopsis de datos empíricos relativos a la mortalidad se basa en los 27 ECCA con 10930 pacientes incluidos en el metanálisis prospectivo (90). En el caso de la mortalidad se empleó el metanálisis prospectivo porque incluye datos adicionales no publicados acerca de este criterio de valoración. El GEO señaló que el tratamiento habitual ha ido evolucionando con el tiempo y es probable que varíe de un centro a otro y de una región a otra. No obstante, como todos los datos proceden de ECCA, se presupone que las intervenciones complementarias que forman parte del tratamiento habitual se han empleado en proporción similar en los pacientes asignados aleatoriamente a la intervención y en los asignados al tratamiento habitual.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente a los antagonistas de los receptores de IL-6 en pacientes con COVID-19 grave o crítica se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza. En el capítulo 7 se indican las fuentes de las estimaciones del riesgo inicial en las que se basan las estimaciones del efecto absoluto.

Análisis por subgrupos

En todos los ECCA analizados con antagonistas de los receptores de IL-6 participaron únicamente adultos con COVID-19 grave o crítica que requerían hospitalización. El GEO encargó análisis de los siguientes criterios de valoración por subgrupos de edad (<70 años o mayores), gravedad de la enfermedad (grave o crítica), concentraciones de marcadores de inflamación y administración de corticosteroides al ingresar en el estudio: mortalidad, necesidad y duración de la ventilación mecánica, duración de la estancia hospitalaria y riesgo de eventos adversos graves y de infecciones bacterianas.

Conforme a estos análisis, el GEO no apreció efectos de subgrupo de la gravedad de la enfermedad en ninguno de los criterios de valoración de interés predeterminados. También examinó los resultados de un análisis por subgrupos, con todos los ECCA considerados, referido a la mortalidad según el uso de corticosteroides sistémicos. El análisis indicaba que los efectos relativos de los antagonistas de los receptores de IL-6 variaban en función de la administración de corticosteroides sistémicos al inicio. Cabe destacar que los corticosteroides no suprimían el efecto beneficioso de los antagonistas de los receptores de IL-6 en la mortalidad, e incluso pueden potenciarlo. Por los motivos que se señalan más adelante, el GEO no evaluó metódicamente la credibilidad de este análisis por subgrupos.

La comparación entre el tocilizumab y el sarilumab, a partir del metanálisis prospectivo, no permitió constatar un efecto de subgrupo (90). No obstante, se disponía de más datos —lo que brinda una mayor precisión— de la asociación de tocilizumab y corticosteroides frente a solo corticosteroides (OR: 0,77; IC95%: 0,68-0,87) que de la asociación de sarilumab y corticosteroides frente a solo corticosteroides (OR: 0,92; IC95%: 0,61-1,38). Además de estos datos por subgrupos, el GEO examinó los datos de comparación directa proporcionados por los investigadores del REMAP-CAP, que no indicaban diferencias entre el tocilizumab y el sarilumab en pacientes tratados con corticosteroides (mortalidad del 36,5% con tocilizumab y del 33,9% con sarilumab). La comparación de tocilizumab más corticosteroides frente a sarilumab más corticosteroides en el metanálisis en red, que incluía datos directos e indirectos, de certeza moderada, no reveló diferencias entre los dos fármacos (OR: 1,07; IC95%: 0,86-1,34) (1)(3).

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Antagonista de los receptores de IL-6	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad (cuadros graves o críticos)	OR: 0,86 (IC95%: 0,79-0,95) Datos procedentes de 10930 pacientes de 27 estudios ¹ (comparativos aleatorizados)	130 por 1000	114 por 1000	Alta	Los antagonistas de los receptores de IL-6 reducen la mortalidad.
Ventilación mecánica	OR: 0,72 (IC95%: 0,57-0,9) Datos procedentes de 5686 pacientes de 9 estudios ² (comparativos aleatorizados)	86 por 1000	63 por 1000	Alta	Los antagonistas de los receptores de IL-6 reducen la necesidad de ventilación mecánica.
Eventos adversos que obligan a suspender el tratamiento	OR: 0,5 (IC95%: 0,03-9,08) Datos procedentes de 815 pacientes de 2 estudios ³ (comparativos aleatorizados)	9 por 1000	5 por 1000	Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la muy grave imprecisión) ⁴	El efecto de los antagonistas de los receptores de IL-6 en los eventos adversos que obligan a suspender el tratamiento es dudoso.
Infecciones bacterianas	OR: 0,95 (IC95%: 0,72-1,29) Datos procedentes de 3548 pacientes de 18 estudios (comparativos aleatorizados)	101 por 1000	96 por 1000	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ⁵	Puede que los antagonistas de los receptores de IL-6 no aumenten las infecciones bacterianas secundarias.
Duración de la ventilación mecánica	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 1189 pacientes de 10 estudios (comparativos aleatorizados)	14,7 (media):	13,5 (media)	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ⁶	Puede que los antagonistas de los receptores de IL-6 reduzcan la duración de la ventilación mecánica.
Duración de la estancia hospitalaria	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 6665 pacientes de 9 estudios (comparativos aleatorizados)	12,8 (media):	8,3 (media)	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave discordancia) ⁷	Puede que los antagonistas de los receptores de IL-6 reduzcan la duración de la estancia hospitalaria.

- Referencia o comparación: estudio principal (15). El riesgo inicial de mortalidad y el de ventilación mecánica se estimaron a partir de los pacientes con COVID-19 grave o crítica del ensayo «Solidaridad» de la OMS y se ajustó en función de la administración de corticosteroides en el marco del tratamiento habitual (riesgo inicial del 16% × RR de 0,79 para los corticosteroides = 13%). El grupo de expertos del GEO consideró que el grupo testigo del ensayo «Solidaridad» de la OMS, realizado en muy diversos países de distintas regiones geográficas, constituye, en términos generales, la fuente más pertinente de datos empíricos para estimar el riesgo inicial de mortalidad y de ventilación mecánica de los pacientes con COVID-19 grave o crítica.
- Revisión sistemática (3). Referencia o comparación: estudio principal. El riesgo inicial de mortalidad y el de ventilación mecánica se estimaron a partir de los pacientes con COVID-19 grave o crítica del ensayo «Solidaridad» de la OMS y se ajustó en función de la administración de corticosteroides en el marco del tratamiento habitual (riesgo inicial del 16% × RR de 0,79 para los corticosteroides = 13%). El grupo de expertos del GEO consideró que el grupo testigo del ensayo «Solidaridad» de la OMS, realizado en muy diversos países de distintas regiones geográficas, constituye, en términos generales, la fuente más pertinente de datos empíricos para estimar el riesgo inicial de mortalidad y de ventilación mecánica de los pacientes con COVID-19 grave o crítica.
- Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Se utilizó la

mediana de la tasa de sucesos del conjunto de pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento habitual en los estudios analizados. Bibliografía de respaldo: (3).

4. **Riesgo de sesgo: grave.** Se rebajó el grado de certeza a causa del sesgo de determinación y del riesgo de sesgo por la falta de enmascaramiento. **Imprecisión: muy grave.** Se rebajó el grado de certeza porque los intervalos de confianza son muy amplios y contienen el cero.
5. **Riesgo de sesgo: grave.** Se rebajó el grado de certeza a causa del sesgo de determinación y del riesgo de sesgo por la falta de enmascaramiento. **Imprecisión: grave.** Se rebajó el grado de certeza porque los intervalos de confianza son amplios y contienen el cero.
6. **Riesgo de sesgo: grave.** Se rebajó el grado de certeza debido al riesgo de sesgo por la falta de enmascaramiento. **Imprecisión: grave.** Se rebajó el grado de certeza porque el límite inferior del intervalo de confianza está próximo al cero.
7. **Riesgo de sesgo: grave.** Se rebajó el grado de certeza debido al riesgo de sesgo por la falta de enmascaramiento. **Discordancia: grave.** Se rebajó el grado de certeza porque existen diferencias en las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza no se solapan.

6.6.1 Mecanismo de acción

La IL-6 es una citocina pleiotrópica que activa y regula la respuesta inmunitaria a las infecciones. Aunque no se ha determinado su papel en la patogenia de la COVID-19, concentraciones elevadas de IL-6 pueden acarrear graves consecuencias, como insuficiencia respiratoria y la muerte.

El tocilizumab y el sarilumab son anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento de la artritis reumatoide que antagonizan el receptor de IL-6, tanto en su forma unida a la membrana (IL-6R) como en su forma soluble (sIL-6R). El tocilizumab está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide por vía intravenosa y el sarilumab por vía subcutánea, si bien en la COVID-19 ambos se han estudiado en administración intravenosa. A tenor de los estudios realizados en artritis reumatoide (29), cabe prever que los dos fármacos alcancen un grado muy elevado de ocupación de los receptores si se administran en las dosis evaluadas para la COVID-19. Los antagonistas de los receptores de IL-6 se están reutilizando para la COVID-19, pero su acción en esta nueva indicación se basa en el mismo mecanismo farmacológico primario. Su eficacia en la COVID-19 no depende tanto de la consecución de las concentraciones deseadas con las dosis administradas como de la importancia de la transducción de señales de la IL-6 en la fisiopatología de la enfermedad.

6.7 Ivermectina (publicada el 31 de marzo de 2021)

Recuadro informativo

La recomendación sobre la ivermectina se publicó en la [cuarta edición](#) de las orientaciones evolutivas de la OMS (el 31 de marzo de 2021) y en las [Rapid Recommendations](#) del BMJ, en respuesta al creciente interés internacional por esa posible opción terapéutica.

En esta novena edición de las orientaciones no se ha modificado la recomendación formulada sobre la ivermectina. El GEO ha tenido noticia de que, desde que formuló su recomendación, se han publicado nuevos ensayos clínicos, de envergadura relativamente pequeña, y se ha retirado uno de los principales ensayos ante la sospecha de fraude en la investigación (91)(92). No obstante, la sinopsis actualizada de los datos resultantes del metanálisis evolutivo en red concuerda con la recomendación anterior. El GEO examinará exhaustivamente esa sinopsis actualizada en próximas ediciones de las orientaciones.

Recomendación para los pacientes con COVID-19, sea cual sea su gravedad

Solo en contextos experimentales

Se recomienda no administrar ivermectina, salvo en el marco de un ensayo clínico (*recomendada solo en contextos experimentales*).

Observación: esta recomendación es válida sea cual sea la gravedad del cuadro que presente el paciente y la duración de sus síntomas.

La recomendación de utilizar un fármaco únicamente en ensayos clínicos se formula cuando el grado de certeza científica es muy bajo y es muy posible que futuros estudios reduzcan la incertidumbre sobre los efectos de la intervención a un costo razonable.

Información práctica

Al haberse formulado la recomendación de no tratar con ivermectina a los pacientes con COVID-19 fuera del ámbito de los ensayos clínicos, los aspectos prácticos revisten menos importancia en este caso.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

Dado el muy bajo grado de certeza respecto de la mortalidad, el uso de ventilación mecánica, la hospitalización, la duración de la estancia hospitalaria y la eliminación del virus, resulta dudoso que la ivermectina produzca algún efecto en esos criterios de valoración. Es posible que la ivermectina produzca escaso o nulo efecto en el tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica (bajo grado de certeza) y que aumente el riesgo de eventos adversos graves que obligan a suspender el tratamiento (bajo grado de certeza).

Los análisis por subgrupos no indican que el efecto varíe según la dosis administrada. Los datos de los ensayos clínicos no eran suficientes para realizar análisis por subgrupos según la edad o la gravedad del cuadro (véase la pestaña «Datos de los estudios»), por lo que se consideró que en todos los subgrupos se produce un efecto semejante. Esta recomendación es válida sea cual sea la gravedad del cuadro que presente el paciente y la duración de sus síntomas.

Grado de certeza científica

El GEO calificó de muy baja la certeza científica respecto de la mayor parte de los criterios de valoración fundamentales — en particular la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica, la hospitalización, la duración de la estancia hospitalaria y la eliminación del virus—, principalmente porque la imprecisión en cuanto a esos criterios de valoración se consideró muy grave: los datos agregados tienen intervalos de confianza de gran amplitud o corresponden a muy pocos sucesos. También contribuyó el grave riesgo de sesgo respecto de algunos criterios de valoración, debido concretamente a que los ensayos carecen de enmascaramiento y no habían sido registrados y a que en uno de ellos no se presentan datos sobre la ventilación mecánica a pesar de que estaba contemplada en el protocolo (sesgo de publicación).

Se ofrecen más detalles al respecto en el apartado «Justificación» de esta recomendación. En cuanto a los eventos adversos graves y al tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica, la certeza científica se consideró baja.

Valores y preferencias

Aplicando los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO dedujo que casi todos los pacientes bien informados solo querrían ser tratados con ivermectina en el marco de un ensayo aleatorizado, dada la gran incertidumbre que suscitan los datos empíricos acerca de su efecto en la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica, la necesidad de hospitalización y otros criterios de valoración de interés, y dada la posibilidad de que se produzcan efectos perjudiciales, como eventos adversos graves asociados al tratamiento. El grupo de expertos no prevé que los valores y las preferencias de los pacientes respecto de esta intervención varíen en gran medida.

Recursos y otros aspectos relevantes

La ivermectina es un medicamento relativamente económico y fácil de conseguir, incluso en entornos de ingresos bajos. En opinión del GEO, el costo asequible y la facilidad de acceso no son motivo suficiente para utilizar un medicamento que genera grandes dudas en cuanto a sus posibles beneficios y puede ocasionar efectos perjudiciales. Aunque el costo por paciente sea bajo, al GEO le preocupa la posibilidad de que se sustraiga atención y recursos de tratamientos que probablemente producen un beneficio, como los corticosteroides en los pacientes con COVID-19 grave, y de otras intervenciones complementarias. Además, el uso de la ivermectina contra la COVID-19 podría mermar su suministro para enfermedades en las que está claramente indicada y contribuir a su escasez, especialmente en los programas de control y eliminación de helmintos. Deben tenerse en cuenta otras infecciones endémicas que pueden empeorar con la corticoterapia. Si se emplean corticosteroides para tratar la COVID-19 en zonas con estrongiloidosis endémica, se puede administrar ivermectina de forma empírica si el médico responsable lo considera oportuno, aunque no como tratamiento contra la COVID-19.

Justificación

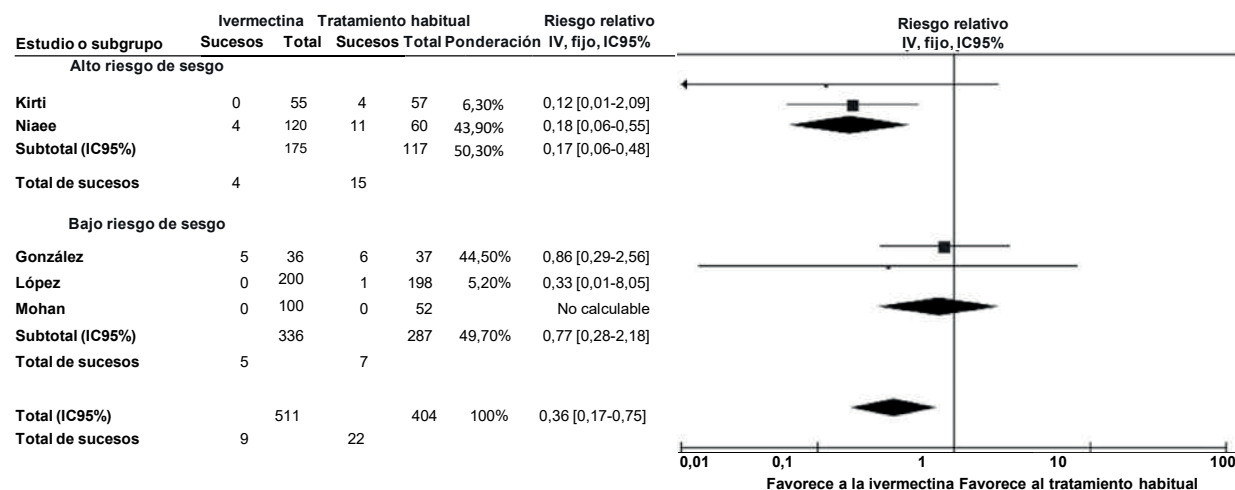
Al plasmar los datos empíricos en la recomendación de administrar ivermectina a pacientes con COVID-19 únicamente en el marco de un ensayo clínico, el GEO destacó el alto grado de incertidumbre respecto de los criterios de valoración de mayor importancia, como la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica. Señaló asimismo los datos que indican que el tratamiento puede producir efectos perjudiciales, como un aumento de los eventos adversos. El GEO no prevé que los valores y las preferencias de los pacientes experimenten grandes variaciones ni que otros factores contextuales, como la disponibilidad de recursos, la accesibilidad, la viabilidad o las repercusiones en la equidad sanitaria, puedan alterar la recomendación.

Por el momento, de la ivermectina existen muchos menos datos procedentes de ECCA que de otros fármacos evaluados en las orientaciones evolutivas de la OMS. Además, el grado de incertidumbre de los datos disponibles es considerablemente mayor, ya que en los ensayos analizados participaron muchos menos pacientes y se registraron muchos menos sucesos.

Alto grado de incertidumbre

Resulta dudoso que la ivermectina produzca algún efecto en los principales criterios de valoración de interés, en particular la mortalidad, dada la muy baja certeza de las estimaciones correspondientes. Contribuyen a la incertidumbre el grave riesgo de sesgo y la grave imprecisión. Aunque la sinopsis de datos empíricos de este fármaco se basa en 16 ECCA, solo en cinco de ellos se comparó directamente la ivermectina con el tratamiento habitual y se proporciona información sobre la mortalidad (93)(94)(95)(96)(97)(98)(99). Cabe señalar que, en consonancia con la metodología del GEO, el equipo encargado del metanálisis evolutivo en red excluyó los ensayos cuasialeatorizados y todos aquellos ECCA en los que no se hubieran utilizado técnicas explícitas de aleatorización. De esos cinco ECCA, dos (93)(94) presentaban un alto riesgo de sesgo debido a un enmascaramiento insuficiente. En uno de los dos (93) se comenzó a incluir y aleatorizar pacientes antes de que se publicara el protocolo, lo que incrementa aún más el riesgo de sesgo. Los análisis de la mortalidad por subgrupos según el riesgo de sesgo del ensayo dan idea de la posible influencia de ese riesgo. Como se observa en el gráfico de bosque (figura 3), la estimación efectuada a partir de los cinco ECCA en los que se comparó directamente la ivermectina con el tratamiento habitual indica una reducción de la mortalidad con la ivermectina, pero este efecto no se manifiesta si solo se consideran los ensayos con bajo riesgo de sesgo (que, en conjunto, representan casi las dos terceras partes de los datos). Este resultado aumenta la incertidumbre sobre el verdadero efecto de la ivermectina en la mortalidad. Con la comparación indirecta de la ivermectina y el tratamiento habitual —mediante comparaciones con hidroxiclороquina y con lopinavir-ritonavir— se observa un fenómeno similar al de la comparación directa. Los datos indirectos que apuntan a una reducción de la mortalidad con ivermectina proceden casi en su totalidad de un estudio que presenta un alto riesgo de sesgo (91) por no incluir una descripción detallada de la aleatorización o el enmascaramiento y por no haberse publicado el protocolo (no se muestra la figura).

Figura 3. Gráfico de bosque de la comparación directa entre la ivermectina y el tratamiento habitual respecto de la mortalidad en un análisis por subgrupos según el riesgo de sesgo



IV: inverso de la varianza.

Además del riesgo de sesgo, respecto de la mortalidad se apreció también una imprecisión muy grave. Según el sistema GRADE, la imprecisión se evalúa en función de los intervalos de confianza y de la cantidad de información (número de sucesos), que ha de ser suficiente para poder formular un juicio fundado (100). En este caso, pese a que los intervalos de confianza indican que la ivermectina podría aportar un beneficio, la cantidad de información es muy reducida. En cuanto a la mortalidad (y sin tener en cuenta el riesgo de sesgo mencionado antes), entre los 511 pacientes asignados aleatoriamente a la ivermectina se produjeron 9 muertes (1,76%) y 22 (5,45%) entre los 404 asignados aleatoriamente al tratamiento habitual. Se trata de un número de sucesos demasiado bajo para extraer conclusiones y muy inferior a la cantidad óptima de información. De hecho, si, a modo de ejercicio teórico, se traspasan tres sucesos (muertes) del grupo del tratamiento habitual al grupo de la ivermectina, se pierde la significación estadística, lo que indica que los resultados podrían deberse tan solo al azar. Además, esa comparación se basa en datos procedentes de múltiples estudios de pequeña envergadura, lo que incrementa el riesgo de desequilibrios no detectados entre los grupos de pacientes estudiados. Dada la gran probabilidad de que los resultados observados se deban en buena medida al azar, el grupo de expertos calificó la imprecisión de muy grave, lo que rebaja aún más la certeza global de esos resultados.

Esta combinación de un grave riesgo de sesgo con una imprecisión muy grave contribuyó a que la certeza científica respecto de la mortalidad se considerara muy baja, a pesar de que la estimación puntual y el intervalo de confianza parecen indicar que la ivermectina aporta un beneficio. En consecuencia, el grupo de expertos concluyó que resulta dudoso que la ivermectina influya en la mortalidad. Aplicando un razonamiento análogo, también se consideró muy baja la certeza respecto de los demás criterios de valoración decisivos, en particular el uso de ventilación mecánica, la hospitalización y la duración de la estancia hospitalaria.

Análisis por subgrupos

En el único análisis por subgrupos realizado —según la dosis de ivermectina— no se detectó ningún efecto diferencial (véase la pestaña «Datos de los estudios»). Los ensayos no incluían comparaciones, por lo que no pudieron efectuarse análisis por subgrupos de edad o de gravedad de la COVID-19. Así pues, el grupo de expertos no formuló ninguna recomendación por subgrupos respecto de este fármaco y, por consiguiente, la recomendación de no tratar con ivermectina excepto en el marco de un ensayo clínico es válida sea cual sea la gravedad del cuadro, el grupo de edad o la pauta posológica.

Aplicabilidad

La aplicabilidad de esta recomendación a niños y niñas es dudosa por el momento, ya que en ninguno de los ECCA analizados participaron menores de 15 años. No obstante, el grupo de expertos no halló motivos para que ese grupo de población responda de forma diferente al tratamiento con ivermectina. Se formularon consideraciones parecidas respecto de las embarazadas, ya que no existen datos directos de este grupo de población, pero tampoco se hallaron motivos para que respondan de manera diferente a otros adultos.

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 (sea cual sea su gravedad)

Intervención: ivermectina

Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos

El metanálisis evolutivo en red sobre la ivermectina se realizó a partir de 16 ECCA en los que participaron 2407 pacientes. En el 75% de los ensayos analizados participaron pacientes con COVID-19 no grave y, en el 25% restante, pacientes con cuadros tanto graves como no graves. En varios de los ensayos analizados no se facilitan datos de los criterios de valoración de interés. El 25% de los ensayos se habían publicado en revistas arbitradas, el 44% en versión preliminar y el 31% no habían sido publicados, aunque ya habían finalizado (véase el [cuadro](#) de características de los ensayos). Se excluyeron varios ensayos comparativos cuasialeatorizados (101)(102)(103)(104).

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente a la ivermectina en pacientes con COVID-19 se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza. En el capítulo 7 se indican las fuentes de las estimaciones del riesgo inicial en las que se basan las estimaciones del efecto absoluto.

Análisis por subgrupos

El equipo encargado del metanálisis en red efectuó análisis por subgrupos que pudieran dar lugar a la formulación de recomendaciones distintas en función del subgrupo. Con los datos disponibles, solo fue posible realizar análisis por subgrupos según la dosis de ivermectina y respecto de los siguientes criterios de valoración: mortalidad, uso de ventilación mecánica, hospitalización y eventos adversos que obligan a suspender el tratamiento. Los análisis por subgrupos según la dosis de ivermectina se basaron en la comparación directa de la ivermectina con el tratamiento habitual. Se recurrió a la metarregresión para evaluar el efecto de la dosis acumulada como variable continua, y se añadió una covariable para comparar las pautas de dosis única con las de dosis múltiples. Este enfoque se basa en las aportaciones de los expertos en farmacología (dirigidos por el profesor Andrew Owen), quienes realizaron simulaciones farmacocinéticas con todas las dosis utilizadas en los ensayos.

Al analizar por separado los estudios de dosis únicas y los de dosis múltiples, observaron que es previsible una correlación entre la dosis acumulada de ivermectina y los principales parámetros farmacocinéticos. Cabe señalar que en los ensayos analizados no se evaluó directamente la farmacocinética de la ivermectina y que el enfoque empleado se basa en simulaciones, validadas si era posible, efectuadas a partir de los datos farmacocinéticos publicados en seres humanos. Para evaluar la credibilidad de los resultados por subgrupos, el grupo de expertos utilizó un marco predeterminado que incluye el instrumento ICEMAN (84).

El grupo de expertos del GEO solicitó análisis por subgrupos según la edad (niños, adultos o mayores de 70 años), la gravedad de la COVID-19 (no grave, grave o crítica), el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y la administración concomitante de otros medicamentos. Sin embargo, con arreglo al protocolo preestablecido del GEO, los datos facilitados en cada ensayo no eran suficientes para realizar ninguno de esos análisis. El grupo de expertos señaló que el tratamiento habitual ha ido evolucionando con el tiempo y es probable que varíe de un centro a otro y de una región a otra. No obstante, como todos los datos proceden de ECCA, se presupone que las intervenciones complementarias que forman parte del tratamiento habitual se han empleado en proporción similar en los pacientes asignados aleatoriamente a la intervención y en los asignados al tratamiento habitual.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Ivermectina	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 0,19 (IC95%: 0,09-0,36) Datos procedentes de 1419 pacientes de 7 estudios ¹ (comparativos aleatorizados)	70 por 1000:	14 por 1000	Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la muy grave imprecisión) ²	El efecto de la ivermectina en la mortalidad es dudoso.
Ventilación mecánica	OR: 0,51 (IC95%: 0,12-1,77) Datos procedentes de 687 pacientes de 5 estudios (comparativos aleatorizados)	20 por 1000	10 por 1000	Muy baja (debido a la muy grave imprecisión y al sesgo de publicación) ³	El efecto de la ivermectina en el uso de ventilación mecánica es dudoso.
Eliminación del virus (7 días)	OR: 1,62 (IC95%: 0,95-2,86) Datos procedentes de 625 pacientes de 6 estudios (comparativos aleatorizados)	500 por 1000	618 por 1000	Baja (debido a la grave discordancia y la grave imprecisión)	Es posible que la ivermectina no influya en la eliminación del virus o que la incremente.
Hospitalización (solo pacientes ambulatorios)	OR: 0,36 (IC95%: 0,08-1,48) Datos procedentes de 398 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	50 por 1000	18 por 1000	Muy baja (debido a la sumamente grave imprecisión) ⁵	El efecto de la ivermectina en la hospitalización es dudoso.
Eventos adversos graves	OR: 3,07 (IC95%: 0,77-12,09) Datos procedentes de 584 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	9 por 1000	27 por 1000	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ⁶	Puede que la ivermectina aumente el riesgo de eventos adversos graves que obliguen a suspender el tratamiento.
Tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica	Medido en: días Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 633 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	11 días (media)	10,5 días (media)	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ⁷	Puede que la ivermectina influya poco o nada en el tiempo que transcurre hasta la mejoría clínica.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Ivermectina	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Duración de la estancia hospitalaria	Medido en: días Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 252 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	12,8 días (media)	11,7 días (media)	Muy baja (debido a la grave imprecisión, la grave discordancia y el grave riesgo de sesgo) ^e	El efecto de la ivermectina en la duración de la estancia hospitalaria es dudoso.
Tiempo transcurrido hasta la eliminación del virus	Medido en: días Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 559 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	7,3 días (media)	5,7 días (media)	Muy baja (debido a la muy grave imprecisión y al grave riesgo de sesgo) ^e	Resulta dudoso si la ivermectina aumenta o reduce el tiempo que transcurre hasta la eliminación del virus.

1. Revisión sistemática (1). Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Se decidió utilizar el grupo testigo del ensayo «Solidaridad» de la OMS, que corresponde al tratamiento habitual en los países participantes.
2. **Riesgo de sesgo: grave.** El ensayo clínico a gran escala que más peso tiene en la estimación del efecto consta de estudios sin enmascaramiento. **Imprecisión: muy grave.** El número total de sucesos es muy pequeño.
3. **Imprecisión: muy grave.** El número de sucesos es muy pequeño y los intervalos de credibilidad incluyen tanto un beneficio importante como un perjuicio importante. **Sesgo de publicación: grave.**
4. **Discordancia: grave.** Las estimaciones puntuales presentan grandes variaciones y los intervalos de credibilidad no se solapan significativamente. **Imprecisión: grave.** El intervalo de credibilidad incluye el efecto nulo.
5. **Imprecisión: sumamente grave.** El intervalo de credibilidad incluye un beneficio importante y un perjuicio importante.
6. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye una diferencia pequeña o nula.
7. **Imprecisión: muy grave.**
8. **Riesgo de sesgo: grave.** Resultado obtenido a partir de un estudio sin enmascaramiento. **Discordancia: grave.** Las estimaciones puntuales no concuerdan a pesar de que los intervalos de confianza se solapan. **Imprecisión: grave.** Los intervalos de credibilidad incluyen la diferencia nula.
9. **Riesgo de sesgo: grave.** El riesgo de sesgo suscita dudas. **Imprecisión: muy grave.** El intervalo de credibilidad incluye un beneficio importante y un perjuicio importante.

6.7.1 Mecanismo de acción

La ivermectina es un antiparasitario que interfiere en la función neuromuscular de los helmintos al unirse a los canales de cloro regulados por glutamato (105). A partir de experimentos *in vitro*, se ha planteado que puede ejercer un efecto antivírico directo contra el SARS-CoV-2, aunque es poco probable que, con las dosis propuestas para la COVID-19, se alcancen en el ser humano las concentraciones necesarias para inhibir el virus *in vitro* (106)(107)(108). La ivermectina no produjo ningún efecto en el ARN del SARS-CoV-2 en el modelo de infección en hámsteres dorados (109). Aún no se ha dilucidado el supuesto mecanismo: se han propuesto múltiples dianas, bien por analogía con otros virus de muy diferente ciclo vital o bien, como en el caso de varios centenares de sustancias con potencial terapéutico, a partir de simulaciones que indican un acoplamiento molecular con distintas dianas víricas, en particular la proteína de la espícula, la ARN-polimerasa dirigida por ARN y la proteinasa de tipo 3C (110)(111)(112)(113)(114). De momento, no existen pruebas directas de ningún mecanismo de acción contra el SARS-CoV-2.

A partir fundamentalmente de estudios en otras indicaciones, se ha propuesto que la ivermectina ejerce un efecto inmunomodulador, pero tampoco se ha podido determinar el mecanismo exacto. Según datos históricos, la ivermectina aumentó la supervivencia de ratones a los que se administró una dosis letal de un lipopolisacárido (115) y produjo efectos beneficiosos en modelos murinos de dermatitis atópica y asma alérgica (116)(117). En el caso del SARS-CoV-2, se ha sugerido que el efecto inmunomodulador de la ivermectina sería consecuencia de la modulación alostérica indirecta de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ de acetilcolina (mediante la regulación de la actividad de los ligandos del receptor). Aunque esta acción se ha demostrado *in vitro*, las concentraciones empleadas en los experimentos eran superiores incluso a las necesarias para obtener un efecto antivírico (118), por lo que es muy poco probable que se alcancen en seres humanos. En el modelo de infección por SARS-CoV-2 en hámsteres dorados, la ivermectina indujo modificaciones del fenotipo inmunitario pulmonar que eran indicativas de una modulación alostérica de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ de acetilcolina (109), pero no parecía contrarrestar la pérdida de peso corporal, que es un rasgo distintivo de la enfermedad en ese modelo. Además, no se determinaron las concentraciones del fármaco para extrapolarlas a las alcanzadas en seres humanos. En resumen, siguen existiendo grandes dudas en cuanto a la posible actividad inmunomoduladora o antiinflamatoria de la ivermectina.

6.8 Hidroxicloroquina (publicada el 17 de diciembre de 2020)

Recuadro informativo

La recomendación sobre la hidroxicloroquina se publicó en la [tercera edición](#) de las orientaciones evolutivas de la OMS (el 17 de diciembre de 2020) y en las [Rapid Recommendations](#) del BMJ, tras la publicación preliminar del ensayo «Solidaridad» de la OMS el 15 de octubre de 2020, en la que se presentaban los resultados del tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19 con remdesivir, hidroxicloroquina o lopinavir-ritonavir (15). En esta novena edición de las orientaciones no se ha modificado la recomendación formulada sobre la hidroxicloroquina.

Recomendación para los pacientes con COVID-19, sea cual sea su gravedad

Recomendación en contra

Se recomienda no administrar hidroxicloroquina ni cloroquina (*recomendación sin reservas en contra*).

Observación: esta recomendación es válida sea cual sea la gravedad del cuadro que presente el paciente y la duración de sus síntomas.

Información práctica

El GEO formuló la recomendación sin reservas de no tratar con hidroxicloroquina ni con cloroquina a los pacientes con COVID-19. Si se administra hidroxicloroquina, es posible que no puedan administrarse otros fármacos importantes que también prolongan el intervalo QT, como la azitromicina y las fluoroquinolonas. La administración concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT requiere suma precaución.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

La hidroxicloroquina y la cloroquina probablemente no reducen la mortalidad ni el uso de ventilación mecánica, y es posible que no reduzcan la duración de la estancia hospitalaria. Los datos empíricos no excluyen la posibilidad de que con la hidroxicloroquina aumente ligeramente el riesgo de muerte y de ventilación mecánica. El efecto en otros criterios de valoración de menor importancia, en particular el tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas, la hospitalización y la duración de la ventilación mecánica, es dudoso.

Como se ha observado en otras enfermedades, la administración de hidroxicloroquina puede aumentar el riesgo de diarrea y de náuseas o vómitos. A su vez, la diarrea y los vómitos pueden aumentar el riesgo de hipovolemia, hipotensión y lesiones renales agudas, especialmente en entornos de escasos recursos sanitarios. No se sabe con certeza si la hidroxicloroquina aumenta el riesgo de cardiotoxicidad, en particular de arritmias potencialmente mortales, ni en qué medida.

Los análisis por subgrupos no indican que el efecto varíe según la gravedad de la COVID-19 (cuadros críticos frente a graves o no graves y cuadros no graves frente a graves o críticos) o según la edad (menores de 70 años frente a mayores). Ni la dosis acumulada ni la concentración sérica mínima prevista en el día 3 modifican el efecto en ningún criterio de valoración, por lo que se consideró que en todos los subgrupos se produce un efecto semejante.

También se examinaron datos de la comparación de hidroxicloroquina frente a hidroxicloroquina más azitromicina, pero no se pudo constatar que la adición de esta última modifique el efecto de la hidroxicloroquina en ninguno de los criterios de valoración (muy baja certeza).

Grado de certeza científica

El grupo de expertos consideró moderada la certeza científica respecto de los principales criterios de valoración (mortalidad y uso de ventilación mecánica). Suscitaban dudas tanto la falta de enmascaramiento en los ensayos clínicos de mayor envergadura como la imprecisión. Por ejemplo, atendiendo al intervalo de credibilidad en torno al efecto combinado, es posible que la mortalidad se reduzca muy ligeramente. Los datos empíricos sobre la diarrea y las náuseas o vómitos son de baja calidad debido a que muchos de los ensayos carecen de enmascaramiento y a que el número total de pacientes incluidos en los ensayos de los que provienen esos datos es inferior a la cantidad óptima de información (aunque, en ambos criterios de valoración, el intervalo de credibilidad está situado enteramente en el lado del perjuicio).

La certeza científica respecto de todos los demás criterios de valoración se consideró baja o muy baja, debido principalmente a la imprecisión (intervalos de credibilidad que incluyen tanto un beneficio importante como un perjuicio importante) y al riesgo de sesgo (ensayos sin enmascaramiento).

Valores y preferencias

Aplicando los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO dedujo que casi ningún paciente bien informado querría ser tratado con hidroxiclороquina, pues los datos empíricos indican que probablemente no influya en la mortalidad ni en la necesidad de ventilación mecánica y existe riesgo de eventos adversos, en particular diarrea y náuseas o vómitos. El grupo de expertos no prevé que los valores y las preferencias de los pacientes respecto de esta intervención varíen en gran medida.

Recursos y otros aspectos relevantes

La hidroxiclороquina y la cloroquina son relativamente económicas, en comparación con otros fármacos utilizados en el tratamiento de la COVID-19, y resultan fáciles de conseguir, incluso en entornos de ingresos bajos. A pesar de ello, el grupo de expertos opinaba que casi todos los pacientes las rechazarían, dado que los perjuicios superan los beneficios. Aunque el costo por paciente sea bajo, al GEO le preocupa la posibilidad de que se sustraiga atención y recursos de tratamientos que probablemente producen un beneficio, como los corticosteroides en los pacientes con COVID-19 grave, y de otras intervenciones complementarias.

Justificación

Al plasmar los datos empíricos en la recomendación sin reservas de no administrar hidroxiclороquina ni cloroquina a los pacientes con COVID-19, el grupo de expertos hizo hincapié en la moderada certeza científica de que probablemente no reduzcan la mortalidad ni la necesidad de ventilación mecánica. Asimismo, señaló los datos que indican que el tratamiento puede producir efectos perjudiciales, en particular un aumento de las náuseas y la diarrea. El GEO no prevé que los valores y las preferencias de los pacientes experimenten grandes variaciones ni que otros factores contextuales, como la disponibilidad de recursos, la accesibilidad, la viabilidad o las repercusiones en la equidad sanitaria, puedan alterar la recomendación (véase el resumen de esos factores en el apartado «De los datos empíricos a la decisión clínica»).

Análisis por subgrupos

El grupo de expertos no pudo constatar efectos de subgrupo según la gravedad de la COVID-19, la edad (adultos frente a personas mayores) o la dosis administrada, por lo que no formuló recomendaciones específicas para ningún subgrupo. Por consiguiente, la recomendación sin reservas es válida sea cual sea la gravedad del cuadro, el grupo de edad, la dosis o la pauta de administración de hidroxiclороquina.

En los ensayos clínicos participaron pacientes de todo el mundo, que presentaban cuadros de diversa gravedad y recibieron tratamiento en distintos entornos (atención ambulatoria u hospitalaria). Aunque en los ensayos no se comunican efectos de subgrupo según el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas, en muchos de ellos los pacientes se encontraban en la fase inicial de la enfermedad en el momento de su inclusión, por lo que el GEO consideró que los datos son aplicables a todos los pacientes con COVID-19.

Aplicabilidad

Grupos especiales de población

En ninguno de los ECCA analizados participaron niños o niñas, por lo que la aplicabilidad de esta recomendación a ese grupo de población es dudosa por el momento. No obstante, el grupo de expertos no halló motivos para que los niños o niñas con COVID-19 respondan de manera diferente al tratamiento con hidroxiclороquina. Se formularon consideraciones parecidas respecto de las embarazadas, ya que no existen datos directos de este grupo de población, pero tampoco se hallaron motivos para que respondan de manera diferente a otros adultos. La hidroxiclороquina atraviesa la barrera placentaria y cabe la posibilidad de que produzca lesiones en la retina del feto. Aunque se ha utilizado en embarazadas con alguna enfermedad autoinmunitaria sistémica, como el lupus eritematoso sistémico, las mujeres gestantes pueden tener aún más razones que otros pacientes para rehusar la hidroxiclороquina como tratamiento contra la COVID-19.

Administración en asociación con azitromicina

En el metanálisis en red no se observó que la adición de azitromicina modifique el efecto de la hidroxiclороquina en ninguno de los criterios de valoración. Los datos de los ensayos no indican que la azitromicina modifique favorablemente el efecto de la hidroxiclороquina, por lo que la recomendación en contra de la hidroxiclороquina y la cloroquina es válida tanto si se está administrando azitromicina concomitante como si no.

Dudas pendientes

En el capítulo 9 se exponen las dudas que aún persisten sobre esta intervención. El GEO consideró poco probable que en futuros estudios se determinen subgrupos de pacientes a los que pueda beneficiar el tratamiento con hidroxiclороquina o cloroquina.

Pregunta clínica (PICO)**Población:** pacientes con COVID-19 (sea cual sea su gravedad)**Intervención:** hidroxicloroquina**Intervención comparativa:** tratamiento habitual**Resumen****Sinopsis de los datos empíricos**

Mediante el metanálisis evolutivo en red sobre la hidroxicloroquina, realizado a partir de 30 ECCA en los que participaron 10921 pacientes, se obtuvieron estimaciones del efecto relativo en los criterios de valoración importantes para los pacientes (véase el cuadro que figura en este [enlace](#)). En cinco de esos ensayos, a algunos pacientes (de un total de 414) se les asignó aleatoriamente tratamiento con cloroquina.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente a la hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19 se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza. En el capítulo 7 se indican las fuentes de las estimaciones del riesgo inicial en las que se basan las estimaciones del efecto absoluto.

Análisis por subgrupos

Para evaluar el tratamiento con hidroxicloroquina, el GEO encargó análisis por subgrupos según la edad (niños, adultos o mayores de 70 años), la gravedad de la COVID-19 (no grave, grave o crítica) y la administración concomitante de azitromicina (sí o no).

Solicitó también un análisis por subgrupos según la dosis de hidroxicloroquina (alta o baja). Al no ser posible evaluar cualitativamente las pautas de administración de hidroxicloroquina, dadas las diferencias entre los ensayos en cuanto a las dosis de carga y de mantenimiento y la duración del tratamiento, se elaboró un modelo de la evolución prevista de la concentración sérica en el tiempo, en colaboración con un especialista en farmacología (el profesor Andrew Owen). Se partió de la hipótesis de que una concentración mínima más elevada al principio del tratamiento (por ejemplo, la concentración mínima del día 3) podría ser más eficaz que una más baja, y que una concentración sérica máxima más elevada (por ejemplo, la concentración máxima del último día) podría conllevar mayor riesgo de efectos adversos que una más baja. En el modelo farmacocinético resultante, la dosis acumulada mostraba una estrecha correlación con todas las determinaciones de la concentración sérica efectuadas el día 3 y el último día de tratamiento, por lo que se decidió realizar el análisis principal con la dosis acumulada. Como la concentración mínima del día 3 mostraba menor correlación con la dosis acumulada total ($R^2=0,376$), se llevó a cabo un análisis de sensibilidad por subgrupos respecto de los criterios de valoración de la eficacia, con la concentración mínima prevista en ese día.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Hidroxicloroquina	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 1,11 (IC95%: 0,95-1,31) Datos procedentes de 10859 pacientes de 29 estudios ¹ (comparativos aleatorizados)	106 por 1000	116 por 1000	Moderada (debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión, ambos límites) ²	Es probable que la hidroxicloroquina no reduzca la mortalidad.
Ventilación mecánica	OR: 1,2 (IC95%: 0,83-1,81) Datos procedentes de 6379 pacientes de 5 estudios (comparativos aleatorizados)	105 por 1000	123 por 1000	Moderada (debido al riesgo límite de sesgo y a la grave imprecisión) ³	Es probable que la hidroxicloroquina no reduzca el uso de ventilación mecánica.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa	Intervención	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
		Tratamiento habitual	Hidroxicloroquina		
Eliminación del virus (7 días)	OR: 1,08 (IC95%: 0,25-4,78) Datos procedentes de 280 pacientes de 4 estudios* (comparativos aleatorizados)	483 por 1000	502 por 1000	Muy baja (debido a la muy grave imprecisión) ⁵	El efecto de la hidroxicloroquina en la eliminación del virus es muy dudoso.
Hospitalización	OR: 0,39 (IC95%: 0,12-1,28) Datos procedentes de 465 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	47 por 1000	19 por 1000	Muy baja (debido a la muy grave imprecisión y al grave carácter indirecto) ⁶	El efecto de la hidroxicloroquina en la hospitalización es dudoso.
Cardiotoxicidad	Datos procedentes de 3287 pacientes de 7 estudios (comparativos aleatorizados)	46 por 1000	56 por 1000	Muy baja (debido a la grave imprecisión, al grave riesgo de sesgo y al grave carácter indirecto) ⁷	El efecto de la hidroxicloroquina en la cardiotoxicidad es dudoso.
Diarrea	OR: 1,95 (IC95%: 1,4-2,73) Datos procedentes de 979 pacientes de 6 estudios (comparativos aleatorizados)	149 por 1000	255 por 1000	Baja (debido a la grave imprecisión y al grave riesgo de sesgo) ⁸	Puede que la hidroxicloroquina aumente el riesgo de diarrea.
Náuseas o vómitos	OR: 1,74 (IC95%: 1,26-2,41) Datos procedentes de 1429 pacientes de 7 estudios (comparativos aleatorizados)	99 por 1000	161 por 1000	Baja (debido a la grave imprecisión y al grave riesgo de sesgo) ⁹	Puede que la hidroxicloroquina aumente el riesgo de náuseas o vómitos.
Delirio	OR: 1,59 (IC95%: 0,77-3,28) Datos procedentes de 423 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	62 por 1000	95 por 1000	Muy baja (debido a la muy grave imprecisión y al grave carácter indirecto) ¹⁰	El efecto de la hidroxicloroquina en el delirio es dudoso.
Tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 479 pacientes de 5 estudios (comparativos aleatorizados)	11 días (media)	9 días (media)	Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo, a la grave imprecisión y al grave carácter indirecto) ¹¹	El efecto de la hidroxicloroquina en el tiempo que transcurre hasta la mejoría clínica es dudoso.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Hidroxicloroquina	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Duración de la estancia hospitalaria	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 5534 pacientes de 5 estudios (comparativos aleatorizados)	12,8 días (media)	12,9 días (media)	Baja (debido a la grave imprecisión y al grave riesgo de sesgo) ¹²	Puede que la hidroxicloroquina no influya en la duración de la estancia hospitalaria.
Tiempo transcurrido hasta la eliminación del virus	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 440 pacientes de 5 estudios (comparativos aleatorizados)	9,7 días (media)	10,6 días (media)	Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la muy grave imprecisión) ¹³	El efecto de la hidroxicloroquina en el tiempo que transcurre hasta la eliminación del virus es dudoso.
Eventos adversos que obligan a suspender el tratamiento	Datos procedentes de 210 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	En dos de los 108 pacientes asignados aleatoriamente a hidroxicloroquina se suspendió el tratamiento a causa de efectos adversos, frente a ninguno de los 102 pacientes que recibieron placebo o el tratamiento habitual.		Muy baja (debido a la sumamente grave imprecisión) ¹⁴	El efecto de la hidroxicloroquina en los eventos adversos que obligan a suspender el tratamiento es dudoso.

1. Revisión sistemática (1). Referencia o comparación: estudio principal. El riesgo inicial de mortalidad y el de ventilación mecánica se estimaron a partir de los pacientes con COVID-19 grave o crítica del ensayo «Solidaridad» de la OMS.
2. **Imprecisión: grave.** El IC95% atraviesa la diferencia mínima importante (reducción de la mortalidad en un 2%).
3. **Imprecisión: grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.
4. Revisión sistemática. Se utilizó la mediana de la tasa de sucesos del conjunto de pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento habitual en los estudios analizados. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Bibliografía de respaldo: (3).
5. **Imprecisión: muy grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.
6. **Carácter indirecto: grave. Imprecisión: muy grave.**
7. **Riesgo de sesgo: grave.** Estudios sin enmascaramiento -> detección diferencial de la cardiotoxicidad. **Carácter indirecto: grave.** La cardiotoxicidad grave no se determinó de la misma manera en todos los estudios. **Imprecisión: grave.**
8. **Riesgo de sesgo: grave.** La gran magnitud del efecto y los datos indirectos que indican un resultado concordante contribuyeron a atenuar las dudas. **Imprecisión: grave.** No se alcanza la cantidad óptima de información. **Se mejoró la calificación dada la gran magnitud del efecto.**
9. **Riesgo de sesgo: grave.** La gran magnitud del efecto y los datos indirectos que indican un resultado concordante contribuyeron a atenuar las dudas. **Imprecisión: grave.** No se alcanza la cantidad óptima de información. **Se mejoró la calificación dada la gran magnitud del efecto.**
10. **Carácter indirecto: grave.** El delirio no se registró sistemáticamente y no se especifica su definición. **Imprecisión: muy grave.**
11. **Riesgo de sesgo: grave. Carácter indirecto: grave.** La mejoría clínica no se determinó de la misma manera en todos los estudios. **Imprecisión: grave.**
12. **Riesgo de sesgo: grave. Imprecisión: grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.
13. **Riesgo de sesgo: grave. Imprecisión: muy grave.**
14. **Imprecisión: sumamente grave.**

6.9 Lopinavir-ritonavir (publicada el 17 de diciembre de 2020)

Recuadro informativo

La recomendación sobre el tratamiento con lopinavir-ritonavir se publicó en la [tercera edición](#) de las orientaciones evolutivas de la OMS (el 17 de diciembre de 2020) y en las [Rapid Recommendations](#) del BMJ, tras la publicación preliminar del ensayo «Solidaridad» de la OMS el 15 de octubre de 2020, en la que se presentaban los resultados del tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19 con remdesivir, hidroxicloroquina o lopinavir-ritonavir (15). En esta novena edición de las orientaciones no se ha modificado la recomendación formulada sobre el tratamiento con lopinavir-ritonavir.

Recomendación para los pacientes con COVID-19, sea cual sea su gravedad

Recomendación en contra

Se recomienda no administrar lopinavir-ritonavir (*recomendación sin reservas en contra*).

Observación: esta recomendación es válida sea cual sea la gravedad del cuadro que presente el paciente y la duración de sus síntomas.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

El GEO no pudo constatar que el tratamiento con lopinavir-ritonavir mejore los criterios de valoración importantes para los pacientes, como la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica o el tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica, entre otros. La certeza científica se consideró moderada respecto de la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica, y baja o muy baja respecto de los demás criterios de valoración.

Datos con un bajo grado de certeza apuntan a que el tratamiento con lopinavir-ritonavir puede aumentar el riesgo de diarrea y de náuseas o vómitos, lo que concuerda con los datos indirectos de su administración a pacientes con VIH. A su vez, la diarrea y los vómitos pueden aumentar el riesgo de hipovolemia, hipotensión y lesiones renales agudas, especialmente en entornos de escasos recursos sanitarios. El efecto en la eliminación del virus y en las lesiones renales agudas es dudoso.

El análisis por subgrupos no indica que el efecto varíe según la gravedad de la COVID-19 (cuadros críticos frente a graves o no graves y cuadros no graves frente a graves o críticos) o según la edad (menores de 70 años frente a mayores). Al no observarse un efecto estadístico de subgrupo, no se realizó una evaluación rigurosa con el instrumento ICEMAN.

Grado de certeza científica

Los datos empíricos proceden de una revisión sistemática y un metanálisis en red de siete ECCA que suman 7429 pacientes hospitalizados con cuadros de COVID-19 de diversa gravedad y proporcionan información más o menos detallada sobre los criterios de valoración de interés para el grupo de expertos encargado de elaborar las orientaciones (1). El grupo de expertos consideró moderada la certeza científica respecto de la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica, baja respecto de la diarrea, las náuseas y la duración de la estancia hospitalaria, y muy baja respecto de la eliminación del virus, las lesiones renales agudas y el tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica. Se rebajó la certeza respecto de la mayor parte de los criterios de valoración debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión (intervalos de confianza muy amplios que incluyen tanto un beneficio importante como un perjuicio importante).

Valores y preferencias

Aplicando los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO dedujo que casi ningún paciente bien informado querría ser tratado con lopinavir-ritonavir, pues los datos empíricos indican que probablemente no influya en la mortalidad ni en la necesidad de ventilación mecánica y que existe riesgo de eventos adversos, en particular diarrea y náuseas o vómitos. El grupo de expertos no prevé que los valores y las preferencias de los pacientes respecto de esta intervención varíen en gran medida.

Recursos y otros aspectos relevantes

Aunque lopinavir-ritonavir es, por lo general, fácil de conseguir en la mayor parte de los ámbitos asistenciales y su costo no es tan elevado como el de otros fármacos que se están investigando para el tratamiento de la COVID-19, el GEO manifestó su preocupación por los costos alternativos y por la posibilidad de que se sustraiga atención y recursos de un tratamiento complementario adecuado o del uso de corticosteroides para los cuadros graves de COVID-19.

Justificación

Al plasmar los datos empíricos en la recomendación sin reservas de no administrar hidroxiclороquina ni cloroquina a los pacientes con COVID-19, el grupo de expertos hizo hincapié en la moderada certeza científica de que probablemente no reduzcan la mortalidad ni la necesidad de ventilación mecánica. Asimismo, señaló los datos que indican que el tratamiento puede producir efectos perjudiciales, en particular un aumento de las náuseas y la diarrea. El GEO no prevé que los valores y las preferencias de los pacientes experimenten grandes variaciones ni que otros factores contextuales, como la disponibilidad de recursos, la accesibilidad, la viabilidad o las repercusiones en la equidad sanitaria, puedan alterar la recomendación (véase el resumen de esos factores en el apartado «De los datos empíricos a la decisión clínica»).

Análisis por subgrupos

El grupo de expertos no pudo constatar efectos de subgrupo según la gravedad de la COVID-19 o la edad (adultos frente a personas mayores), por lo que no formuló recomendaciones específicas sobre lopinavir-ritonavir para ningún subgrupo. Aunque en los ensayos no se comunican efectos de subgrupo según el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas, en muchos de ellos los pacientes se encontraban en la fase inicial de la enfermedad en el momento de su inclusión. La recomendación sin reservas es válida sea cual sea la gravedad del cuadro y el grupo de edad del paciente.

Aplicabilidad

En ninguno de los ECCA analizados participaron niños o niñas, por lo que la aplicabilidad de esta recomendación a ese grupo de población es dudosa por el momento. No obstante, el grupo de expertos no halló motivos para que los niños o niñas con COVID-19 respondan de manera diferente al tratamiento con lopinavir-ritonavir. Se formularon consideraciones parecidas respecto de las embarazadas, ya que no existen datos directos de este grupo de población, pero tampoco se hallaron motivos para que respondan de manera diferente a otros adultos. En general, durante el tratamiento contra la COVID-19 no se debe interrumpir la administración de lopinavir-ritonavir para la infección por VIH.

Dudas pendientes

En el capítulo 9 se exponen las dudas que aún persisten sobre esta intervención. El GEO consideró poco probable que en futuros estudios se determinen subgrupos de pacientes a los que pueda beneficiar el tratamiento con lopinavir-ritonavir.

Otras consideraciones

La administración de lopinavir-ritonavir en monoterapia a pacientes con infección por VIH no diagnosticada o no tratada puede favorecer la resistencia del virus a importantes antirretrovirales. El uso generalizado de lopinavir-ritonavir para la COVID-19 puede acarrear su escasez para el tratamiento de la infección por VIH.

Pregunta clínica (PICO)**Población:** pacientes con COVID-19 (sea cual sea su gravedad)**Intervención:** lopinavir-ritonavir**Intervención comparativa:** tratamiento habitual**Resumen****Sinopsis de los datos empíricos**

El metanálisis evolutivo en red sobre lopinavir-ritonavir se realizó a partir de siete ECCA en los que participaron 7429 pacientes. Cabe destacar que en ninguno de los estudios analizados participaron niños ni adolescentes de menos de 19 años (véase el cuadro que figura en este [enlace](#)). En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente a lopinavir-ritonavir en pacientes con COVID-19 de diversa gravedad se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza. En el capítulo 7 se indican las fuentes de las estimaciones del riesgo inicial en las que se basan las estimaciones del efecto absoluto.

Análisis por subgrupos

Para evaluar el tratamiento con lopinavir-ritonavir, el GEO encargó análisis por subgrupos de edad (niños, adultos o mayores de 70 años) y de gravedad de la COVID-19 (no grave, grave o crítica). El GEO consideró otros posibles subgrupos de interés, en particular según el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el comienzo del tratamiento y según la medicación concomitante, pero convino en que no sería posible analizarlos sin acceder a los datos individuales de los pacientes o disponer de información más detallada de cada ensayo.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Lopinavir-ritonavir	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad	OR: 1 (IC95%: 0,82-1,2) Datos procedentes de 8061 pacientes de 4 estudios ¹ (comparativos aleatorizados)	106 por 1000 Diferencia: 0 menos por cada 1000 (IC95%: 17 menos - 19 más)	106 por 1000	Moderada (debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión, ambos límites) ²	Es probable que lopinavir-ritonavir no influya en la mortalidad.
Ventilación mecánica	RR: 1,16 (IC95%: 0,98-1,36) Datos procedentes de 7579 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	105 por 1000 Diferencia: 17 más por cada 1000 (IC95%: 2 menos - 38 más)	122 por 1000	Moderada (debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión, ambos límites) ³	Es probable que lopinavir-ritonavir no reduzca el uso de ventilación mecánica.
Eliminación del virus	OR: 0,35 (IC95%: 0,04-1,97) Datos procedentes de 171 pacientes de 2 estudios ⁴ (comparativos aleatorizados)	483 por 1000 Diferencia: 237 menos por cada 1000 (IC95%: 447 menos - 165 más)	246 por 1000	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ⁵	El efecto de lopinavir-ritonavir en la eliminación del virus es muy dudoso.
Lesiones renales agudas	Riesgo relativo Datos procedentes de 259 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	45 por 1000 Diferencia: 20 menos por cada 1000 (IC95%: 70 menos - 20 más)	25 por 1000	Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la muy grave imprecisión) ⁶	El efecto de lopinavir-ritonavir en las lesiones renales agudas es dudoso.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Lopinavir-ritonavir	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Diarrea	OR: 4,28 (IC95%: 1,99-9,18) Datos procedentes de 370 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	67 por 1000	235 por 1000	Moderada (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión; se mejoró la calificación por la gran magnitud del efecto) ⁷	Puede que lopinavir-ritonavir aumente el riesgo de diarrea.
Náuseas o vómitos	Riesgo relativo Datos procedentes de 370 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	17 por 1000	177 por 1000	Moderada (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ⁸	Puede que lopinavir-ritonavir aumente el riesgo de náuseas o vómitos.
Tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 199 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	11 días (media)	10 días (media)	Muy baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la muy grave imprecisión) ⁹	El efecto de lopinavir-ritonavir en el tiempo que transcurre hasta la mejoría clínica es muy dudoso.
Duración de la estancia hospitalaria	Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 5239 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	12,8 días (media)	12,5 días (media)	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ¹⁰	Puede que lopinavir-ritonavir no influya en la duración de la estancia hospitalaria.

1. Revisión sistemática. Referencia o comparación: estudio principal (15). El riesgo inicial de mortalidad y el de ventilación mecánica se estimaron a partir de los pacientes con COVID-19 grave o crítica del ensayo «Solidaridad» de la OMS. Bibliografía de respaldo: (1).
2. **Imprecisión: grave.** El IC95% atraviesa la diferencia mínima importante (reducción de la mortalidad en un 2%).
3. **Imprecisión: grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.
4. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Se utilizó la mediana de la tasa de sucesos del conjunto de pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento habitual en los estudios analizados. Bibliografía de respaldo: (1).
5. **Imprecisión: muy grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.
6. **Riesgo de sesgo: grave. Imprecisión: muy grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.
7. **Riesgo de sesgo: grave.** La gran magnitud del efecto y los datos indirectos que indican un resultado concordante contribuyeron a atenuar las dudas. **Imprecisión: grave.** Bajo número de pacientes y de sucesos. Se mejoró la calificación dada la gran magnitud del efecto.
8. **Riesgo de sesgo: grave.** La gran magnitud del efecto y los datos indirectos que indican un resultado concordante contribuyeron a atenuar las dudas. **Imprecisión: grave.** Bajo número de pacientes y de sucesos. Se mejoró la calificación dada la gran magnitud del efecto.
9. **Riesgo de sesgo: grave. Imprecisión: muy grave.** Intervalos de confianza muy amplios y bajo número de pacientes.
10. **Riesgo de sesgo: grave. Imprecisión: grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.

6.10 Remdesivir (publicada el 20 de noviembre de 2020)

Recuadro informativo

La recomendación sobre el remdesivir se publicó en la [segunda edición](#) de las orientaciones evolutivas de la OMS (el 20 de noviembre de 2020) y en las [Rapid Recommendations](#) del BMJ, tras la publicación preliminar del ensayo «Solidaridad» de la OMS el 15 de octubre de 2020, en la que se presentaban los resultados del tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19 con remdesivir, hidroxiclороquina o lopinavir-ritonavir (15). En esta novena edición de las orientaciones no se ha modificado la recomendación formulada sobre el remdesivir. Cabe señalar que la publicación de nuevos ensayos ha llevado a revisar esta recomendación, que previsiblemente se actualizará en la próxima edición de las orientaciones. La recomendación actual se basa en la evaluación inicial del GEO y no se corresponde con los datos empíricos más apropiados disponibles en este momento.

Recomendación para los pacientes con COVID-19, sea cual sea su gravedad

Recomendación condicional en contra

En proceso de revisión

Se recomienda no administrar remdesivir (*recomendación condicional en contra*).

Información práctica

El GEO formuló la recomendación condicional de no tratar con remdesivir a los pacientes hospitalizados por COVID-19. En caso de que se considere la posibilidad de administrar remdesivir, debe tenerse en cuenta que está contraindicado en pacientes con disfunción hepática (ALT al inicio >5 veces el valor normal) o renal (filtración glomerular estimada <30 ml/min). En la actualidad, el remdesivir solo se puede administrar por vía intravenosa, y es relativamente difícil de conseguir.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

El GEO no pudo constatar que el remdesivir mejore los criterios de valoración importantes para los pacientes, como la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica o el tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica, entre otros. No obstante, el bajo grado de certeza respecto de esos criterios de valoración, en especial la mortalidad, no implica que el remdesivir sea ineficaz, sino que los datos no son suficientes para confirmar que los mejora.

Aunque en los ensayos no se observó un aumento del riesgo de eventos adversos graves, es necesario mantener la farmacovigilancia, ya que estos no se suelen notificar en su totalidad y podrían pasarse por alto los poco frecuentes, incluso en los ECCA a gran escala.

El análisis por subgrupos indicaba que el tratamiento con remdesivir posiblemente aumente la mortalidad de los pacientes con cuadros críticos y posiblemente reduzca la de los pacientes no graves o graves. El grupo de expertos consideró que la credibilidad global de ese efecto de subgrupo (evaluado mediante el instrumento ICEMAN) era insuficiente para formular recomendaciones por subgrupos. A esa decisión contribuyó el bajo grado global de certeza respecto de los beneficios y los perjuicios del remdesivir, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión de los estudios analizados.

Grado de certeza científica

Los datos empíricos proceden de una revisión sistemática y un metanálisis en red de cuatro ECCA que suman 7333 pacientes hospitalizados con cuadros de COVID-19 de diversa gravedad y proporcionan información más o menos detallada sobre los criterios de valoración de interés para el grupo de expertos encargado de elaborar las orientaciones (1). El grupo consideró baja la certeza de las estimaciones del efecto en todos los criterios de valoración importantes para los pacientes, tanto las que indican beneficio como las que indican perjuicio, debido principalmente al riesgo de sesgo y a la imprecisión (intervalos de confianza muy amplios que incluyen tanto un beneficio importante como un perjuicio importante).

La certeza científica respecto de la eliminación del virus y el delirio se consideró muy baja.

Valores y preferencias

Aplicando los valores y preferencias acordados (véase el capítulo 7), el GEO dedujo que la mayoría de los pacientes serían reacios a ser tratados con remdesivir, dadas las grandes dudas que suscitan los datos respecto de su efecto en la mortalidad y en el resto de criterios de valoración considerados prioritarios. Si el remdesivir produce efectos beneficiosos, estos serían probablemente de pequeña magnitud, y cabe la posibilidad de que cause perjuicios importantes. No obstante, el grupo de expertos consideró probable que los valores y las preferencias varíen y que algunos pacientes y facultativos decidan utilizar remdesivir, pues los datos empíricos no excluyen la posibilidad de que aporte beneficios.

Recursos y otros aspectos relevantes

La certeza científica que se exige de un nuevo tratamiento para afirmar que produce un beneficio importante suele ser mayor que la atribuida actualmente al remdesivir y, a ser posible, ha de estar respaldada por un análisis de su costoeficacia. A falta de esa información, el GEO manifestó su preocupación por los costos alternativos y por la posibilidad de que se sustraiga atención y recursos de un tratamiento complementario adecuado o del uso de corticosteroides para los cuadros graves de COVID-19. Asimismo, señaló que el remdesivir solo se administra por vía intravenosa y que, por ahora, resulta difícil de conseguir en todo el mundo.

Justificación

Al plasmar los datos empíricos en la recomendación condicional de no administrar remdesivir a los pacientes con COVID-19, el grupo de expertos hizo hincapié en que posiblemente —aunque la certeza científica es baja— no influya en la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica, la remisión de los síntomas y otros criterios de valoración importantes para los pacientes. Aludió asimismo a la previsible variación de los valores y las preferencias de los pacientes, y a otros factores contextuales, como la disponibilidad de recursos, la accesibilidad, la viabilidad o las repercusiones en la equidad sanitaria (véase el resumen de esos factores en el apartado «De los datos empíricos a la decisión clínica»).

Cabe destacar que, dado el bajo grado de certeza respecto de los criterios de valoración importantes para los pacientes, el grupo de expertos concluyó que los datos empíricos no demuestran que el remdesivir no aporta beneficios, sino que la información disponible en la actualidad no indica que mejore esos parámetros. Habida cuenta de los costos del remdesivir y de su repercusión en los recursos, y en consonancia con el enfoque que debe adoptarse con todo medicamento nuevo, el grupo de expertos estimó conveniente que se proporcionen pruebas de su eficacia, ya que esta no queda demostrada con los datos publicados hasta ahora. Aunque el grupo no apreció indicios de que el remdesivir aumente el riesgo de eventos adversos graves, al menos en los ensayos analizados, es necesario mantener la farmacovigilancia para confirmarlo, ya que esos eventos no se suelen notificar en su totalidad y podrían pasarse por alto los poco frecuentes, incluso en los ECCA a gran escala.

Análisis por subgrupos

El grupo de expertos examinó atentamente la posibilidad de un efecto de subgrupo según la gravedad del cuadro, que apuntaba a un posible aumento de la mortalidad en los pacientes críticos y una posible reducción en los graves y no graves. A efectos de este análisis, se consideró críticos a los pacientes que precisaban ventilación invasiva o no invasiva, graves a los que requerían oxigenoterapia (pero no cumplían los criterios de enfermedad crítica) y no graves a todos los demás. A la pequeña proporción de pacientes que necesitaron cánula nasal de alto flujo se les consideró graves en el ensayo «Solidaridad» de la OMS (15) y críticos en el ACTT-1 (119). El análisis se centró en las comparaciones intraestudio de subgrupos con distinta gravedad, por lo que no se pudo incluir el ensayo SIMPLE MODERATE, en el que solo participaron pacientes con COVID-19 no grave. El grupo de expertos examinó los resultados del análisis frecuentista de efectos aleatorios y del análisis bayesiano *a posteriori*, que incluía una metarregresión en la que el estudio constituye un efecto aleatorio.

El GEO estimó que la credibilidad del análisis en el que se evaluaron las diferencias de mortalidad según la gravedad de la COVID-19 era insuficiente para formular recomendaciones por subgrupos. Entre los motivos que influyeron en esa decisión cabe destacar que los investigadores de los ensayos no habían formulado una hipótesis de partida sobre la dirección del efecto de subgrupo, que los datos empíricos que respaldan los resultados por subgrupos son escasos o inexistentes, y que los valores umbral establecidos para examinar los subgrupos de interés son relativamente arbitrarios. También contribuyó a la decisión el bajo grado global de certeza respecto de los beneficios y los perjuicios del remdesivir, debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión. El grupo de expertos recalcó que, a pesar de haber formulado la recomendación condicional de no administrar remdesivir, es partidario de que se sigan incluyendo pacientes en los ECCA en los que se evalúa este fármaco, en especial para reforzar la certeza científica respecto de determinados subgrupos de pacientes.

Aunque el grupo de expertos había encargado análisis de otros subgrupos importantes, como los niños y las personas mayores, los datos disponibles no eran suficientes para evaluarlos de manera específica. En ninguno de los ECCA analizados participaron niños o niñas y, aunque sí se incluyeron personas mayores, no se han facilitado los resultados de ese grupo de población por separado. Tampoco existen datos sobre la farmacocinética o la toxicidad del remdesivir en niños, por lo que la aplicabilidad de esta recomendación a ese grupo de población es dudosa por el momento.

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 (sea cual sea su gravedad)
Intervención: remdesivir
Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos

Del metanálisis en red de cuatro ECCA en los que participaron 7333 pacientes (15)(119)(120)(121), se obtuvieron estimaciones del efecto relativo en los criterios de valoración importantes para los pacientes. Cabe destacar que en ninguno de los estudios analizados participaron niños ni adolescentes de menos de 19 años (véase el cuadro que figura en este [enlace](#)). En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente al remdesivir en pacientes con COVID-19 de diversa gravedad se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza. En el capítulo 7 se indican las fuentes de las estimaciones del riesgo inicial en las que se basan las estimaciones del efecto absoluto.

Análisis por subgrupos

El GEO encargó análisis por subgrupos según la edad (niños, adultos o personas mayores), la gravedad de la COVID-19 (no grave, grave o crítica) y la duración del tratamiento con remdesivir (5 días o más de 5 días). Aunque consideró otros posibles subgrupos de interés, en particular según el tiempo transcurrido hasta el comienzo del tratamiento y según la medicación concomitante (en especial corticosteroides), convino en que no sería posible analizarlos sin acceder a los datos individuales de los pacientes. A este respecto, el grupo de expertos señaló que el tratamiento habitual ha ido evolucionando con el tiempo y es probable que varíe de un centro a otro y de una región a otra. No obstante, como todos los datos proceden de ECCA, se presupone que las intervenciones complementarias que forman parte del tratamiento habitual se han empleado en proporción similar en los pacientes asignados aleatoriamente a la intervención y en los asignados al tratamiento habitual.

A petición del grupo de expertos, el equipo encargado del metanálisis en red llevó a cabo análisis para detectar posibles variaciones del efecto que obligaran a formular recomendaciones diferentes por subgrupos. Con los datos disponibles de los ensayos considerados, solo era posible el análisis por subgrupos según la gravedad de la COVID-19 y respecto de un único criterio de valoración (la mortalidad). Para ello se realizó un análisis frecuentista de efectos aleatorios basado en las tres categorías de gravedad definidas por la OMS. También se efectuó un análisis bayesiano *a posteriori*, que incluía una metarregresión en la que el estudio constituye un efecto aleatorio. Este método tiene la ventaja de que registra con mayor precisión las diferencias intraestudio, pero solo permite comparar dos subgrupos entre sí. Para evaluar la credibilidad de los resultados por subgrupos, el grupo de expertos utilizó un marco predeterminado que incluye el instrumento ICEMAN (84).

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Remdesivir	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad (28 días)	OR: 0,9 (IC95%: 0,7-1,12) Datos procedentes de 7333 pacientes de 4 estudios ¹ (comparativos aleatorizados)	106 por 1000	96 por 1000	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ²	Es probable que el remdesivir influya poco o nada en la mortalidad.
Ventilación mecánica	OR: 0,89 (IC95%: 0,76-1,03) Datos procedentes de 6549 pacientes de 4 estudios (comparativos aleatorizados)	105 por 1000	95 por 1000	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ³	Es posible que el remdesivir influya poco o nada en el uso de ventilación mecánica.
Eventos adversos que obligan a suspender el tratamiento	OR: 1 (IC95%: 0,37-3,83) Datos procedentes de 1894 pacientes de 3 estudios ⁴ (comparativos aleatorizados)	15 por 1000	15 por 1000	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ⁵	Es posible que el remdesivir influya poco o nada en los eventos adversos graves que obligan a suspender el tratamiento.
Eliminación del virus (7 días)	OR: 1,06 (IC95%: 0,06-17,56) Datos procedentes de 196 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	483 por 1000	498 por 1000	Muy baja (debido a la muy grave imprecisión) ⁶	El efecto del remdesivir en la eliminación del virus es dudoso.
Lesiones renales agudas	OR: 0,85 (IC95%: 0,51-1,41) Datos procedentes de 1281 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	56 por 1000	48 por 1000	Baja (debido a la grave imprecisión y al grave carácter indirecto) ⁷	Es posible que el remdesivir influya poco o nada en las lesiones renales agudas.
Delirio	OR: 1,22 (IC95%: 0,48-3,11) Datos procedentes de 1048 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	16 por 1000	19 por 1000	Muy baja (debido a la muy grave imprecisión y al grave carácter indirecto) ⁸	Resulta dudoso si el remdesivir aumenta o reduce el delirio.
Tiempo transcurrido hasta la mejoría clínica	Medido en: días Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 1882 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	11 días	9 días	Baja (debido a la grave imprecisión y al grave carácter indirecto) ⁹	Es posible que el remdesivir influya poco o nada en el tiempo que transcurre hasta la mejoría clínica.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Remdesivir	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Duración de la estancia hospitalaria	Medido en: días Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 1882 pacientes de 3 estudios (comparativos aleatorizados)	12,8 días	12,3 días	Baja (debido a la grave imprecisión y al grave carácter indirecto) ¹⁰	Es posible que el remdesivir influya poco o nada en la duración de la estancia hospitalaria.
Duración de la ventilación	Medido en: días Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 440 pacientes de 2 estudios (comparativos aleatorizados)	14,7 días	13,4 días	Baja (debido a la muy grave imprecisión) ¹¹	Es posible que el remdesivir influya poco o nada en la duración de la ventilación.

1. Revisión sistemática (1). Referencia o comparación: estudio principal (15). El riesgo inicial de mortalidad y el de ventilación mecánica se estimaron a partir de los pacientes con COVID-19 grave o crítica del ensayo «Solidaridad» de la OMS.
2. **Riesgo de sesgo: grave.** Se consideró que dos ensayos presentaban un grave riesgo de sesgo por el gran o probablemente gran riesgo de desviaciones respecto de la intervención prevista. **Imprecisión: grave.** El IC95% atraviesa la diferencia mínima importante (reducción de la mortalidad en un 2%).
3. **Riesgo de sesgo: grave. Imprecisión: grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.
4. Revisión sistemática (1). Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Se utilizó la mediana de la tasa de sucesos del conjunto de pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento habitual en los estudios analizados.
5. **Imprecisión: muy grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.
6. **Imprecisión: muy grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.
7. **Carácter indirecto: grave.** En los estudios se utilizó la variación de la concentración sérica de creatinina en lugar de indicadores de lesión renal aguda importantes para los pacientes. **Imprecisión: grave.** Los intervalos de credibilidad del 95% son muy amplios.
8. **Carácter indirecto: grave.** Existen diferencias entre los criterios de valoración de interés y los comunicados en el ensayo (por ejemplo, a corto plazo, indirectos o no importantes para los pacientes). **Imprecisión: muy grave.**
9. **Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.**
10. **Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.
11. **Imprecisión: muy grave.** Los intervalos de confianza son muy amplios.

6.10.1 Mecanismo de acción

El remdesivir es un nuevo análogo de la adenosina, un profármaco con estructura de monofosforamido que, al metabolizarse, adopta su forma activa, un trifosfato que inhibe la síntesis del ARN vírico. Es activo *in vitro* e *in vivo* frente a varios virus, entre ellos el SARS-CoV-2, y su uso está muy extendido en muchos países. En varias directrices se recomienda para el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave o crítica (122)(123).

6.11 Corticosteroides sistémicos (publicado el 2 de septiembre de 2020)

Recuadro informativo

Las recomendaciones sobre los corticosteroides se publicaron por primera vez en las [orientaciones evolutivas de la OMS](#) el 2 de septiembre de 2020, y en las [Rapid Recommendations](#) del BMJ, el 5 de septiembre de 2020, tras la publicación del informe preliminar del ensayo RECOVERY, que posteriormente se publicó en forma de artículo en una revista arbitrada (14). En esta novena edición de las orientaciones no se han modificado las recomendaciones formuladas sobre los corticosteroides,

si bien, de cara a la sexta edición, se actualizó la correspondiente sinopsis de datos empíricos en pacientes con COVID-19. Las estimaciones del riesgo inicial de mortalidad ya no se basan en el estudio inicial de cohortes del ISARIC (124), en el que probablemente el riesgo actual de mortalidad a escala mundial está sobreestimado, sino en el ensayo «Solidaridad» de la OMS (15) (como en el caso de otros fármacos incluidos en las orientaciones). La actualización también era necesaria para fundamentar el riesgo inicial de mortalidad contemplado en la sinopsis de datos empíricos en la que se sustenta la recomendación sin reservas de añadir un antagonista de los receptores de IL-6 a la corticoterapia, el tratamiento de referencia para pacientes con COVID-19 grave o crítica, con el que se obtiene una reducción relativa de la mortalidad del 21%.

Recomendación para los pacientes con COVID-19 grave o crítica

Recomendación sin reservas a favor

Se recomienda el tratamiento con corticosteroides sistémicos (*recomendación sin reservas a favor*).

Información práctica

Vía de administración: Los corticosteroides sistémicos pueden administrarse por vía oral o intravenosa. A pesar de la gran biodisponibilidad de la dexametasona (con la administración oral se alcanzan concentraciones plasmáticas similares a la que se consiguen mediante la administración intravenosa), es posible que los pacientes críticos no puedan absorber nutrientes o medicamentos a causa de una disfunción intestinal. Ante la sospecha de tal disfunción, se puede optar por administrar los corticosteroides sistémicos por vía intravenosa, en vez de oral.

Duración del tratamiento: Aunque la pauta predominante de corticosteroides consistía en 6 mg diarios de dexametasona durante un máximo de 10 días, la duración total de las pautas evaluadas en los siete ensayos oscilaba entre 5 y 14 días y, por lo general, el tratamiento se suspendía en el momento del alta hospitalaria, por lo que es posible que su duración fuese inferior a la estipulada en los protocolos.

Dosis: Es posible que la formulación de una dosis diaria de dexametasona contribuya a mejorar el cumplimiento terapéutico. Una dosis de 6 mg de dexametasona es equivalente (en cuanto a su efecto glucocorticoide) a 150 mg de hidrocortisona (es decir, 50 mg cada 8 horas), 40 mg de prednisona o 32 mg de metilprednisolona (8 mg cada 6 horas o 16 mg cada 12 horas).

Vigilancia: Es conveniente vigilar la glucemia de los pacientes con COVID-19 grave o crítica, sean o no diabéticos.

Inicio del tratamiento: El grupo de expertos debatió cuál sería el momento más adecuado para iniciar el tratamiento tras la aparición de los síntomas. Los investigadores del ensayo RECOVERY incluyeron un análisis por subgrupos que apuntaba a que el tratamiento iniciado siete o más días después de la aparición de los síntomas puede aportar un mayor beneficio que el iniciado en los siete días siguientes a la aparición de los síntomas. Sin embargo, en el marco del metanálisis prospectivo se realizó un análisis por subgrupos *a posteriori* que no avala esta hipótesis. Aunque algunos miembros del grupo de expertos opinaban que puede ser razonable aplazar la administración de corticosteroides sistémicos hasta que el sistema inmunitario haya contenido la replicación del virus, otros muchos señalaron que, en la práctica, no suele ser posible determinar cuándo aparecieron los síntomas y que los signos de gravedad suelen aparecer tardíamente (lo que denota colinealidad entre la gravedad y el tiempo transcurrido). El grupo de expertos concluyó que, a tenor de la información disponible, es preferible pecar de exceso de cautela y administrar corticosteroides a los pacientes con COVID-19 grave o crítica, aunque no hayan transcurrido siete días desde la aparición de los síntomas, y no administrarlos a los pacientes no graves, aunque hayan transcurrido más de siete días desde la aparición de los síntomas.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

Los miembros del grupo de expertos que votaron a favor de una recomendación condicional argumentaron que los ensayos en los que se han evaluado corticosteroides sistémicos para el tratamiento de la COVID-19 contienen poca información sobre los posibles perjuicios. Antes de la segunda reunión del grupo de expertos se añadieron al cuadro sinóptico de resultados datos empíricos indirectos de los posibles efectos perjudiciales de los corticosteroides sistémicos, procedentes de estudios de septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y neumonía extrahospitalaria (125)(126). Aunque se trata, en general, de datos con un bajo grado de certeza, resultan tranquilizadores, pues indican que los corticosteroides no comportan un mayor riesgo de eventos adversos aparte de un probable aumento de la incidencia de hiperglucemia (certeza científica moderada; efecto absoluto estimado: 46 casos más por cada 1000 pacientes [IC95%: 23 más - 72 más]) y de hipernatremia (certeza científica moderada; 26 casos más por cada 1000 pacientes [IC95%: 13 más - 41 más]). Los miembros del grupo de expertos también señalaron que, dado el efecto previsto de los corticosteroides sistémicos en la mortalidad, la mayoría de los pacientes no rechazarían esta intervención por evitar eventos adversos que, muy probablemente, consideran mucho menos importantes que la muerte.

A diferencia de los nuevos fármacos propuestos para la COVID-19, la experiencia clínica en el uso de corticosteroides sistémicos es enorme, y su perfil general de seguridad inspira confianza al grupo de expertos. Este, además, está convencido de que los facultativos que apliquen las presentes orientaciones estarán al tanto de otros posibles efectos secundarios y contraindicaciones de la corticoterapia sistémica, que pueden variar de unas zonas geográficas a otras en función de la microflora endémica. No obstante, se requiere cautela al administrar corticosteroides a pacientes inmunodeprimidos o diabéticos.

El grupo de expertos formuló su recomendación basándose en datos empíricos que, con una certeza científica moderada, indican que los corticosteroides reducen la mortalidad a los 28 días en un 8,7% en los pacientes con COVID-19 crítica, y en un 6,7% en los pacientes con cuadros graves pero no críticos. En la quinta edición de las orientaciones evolutivas, las estimaciones del riesgo inicial de mortalidad se actualizaron con los datos del ensayo «Solidaridad» de la OMS, que se considera la fuente más idónea para determinar el pronóstico en el conjunto de países afectados por la pandemia de COVID-19. Con esos datos, también de certeza científica moderada, la reducción global de la mortalidad a los 28 días es del 3,3% en los pacientes con COVID-19 grave o crítica, cifra que el grupo de expertos consideró un claro beneficio para los pacientes que no altera las recomendaciones formuladas.

Valores y preferencias

El cuadro de expertos adoptó el punto de vista de los pacientes para evaluar los valores y las preferencias, pero, dada la carga que ha impuesto la pandemia a los sistemas de atención de salud en todo el mundo, también otorgó gran peso a la asignación de recursos y a las cuestiones de equidad. El beneficio que aportan los corticosteroides en cuanto a la mortalidad se consideró de importancia decisiva para los pacientes, y no es previsible que varíe mucho la preferencia de estos por ese tratamiento si presentan un cuadro grave de COVID-19.

Recursos y otros aspectos relevantes

Repercusión en los recursos, viabilidad, equidad y derechos humanos

En las presentes orientaciones, el grupo de expertos ha adoptado el punto de vista de los pacientes, pero también ha concedido gran importancia a la asignación de recursos y ha prestado especial atención al costo alternativo asociado al suministro a gran escala de medicamentos para tratar la COVID-19. A diferencia de otros medicamentos propuestos para tratar la COVID-19 que, por lo general, son costosos, no suelen estar autorizados, resultan difíciles de obtener y requieren una infraestructura médica avanzada, los corticosteroides sistémicos tienen un costo asequible y son fáciles de administrar y de conseguir en todo el mundo (127). La dexametasona y la prednisolona son dos de los medicamentos con mayor presencia en las listas nacionales de medicamentos esenciales, ya que figuran en las listas del 95% de los países. La dexametasona se incluyó por primera vez en la lista de medicamentos esenciales de la OMS en 1977, y la prednisolona, dos años más tarde (128).

Así pues, los corticosteroides sistémicos forman parte de un conjunto relativamente pequeño de intervenciones contra la COVID-19 que podrían paliar las desigualdades y mejorar la equidad en materia de salud. Tales consideraciones han contribuido a que la presente recomendación se haya formulado sin reservas.

Aceptabilidad

La facilidad de administración de los corticosteroides sistémicos, la relativamente corta duración de los tratamientos y el perfil de seguridad de estos fármacos, generalmente benigno cuando se administran durante un máximo de 7 a 10 días, llevaron al grupo de expertos a concluir que esta intervención goza de gran aceptabilidad.

Justificación

Antes de formular la recomendación de administrar corticosteroides sistémicos, se llevó a cabo una votación sobre su carácter (condicional o sin reservas). De los 23 miembros del grupo de expertos que votaron, 19 (83%) lo hicieron a favor de una recomendación sin reservas y 4 (17%) a favor de una recomendación condicional. Más adelante se exponen los argumentos de los cuatro miembros que emitieron un voto cautelar, compartidos por algunos de los que votaron a favor de una recomendación sin reservas.

Aplicabilidad

Los miembros del grupo de expertos que votaron a favor de una recomendación condicional adujeron que muchos pacientes que, en principio, cumplían los criterios de inclusión del ensayo RECOVERY fueron excluidos de la evaluación de los corticosteroides por sus médicos, y que la falta de información detallada sobre las características de los pacientes excluidos impedía, en su opinión, formular una recomendación sin reservas. Otros miembros consideraban que esa proporción de pacientes excluidos es habitual en los ensayos clínicos pragmáticos y que, si bien no se facilitaba información detallada sobre las causas de la exclusión, es probable que esta se debiera principalmente a los problemas de seguridad que plantea la suspensión de la corticoterapia en casos en la que está claramente indicada, como confirmó el investigador principal del ensayo RECOVERY en una comunicación personal. Miembros del grupo de expertos señalaron que existen pocas contraindicaciones categóricas para un tratamiento con corticosteroides de 7 a 10 días de duración, que las recomendaciones se refieren al paciente medio, y que se entiende que ni siquiera las recomendaciones sin reserva han de aplicarse a pacientes cuyo médico considere que presentan alguna contraindicación para la intervención.

Finalmente, el grupo de expertos concluyó que la recomendación es válida para los pacientes con COVID-19 grave o crítica, estén hospitalizados o no. Se partió del supuesto de que a esos pacientes se les trataría en un hospital y, si existiese la posibilidad, se les administraría respiración asistida (oxigenoterapia, ventilación no invasiva o ventilación invasiva). Con arreglo al método GRADE, una recomendación sin reservas implica que el grupo de expertos ha deducido que todos o casi todos los pacientes con COVID-19 grave bien informados aceptarían la corticoterapia sistémica. Aunque se trata de una recomendación sin reservas, se entiende que la intervención puede estar contraindicada en determinados pacientes, si bien son escasas las contraindicaciones categóricas para un tratamiento con corticosteroides de 7 a 10 días de duración. Cuando valore las posibles contraindicaciones, el facultativo debe determinar si está justificado privar al paciente de un tratamiento que puede salvarle la vida.

La aplicabilidad de la recomendación resulta menos evidente en grupos de población que no están suficientemente representados en los ensayos clínicos analizados, como los niños, los enfermos de tuberculosis o los inmunodeprimidos, a pesar de lo cual, también debe considerarse el riesgo de privar a esos pacientes de un tratamiento que puede salvarles la vida. Sin embargo, el grupo de expertos concluyó que la recomendación es decididamente válida para ciertos pacientes no incluidos en los ensayos, como aquellos con COVID-19 grave o crítica a los que no se puede hospitalizar ni administrar oxígeno debido a la escasez de recursos.

La recomendación no es aplicable a los siguientes usos de los corticosteroides: administración transdérmica o por vía inhalatoria, pautas de dosis altas o de larga duración y tratamiento profiláctico.

Pregunta clínica (PICO)

- Población:** pacientes con COVID-19 grave o crítica (riesgo inicial de mortalidad actualizado)
Intervención: corticosteroides sistémicos
Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos

El motivo que llevó a elaborar las presentes orientaciones fue la publicación, el 22 de junio de 2020, del informe preliminar del ensayo RECOVERY, que posteriormente se publicó en forma de artículo en una revista arbitrada (14). Los corticosteroides figuran en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, son fáciles de conseguir en todo el mundo a un costo asequible y revisten sumo interés para todas las partes interesadas. El grupo de expertos encargado de elaborar las orientaciones se basó en dos metanálisis que agrupaban datos de ocho ensayos clínicos aleatorizados (7184 pacientes) de corticosteroides sistémicos para el tratamiento de la COVID-19 (1)(129). En sus deliberaciones, el grupo también tuvo en cuenta otros dos metanálisis publicados con anterioridad y efectuados con datos de toxicidad de los corticosteroides sistémicos en subgrupos de pacientes distintos, pero pertinentes.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente al tratamiento con corticosteroides sistémicos en pacientes con COVID-19 grave o crítica se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza. A continuación se proporcionan más detalles sobre los ensayos, el metanálisis y el análisis por subgrupos en los que se fundamenta la recomendación. En el capítulo 7 se indican las fuentes de las estimaciones del riesgo inicial en las que se basan las estimaciones del efecto absoluto.

El 17 de julio de 2020, el grupo de expertos examinó los datos empíricos procedentes de ocho ECA (7184 pacientes) en los que se compararon los corticosteroides sistémicos con el tratamiento habitual para la COVID-19. En el ensayo RECOVERY, que es el mayor de los siete e incluye datos de mortalidad por subgrupos (casos graves o no graves), se evaluaron los efectos de la administración (oral o intravenosa) de 6 mg de dexametasona una vez al día, durante un máximo de 10 días, en 6425 pacientes hospitalizados en el Reino Unido (a 2104 se les asignó aleatoriamente dexametasona y a 4321 el tratamiento habitual) (14). En el momento de la aleatorización, el 16% de los pacientes estaban sometidos a ventilación mecánica invasiva o a oxigenación por membrana extracorpórea, al 60% solo se les administraba oxígeno (con o sin ventilación no invasiva) y al 24% restante, ninguna de las dos intervenciones.

En otros siete ensayos, de menor envergadura, participaron 63 pacientes no críticos y unos 700 pacientes críticos (la definición de COVID-19 crítica varía de un estudio a otro). En estos ensayos se incluyeron pacientes hasta el 9 de junio de 2020; aproximadamente las cuatro quintas partes estaban sometidos a ventilación mecánica invasiva, a alrededor de la mitad se les asignó aleatoriamente al grupo de corticoterapia, y a la otra mitad, al grupo sin corticosteroides. Se emplearon las siguientes pautas de administración: 40 mg de metilprednisolona cada 12 horas durante 3 días y, a continuación, 20 mg cada 12 horas durante 3 días (ensayo GLUCOCOVID) (130); 20 mg diarios de dexametasona durante 5 días, seguidos de 10 mg diarios durante 5 días (ensayos DEXA-COVID19 y CoDEX) (131)(132); 200 mg diarios de hidrocortisona durante 4-7 días, seguidos de 100 mg diarios durante 2-4 días y, a continuación, 50 mg diarios durante 2-3 días (ensayo CAPE-COVID) (133); 200 mg diarios de hidrocortisona durante 7 días (ensayo REMAP-CAP) (16); 40 mg de metilprednisolona cada 12 horas durante 5 días (ensayo Steroids-SARI) (97).

Siete de los ensayos se llevaron a cabo en un solo país (Brasil, China, Dinamarca, España, Francia), mientras que en el ensayo REMAP-CAP participaron pacientes de 14 países europeos y de Arabia Saudita, Australia, el Canadá, Nueva Zelanda y el Reino Unido. En todos los ensayos se comunicó la mortalidad a los 28 días de la aleatorización, salvo en uno, a los 21 días, y en otro, a los 30 días. Los datos de mortalidad de uno de los ensayos (GLUCOCOVID, n=63) no estaban desglosados por subgrupos, de modo que, en su caso, el grupo de expertos solo examinó los datos relativos a la ventilación mecánica (130). Otro ensayo aleatorizado, publicado el 12 de agosto de 2020 (MetCOVID) (135), en el que participaron pacientes hospitalizados con presunta infección por SARS-CoV-2, se incluyó en la publicación del metanálisis prospectivo en forma de suplemento, ya que se registró después de que se hubieran efectuado las búsquedas en los registros de ensayos. La inclusión de ese ensayo suplementario no modificó los resultados, salvo por una reducción de la discordancia.

Análisis por subgrupos

Mientras que, en todos los demás ensayos, los corticosteroides sistémicos se evaluaron exclusivamente en pacientes críticos, en el ensayo RECOVERY participaron pacientes hospitalizados por COVID-19. El grupo de expertos examinó los resultados de un análisis por subgrupos del ensayo RECOVERY, que indicaba que los efectos relativos de los corticosteroides sistémicos variaban en función del grado de respiración asistida en el momento de la aleatorización. Basándose en criterios revisados por especialistas externos para evaluar la credibilidad de los efectos de subgrupo (84), el grupo de expertos determinó que el efecto de subgrupo era suficientemente creíble, por lo que estaba justificado formular recomendaciones distintas para los cuadros graves y los no graves de COVID-19.

No obstante, decidió no definir los subgrupos de pacientes destinatarios de las recomendaciones en función del acceso a las intervenciones sanitarias (es decir, la hospitalización y la respiración asistida), dado que este puede variar considerablemente en el tiempo y de un país a otro durante una pandemia, y atribuyó la modificación del efecto en el ensayo RECOVERY a la gravedad de la COVID-19.

El grupo de expertos señaló asimismo que existían diferencias entre las clasificaciones de la gravedad y en el uso de la respiración asistida. En la tercera edición de las orientaciones de la OMS sobre el manejo clínico de la COVID-19, publicada el 27 de mayo de 2020, se definió la gravedad de la COVID-19 mediante indicadores clínicos, pero se modificó el umbral de saturación de oxígeno del 94% al 90% con el fin de ajustarse a anteriores orientaciones de la OMS (6). En el capítulo 5 se exponen los criterios de gravedad establecidos por la OMS y se presentan, en una infografía, las tres categorías de gravedad de la COVID-19 a las que se aplican las recomendaciones en la práctica.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Corticosteroides	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad (28 días)	RR: 0,79 (IC95%: 0,7-0,9) Datos procedentes de 1703 pacientes en 7 estudios ¹ Seguimiento: 28 días	160 por 1000	126 por 1000	Moderada (debido al grave riesgo de sesgo) ²	Es probable que los corticosteroides sistémicos reduzcan el riesgo de mortalidad a los 28 días en los pacientes con COVID-19 crítica.
Necesidad de ventilación mecánica invasiva (28 días)	RR: 0,74 (IC95%: 0,59-0,93) Datos procedentes de 5481 pacientes de 2 estudios Seguimiento: 28 días	116 por 1000	86 por 1000	Moderada (debido al grave riesgo de sesgo) ³	Es probable que los corticosteroides sistémicos reduzcan la necesidad de ventilación mecánica.
Hemorragia digestiva	RR: 1,06 (IC95%: 0,85-1,33) Datos procedentes de 5403 pacientes de 30 estudios	48 por 1000	51 por 1000	Baja (debido al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión) ⁴	Puede que los corticosteroides no aumenten el riesgo de hemorragia digestiva.
Sobreinfecciones	RR: 1,01 (IC95%: 0,9-1,13) Datos procedentes de 6027 pacientes de 32 estudios	186 por 1000	188 por 1000	Baja (debido al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión) ⁵	Puede que los corticosteroides no aumenten el riesgo de sobreinfecciones.
Hiper glucemia	RR: 1,16 (IC95%: 1,08-1,25) Datos procedentes de 8938 pacientes de 24 estudios	286 por 1000	332 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto) ⁶	Es probable que los corticosteroides aumenten el riesgo de hiper glucemia.
Hipernatremia	RR: 1,64 (IC95%: 1,32-2,03) Datos procedentes de 5015 pacientes de 6 estudios	40 por 1000	66 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto) ⁷	Es probable que los corticosteroides aumenten el riesgo de hipernatremia.
Debilidad neuromuscular	RR: 1,09 (IC95%: 0,86-1,39) Datos procedentes de 6358 pacientes de 8 estudios	69 por 1000	75 por 1000	Baja (debido al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión) ⁸	Puede que los corticosteroides no aumenten el riesgo de debilidad neuromuscular.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Corticosteroides	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Efectos neuropsiquiátricos	RR: 0,81 (IC95%: 0,41-1,63) Datos procedentes de 1813 pacientes de 7 estudios	35 por 1000	28 por 1000	Baja (debido al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión) ⁹	Puede que los corticosteroides no aumenten el riesgo de efectos neuropsiquiátricos.
Duración de la estancia hospitalaria	Medido en: días Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 6425 pacientes de 1 estudio	13 días	12 días	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ¹⁰	Puede que con los corticosteroides se reduzca considerablemente la duración de la estancia hospitalaria.

- Revisión sistemática (1). Referencia o comparación: estudio principal (17). La estimación del riesgo inicial de mortalidad se actualizó en mayo de 2021, en esta ocasión con datos del ensayo «Solidaridad» de la OMS, que se consideró la fuente más idónea: la mortalidad de los pacientes graves o críticos a los 28 días era del 14,6%. Se ajustó la estimación suponiendo que en el ensayo «Solidaridad» se administraron corticosteroides al 50% de los pacientes como tratamiento habitual.
- Riesgo de sesgo: grave.** Estudios sin enmascaramiento.
- Riesgo de sesgo: grave.** Estudios sin enmascaramiento.
- Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.**
- Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.**
- Carácter indirecto: grave.**
- Carácter indirecto: grave.**
- Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.**
- Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.**
- Riesgo de sesgo: grave.** Estudios sin enmascaramiento. **Imprecisión: grave.** El intervalo de confianza incluye la ausencia de beneficio.

Recomendación para los pacientes con COVID-19 no grave

Recomendación condicional en contra

Se aconseja no administrar corticosteroides (*recomendación condicional en contra*).

Información práctica

Dada la recomendación condicional de no administrar corticosteroides a los pacientes con COVID-19 no grave, la información práctica que se ofrece a continuación se aplica a situaciones en las que deba valorarse si conviene administrarlos.

Vía de administración: Los corticosteroides sistémicos pueden administrarse por vía oral o intravenosa. A pesar de la gran biodisponibilidad de la dexametasona (con la administración oral se alcanzan concentraciones plasmáticas similares a la que se consiguen mediante la administración intravenosa), es posible que los pacientes críticos no puedan absorber nutrientes o medicamentos a causa de una disfunción intestinal. Ante la sospecha de tal disfunción, se puede optar por administrar los corticosteroides sistémicos por vía intravenosa, en vez de oral.

Duración del tratamiento: Aunque la pauta predominante de corticosteroides consistía en 6 mg diarios de dexametasona durante un máximo de 10 días, la duración total de las pautas evaluadas en los siete ensayos oscilaba entre 5 y 14 días y, por lo general, el tratamiento se suspendía en el momento del alta hospitalaria, por lo que es posible que su duración fuese inferior a la estipulada en los protocolos.

Dosis: Es posible que la formulación de una dosis diaria de dexametasona contribuya a mejorar el cumplimiento terapéutico. Una dosis de 6 mg de dexametasona es equivalente (en cuanto a su efecto glucocorticoide) a 150 mg de hidrocortisona (es decir, 50 mg cada 8 horas), 40 mg de prednisona o 32 mg de metilprednisolona (por ejemplo, 8 mg cada 6 horas o 16 mg cada 12 horas). Es conveniente vigilar la glucemia de los pacientes con COVID-19 grave o crítica, sean o no diabéticos.

Inicio del tratamiento: El grupo de expertos debatió cuál sería el momento más adecuado para iniciar el tratamiento tras la aparición de los síntomas. Los investigadores del ensayo RECOVERY incluyeron un análisis por subgrupos que apuntaba a que el tratamiento iniciado siete o más días después de la aparición de los síntomas puede aportar un mayor beneficio que el iniciado en los siete días siguientes a la aparición de los síntomas. Sin embargo, en el marco del metanálisis prospectivo se realizó un análisis por subgrupos *a posteriori* que no avala esta hipótesis. Aunque algunos miembros del grupo de expertos opinaban que puede ser razonable aplazar la administración de corticosteroides sistémicos hasta que el sistema inmunitario haya contenido la replicación del virus, otros muchos señalaron que, en la práctica, no suele ser posible determinar cuándo aparecieron los síntomas y que los signos de gravedad suelen aparecer tardíamente (lo que denota colinealidad entre la gravedad y el tiempo transcurrido). El grupo de expertos concluyó que, a tenor de la información disponible, es preferible pecar de exceso de cautela y administrar corticosteroides a los pacientes con COVID-19 grave o crítica, aunque no hayan transcurrido siete días desde la aparición de los síntomas, y no administrarlos a los pacientes no graves, aunque hayan transcurrido más de siete días desde la aparición de los síntomas.

Deben tenerse en cuenta otras infecciones endémicas que pueden empeorar con la corticoterapia. Por ejemplo, en el caso de la hiperinfección por *Strongyloides stercoralis*, asociada a la corticoterapia, se puede considerar si procede realizar pruebas diagnósticas o administrar tratamiento empírico cuando se prescriban corticosteroides en zonas endémicas.

De los datos empíricos a la decisión clínica

Beneficios y perjuicios

El grupo de expertos formuló su recomendación basándose en datos empíricos que, con un bajo grado de certeza, indican un posible aumento de un 3,9% en la mortalidad a los 28 días de los pacientes con COVID-19 no grave. La certeza científica respecto de este subgrupo concreto se rebajó debido a la grave imprecisión (los datos no permiten descartar una reducción de la mortalidad) y al riesgo de sesgo que implica la falta de enmascaramiento. Al plasmar los datos empíricos en una recomendación condicional en contra de la administración indiscriminada de corticosteroides sistémicos, el grupo de expertos estimó que la mayoría de las personas bien informadas con COVID-19 no grave rechazarían ese tratamiento, aunque es posible que muchas de ellas quisieran valorar la posibilidad y tomar una decisión conjuntamente con su médico (136)(6).

Nota: La OMS recomienda la administración de corticosteroides a embarazadas en riesgo de parto prematuro entre las 24 y las 34 semanas de gestación, siempre y cuando no presenten signos o síntomas de infección y se disponga de servicios adecuados de asistencia al parto y atención neonatal. Si se trata de un cuadro leve o moderado de COVID-19, los beneficios clínicos de la administración prenatal de corticosteroides podrían superar los posibles perjuicios para la madre. En tales casos, deberán sopesarse junto con la embarazada los beneficios y perjuicios para ella y el prematuro a fin de que pueda tomar una decisión fundamentada teniendo en cuenta su estado clínico, sus deseos o los de sus familiares y los recursos sanitarios disponibles.

Grado de certeza científica

Véase el apartado «Beneficios y perjuicios».

Valores y preferencias

El carácter condicional de la recomendación se debe a la probable variación de los valores y las preferencias de los pacientes. El grupo de expertos consideró que la mayoría de las personas con COVID-19 no grave rehusarían el tratamiento con corticosteroides sistémicos, aunque puede que muchas de ellas cambiaran de opinión después de valorar la posibilidad con su médico.

Recursos y otros aspectos relevantes

Repercusión en los recursos, viabilidad, equidad y derechos humanos

El grupo de expertos también consideró que, con objeto de asegurar la disponibilidad de corticosteroides sistémicos para los pacientes con COVID-19 grave o crítica, es conveniente no administrarlos a pacientes que, conforme a la información publicada hasta ahora, no parecen obtener beneficio alguno de esta intervención.

Justificación

Esta recomendación se formuló por consenso.

Aplicabilidad

Esta recomendación es válida para los pacientes con COVID-19 no grave, estén hospitalizados o no. El grupo de expertos observó que, por lo general, los pacientes con cuadros no graves no precisan cuidados intensivos hospitalarios ni respiración asistida, aunque es posible que en algunas jurisdicciones se les hospitalice únicamente con fines de aislamiento, en cuyo caso no se les debe administrar corticoterapia sistémica. El grupo de expertos concluyó que no debe suspenderse la administración de corticosteroides sistémicos a pacientes con COVID-19 no grave que los estén recibiendo por otras causas. No es necesario, por ejemplo, retirar la corticoterapia sistémica oral a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con una enfermedad autoinmunitaria crónica. Si el estado clínico de un paciente con un cuadro no grave empeora (es decir, si aumenta su frecuencia respiratoria o se observan signos de dificultad respiratoria o hipoxemia), debe iniciarse la administración de corticosteroides sistémicos (véase la recomendación para los pacientes con COVID-19 grave o crítica).

Pregunta clínica (PICO)

Población: pacientes con COVID-19 no grave

Intervención: corticosteroides sistémicos

Intervención comparativa: tratamiento habitual

Resumen

Sinopsis de los datos empíricos

En la anterior sinopsis de datos empíricos (a continuación de la recomendación para los pacientes con COVID-19 grave o crítica) se ofrece más información sobre los ocho ECCA incluidos en las dos revisiones sistemáticas con metanálisis y sobre las otras revisiones sistemáticas en que se basan los criterios de valoración de la seguridad y los resultados de los análisis por subgrupos que han dado lugar a las recomendaciones por separado para los pacientes con COVID-19 no grave y los pacientes con cuadros graves o críticos.

En el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE correspondiente al tratamiento con corticosteroides sistémicos en pacientes con COVID-19 no grave se muestran los efectos relativos y absolutos en los criterios de valoración de interés, en comparación con el tratamiento habitual, y la calificación del grado de certeza.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Corticosteroides	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Mortalidad (28 días)	RR: 1,22 (IC95%: 0,93-1,61) Datos procedentes de 1535 pacientes de 1 estudio ¹ Seguimiento: 28 días	23 por 1000	28 por 1000	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ²	Puede que los corticosteroides sistémicos aumenten el riesgo de mortalidad a los 28 días en los pacientes con COVID-19 no grave.
Necesidad de ventilación mecánica invasiva (28 días)	RR: 0,74 (IC95%: 0,59-0,93) Datos procedentes de 5481 pacientes de 2 estudios Seguimiento: 28 días	116 por 1000	86 por 1000	Moderada (debido al grave riesgo de sesgo) ³	Es probable que los corticosteroides sistémicos reduzcan la necesidad de ventilación mecánica.
Hemorragia digestiva	RR: 1,06 (IC95%: 0,85-1,33) Datos procedentes de 5403 pacientes de 30 estudios ⁴	48 por 1000	51 por 1000	Baja (debido al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión) ⁵	Puede que los corticosteroides no aumenten el riesgo de hemorragia digestiva.
Sobreinfecciones	RR: 1,01 (IC95%: 0,9-1,13) Datos procedentes de 6027 pacientes de 32 estudios	186 por 1000	188 por 1000	Baja (debido al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión) ⁶	Puede que los corticosteroides no aumenten el riesgo de sobreinfecciones.
Hiper glucemia	RR: 1,16 (IC95%: 1,08-1,25) Datos procedentes de 8938 pacientes de 24 estudios	286 por 1000	332 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto) ⁷	Es probable que los corticosteroides aumenten el riesgo de hiper glucemia.
Hipernatremia	RR: 1,64 (IC95%: 1,32-2,03) Datos procedentes de 5015 pacientes de 6 estudios	40 por 1000	66 por 1000	Moderada (debido al grave carácter indirecto) ⁸	Es probable que los corticosteroides aumenten el riesgo de hipernatremia.
Debilidad neuromuscular	RR: 1,09 (IC95%: 0,86-1,39) Datos procedentes de 6358 pacientes de 8 estudios	69 por 1000	75 por 1000	Baja (debido al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión) ⁹	Puede que los corticosteroides no aumenten el riesgo de debilidad neuromuscular.
Efectos neuropsiquiátricos	RR: 0,81 (IC95%: 0,41-1,63) Datos procedentes de 1813 pacientes de 7 estudios	35 por 1000	28 por 1000	Baja (debido al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión) ¹⁰	Puede que los corticosteroides no aumenten el riesgo de efectos neuropsiquiátricos.

Criterio de valoración (periodo considerado)	Resultados y determinaciones de los estudios	Intervención comparativa Tratamiento habitual	Intervención Corticosteroides	Grado de certeza científica (calidad de los datos empíricos)	Resumen en términos sencillos
Duración de la estancia hospitalaria	Medido en: días Mejor cuanto menor valor Datos procedentes de 6425 pacientes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	13 días	12 días	Baja (debido al grave riesgo de sesgo y a la grave imprecisión) ¹¹	Puede que con los corticosteroides se reduzca considerablemente la duración de la estancia hospitalaria.

1. Revisión sistemática (1). Referencia o comparación: estudio principal (17). El riesgo inicial de mortalidad y de ventilación mecánica se obtuvo del grupo testigo del ensayo «Solidaridad» de la OMS.
2. **Riesgo de sesgo: grave.** Estudios sin enmascaramiento. **Imprecisión: grave.**
3. **Riesgo de sesgo: grave.** Estudios sin enmascaramiento.
4. Revisión sistemática. Referencia o comparación: el grupo testigo del estudio de referencia para la intervención. Bibliografía de respaldo: (3).
5. **Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.**
6. **Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.**
7. **Carácter indirecto: grave.**
8. **Carácter indirecto: grave.**
9. **Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.**
10. **Carácter indirecto: grave. Imprecisión: grave.**
11. **Riesgo de sesgo: grave.** Estudios sin enmascaramiento. **Imprecisión: grave.** El intervalo de confianza incluye la ausencia de beneficio.

7 Procedimiento de elaboración de las orientaciones

Las presentes orientaciones evolutivas de la OMS se han elaborado con arreglo a normas y métodos encaminados a garantizar su fiabilidad, aplicando un proceso innovador que permite actualizar las recomendaciones de modo eficiente y dinámico. Los métodos se ajustan a los estipulados en el [Manual de la OMS para la elaboración de directrices](#), conforme a un protocolo (propuesta de planificación) aprobado previamente por el Comité de Examen de Directrices de la OMS (136).

Orientaciones conexas

Las presentes orientaciones evolutivas de la OMS sobre tratamientos contra la COVID-19 guardan relación con otras, más amplias y exhaustivas ([Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas](#)), cuyo contenido es de mayor alcance y se ha ido actualizando regularmente (6). Las ocho primeras ediciones de [las presentes orientaciones evolutivas](#), en las que se examinan los corticosteroides, el remdesivir, la hidroxiclороquina, lopinavir-ritonavir, la ivermectina, los antagonistas de los receptores de IL-6, casirivimab-imdevimab (asociación de anticuerpos monoclonales neutralizantes), el plasma de convaleciente, los inhibidores de las JAK y el sotrovimab, están publicadas en el sitio web de la OMS (4).

En otro documento distinto ([WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19](#)), se ofrecen orientaciones sobre farmacoterapia para la prevención (no para el tratamiento) de la COVID-19; puede consultarse en el [sitio web de la OMS](#) o a través del [BMJ](#) (8).

Plazos

Las presentes orientaciones son de carácter evolutivo; es decir, se actualizan de forma dinámica y se difunden a escala mundial cuando nuevos datos empíricos justifican la modificación de las recomendaciones (137). Se pretende que no transcurran más de seis semanas desde que se dan a conocer los datos de los ensayos clínicos que motivan la elaboración de orientaciones hasta la publicación de estas por la OMS, cumpliendo siempre con las exigencias que conllevan unas directrices fidedignas (véase el documento [Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas](#)) (136)(138).

Método escalonado

A continuación se describe el método adoptado para mejorar la eficiencia y la prontitud de la elaboración y difusión de orientaciones evolutivas fidedignas; se trata de un método que comprende procesos simultáneos.

Primer paso: Seguimiento y catalogación de los datos científicos e inicio del proceso de síntesis de la información

Todo nuevo ECCA se somete a un seguimiento diario, continuado y exhaustivo, en el marco de la revisión sistemática evolutiva y el metanálisis en red que llevan a cabo experimentados especialistas en información, quienes examinan todas las fuentes de información pertinentes en busca de ECCA en los que se evalúen intervenciones contra la COVID-19. La inclusión de datos de publicaciones preliminares, aún no revisados por expertos externos, promueve el rápido intercambio de información en el contexto de una emergencia de salud pública y puede acelerar la evaluación de las intervenciones terapéuticas contra la COVID-19 y su utilización en la práctica clínica. Las orientaciones se actualizan periódicamente para analizar los nuevos datos y aquellos que han sido objeto de revisión científica externa desde la actualización anterior. Cuando se detecta un aumento del interés internacional o se dan a conocer datos empíricos que puedan implicar cambios en la práctica clínica, el Comité Directivo de la OMS sobre Terapéutica pone en marcha el proceso de elaboración de orientaciones. Se elaboran o actualizan recomendaciones concretas por alguno de los motivos siguientes (cualquiera de ellos puede dar lugar a la formulación de una recomendación):

- la probabilidad de modificación de la práctica clínica;
- la disponibilidad de un volumen tal de información procedente de ECCA sobre farmacoterapia que justifique la revisión sistemática evolutiva de los datos empíricos de mejor calidad;
- la pertinencia a escala mundial.

Segundo paso: Convocatoria del Grupo de Elaboración de las Orientaciones

La OMS seleccionó a los miembros del GEO procurando que existiera una representación geográfica mundial y un equilibrio entre ambos sexos, que reunieran los conocimientos técnicos y clínicos pertinentes y que los pacientes estuvieran representados. La unidad técnica que recolectó y tramitó las declaraciones de intereses no detectó conflictos al respecto en ninguno de los miembros del GEO. Tras haber distribuido un formulario de declaración de intereses, la Secretaría de la OMS explicó el procedimiento a tal efecto durante la reunión y brindó a los miembros del GEO la oportunidad de manifestar todo interés no declarado en el formulario. No se declararon conflictos verbales. En las búsquedas efectuadas en Internet tampoco se detectaron conflictos de intereses que pudieran implicar una merma de la objetividad y la independencia de los miembros durante la elaboración de las recomendaciones.

Los expertos preseleccionados del GEO (véase el capítulo 10) se reunieron el 16 y el 22 de diciembre de 2021 para evaluar el molnupiravir. En esas reuniones se examinaron los elementos fundamentales de la metodología GRADE, en particular la formulación de preguntas clínicas con arreglo a la estrategia PICO, los subgrupos de interés y la prioridad de cada criterio de valoración importante para los pacientes (véase el cuarto paso). Posteriormente, el GEO revisó los análisis, entre ellos los de subgrupos predeterminados incluidos en los cuadros sinópticos de resultados, consideró el punto de vista de los pacientes, examinó cuestiones de viabilidad específicas de esa intervención y formuló recomendaciones. Asimismo, examinó el mecanismo de acción y los datos empíricos preclínicos relativos a la seguridad.

Tercer paso: Síntesis de la información

Atendiendo a la solicitud del Comité Directivo de la OMS sobre Terapéutica, el equipo encargado de la revisión sistemática evolutiva y el metanálisis en red efectuó un examen sistemático e independiente de los beneficios y perjuicios de la intervención (1). Dicho equipo está integrado por especialistas en revisiones sistemáticas, en medicina clínica, en epidemiología clínica y en bioestadística, con conocimientos teóricos y prácticos sobre la metodología GRADE y la calificación de la certeza científica, en particular en el marco de metanálisis en red. El equipo se basó en las deliberaciones mantenidas en la primera reunión del GEO y se centró específicamente en los criterios de valoración y los subgrupos que este había considerado prioritarios. El equipo encargado de los aspectos metodológicos evaluó la credibilidad de los resultados por subgrupos mediante el instrumento ICEMAN (84).

Cuarto paso: Recomendaciones finales

Como marco para determinar la certeza científica, así como la dirección y el carácter (condicional o sin reservas) de las recomendaciones, se empleó el sistema GRADE (139)(140). Aunque previamente se habían establecido normas de votación por si el GEO no conseguía alcanzar un consenso, no fue necesario votar.

Para formular recomendaciones transparentes y fidedignas se tuvieron en cuenta los siguientes factores fundamentales:

- el efecto absoluto, beneficioso o perjudicial, en cada uno de los criterios de valoración importantes para los pacientes, presentados en resúmenes estructurados de la información (por ejemplo, cuadros sinópticos de resultados conforme al sistema GRADE) (141);
- la calidad de los datos empíricos o el grado de certeza científica (139)(142);
- los valores y las preferencias de los pacientes (143);
- los recursos y otros aspectos relevantes (en particular la viabilidad, la aplicabilidad y la equidad) (143);
- las estimaciones de los efectos en cada criterio de valoración, con indicación de los intervalos de confianza y calificación de la certeza científica correspondiente, todo ello presentado en cuadros sinópticos de resultados. Cuando no se dispone de esos datos, el GEO examina resúmenes descriptivos (141);
- la calificación de las recomendaciones como condicionales o sin reservas con arreglo a las definiciones del sistema GRADE. Cuando los miembros del GEO discrepan en cuanto a la calidad de los datos empíricos o el carácter (condicional o sin reservas) de las recomendaciones, la OMS recurre a la votación según las reglas establecidas (140)(143).

Si es posible, el examen de esos factores fundamentales se lleva a cabo a partir de los datos de los estudios. En caso contrario, se basa en la opinión de personas expertas y se respalda mediante sondeos realizados entre los miembros del GEO, como se indica más adelante.

Beneficios y perjuicios

Los miembros del GEO establecieron la prioridad de los criterios de valoración desde el punto de vista de los pacientes, asignando una puntuación de 1 (no importante) a 9 (decisivo) (cuadros 1 y 2). Las preguntas del GEO se estructuraron conforme a la estrategia PICO (véanse los datos presentados a continuación de las recomendaciones). Las prioridades se establecen mediante sondeos —el más reciente tuvo lugar en mayo de 2021—, cuyos resultados se debaten en el seno del GEO. El metanálisis evolutivo en red se ha ido actualizando en relación con los criterios de valoración prioritarios (2).

Selección de los criterios de valoración y calificación de su importancia

Los miembros del GEO establecieron la prioridad de los criterios de valoración desde el punto de vista de los pacientes con COVID-19 no grave (cuadro 1) y de los pacientes con cuadros graves o críticos (cuadro 2).

Cuadro 1. Prioridad asignada por el GEO a los criterios de valoración desde el punto de vista de los pacientes con COVID-19 no grave

Criterio de valoración	Media	Desviación típica	Intervalo
Hospitalización	8,5	0,7	7-9
Muerte	8,1	1,9	3-9
Calidad de vida	7,5	1,3	5-9
Efectos adversos graves (p. ej., eventos adversos que obligan a suspender el tratamiento)	7,4	1,8	3-9
Tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas	7,3	1,7	4-9
Duración de la estancia hospitalaria	6,6	0,9	5-8
Duración de la oxigenoterapia	6,6	1,2	5-9
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	5,9	2,3	1-8
Sobreinfección por un microorganismo distinto del SARS-CoV-2	5,6	2,1	3-9
Tiempo transcurrido hasta la eliminación del virus	5,5	2,4	1-9
Duración de la ventilación mecánica invasiva	5,4	2,1	1-8

Nota: de 1 a 3, de importancia limitada; de 4 a 6, importante; de 7 a 9, decisivo.

Cuadro 2. Prioridad asignada por el GEO a los criterios de valoración desde el punto de vista de los pacientes con COVID-19 grave o crítica

Criterio de valoración	Media	Desviación típica	Intervalo
Muerte	9,0	0	9
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	8,2	0,9	6-9
Duración de la ventilación mecánica invasiva	7,6	0,9	6-9
Calidad de vida	6,9	1,3	5-9
Duración de la estancia hospitalaria	6,7	1,2	4-9
Efectos adversos graves (p. ej., eventos adversos que obligan a suspender el tratamiento)	6,7	1,8	3-9
Tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas	6,5	1,6	4-9
Sobreinfección por un microorganismo distinto del SARS-CoV-2	6,4	1,8	3-9
Duración de la oxigenoterapia	6,3	1,3	4-9
Tiempo transcurrido hasta la eliminación del virus	4,7	2,3	1-9

Nota: de 1 a 3, de importancia limitada; de 4 a 6, importante; de 7 a 9, decisivo.

Estimación de los efectos absolutos de los fármacos

En el caso de los pacientes con cuadros no graves, se utilizó la mediana de los grupos testigo de los ECCA de los que provienen los datos empíricos, según figura en el metanálisis evolutivo en red (1)(2).

En cuanto a los pacientes con COVID-19 grave o crítica, el GEO consideró que el grupo testigo del ensayo «Solidaridad» de la OMS, realizado en muy diversos países de distintas regiones geográficas, constituye la fuente más pertinente de datos empíricos para estimar el riesgo inicial de mortalidad y de ventilación mecánica. En la actualidad, los corticosteroides sistémicos representan el tratamiento de referencia para los pacientes con COVID-19 grave o crítica (véase la recomendación sin reservas publicada por la OMS en septiembre de 2020). Por ello, las estimaciones del riesgo inicial que constan en las sinopsis de datos empíricos del plasma de convaleciente y de los antagonistas de los receptores de IL-6 se ajustaron en función de los efectos de los corticosteroides en la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica. Se empleó una estimación del riesgo inicial de mortalidad del 13% (130 por 1000). Para otros criterios de valoración, se utilizó la mediana de los grupos testigo de los ECCA de los que provienen los datos empíricos.

En el marco de cada recomendación se exponen consideraciones específicas acerca del riesgo inicial.

El GEO señaló que el riesgo inicial y, por ende, los efectos absolutos, puede variar considerablemente con el tiempo y de un lugar a otro, por lo que es posible que los usuarios de las presentes orientaciones prefieran emplear estimaciones de los efectos absolutos basadas en las tasas locales de sucesos.

Valores y preferencias

Al no disponerse de información suficiente para facilitar al GEO una descripción contrastada empíricamente de la experiencia de los pacientes o de sus valores y preferencias respecto de los medicamentos contra la COVID-19, el grupo se atuvo a las opiniones de sus propios miembros sobre lo que los pacientes bien informados desearían tras sopesar detenidamente los beneficios, los perjuicios y las cargas del tratamiento. Esas opiniones sobre los valores y las preferencias de los pacientes se basaban fundamentalmente en las experiencias de personas que han padecido la COVID-19, representadas en el GEO.

El grupo convino en que los pacientes bien informados coincidirían en los siguientes valores y preferencias:

- La mayoría de los pacientes serían reacios a utilizar un medicamento cuyos datos empíricos susciten grandes dudas respecto de su efecto en los criterios de valoración que consideran importantes, en particular si indican que el tratamiento produce efectos de pequeña o, incluso, nula magnitud, y quepa la posibilidad de que cause perjuicios significativos.
- El número de pacientes que se inclinen por la intervención aumentaría si los beneficios fuesen mayores y menor la incertidumbre acerca de los beneficios y los perjuicios.

Además de adoptar el punto de vista del paciente individual, el GEO también evaluó aspectos importantes desde una perspectiva poblacional, como la viabilidad, la aceptabilidad, la equidad y el costo.

En el marco de cada recomendación se exponen consideraciones específicas acerca de los valores y las preferencias y otras cuestiones conexas en relación con la viabilidad y los recursos.

Quinto paso: Revisión externa e interna

Un grupo de revisión externa examinó el documento final para señalar errores objetivos y formular observaciones sobre la claridad de la redacción, los aspectos contextuales y sus implicaciones en cuanto a la aplicación de las orientaciones. La unidad técnica que recolectó y tramitó las declaraciones de intereses de los revisores externos no detectó conflictos al respecto en ninguno de ellos. En ocasiones, y según se indica en el Manual de la OMS (página 69), se puede pedir al representante técnico de la empresa farmacéutica que comente acerca de un nuevo medicamento desde la perspectiva del sector, ya que las observaciones de tales personas u organizaciones sobre el proyecto de orientaciones podrán ser de utilidad para anticipar y resolver casos de controversia, determinar errores objetivos y promover el compromiso con todas las partes interesadas. Al examinar las observaciones sobre cuestiones contextuales se tuvieron en cuenta sus intereses. En el capítulo de agradecimientos figurará la filiación de esas personas, por lo que todo posible conflicto de intereses quedará reflejado con transparencia.

A continuación, las orientaciones se sometieron al examen y la aprobación del Comité de Examen de Directrices y del Comité de Revisión de Publicaciones de la OMS.

8 Publicación y utilización de las orientaciones

Las presentes orientaciones de la OMS son de carácter evolutivo, por lo que las recomendaciones que contienen se irán actualizando y se añadirán nuevas recomendaciones sobre otros fármacos para el tratamiento de la COVID-19.

Vías de acceso a las orientaciones

- [Sitio web de la OMS, en formato PDF \(4\)](#): se ofrece el texto íntegro del contenido que figura en la plataforma MAGICapp, para quienes no dispongan de una conexión fiable a Internet. También se pueden descargar directamente en MAGICapp (pulsando la rueda dentada en la esquina superior derecha).
- [MAGICapp en formatos en línea estructurados en varias capas](#): se trata de la versión más completa de las orientaciones, como se detalla a continuación.
- [Rapid Recommendations](#) del BMJ (5): están dirigidas a los profesionales clínicos e incluyen una infografía interactiva con una síntesis de todos los tratamientos incluidos.
- [Aplicación de la Academia de la OMS](#): aplicación para teléfonos móviles dirigida al personal de salud y al público en general, disponible en Apple Store y Google Play, con una completa sección de atención de pacientes en la que se ofrecen orientaciones, formación e instrumentos, entre ellos los módulos más recientes de capacitación sobre opciones terapéuticas contra la COVID-19. Incluye directrices de tratamiento y otras y material de capacitación de la OMS sobre la COVID-19, que se pueden utilizar sin conexión a Internet.
- [Vía de Atención Clínica de la OMS para la COVID-19 \(CARE\)](#): nuevo instrumento en el que se resumen las presentes recomendaciones de forma concisa y sencilla para el personal de salud. A fin de facilitar la puesta en práctica de las presentes orientaciones, se proporcionan enlaces con las directrices de la OMS sobre [pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2](#) y [detección de antígenos para el diagnóstico de la infección por el SARS-CoV-2](#).

Cómo consultar las presentes orientaciones

Las orientaciones se redactan, difunden y actualizan a través de MAGICapp, una aplicación con un formato y una estructura concebidos para facilitar el uso y la navegación (138) y agilizar la actualización de los datos empíricos y las recomendaciones, destacando las novedades y manteniendo, si procede, las recomendaciones anteriores.

Los formatos en línea y los instrumentos complementarios, como la infografía, tienen por objeto facilitar la consulta de las orientaciones en situaciones de gran carga de trabajo durante la práctica clínica. Los formatos en línea estructurados en varias capas están diseñados para que quien los utilice encuentre en primer lugar las recomendaciones y pueda profundizar posteriormente si desea consultar los datos empíricos que las avalan y otros materiales útiles para su aplicación a la práctica, entre ellos [instrumentos](#) que facilitan la adopción de decisiones clínicas conjuntas (138).

En la figura 4 se ilustra dicha estructura en varias capas, diseñada de modo que los usuarios puedan consultar primeramente las recomendaciones y profundizar posteriormente en busca de información complementaria que resulte de utilidad de cara a la puesta en práctica. Los usuarios de las orientaciones también deben comprender significado de «recomendación sin reservas», «recomendación condicional» (como la que se muestra a continuación) y «certeza científica» (en qué medida las estimaciones del efecto a partir de los estudios se corresponden con los verdaderos efectos del tratamiento).

En cada recomendación se ofrece información adicional a través de las pestañas siguientes:

- **Datos de los estudios:** Se ofrecen detalles acerca de los datos de los estudios en que se basan las recomendaciones, en forma de cuadros sinópticos de resultados conforme al sistema GRADE y resúmenes descriptivos (como el que se muestra en la figura 4).
- **De los datos empíricos a la decisión clínica:** Se ofrece un resumen de los beneficios y perjuicios absolutos y de otros factores, como los valores y preferencias de los pacientes, cuestiones prácticas acerca de la administración del tratamiento y consideraciones en relación con los recursos, la aplicabilidad, la viabilidad, la equidad y los derechos humanos. Estas últimas revisten especial importancia para quienes deban adaptar las orientaciones al contexto nacional o local.
- **Justificación:** Se explica el modo en que el GEO evalúa los datos empíricos y los integra con los factores de decisión al elaborar las recomendaciones, prestando especial atención a los aspectos controvertidos y problemáticos.
- **Información práctica:** Por ejemplo, la dosis de los fármacos, la duración del tratamiento y su administración o el empleo de pruebas para seleccionar pacientes en la práctica.

- **Ayuda para la decisión:** Instrumentos que facilitan la adopción de decisiones clínicas conjuntas (19).

Figura 4. Ilustración del acceso a los datos de los estudios; pulsando el ratón se visualiza un resumen descriptivo que complementa el cuadro sinóptico de resultados con arreglo al sistema GRADE

For patients with severe or critical COVID-19

The screenshot shows a web interface for a GRADE evidence summary. At the top, there is a yellow banner with the text "Conditional recommendation" and a "New" badge. Below this, a summary statement reads: "Benefits outweigh harms for the majority, but not for everyone. The majority of patients would likely want this option. [Learn more](#)". A key recommendation is provided: "We suggest treatment with casirivimab and imdevimab, under the condition that the patient has seronegative status." A bullet point notes: "With benefits of casirivimab and imdevimab observed only in patients with seronegative status, clinicians will need to identify these patients by credible tests available at the point of care to appropriately apply this recommendation". A navigation bar includes "Research evidence (2)", "Evidence to Decision", "Justification", "Practical info", "Decision Aids", "Feedback", and "Help". Below the navigation bar, there are buttons for "Show Selected", "Show Section", and "Show All". The main content area is titled "Summary" and contains an "Evidence summary" section. A sidebar on the left shows a list of outcomes: "REGN-COV2 vs No REGN-COV2" (Patients with severe or critical COVID-19, seronegative), "4 Outcomes", "Graphical view", and "Summary". A red arrow points from the "Summary" link in the sidebar to the "Evidence summary" section. The "Evidence summary" text states: "The NMA evidence summary was informed by one large trial (RECOVERY) in patients with severe and critical illness that enrolled 9,785 patients, most of whom received corticosteroids (ref). The trial was registered and presented in preprints, and a table of trial characteristics is available upon request. In the overall population of patients with severe and critical COVID-19, not taking serological status into account, it remains uncertain whether casirivimab and imdevimab result in an important effect on mortality (OR 0.94., 95% CI 0.86–1.03; absolute effect estimate 8 fewer per 1000 patients, 95% CI 18 fewer to 8 more, low certainty evidence). The evidence was rated as low certainty because of imprecision and high likelihood that casirivimab and imdevimab have, in the seronegative and seropositive patients included in the overall group, very different effects (see below). Only very low

Otros módulos de capacitación e instrumentos de aplicación para el personal de salud:

- El [Instrumento de la OMS de previsión de suministros esenciales para la COVID-19 \(COVID-ESFT\)](#) sirve de ayuda a gobiernos, asociados y otras partes interesadas en la elaboración de previsiones de la cantidad necesaria de equipos de protección individual, equipos de diagnóstico, material sanitario fungible, equipos biomédicos para la atención de pacientes y medicamentos esenciales para la asistencia y el tratamiento de apoyo de la COVID-19.
- La [Guía práctica de la OMS para la atención clínica de las infecciones respiratorias agudas graves \(adaptación para la COVID-19\)](#) contiene algoritmos e instrumentos prácticos para los facultativos que atienden a adultos y niños con infecciones respiratorias agudas, como la neumonía grave, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la septicemia o el choque séptico, en unidades de cuidados intensivos. En ella se ofrece información sobre la detección, la realización de pruebas, la vigilancia y los tratamientos.
- La [Serie de cursos de atención clínica de la plataforma Openwho.org de la OMS](#) constituye un completo conjunto de cursos sobre la COVID-19 para una atención integral al paciente, desde la detección y el cribado hasta la rehabilitación, la realización de pruebas, los tratamientos y los cuidados paliativos.

Las actividades del [Departamento de Precalificación de Medicamentos de la OMS](#) también se apoyan en las presentes orientaciones evolutivas.

9 Dudas por resolver, nuevos datos empíricos y futuros estudios

Como se puede comprobar en las presentes orientaciones sobre opciones terapéuticas frente a la COVID-19, existen dudas acerca de los efectos de los tratamientos en todos los criterios de valoración importantes para los pacientes. También se necesitan datos empíricos de mayor calidad sobre el pronóstico de los pacientes con COVID-19 y sobre sus valores y preferencias.

A continuación se explican brevemente las principales dudas señaladas por el GEO respecto del molnupiravir, que se suman a las ya expuestas respecto de los inhibidores de las JAK, el sotrovimab, el plasma de convaleciente, casirivimab-imdevimab, la ivermectina, los corticosteroides, el remdesivir, la hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir y los antagonistas de los receptores de IL-6 cuando se formularon las correspondientes recomendaciones en anteriores ediciones de las orientaciones evolutivas. A partir de esas dudas, la futura investigación puede obtener datos empíricos más pertinentes y de mayor certeza científica que sirvan de base a las políticas y a la práctica clínica. Se ofrece además un esbozo del cambiante panorama de los ensayos clínicos sobre la COVID-19 y de la información que estos están aportando.

Dudas pendientes y posibles futuros estudios

Molnupiravir

- Se requieren datos clínicos para evaluar los problemas de seguridad y aplicabilidad (en particular de niños y niñas, madres lactantes, embarazadas, y varones, y sobre la repercusiones a largo plazo en la mutagénesis y el riesgo de cáncer);
- Guías rigurosas de predicción clínica para determinar el riesgo de hospitalización de los pacientes con cuadros no graves e identificar con precisión a los que más puede beneficiar esta intervención;
- Datos relativos a cuestiones que suscitan preocupación a escala individual y poblacional, como la aparición de resistencia y la eficacia frente a las nuevas variantes;
- Eficacia real del molnupiravir en comparación con otras opciones terapéuticas (por ejemplo, anticuerpos monoclonales u otros antivíricos) en pacientes no graves, en particular el tratamiento en asociación;
- Proporciones relativas de nucleótidos intracelulares endógenos y procedentes del molnupiravir en estirpes celulares y modelos animales para evaluar la genotoxicidad;
- Frecuencia de aparición de mutaciones bajo presión selectiva con NHC *in vitro* y con molnupiravir en modelos animales y en pacientes con infección por SARS-CoV-2;
- Determinar si las mutaciones producidas bajo presión selectiva *in vitro*, *in vivo* o en seres humanos:
 - reducen la actividad antivírica de la NHC;
 - tienen lugar en la proteína de la espícula o incrementan el potencial de replicación o la transmisión.

Inhibidores de las JAK

- Ventajas de tratar conjuntamente con baricitinib y un antagonista de los receptores de IL-6 frente al tratamiento con cada fármaco por separado;
- Ventajas del tofacitinib y el ruxolitinib respecto del baricitinib;
- Perfil de toxicidad y eficacia en niños, embarazadas y madres lactantes.

Sotrovimab

- Guías rigurosas de predicción clínica para determinar el riesgo de hospitalización de los pacientes con cuadros no graves e identificar con precisión a los que más puede beneficiar esta intervención;
- Perfil de toxicidad y eficacia en pacientes seronegativos con COVID-19 grave o crítica, en pacientes infectados con variantes emergentes y en niños y embarazadas.

Plasma de convaleciente

- Efectos en pacientes con cuadros graves o críticos (los datos empíricos sobre la mayor parte de los criterios de valoración importantes para los pacientes son de certeza baja o moderada);
- Mortalidad a largo plazo y criterios de valoración funcionales en los pacientes que sobreviven a la COVID-19;
- Perfil de toxicidad y eficacia en niños, embarazadas y madres lactantes;

- Efectos del plasma de convaleciente con altos títulos de anticuerpos en la mortalidad y en otros criterios de valoración importantes para los pacientes;
- Efectos en pacientes con seronegatividad para anticuerpos.

Casirivimab-imdevimab

- Guías rigurosas de predicción clínica para determinar el riesgo de hospitalización de los pacientes con cuadros no graves e identificar con precisión a los que más puede beneficiar esta intervención;
- Dosis y vías de administración en pacientes con COVID-19 no grave y en pacientes con cuadros graves o críticos;
- Perfil de toxicidad y eficacia en niños y embarazadas.

Antagonista de los receptores de IL-6

- Mortalidad a largo plazo y criterios de valoración funcionales en los pacientes que sobreviven a la COVID-19;
- Datos de seguridad relativos a infecciones hospitalarias;
- Datos de niños, embarazadas y pacientes con inmunodepresión preexistente;
- Pacientes con COVID-19 no grave;
- Inmunidad y riesgo de infección ulterior, que pueden influir en el riesgo de muerte más allá de los 28 días;
- Efectos en los criterios de valoración con distintas dosis del antagonista de los receptores de IL-6 y momento óptimo para iniciar el tratamiento.

Ivermectina

Dada la muy baja certeza científica de las estimaciones respecto de la mayor parte de los criterios de valoración de interés, el GEO consideró que, antes de formular una recomendación sobre el uso de este fármaco en la práctica clínica, es indispensable que se realicen más ensayos de calidad, en particular ECCA en los que participen pacientes hospitalizados y ambulatorios, con cuadros de distinta gravedad y diferentes pautas posológicas. Sería deseable que esos estudios se centraran en los criterios de valoración importantes para los pacientes, como la mortalidad, la calidad de vida, la necesidad de hospitalización y de ventilación mecánica invasiva y el tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas. También sería conveniente definir con mayor exactitud los posibles perjuicios de la ivermectina para los pacientes con COVID-19.

Hidroxicloroquina

Aunque persisten algunas dudas, el GEO consideró que, dada la uniformidad de los resultados de los ensayos, realizados en diferentes lugares y en pacientes de diversa gravedad, es poco probable que en nuevos estudios se detecten subgrupos de pacientes a los que el tratamiento con hidroxicloroquina aporte un beneficio respecto de los criterios de valoración más importantes (mortalidad y ventilación mecánica).

Lopinavir-ritonavir

Aunque persisten algunas dudas, el GEO consideró que, dada la uniformidad de los resultados de los ensayos, realizados en diferentes lugares y en pacientes de diversa gravedad, es poco probable que en nuevos estudios se detecten subgrupos de pacientes a los que el tratamiento con lopinavir-ritonavir aporte un beneficio respecto de los criterios de valoración más importantes (mortalidad y ventilación mecánica).

Remdesivir

- Criterios de valoración de interés, en particular los que repercuten en la asignación de recursos, como la necesidad de ventilación mecánica, la duración de esta y la duración de la estancia hospitalaria;
- Subgrupos concretos, como los determinados por la gravedad del cuadro, el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad (días), la edad (niños y personas mayores), el embarazo y la duración del tratamiento;
- Criterios de valoración a largo plazo, como la calidad de vida o la mortalidad al cabo de periodos más amplios;
- Toxicidad a largo plazo y efectos secundarios infrecuentes pero importantes;
- Criterios de valoración referidos por los pacientes, como la carga de síntomas;
- Criterios de valoración cuando se administra en asociación con otros fármacos como los corticosteroides, entre otros;
- Excreción y eliminación del virus y contagiosidad de los pacientes.

Corticosteroides

- Mortalidad a largo plazo y criterios de valoración funcionales en los pacientes que sobreviven a la COVID-19;
- Pacientes con COVID-19 no grave (es decir, con neumonía pero sin hipoxemia);
- Criterios de valoración cuando se administran en asociación con tratamientos complementarios, como los nuevos inmunomoduladores. Cada vez será más necesario determinar la interacción de dichos tratamientos con los corticosteroides sistémicos. Todos los tratamientos experimentales para cuadros graves o críticos de COVID-19 (entre ellos el remdesivir) deben compararse con los corticosteroides sistémicos o evaluarse en asociación con ellos frente a la corticoterapia sistémica por sí sola;
- Inmunidad y riesgo de infección ulterior, que pueden influir en el riesgo de muerte más allá de los 28 días;
- Criterios de valoración con distintos corticosteroides, esquemas posológicos y momentos de inicio del tratamiento.

Nuevos datos empíricos

Dado el volumen sin precedentes de estudios previstos o en curso sobre intervenciones contra la COVID-19 (más de 5000 ECCA a 4 de enero de 2022), cabe suponer que se obtendrán datos empíricos de mayor fiabilidad y pertinencia para orientar las políticas y la práctica clínica (13). Pueden encontrarse resúmenes de los ensayos registrados y en curso sobre opciones terapéuticas y preventivas en la revisión sistemática evolutiva de los registros de ensayos clínicos sobre la COVID-19 que lleva a cabo el [Observatorio de Datos sobre Enfermedades Infecciosas](#) (13), en el sitio web de la OMS y en otros bancos de datos, como el de la iniciativa [COVID-NMA](#).

En su mayor parte, se trata de estudios de pequeña envergadura y calidad metodológica diversa, pero otros son grandes ensayos clínicos internacionales de plataforma (como RECOVERY, «Solidaridad» y DISCOVERY), con mayor capacidad para proporcionar datos empíricos sólidos sobre distintas opciones terapéuticas (14)(15)(16)(17), cuyos diseños y estrategias de selección de pacientes e intervenciones se pueden adaptar en función de los nuevos conocimientos adquiridos, por ejemplo, a partir de las dudas expuestas más arriba.

10 Autoría, contribuciones y agradecimientos

Autoría, contribuciones y agradecimientos

La OMS desea expresar su agradecimiento a todas las personas que han colaborado para que este proceso fuese rápido, eficiente, confiable y transparente.

Comité Directivo de la OMS sobre Terapéutica (actualizado para el molnupiravir)

El Comité está integrado por representantes de diversos departamentos de la OMS en la sede y en las regiones y cuenta con la aprobación de la Directora del Departamento de Preparación de los Países y la Directora Científica de la Organización. La Secretaría de la OMS se reúne regularmente para determinar cuándo deben actualizarse las orientaciones en función de los nuevos datos empíricos que proporciona el equipo de examen rápido de la OMS y de otras fuentes de información, y selecciona a los miembros del Grupo de Elaboración de las Orientaciones (GEO).

Janet V Diaz (Responsable Principal, Equipo Clínico de Respuesta a la COVID-19, Programa de Emergencias Sanitarias, Ginebra); John Appiah (Responsable Principal, Manejo de Casos, Oficina Regional para África); Lisa Askie (Departamento de Garantía de la Calidad de las Normas y Reglamentaciones); Silvia Bertagnolio (División de Enfermedades Transmisibles y No Transmisibles/Equipo Clínico de Respuesta a la COVID-19); Chiori Kodama (Oficina Regional para el Mediterráneo Oriental); Krutika Kuppalli (Equipo Clínico de Respuesta a la COVID-19, Programa de Emergencias Sanitarias, Ginebra); Marta Lado Castro-Rial (Equipo Clínico de Respuesta a la COVID-19, Programa de Emergencias Sanitarias, Ginebra); Lorenzo Moja (Departamento de Política y Normas sobre Productos Sanitarios); Olufemi Oladapo (Departamento de Salud Sexual y Reproductiva e Investigaciones Conexas); Dina Pfeifer (Oficina Regional de la OMS para Europa/Programa de Emergencias Sanitarias); J Pryanka Relan (Equipo Clínico de Respuesta a la COVID-19, Programa de Emergencias Sanitarias, Ginebra); Ludovic Reveiz (Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud, Sistemas de Gestión de Incidentes para la COVID-19, Organización Panamericana de la Salud); Vaseeharan Sathiyamoorthy (Investigación para la Salud, División Científica); Archana Seahwag (Equipo Clínico de Respuesta a la COVID-19, Programa de Emergencias Sanitarias, Ginebra); Anthony Solomon (Enfermedades Tropicales Desatendidas); Pushpa Wijesinghe (Responsable Principal, Manejo de Casos, Oficina Regional para Asia Sudoriental). Oficiales de apoyo al proyecto: Julie Viry y Anne Colin (Equipo Clínico de Respuesta a la COVID-19, Programa de Emergencias Sanitarias, Ginebra).

El Comité Directivo de la OMS sobre Terapéutica es plenamente responsable de las decisiones relativas a la elaboración de las orientaciones y a la convocatoria del GEO. Agradecimiento especial al Equipo de Farmacovigilancia de la OMS por su apoyo y sus aportaciones a esta actualización: Noha Iessa y Shanti Pal.

Grupo de Elaboración de las Orientaciones (GEO) para la recomendación sobre el molnupiravir (en este [enlace](#) puede consultarse la relación de miembros del GEO en las ediciones anteriores)

Wagdy Amin (Ministerio de Salud y Población, Egipto); Fabien Alberto Jaimes Barragan (Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia); Frederique Jacqueroz Bausch (Servicio de Atención Primaria, Hospital Universitario de Ginebra, Suiza); Maurizio Cecconi (Humanitas Research Hospital, Milán, Italia); Duncan Chanda (Instituto de Investigación y Formación Médica, Zambia); Vu Quoc Dat (Departamento de Enfermedades Infecciosas, Universidad Médica de Hanói, Hanói, Viet Nam); Ann De Sutter (Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de Gante, Bélgica); Heike Geduld (Medicina de Urgencias, Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica); Patrick Gee (miembro del grupo de pacientes, Virginia, EE.UU.); Matthias Gotte (Universidad de Alberta, Canadá); Nerina Harley (Hospital Real de Melbourne y Epworth Healthcare, Melbourne, Australia); Manai Hela (Servicio Médico de Urgencias de Túnez, Túnez); Beverley Hunt (King's College, Londres, Reino Unido); Fyezah Jehan (Universidad Aga Khan, Pakistán); Sushil Kumar Kabra (Instituto de Ciencias Médicas de la India, Nueva Delhi, India); Yae Jean Kim (Facultad de Medicina de la Universidad Sungkyunkwan, Centro Médico Samsung, Seúl, República de Corea); Niranjan Kissoon (Departamento de Pediatría y Medicina de Urgencias, Universidad de la Columbia Británica, Vancouver, Canadá); Sanjeev Krishna (St George's, Universidad de Londres, Londres, Reino Unido); Arthur Kwizera (Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Makerere, UCI del Hospital de Referencia Mulago, Uganda); Yee-Sin Leo (Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas, Singapur); Thiago Lisboa (Hospital Coração, Sao Paulo, Brasil); Imelda Mahaka (Pangaea Zimbabwe AIDS Trust, Harare, Zimbabwe); Emmanuel Nsutebu (Ciudad Médica Sheikh Shakhbout, Abu Dabi); Natalia Pshenichnaya (Instituto Central de Investigaciones Epidemiológicas, Servicio Federal de Vigilancia de la Protección de los Derechos del Consumidor y el Bienestar Humano, Moscú, Federación de Rusia); Rohit Sarin (Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, Nueva Delhi, India); Manu Shankar-Hari (King's College, Londres, Reino Unido); Yinzhong Shen (Centro Clínico de Salud Pública de Shanghái, Universidad Fudan, Shanghái, China); Shalini Sri Ranganathan (Universidad de Colombo, Sri Lanka); Miriam Stegeman (Charité - Universitätsmedizin Berlin, Alemania); Ronald Swanstrom (Departamento de Bioquímica y Biofísica, Universidad de Carolina del Norte, EE.UU.); Tim Uyeki (División de Gripe, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, EE.UU.); Sridhar Venkatapuram (King's College, Londres, Reino Unido); Ananda Wijewickrama (Ministerio de Salud, Sri Lanka).

Grupo de Elaboración de las Orientaciones (GEO) para la recomendación sobre los inhibidores de las JAK (en este [enlace](#) puede consultarse la relación de miembros del GEO en las ediciones anteriores)

Wagdy Amin (Ministerio de Salud y Población, Egipto); Carolyn S Calfee (Universidad de California, San Francisco, EE.UU.); Duncan Chanda (Instituto de Investigación y Formación Médica, Zambia); Vu Quoc Dat (Departamento de Enfermedades Infecciosas, Universidad Médica de Hanói, Hanói, Viet Nam); Ann De Sutter (Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de Gante, Bélgica); Beverley Hunt (King's College, Londres, Reino Unido); Heike Geduld (Medicina de Urgencias, Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica); Yae Jean Kim (Facultad de Medicina de la Universidad Sungkyunkwan, Centro Médico Samsung, Seúl, República de Corea); Sanjeev Krishna (St George's, Universidad de Londres, Londres, Reino Unido); Natalia Pshenichnaya (Instituto Central de Investigaciones Epidemiológicas, Servicio Federal de Vigilancia de la Protección de los Derechos del Consumidor y el Bienestar Humano, Moscú, Federación de Rusia); Saniya Sabzwari (Universidad Aga Khan, Karachi, Pakistán); Rohit Sarin (Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, Nueva Delhi, India); Yinzhong Shen (Centro Clínico de Salud Pública de Shanghái, Universidad Fudan, Shanghái, China); Shalini Sri Ranganathan (Universidad de Colombo, Sri Lanka); Miriam Stegeman (Charité - Universitätsmedizin Berlin, Alemania); Sridhar Venkatapuram (King's College, Londres, Reino Unido); Ananda Wijewickrama (Ministerio de Salud, Sri Lanka); Yee-Sin Leo (Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas, Singapur).

Grupo de Elaboración de las Orientaciones (GEO) para la recomendación sobre el sotrovimab (en este [enlace](#) puede consultarse la relación de miembros del GEO en las ediciones anteriores)

Wagdy Amin (Ministerio de Salud y Población, Egipto); Fabien Alberto Jaimes Barragan (Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia); Duncan Chanda (Instituto de Investigación y Formación Médica, Zambia); Vu Quoc Dat (Departamento de Enfermedades Infecciosas, Universidad Médica de Hanói, Hanói, Viet Nam); Ann De Sutter (Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de Gante, Bélgica); Heike Geduld (Medicina de Urgencias, Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica); Nerina Harley (Hospital Real de Melbourne y Epworth Healthcare, Melbourne, Australia); Beverley Hunt (King's College, Londres, Reino Unido); Fyezah Jehan (Universidad Aga Khan, Pakistán); Sushil Kumar Kabra (Instituto de Ciencias Médicas de la India, Nueva Delhi, India); Yae Jean Kim (Facultad de Medicina de la Universidad Sungkyunkwan, Centro Médico Samsung, Seúl, República de Corea); Niranjan Kissoon (Departamento de Pediatría y Medicina de Urgencias, Universidad de la Columbia Británica, Vancouver, Canadá); Sanjeev Krishna (St George's, Universidad de Londres, Londres, Reino Unido); Thiago Lisboa (Hospital Coração, Sao Paulo, Brasil); Natalia Pshenichnaya (Instituto Central de Investigaciones Epidemiológicas, Servicio Federal de Vigilancia de la Protección de los Derechos del Consumidor y el Bienestar Humano, Moscú, Federación de Rusia); Rohit Sarin (Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, Nueva Delhi, India); Manu Shankar-Hari (King's College, Londres, Reino Unido); Yinzhong Shen (Centro Clínico de Salud Pública de Shanghái, Universidad Fudan, Shanghái, China); Shalini Sri Ranganathan (Universidad de Colombo, Sri Lanka); Ronald Swanstrom (Universidad de Carolina del Norte, EE.UU.); Miriam Stegeman (Charité - Universitätsmedizin Berlin, Alemania); Sridhar Venkatapuram (King's College, Londres, Reino Unido); Yee-Sin Leo (Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas, Singapur).

Grupo de Elaboración de las Orientaciones (GEO) para la recomendación sobre el plasma de convaleciente (en este [enlace](#) puede consultarse la relación de miembros del GEO en las ediciones anteriores)

Wagdy Amin (Ministerio de Salud y Población, Egipto); Erlina Burhan (División de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Neumología y Medicina Respiratoria, Facultad de Medicina, Universitas Indonesia, Indonesia); Carolyn S Calfee (Universidad de California, San Francisco, EE.UU.); Maurizio Cecconi (Humanitas Research Hospital, Milán, Italia); Vu Quoc Dat (Departamento de Enfermedades Infecciosas, Universidad Médica de Hanói, Hanói, Viet Nam); Heike Geduld (Medicina de Urgencias, Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica); Patrick Gee (miembro del grupo de pacientes, EE.UU.); Nerina Harley (Hospital Real de Melbourne y Epworth Healthcare, Melbourne, Australia); Madiha Hashimi (Universidad Ziauddin, Karachi, Pakistán); Sushil Kumar Kabra (Instituto de Ciencias Médicas de la India, Nueva Delhi, India); Seema Kanda (miembro del grupo de pacientes, Ontario, Canadá); Leticia Kawano-Dourado (Instituto de Investigación, Hospital do Coração, São Paulo, Brasil); Niranjan Kissoon (Departamento de Pediatría y Medicina de Urgencias, Universidad de la Columbia Británica, Vancouver, Canadá); Greta Mino (Hospital Alcívar, Guayaquil, Ecuador); Natalia Pshenichnaya (Instituto Central de Investigaciones Epidemiológicas, Servicio Federal de Vigilancia de la Protección de los Derechos del Consumidor y el Bienestar Humano, Moscú, Federación de Rusia); Nida Qadir (Medicina Pulmonar y de Cuidados Intensivos, Facultad de Medicina David Geffen, Universidad de California, Los Ángeles, EE.UU.); Saniya Sabzwari (Universidad Aga Khan, Karachi, Pakistán); Rohit Sarin (Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, Nueva Delhi, India); Yinzhong Shen (Centro Clínico de Salud Pública de Shanghái, Universidad Fudan, Shanghái, China); Shalini Sri Ranganathan (Universidad de Colombo, Sri Lanka); Miriam Stegeman (Charité - Universitätsmedizin Berlin, Alemania); Sridhar Venkatapuram (King's College, Londres, Reino Unido); Ananda Wijewickrama (Ministerio de Salud, Sri Lanka).

Coordinadores para cuestiones metodológicas

Gordon Guyatt (casirivimab-imdevimab, inhibidores de las JAK), Bram Rochweg (antagonistas de los receptores de IL-6, ivermectina, remdesivir, lopinavir-ritonavir, plasma de convaleciente, molnupiravir), Reed Siemieniuk (hidroxicloroquina), Francois Lamontagne (corticosteroides, sotrovimab).

Coordinadores para cuestiones clínicas

Michael Jacobs (casirivimab-imdevimab, antagonistas de los receptores de IL-6, ivermectina, remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir, inhibidores de las JAK), Yee-Sin Leo (corticosteroides), Leticia Kawano-Dourado (plasma de convaleciente, sotrovimab, molnupiravir).

Expertos en metodología

Arnav Agarwal (Universidad de Toronto, Canadá); Thomas Agoritsas (Hospitales Universitarios de Ginebra, Suiza); Romina Brignardello-Peterson (Universidad McMaster, Canadá); Gordon H Guyatt (Universidad McMaster, Canadá); George Tomlinson (Departamento de Medicina, University Health Network, Toronto, Canadá); Per Olav Vandvik (MAGIC, Universidad de Oslo, Noruega); Linan Zeng (Segundo Hospital Universitario de China Occidental, Universidad de Sichuán, Chengdu, China; Universidad McMaster, Canadá).

El **Comité de apoyo a la elaboración de las orientaciones** se encarga de la coordinación entre la OMS y la fundación MAGIC a fin de facilitar la rápida elaboración de las orientaciones de la OMS y su publicación en las distintas plataformas: Thomas Agoritsas (MAGIC, Hospitales Universitarios de Ginebra, Suiza); Janet Diaz (Organización Mundial de la Salud); Helen McDonald (British Medical Journal); Gordon H Guyatt (Universidad McMaster, Canadá); Per Olav Vandvik (MAGIC, Universidad de Oslo); Julie Viry (Organización Mundial de la Salud).

Asesores temporales:

Agradecimiento especial al Profesor Andrew Owen (Departamento de Farmacología Molecular y Clínica, Universidad de Liverpool, Reino Unido) por su contribución a la farmacocinética de la ivermectina, los antagonistas de los receptores de IL-6, casirivimab-imdevimab, el plasma de convaleciente, los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de las JAK, el sotrovimab y el molnupiravir.

Agradecimiento especial al Profesor Craig Thompson (Universidad de Oxford, Reino Unido) por su contribución a las pruebas diagnósticas en relación con las orientaciones sobre casirivimab-imdevimab.

Revisores externos

Agradecimiento especial a los revisores externos por sus aportaciones sobre el plasma de convaleciente, casirivimab-imdevimab, los antagonistas de los receptores de IL-6, la ivermectina, el sotrovimab y el molnupiravir.

Aula Abbara (Médicos Sin Fronteras); Yaseen Arabi (Universidad Rey Saud Bin Abdulaziz de Ciencias de la Salud, Arabia Saudita); Marcio da Fonseca (Médicos Sin Fronteras); Richard Kojan (Alliance for International Medical Action); Carolina Nanclares (Médicos Sin Fronteras); Saschveen Singh (Médicos Sin Fronteras);

Agradecimiento especial a Paula Dakin (Regeneron Pharmaceuticals Inc), a quien se invitó a formular observaciones sobre casirivimab-imdevimab (sexta edición) con el fin de señalar errores objetivos y opinar acerca de la claridad de la redacción, los aspectos contextuales y sus implicaciones en cuanto a la aplicación de las orientaciones. Al examinar sus observaciones se tuvieron en cuenta los intereses de Regeneron Pharmaceuticals Inc.

Agradecimiento especial a Lisa Burry (Servicio de Farmacia, Mount Sinai Hospital, Toronto) por sus aportaciones a las fichas de información práctica como farmacéutica clínica.

Infografía

Agradecimiento especial al BMJ por facilitar la infografía incluida en las presentes orientaciones.

Financiación

Muchas gracias a la Fundación Bill y Melinda Gates, a la Dirección de Salud Pública de Noruega y a Alemania.

Agradecimiento especial a la fundación MAGIC Evidence Ecosystem por proporcionar apoyo metodológico a título gratuito.

Equipos de metanálisis

Agradecimiento especial al equipo de metanálisis evolutivo en red de la Universidad McMaster

Arnav Agarwal (Universidad de Toronto, Canadá); Thomas Agoritsas (MAGIC, Hospitales Universitarios de Ginebra, Suiza); Jessica J Bartoszko (Universidad McMaster, Canadá); Romina Brignardello-Peterson (Universidad McMaster, Canadá); Derek K Chu (Universidad McMaster, Canadá); Rachel Couban (Universidad McMaster, Canadá); Andrea Darzi (Universidad McMaster, Canadá); Tahira Devji (Universidad McMaster, Canadá); Bo Fang (Universidad Médica de Chongqing, China); Carmen Fang (William Osler Health Network, Canadá); Signe Agnes Flottorp (Universidad de Oslo, Noruega); Farid Foroutan (Universidad McMaster, Canadá); Long Ge (Universidad de Lanzhou, China); Gordon H Guyatt (Universidad McMaster, Canadá); Mi Ah Han (Universidad Chosun, República de Corea); Diane Heels-Ansdell (Universidad McMaster, Canadá); Kimia Honarmand (Universidad de Western Ontario, Canadá); Liangying Hou (Universidad de Lanzhou, China); Xiaorong Hou (Universidad Médica de Chongqing, China); Quazi Ibrahim (Universidad McMaster, Canadá); Ariel Izcovich (Servicio de Clínica Médica, Hospital Alemán, Argentina); Elena Kum (Universidad McMaster, Canadá); François Lamontagne (Universidad de Sherbrooke, Canadá); Qin Liu (Universidad Médica de Chongqing, China); Mark Loeb (Universidad McMaster, Canadá); Maura Marcucci (Universidad McMaster, Canadá); Shelley L McLeod (Sinai Health, Canadá); Sharhzad Motaghi (Universidad McMaster, Canadá); Srinivas Murthy (Universidad de la Columbia Británica, Canadá); Reem A Mustafa (Universidad McMaster, Canadá); John D Neary (Universidad McMaster, Canadá); Héctor Pardo Hernández (Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau, España); Anila Qasim (Universidad McMaster, Canadá); Gabriel Rada (Fundación Epistemonikos, Chile); Irbaz Bin Riaz (Clínica Mayo Rochester, EE.UU.); Bram Rochweg (Universidad McMaster, Canadá); Behnam Sadeghirad (Universidad McMaster, Canadá); Nigar Sekercioglu (Universidad McMaster, Canadá); Lulu Sheng (Universidad Médica de Chongqing, China); Reed AC Siemieniuk (Universidad McMaster, Canadá); Ashwini Sreekanta (Universidad McMaster, Canadá); Charlotte Switzer (Universidad McMaster, Canadá); Britta Tendal (Universidad Monash, Australia); Lehana Thabane (Universidad McMaster, Canadá); George Tomlinson (Universidad de Toronto, Canadá); Tari Turner (Universidad Monash, Australia); Per Olav Vandvik (MAGIC, Universidad de Oslo, Noruega); Robin WM Vernooij (Centro Médico Universitario de Utrecht, Países Bajos); Andrés Viteri García (Fundación Epistemonikos, Chile); Ying Wang (Universidad McMaster, Canadá); Liang Yao (Universidad McMaster, Canadá); Zhikang Ye (Universidad McMaster, Canadá); Dena Zeraatkar (Universidad McMaster, Canadá) (1)(2)(3).

Agradecimiento especial al Grupo de trabajo de la OMS para la evaluación rápida de datos empíricos de los tratamientos contra la COVID-19 (REACT) por su publicación: *Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis (90)*.

Manu Shankar-Hari; Claire L Vale; Peter J Godolphin; David Fisher; Julian PT Higgins; Francesca Spiga; Jelena Savović; Jayne Tierney; Nor Arisah Misnan; Gabriel Baron; Julie S Benbenishty; Lindsay R Berry; Niklas Broman; Alexandre Biasi Cavalcanti; Roos Colman; Stefanie L De Buyser; Lennie PG Derde; Pere Domingo; Sharifah Faridah Syed Omar; Ana Fernández Cruz; Thijs Feuth; Felipe García; Rosario García Vicuña; Isidoro González Álvaro; Anthony C Gordon; Richard Haynes; Olivier Hermine; Peter W Horby; Nora K Horick; Kuldeep Kumar; Bart N Lambrecht; Martin J Landray; Lorna Leal; David J Lederer; Elizabeth Lorenzi; Xavier Mariette; Nicolás Merchante; Nor Arisah Misnan; Shalini V Mohan; Michael C Nivens; Jarmo Oksi; José A Pérez Molina; Reuven Pizov; Raphael Porcher; Simone Postma; Reena Rajasuriar; Athimalaipet V Ramanan; Pankti D Reid; Abraham Rutgers; Aranzazu Sancho López; Todd B Seto; Sumathi Sivapalasingam; Arvinder Singh Sooin; Natalie Staplin; John H Stone; Garth W Strohschein; Jonas Sundén-Cullberg; Julián Torre Cisneros; Larry W Tsai; Hubert van Hoogstraten; Tom van Meerten; Viviane Cordeiro Veiga; Peter Westerwheel; Srinivas Murthy; Janet V Diaz; John C Marshall; Jonathan A C Sterne.

Agradecemos a Hetero, Dr Reddy's Laboratories, **MSD (conocida como Merck en los EE.UU. y el Canadá)** y **Ridgeback Biotherapeutics** que nos hayan facilitado datos aún no publicados, que se incluyeron en el metanálisis en el que se basa la presente actualización de las orientaciones evolutivas de la OMS (novena edición).

Referencias bibliográficas

1. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al.: Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370: m2980 [Revista en PubMed](#)
2. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Diaz Martinez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al.: Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2021;374 n2231. [Revista](#)
3. Zeraatkar D, Cusano E, Diaz Martinez JP, Qasim A, Mangala S, Kum E, et al. Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *medRxiv* 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21259867v1>, consultado el 30 de junio de 2021). [Revista](#)
4. Opciones terapéuticas y COVID-19 Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2021 (<https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/therapeutics>, consultado el 30 de noviembre de 2021). [Sitio web](#)
5. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370 m3379 [Revista en PubMed](#)
6. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2021 (WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2; <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>, consultado el 7 de diciembre de 2021). [Sitio web](#)
7. WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2021 (WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1; <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1>, consultado el 6 de julio de 2021). [Sitio web](#)
8. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochweg B, Bartoszko J, Askie L, et al.: A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ* 2021;372: n526. [Revista en PubMed](#)
9. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Ge L, et al.: Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2021;373 n949. [Sitio web de la revista](#)
10. Panel de información de la OMS sobre la COVID-19 [base de datos en línea; en inglés]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2021 (<https://covid19.who.int>, consultado el 4 de diciembre de 2021). [Sitio web](#)
11. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [recurso en línea]. Our World in Data, 2021 (<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, consultado el 4 de diciembre de 2021). [Sitio web](#)
12. Naci H, Kesselheim AS, Røttingen JA, Salanti G, Vandvik PO, Cipriani A : Producing and using timely comparative evidence on drugs: lessons from clinical trials for COVID-19. *BMJ* 2020;371: m3869. [Revista en PubMed](#)
13. Maguire BJ, Guerin PJ : A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. *Wellcome Open Res* 2020;5 60. [Revista en PubMed](#)
14. RECOVERY Collaborative Group : Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *New Eng J Med* 2020;384(8):693-704. [Revista en PubMed](#)
15. WHO SOLIDARITY Trial Consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. *New Eng J Med* 2021;384: 497-511. [Revista en PubMed](#)
16. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators : Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(14):1317-1329. [Revista en PubMed](#)
17. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group : A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. *New Eng J Med* 2021;384(10):905-914. [Revista en PubMed](#)
18. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al.: Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020;369 m1328 [Revista en PubMed](#)
19. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al.: Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New Eng J Med* 2021;386(6):509-520. [Revista en PubMed](#)
20. Hill A, Ellis L, Wang J, Pepperrell T : Prices versus costs of production for molnupiravir as a COVID-19 treatment. *Research Square* 2022. [Sitio web de la revista](#)
21. Detección de antígenos para el diagnóstico de la infección por el SARS-CoV-2 Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336028>, consultado el 20 de febrero de 2022). [Sitio web](#)
22. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al.: Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ* 2021;374 n2244. [Revista en PubMed](#)
23. Agencia Europea de Medicamentos: Use of molnupiravir for the treatment of COVID-19. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf, consultado el 10 de febrero de 2022). [Sitio web](#)

24. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al.: An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Science translational medicine* 2020;12(541):eabb5883. [Revista en PubMed](#)
25. Tao S, Zandi K, Bassit L, Ong YT, Verma K, Liu P, et al.: Comparison of anti-SARS-CoV-2 activity and intracellular metabolism of remdesivir and its parent nucleoside. *Current research in pharmacology and drug discovery* 2021;2 100045. [Revista en PubMed](#)
26. Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, Dienemann C, Kocic G, Hillen HS, et al.: Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature structural & molecular biology* 2021;28(9):740-746. [Revista en PubMed](#)
27. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Gotte M: Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *The Journal of biological chemistry* 2021;297(1):100770. [Revista en PubMed](#)
28. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, et al.: Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2021;65(5):e02428-20. [Revista en PubMed](#)
29. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, Osinusi A, Shen G, Chng E, et al.: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clinical and translational science* 2020;13(5):896-906. [Revista en PubMed](#)
30. Rosenke K, Hansen F, Schwarz B, Feldmann F, Haddock E, Rosenke R, et al.: Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. *Research square* 2020. [Revista en PubMed](#)
31. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK : Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature microbiology* 2021;6(1):11-18. [Revista en PubMed](#)
32. Abdelnabi R, Foo CS, Kaptein SJF, Zhang X, Do TND, Langendries L, et al.: The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. *EBioMedicine* 2021;72 103595. [Revista en PubMed](#)
33. Abdelnabi R, Foo CS, De Jonghe S, Maes P, Weynand B, Neyts J: Molnupiravir Inhibits Replication of the Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern in a Hamster Infection Model. *The Journal of infectious diseases* 2021;224(5):749-753. [Revista en PubMed](#)
34. Prince T, Donovan-Banfield I, Goldswain H, Penrice-Randal R, Turtle L, Fletcher T, et al.: Antiviral activity of molnupiravir precursor NHC against Variants of Concern (VOCs) and its therapeutic window in a human lung cell model. *bioRxiv* 2021; [Sitio web de la revista](#)
35. Vangeel L, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, Andre E, et al.: Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *bioRxiv* 2021. [Sitio web de la revista](#)
36. Haseltine WA : Supercharging New Viral Variants: The Dangers Of Molnupiravir (Part 1). *Forbes* 2021. [Sitio web](#)
37. 30 de noviembre de 2021: Anuncio de la reunión del Comité Asesor de Antimicrobianos. Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) (<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/november-30-2021-antimicrobial-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-11302021>, consultado el 20 de febrero de 2022). [Sitio web](#)
38. Nota descriptiva para profesionales de la salud - Autorización de uso de emergencia del baricitinib. Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (<https://www.fda.gov/media/143823/download>, consultado el 4 de enero de 2022). [Sitio web](#)
39. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al.: Baricitinib plus standard of care for hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: results of a randomised, placebo- controlled trial. *medRxiv* 2021. [Sitio web de la revista](#)
40. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.: Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New Eng J Med* 2021;384(9):795-807. [Revista en PubMed](#)
41. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.: Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1407-1418. [Revista en PubMed](#)
42. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al.: Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):137-146.e3. [Revista en PubMed](#)
43. Study to assess the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with COVID-19 associated cytokine storm (RUXCOVID). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE.UU.). 29 de febrero de 2020. Identificador: NCT04362137. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04362137?view=results>, consultado el 4 de enero de 2022). [Sitio web](#)
44. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al.: Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *New Eng J Med* 2021;385(5):406-415. [Revista en PubMed](#)

45. Mayence A, Vanden Eynde JJ: Baricitinib: A 2018 Novel FDA-Approved Small Molecule Inhibiting Janus Kinases. *Pharmaceuticals* 2019;12(1):37. [Revista en PubMed](#)
46. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S: JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58(Suppl 1):i43-i54. [Revista en PubMed](#)
47. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ: JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;17(1):78. [Revista en PubMed](#)
48. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al.: Reduced neutralization of SARS-CoV-2 omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies. *medRxiv* 2021. [Sitio web de la revista](#)
49. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, Ma D, Schmid MA, Agostini ML, et al.: The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2021; [Sitio web de la revista](#)
50. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group: Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2021;S1473-3099(21):00751-9. [Revista en PubMed](#)
51. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al.: Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *New Eng J Med* 2021;385(21):1941-1950. [Revista en PubMed](#)
52. Sotrovimab inyectable. En: Portal de vacunas y tratamientos contra la COVID-19. Ottawa: Health Canada; 2021 (Monografía del producto; <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/sotrovimab-pm-en.pdf>, consultado el 10 de diciembre de 2021). [Sitio web](#)
53. Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA): Nota descriptiva para profesionales de la salud - Autorización de uso de emergencia del sotrovimab. (<https://www.fda.gov/media/149534/download>, consultado el 4 de enero de 2022). [Sitio web](#)
54. Corti D, Purcell LA, Snell G, Veessler D : Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell* 2021;184(12):3086-3108. [Revista en PubMed](#)
55. Kirenga B, Byakika-Kibwika P, Muttamba W, Kayongo A, Loryndah NO, Mugenyi L, et al.: Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. *BMJ Open Respir Res* 2021;8(1):e001017. [Revista en PubMed](#)
56. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, et al.: Early convalescent plasma for high-risk outpatients with COVID-19. *New Eng J Med* 2021; 1951-1960. [Revista en PubMed](#)
57. Libster R, Perez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al.: Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *New Eng J Med* 2021;384(7):610-618. [Sitio web de la revista](#)
58. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, et al.: Convalescent plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial (preprint). *medRxiv* 2020. [Sitio web de la revista](#)
59. Salman OH, Mohamed HSA: Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. *Egypt J Anaesth* 2020;36(1):264-272. [Revista](#)
60. RECOVERY Collaborative Group: Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10289):2049-2059. [Revista en PubMed](#)
61. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P: Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371 m3939. [Sitio web de la revista](#)
62. Begin P, Callum J, Jamula E, Cook R, Heddle NM, Tinmouth A, et al.: Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med* 2021; 2012-2024. [Sitio web de la revista en PubMed](#)
63. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al.: A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *New Eng J Med* 2020;384(7):619-629. [Sitio web de la revista](#)
64. REMAP-CAP Investigators, Estcourt LJ: Convalescent plasma in critically ill patients with COVID-19. *medRxiv* 2021. [Sitio web de la revista](#)
65. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al.: Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 460-470. [Sitio web de la revista en PubMed](#)
66. Sekine L, Arns B, Fabro BR, Cicolatt MM, Machado RRG, Durigon EL, et al.: Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: an open-label, randomised clinical trial. *Eur Respir J* 2021; 2101471. [Revista en PubMed](#)
67. Pouladzadeh M, Safdarian M, Eshghi P, Abolghasemi H, Bavani AG, Sheibani B, et al.: A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19-related cytokine storm. *Intern Emerg Med* 2021;16 1-11. [Revista en PubMed](#)
68. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, D'Rozario R, Sarif J, Lahiri A, et al.: Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. *medRxiv* 2020. [Sitio web de la revista](#)

69. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al.: Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *Sci Rep* 2021;11(1):9927. [Revista en PubMed](#)
70. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, et al.: Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2021;12(1):3189. [Revista en PubMed](#)
71. Casadevall A, Pirofski L-A: The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Investig* 2020;130(4):1545-1548. [Revista en PubMed](#)
72. Haagmans BL, Noack D, Okba NMA, Li W, Wang C, Bestebroer T, et al.: SARS-CoV-2 neutralizing human antibodies protect against lower respiratory tract disease in a hamster model. *J Infect Dis* 2021;223(12):2020-2028. [Revista en PubMed](#)
73. Sharma R, Sharma S: Physiology, Blood Volume. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. [PubMed](#)
74. Lamikanra A, Nguyen D, Simmonds P, Williams S, Bentley EM, Rowe C, et al.: Comparability of six different immunoassays measuring SARS-CoV-2 antibodies with neutralizing antibody levels in convalescent plasma: From utility to prediction. *Transfusion* 2021;61(10):2837-2843. [Revista en PubMed](#)
75. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, Eckhardt CM, et al.: A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Investig* 2021;131(13):e150646. [Revista en PubMed](#)
76. Organización Mundial de la Salud: Enhancing readiness for omicron (B.1.1.529): technical brief and priority actions for member states. (<https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-%28b.1.1.529%29-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states>, consultado el 7 de enero de 2022). [Sitio web](#)
77. Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA): Autorización de uso de emergencia de REGEN-COV™ (casirivimab-imdevimab). (<https://www.fda.gov/media/145611/download>, consultado el 1 de septiembre de 2021). [Sitio web](#)
78. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al.: REGEN-COV antibody cocktail clinical outcomes study in COVID-19 outpatients. medRxiv (<http://medrxiv.org/content/early/2021/06/06/2021.05.19.21257469.abstract>, consultado el 1 de agosto de 2021). [Sitio web de la revista](#)
79. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, et al.: Subcutaneous REGEN-COV antibody combination in early SARS-CoV-2 infection. medRxiv (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.14.21258569v1>, consultado el 13 de septiembre de 2021). [Sitio web de la revista](#)
80. National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group: Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head- to-head benchmark comparison. *Lancet Infect Dis* 2020;20(12):1390-1400. [Revista en PubMed](#)
81. Peto T, UK COVID-19 Lateral Flow Oversight Team: COVID-19: Rapid antigen detection for SARS-CoV-2 by lateral flow assay: A national systematic evaluation of sensitivity and specificity for mass-testing. *EClinicalMedicine* 2021;36 100924. [Revista en PubMed](#)
82. Moshe M, Daunt A, Flower B, Simmons B, Brown JC, Frise R, et al.: SARS-CoV-2 lateral flow assays for possible use in national covid-19 seroprevalence surveys (React 2): diagnostic accuracy study. *BMJ* 2021;372 n423. [Revista en PubMed](#)
83. RECOVERY Collaborative Group: Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. medRxiv (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1>, consultado el 1 de agosto de 2021). [Sitio web de la revista](#)
84. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al.: Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ* 2020;192(32):E901-E906. [Revista en PubMed](#)
85. Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Wloga E, et al.: Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science* 2020;369(6506):1010-1014. [Revista en PubMed](#)
86. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al.: REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* 2020;370(6520):1110-1115. [Revista en PubMed](#)
87. Ryman JT, Meibohm B: Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6(9):576-588. [Revista en PubMed](#)
88. Casirivimab-imdevimab inyectable. En: Portal de vacunas y tratamientos contra la COVID-19. Ottawa: Health Canada; 2021 (Monografía del producto; <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/casirivimab-imdevimab-pm-en.pdf>, consultado el 10 de septiembre de 2021). [Sitio web](#)

89. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group: Anti-interleukin-6 therapies for hospitalized patients with COVID-19: a protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-PMA_protocols-anti-IL-6-2021.1, consultado el 10 de junio de 2021).
90. Grupo de trabajo de la OMS para la evaluación rápida de datos empíricos de los tratamientos contra la COVID-19 (REACT): Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. JAMA 2021;326(6):499-518. [Sitio web de la revista](#)
91. [RETIRADO] Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hany B, Hafez M, Moussa H : Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. Research Square 2021. [Sitio web de la revista](#)
92. Reardon S: Flawed ivermectin preprint highlights challenges of COVID drug studies. Nature 2021;596(7871):173-174. [Revista en PubMed](#)
93. Kirti R, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, et al.: Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 - a double blind randomized placebo-controlled trial. medRxiv 2021. [Sitio web de la revista](#)
94. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, et al.: Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. Research Square 2021. [Sitio web de la revista](#)
95. Mohan A, Tiwari P, Suri T, et al.: Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. Research Square 2021. [Sitio web de la revista](#)
96. Lopez-Medina E, Lopez P, Hurtado IC, Davalos DM, Ramirez O, Martinez E, et al.: Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2021;325(14):1426-1435. [Sitio web de la revista](#)
97. Beltran-Gonzalez JL, Gonzalez-Gamez M, Mendoza-Enciso EA, Esparza-Maldonado RJ, Hernandez-Palacios D, Duenas-Campos S, et al.: Efficacy and safety of ivermectin and hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. medRxiv 2021. [Sitio web de la revista](#)
98. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, et al.: Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. J Med Virol 2021;93(10):5833-5838. [Sitio web de la revista](#)
99. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al.: Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Infect Dis 2021;21(1):635. [Sitio web de la revista](#)
100. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al.: GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. J Clin Epidemiol 2011;64(12):1283-1293. [Revista en PubMed](#)
101. Okumuj N, Demirturk N, Qetinkaya RA, Guner R, Avci IY, Orhan S, et al.: Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. BMC Infect Dis 2021;21 411. [Revista](#)
102. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque WM: Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a singlecentre, open-label, randomised controlled study. IMC J Med Sci 2020;14(2):11-18. [Revista](#)
103. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS: Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv 2020. [Sitio web de la revista](#)
104. Chowdhury AT, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Dan G, He S: A comparative study on ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. EJMO 2021;5(1):63-70. [Revista](#)
105. Stromectol® (ivermectina). Prospecto del producto [en línea]. Países Bajos: MSD BV, 2009 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf, consultado el 20 de marzo de 2021). [Sitio web](#)
106. Jermain B, Hanafin PO, Cao Y, Lifschitz A, Lanusse C, Rao GG: Development of a minimal physiologically-based pharmacokinetic model to simulate lung exposure in humans following oral administration of ivermectin for COVID-19 drug repurposing. J Pharm Sci 2020;109(12):3574-3578. [Revista en PubMed](#)
107. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P, et al.: Prioritization of anti-SARS-Cov-2 drug repurposing opportunities based on plasma and target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 2020;108(4):775-790. [Revista en PubMed](#)
108. Pena-Silva R, Duffull SB, Steer AC, Jaramillo-Rincon SX, Gwee A, Zhu X: Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. Br J Clin Pharmacol 2021;87(3):1589-1590. [Revista en PubMed](#)
109. de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, Feige F, Kornobis E, Levallois S, et al.: Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. EMBO Mol Med 2021;13(8):e14122. [Revista](#)
110. Parvez MSA, Karim MA, Hasan M, Jaman J, Karim Z, Tahsin T, et al.: Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. Int J Biol Macromol 2020;163 1787-1797. [Revista en PubMed](#)

111. Mody V, Ho J, Wills S, Mawri A, Lawson L, Ebert MCCJC, et al.: Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Commun Biol* 2021;4(1):93. [Revista en PubMed](#)
112. Arouche TDS, Martins AY, Ramalho TDC, Jdnior RNC, Costa FLP, Filho TSDA, et al.: Molecular docking of azithromycin, ritonavir, lopinavir, oseltamivir, ivermectin and heparin interacting with coronavirus disease 2019 main and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 3C-like proteases. *J Nanosci Nanotechnol* 2021;21(4):2075-2089. [Revista en PubMed](#)
113. Kalhor H, Sadeghi S, Abolhasani H, Kalhor R, Rahimi H: Repurposing of the approved small molecule drugs in order to inhibit SARS-CoV-2 S protein and human ACE2 interaction through virtual screening approaches. *J Biomol Struct Dyn* 2020; 1-16. [Revista en PubMed](#)
114. Lehrer S, Rheinstein PH: Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo* 34(5):3023-3026. [Revista en PubMed](#)
115. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al.: Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 2008;57(11):524-529. [Revista en PubMed](#)
116. Ventre E, Rozieres A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laoubi L, et al.: Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. *Allergy* 2017;72(8):1212-1221. [Revista en PubMed](#)
117. Yan S, Ci X, Chen NA, Chen C, Li X, Chu X, et al.: Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res* 2011;60(6):589-596. [Revista en PubMed](#)
118. Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringer PJ, Galzi JL, Changeux JP, et al.: Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 1998;53(2):283-294. [PubMed](#)
119. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-1578. [Revista en PubMed](#)
120. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *New Eng J Med* 2020;383: 1813-1826. [Revista en PubMed](#)
121. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al.: Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(11):1048-1057. [Revista en PubMed](#)
122. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T, et al.: Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020;370 m2924. [Revista en PubMed](#)
123. COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. *Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU.*; 2020 (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>, consultado el 1 de julio de 2021). [Sitio web](#)
124. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al.: Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369: m1985. [Revista en PubMed](#)
125. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B, et al.: Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020;192(27):E756-E767. [Revista en PubMed](#)
126. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, et al.: Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46(9):1411-1420. [Revista en PubMed](#)
127. Organización Mundial de la Salud: Preguntas y respuestas sobre la dexametasona y la COVID-19. (<https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-dexamethasone>, consultado el 20 de febrero de 2021). [Sitio web](#)
128. Persaud N, Jiang M, Shaikh R, Bali A, Oronsaye E, Woods H, et al.: Comparison of essential medicines lists in 137 countries. *Bull World Health Org* 2019;97(6):394-404. [Revista en PubMed](#)
129. Grupo de trabajo de la OMS para la evaluación rápida de datos empíricos de los tratamientos contra la COVID-19 (REACT): Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-1341. [Revista en PubMed](#)
130. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gomez-Barquero J, Abadia-Otero J, Garca-Ibarbia C, et al.: Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr* 2021;133(7-8):303-311. [Revista](#)
131. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with ARDS caused by COVID-19 (DEXA-COVID19). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE.UU.). 29 de febrero de 2020. Identificador: NCT04325061. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061>, consultado el 31 de agosto de 2020). [Sitio web](#)
132. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al.: Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-1316. [Revista en PubMed](#)

133. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefevé G, Voiriot G, Badie J, et al.: Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(13):1298-1306. [Revista en PubMed](#)
134. Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure (Steroids-SARI). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE.UU.). 29 de febrero de 2020. Identificador: NCT04244591. (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591>, consultado el 31 de agosto de 2020).
135. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al.: Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2020;72(9):e373-e381. [Revista en PubMed](#)
136. Manual de la OMS para la elaboración de directrices. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2008 (https://www.who.int/publications/guidelines/WHO_hb_for_guideline_development_2ed_Spanish.pdf?ua=1, consultado el 18 de febrero de 2021).
137. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschlager G, Phillips S, van der Wees P, et al.: Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. Ann Int Med 2012;156(7):525-531. [Revista en PubMed](#)
138. Vandvik PO, Brandt L, Alonso-Coello P, Treweek S, Akl EA, Kristiansen A, et al.: Creating clinical practice guidelines we can trust, use, and share: a new era is imminent. Chest 2013;144(2):381-389. [Revista en PubMed](#)
139. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-926. [Revista en PubMed](#)
140. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.: Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336(7652):1049-1051. [Revista en PubMed](#)
141. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al.: GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64(4):383-394. [Revista en PubMed](#)
142. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al.: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-406. [Revista en PubMed](#)
143. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al.: GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013;66(7):726-735. [Revista en PubMed](#)