

Revisión actualizada de la evidencia

Guía de Práctica Clínica: Manejo de COVID-19

Mayo 2021



BICENTENARIO
PERÚ 2021



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE COVID-19

ANEXOS

Versión 1

GPC N° 41

Mayo 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (e)

Eric Ricardo Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Pecho Silva, Samuel. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
- Pareja Ramos, Juan José. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
- Lescano Alva, Carlos Alberto. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
- López Martínez, Rosa Luz. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
- Mejía Rodríguez, Luis Renato. Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad
- Marreros Ascoy, Gastón Cristóbal. Red Asistencial Lambayeque
- García Choza, Diego Daniel. Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Panamericana
- Atalaya Taboada, Eliana Rocío. Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad
- Raymundo Villalva, Katherine. Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad
- Chau Ramos, Christian Alexander. Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Rebagliati
- Quiroz Cortegana, Cherie. Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Rebagliati de EsSalud
- Sabino Guerrero, Joao Sabino. Red Asistencial Amazonas
- Montes Alvis, José Manuel. IETSI, EsSalud
- Goicochea Lugo, Sergio André. IETSI, EsSalud
- Chávez Rimache, Lesly. IETSI, EsSalud
- Delgado Flores, Carolina Jaqueline. IETSI, EsSalud
- Becerra Chauca, Naysha. IETSI, EsSalud
- García Gomeró, David Santiago. IETSI, EsSalud
- Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina. IETSI, EsSalud
- Dolores Maldonado, Gandy. IETSI, EsSalud
- Quispe Juli, Cender Udai. IETSI, EsSalud
- Carrera Acosta, Lourdes del Rocío. IETSI, EsSalud

Revisor Clínico

Dr. Jorge Huaranga Marcelo, Médico Internista. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Magister en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad Científica del Sur.

Revisores Metodológicos

Dr. Álvaro Renzo Taype Rondán, Médico Epidemiólogo. Magister en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Investigador de la Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

Dr. Ludovic Reveiz Hérault, Médico Epidemiólogo. Asesor en Evidencia para la Salud Pública. Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud (EIH). Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS)

Exclusión de responsabilidad

El presente documento es una adaptación rápida parcial del documento “Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3, mayo 2021” elaborada por la Organización Panamericana de la Salud. Esta adaptación rápida no ha sido revisada o aprobada por la Organización Panamericana de la Salud.

Autorización de adaptación y publicación

El Instituto de Evaluación de Tecnologías e Investigación (IETSI), solicitó la autorización para adaptación rápida del documento “Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3, mayo 2021”, la cual fue concedida por la Organización Panamericana de la Salud.

El documento de la guía de práctica clínica original está disponible en el siguiente enlace:

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/53894>

Agradecimientos

Queremos agradecer a Ana Lida Brañez-Condorena (Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú) por su contribución en la clasificación, evaluación de riesgo de sesgo, y extracción de datos de los ECA de la pregunta sobre el uso de ivermectina.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de COVID-19: Anexos. Versión 1, mayo 2021. Lima: EsSalud; 2021”

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: lourdes.carrera@essalud.gob.pe

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

Anexo N° 1: Estrategia de búsqueda	6
Anexo N° 2: Características de los estudios incluidos	8
Pregunta 9: En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticoagulantes a dosis terapéuticas en comparación con dosis profilácticas como tratamiento de esta enfermedad?	8
Pregunta 10: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoides como tratamiento de esta enfermedad?	8
Pregunta 11: En personas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab como tratamiento de esta enfermedad?	11
Pregunta 12: En personas con COVID-19, ¿se debería usar ivermectina como tratamiento de esta enfermedad?	13
Pregunta 13: En personas con COVID-19, ¿se debería usar hidroxicloroquina o cloroquina como tratamiento de esta enfermedad?	15
Pregunta 14: En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina como tratamiento de esta enfermedad?	20
Pregunta 15: En personas con COVID-19, ¿se debería usar colchicina como tratamiento de esta enfermedad?	22
Pregunta 16: En personas con COVID-19, ¿se debería usar remdesivir como tratamiento de esta enfermedad?	23
Pregunta 17: En personas con COVID-19, ¿se debería usar plasma convaleciente como tratamiento de esta enfermedad?	24
Pregunta 18: En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína como tratamiento de esta enfermedad?	28
Pregunta 19: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoide inhalado como tratamiento de esta enfermedad?	28
Pregunta 20: En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios como tratamiento de esta enfermedad?	29
Pregunta 21: En personas con COVID-19, ¿se debería usar estatinas como tratamiento de esta enfermedad?	29
Pregunta 22: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina C como tratamiento de esta enfermedad?	29
Pregunta 23: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D como tratamiento de esta enfermedad?	30
Anexo N° 3: Consideraciones de implementación y monitoreo de las recomendaciones .. ¡Error! Marcador no definido.	
Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC... 32	
Referencias	35

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DEL COVID-19
ANEXOS**

Anexo N° 1: Estrategia de búsqueda

La RS de PAHO (1) usó la plataforma *Living Overview of Evidence* (L-OVE; <https://iloveevidence.com>) para identificar los estudios incluidos en su revisión. Esta plataforma permite mapear las preguntas PICO (Población – Intervención – Comparación – Resultados) en un repositorio desarrollado por la Fundación Epistemonikos. (2) Este repositorio se actualiza continuamente mediante búsquedas en bases de datos electrónicas, servidores de artículos en preprint y otras fuentes relevantes para COVID-19. Los autores verificaron la plataforma por última vez el 6 de mayo del 2021.

Los términos de búsqueda y las bases de datos de L-OVE se describen en la pestaña de “Methods and report” de su página web: <https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d>

La RS de PAHO tuvo como objetivo encontrar todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) disponibles para posibles intervenciones farmacológicas terapéuticas para COVID-19 con diseño de estudio que incluían comparaciones directas o grupos control con placebo o sin intervención. Las poblaciones de pacientes objetivo incluyeron tanto adultos como niños expuestos o con COVID-19 confirmado o sospechado. Se priorizaron desenlaces críticos para los pacientes (mortalidad, ventilación mecánica invasiva, resolución o mejoría de los síntomas, infección sintomática [estudios de profilaxis] y eventos adversos serios). Los resultados de ECA y no ECA se presentan por separado.

Fuentes de búsqueda

Además de incluir las 10 fuentes de búsquedas de la Fundación Epistemonikos, la plataforma L-OVE tiene como fuentes:

- PubMed/Medline
- EMBASE
- CINAHL
- PsycINFO
- LILACS (Latin American & Caribbean Health Sciences Literature)
- Wanfang Database
- CBM - Chinese Biomedical Literature Database
- CNKI - Chinese National Knowledge Infrastructure
- VIP - Chinese Scientific Journal Database
- IRIS (WHO Institutional Repository for Information Sharing)
- IRIS PAHO (PAHO Institutional Repository for Information Sharing)
- IBECs - Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (Spanish Bibliographic Index on Health Sciences)
- Microsoft Academic

- ICTRP Search Portal
- Clinicaltrials.gov
- ISRCTN registry
- Chinese Clinical Trial Registry
- IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials
- EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19
- NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR)
- UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry
- JRCT - Japan Registry of Clinical Trials
- JAPIC Clinical Trials Information
- Clinical Research Information Service (CRIS), Republic of Korea
- ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry
- ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry
- CTRI - Clinical Trials Registry - India
- RPCEC - Cuban Public Registry of Clinical Trials
- DRKS - German Clinical Trials Register
- LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry
- TCTR - Thai Clinical Trials Registry
- NTR - The Netherlands National Trial Register
- PACTR - Pan African Clinical Trial Registry
- REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry
- SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry
- medRxiv
- bioRxiv
- SSRN Preprints
- ChinaXiv
- SciELO Preprints
- Research Square

Anexo N° 2: Características de los estudios incluidos

Pregunta 9: En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticoagulantes a dosis terapéuticas en comparación con dosis profilácticas como tratamiento de esta enfermedad?

Anticoagulantes				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
HESACOVID; Bertoldi Lemos et al. ¹ ; revisión por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 crítico. Se asignó a 10 pacientes a dosis terapéutica de HBPM (enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) y 10 pacientes a dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg al día)	Edad promedio: 56.5 años ± 13, sexo masculino: 80%, hipertensión arterial: 35%, diabetes mellitus: 35%, enfermedad coronaria: 10%, inmunosupresión: 5%	Corticoides: 70%, hidrocicloroquina: 25%, azitromicina: 90%	Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto riesgo para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC; Zarychanski et al. ² ; Preprint; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 moderado a crítico. Se asignó a 532 pacientes a dosis terapéutica de HBPM (enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) y se asignó a 557 pacientes a una dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg al día)	Edad promedio: 61 años ± 12,5, sexo masculino: 70%, diabetes: 32.7%, EPOC: 24.1%, enfermedad coronaria: 6.9%, ERC: 9.6%	Corticoides: 79.3%, remdesivir: 30.8%, tocilizumab: 1.8%	Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; Bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos Nota: Estudio abierto, pero los evaluadores de resultados estaban cegados
INSPIRATION; Sadeghipour et al. ³ ; revision por pares; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a crítica. Se asignó a 276 pacientes a una dosis intermedia de HBPM (enoxaparina 1 mg/kg al día) y se asignó a 286 pacientes a una dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg al día)	Edad mediana 62 años ± 21, sexo masculino: 57.8%, hipertensión arterial: 44.3%, diabetes mellitus: 27.7%, EPOC: 6.9%, enfermedad coronaria: 13.9%, enfermedad cerebrovascular: 3%	Corticoides: 93.2%, remdesivir: 60.1%, lopinavir-ritonavir: 1%, tocilizumab: 13.2%	Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; Bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio abierto, pero los evaluadores de resultados estaban cegados

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 10: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoides como tratamiento de esta enfermedad?

Corticoides				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				

<p>GLUCOCVID; Corral-Gudino et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave.</p> <p>56 asignado a la metilprednisolona 40 mg dos veces al día durante 3 días seguido de 20 mg dos veces al día durante 3 días y 29 asignados a la norma de atención.</p>	<p>Edad media 69.5 +/- 11.5, varones 61.9%, hipertensión 47.6%, diabetes 17.5%, enfermedad pulmonar crónica 7.9%, enfermedad cerebrovascular 12.7%</p>		<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alta para resolución de síntomas, infección y eventos adversos.</p> <p>Notas: Estudio no ciego. Ocultación de la asignación probablemente inadecuada.</p>
<p>Metcovid. Prado Jeronimo et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con infección grave por COVID-19.</p> <p>194 asignados a la metilprednisolona 0.5 mg/kg dos veces al día durante 5 días y 199 asignados a la norma de atención.</p>	<p>Edad media 66.1 +/- 15.7, varón 64%, diabetes 24%, enfermedad pulmonar crónica 21%, asma NR%, enfermedad coronaria 27%, enfermedad renal crónica 8%, enfermedad hepática 2%, cualquier comorbilidad 56%.</p>		<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; baja para resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>
<p>RECOVERY – dexametasona; Horby et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de leve a crítica.</p> <p>2104 asignado a Dexametasona 6 mg una vez al día durante 10 días y 4321 asignados a nivel de atención.</p>	<p>Edad media 66.1 +/- 15.7, varón 64%, diabetes 24%, enfermedad pulmonar crónica 21%, asma NR%, enfermedad coronaria 27%, enfermedad renal crónica 8%, enfermedad hepática 2%, cualquier comorbilidad 56%.</p>		<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; algunas preocupaciones por resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo a los síntomas y resultados de eventos adversos.</p>
<p>DEXA-COVID19; Villar et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico.</p> <p>Siete asignados a dexametasona 20 mg al día durante 5 días seguidos de 10 mg al día durante 5 días y 12 asignados a estándares de atención.</p>	<p align="center">NR</p>		<p>Baja mortalidad y ventilación mecánica invasiva</p> <p>Notas: Sentencia RoB de SR publicada.</p>
<p>CoDEX; Tomazini et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 crítico.</p> <p>151 asignados a la dexametasona 20 mg al día durante 5 días seguidos de 10 mg al día durante 5 días y 148 asignados al nivel de atención.</p>	<p>Edad media 61.4 +/- 14.4, varones 62.5%, hipertensión 66.2%, diabetes 42.1%, cardiopatía coronaria 7.7%, enfermedad renal crónica 5.3%, obesidad 27%.</p>		<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo a los síntomas y resultados de eventos adversos.</p>
<p>REMAP-CAP; Arabi et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico.</p> <p>278 asignados a la hidrocortisona 50 mg cada 6 horas durante 7 días y 99 asignados al estándar de atención.</p>	<p>Edad media 59.9 +/- 13, masculino 71%, diabetes 32%, enfermedad pulmonar crónica 20.3%, enfermedad coronaria 7.5%, enfermedad renal crónica 9.2%, inmunosupresión 4.9%.</p>		<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo a los síntomas y resultados de eventos adversos.</p>

<p>COVID STEROID; Petersen et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 15 asignados a la hidrocortisona 200 mg al día durante 7 días y 14 asignados al estándar de atención.</p>	<p align="center">NR</p>		<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva Notas: Risk of bias judgment from published SR Notes: Risk of bias judgment from published SR</p>
<p>CAPE COVID, Dequin et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 76 asignados a Hidrocortisona 200mg al día reducidos progresivamente a 50mg al día durante 7 a 14 días y 73 asignados a estándares de atención.</p>	<p>Mediana de edad 64.7 +/- 19.3, varones 69.8%, hipertensión%, diabetes 18.1%, enfermedad pulmonar crónica 7.4%, inmunosupresión 6%.</p>		<p>Baja mortalidad y ventilación mecánica invasiva; baja resolución de síntomas, infección y eventos adversos.</p>
<p>Esteroides-SARI; 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 24 asignados a la metilprednisolona 40 mg dos veces al día durante 5 días y 23 asignados a la norma de atención.</p>	<p align="center">NR</p>		<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva Notas: Risk of bias judgment from published SR.</p>
<p>Farahani et al. 2020. (pre print)</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 14 asignados a la metilprednisolona 1000 mg/día durante tres días seguidos por la prednisolona 1 mg/kg durante 10 días, y 15 asignados a la norma de atención.</p>	<p>Edad media 64 +/- 13.5.</p>		<p>Alta mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alta resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>Edalatifard et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave. 34 asignados a la metilprednisolona 250 mg/día durante 3 días y 28 asignados al estándar de atención.</p>	<p>Edad media 58.5 +/- 16.6, varones 62.9%, hipertensión 32.3%, diabetes 35.5%, enfermedad pulmonar crónica 9.7%, enfermedad coronaria 17.7%, enfermedad renal crónica 11.3%, cáncer 4.8%</p>		<p>Alta mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alta resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no ciego. Ocultación de la asignación probablemente inadecuada.</p>
<p>Tang et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 de moderado a severo. 43 asignados a la metilprednisolona 1 mg/kg durante 7 días y 43 asignados al SOC.</p>	<p>Mediana de edad 56 +/- 27, varones 47,7%, hipertensión 36%, diabetes 9,3%, EPOC 3,5%, asma 2,4%, EC 7%, IRC 1,2%.</p>		<p>Baja mortalidad y ventilación mecánica; Baja resolución de síntomas, infección y eventos adversos.</p>
<p>Jamaati et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 de moderado a severo. 25 asignados a Dexametasona 20 mg al día durante 5 días seguidos de 10 mg al día hasta el día 10 y 25 asignados al tratamiento estándar.</p>	<p>Mediana de edad 62 +/- 16,5 años, varón 72%, hipertensión 50%, diabetes 54%, EPOC 20%, ICC 14%.</p>		<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>

Ranjbar et al. 2020. (Preprint)	Pacientes con infección grave a crítica por COVID-19. 44 asignado a la metilprednisolona 2 mg/kg al día durante 5 días, seguido de reducción con el mismo esquema a media dosis cada 5 días, 42 asignado a la dexametasona 6 mg al día durante 10 días.	Edad media 58.7 +/- 17.4, varones 56.9%, hipertensión 45.3%, diabetes 32.5%, CHD 30.2%, CKD 2.3%.		Algunas preocupaciones por mortalidad y ventilación mecánica; Algunas preocupaciones por resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: Factores pronósticos desequilibrados (edad y género).
---------------------------------	--	---	--	---

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 11: En personas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab como tratamiento de esta enfermedad?

Tocilizumab				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
COVACTA ; Rosas et al. ¹ ; revisión por pares; 2020	Pacientes con infección por COVID-19 severo. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 294). C: estándar de atención (n= 144).	- Edad promedio: 60.8 años ± 14 - Hipertensión arterial: 62.1% - Diabetes mellitus: 38.1% - Enfermedad pulmonar crónica: 16.2% - Enfermedad coronaria: 28% - Obesidad: 20.5%	- Corticoides: 42.2% - Plasma convaleciente: 3.6% Antivirales: 31.5%	Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo riesgo para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos.
Wang et al. ² ; Preprint; 2020	Pacientes con infección por COVID-19 de moderado a severo. - I: tocilizumab 400mg una o dos dosis (n= 34). C: estándar de atención (n= 31).	- Edad promedio: 63 años ± 16 - Sexo masculino: 50.8% - Hipertensión arterial: 30.8% - Diabetes mellitus: 15.4%	NR	Alto riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, el ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
Zhao et al. ³ ; revisión por pares; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de moderado a crítico. - I: favipiravir 3200mg una dosis, seguido de 600mg c/12h durante 7 días (n= 13) / tocilizumab 400mg una o dos dosis (n= 7). C: favipiravir + tocilizumab (n= 5).	- Edad promedio: 72 años ± 40 - Sexo masculino: 54% - Hipertensión arterial: 42.3% - Diabetes mellitus: 11.5% - Enfermedad coronaria: 23.1%	NR	Alto riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, el ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.

<p>RCT-TCZ-COVID-19; Salvarani et al. ⁴; revisión por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 severo. - I: tocilizumab 8mg/kg dos dosis el 1° día (n= 60). C: estándar de atención (n= 66).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 60 años ± 19 - Sexo masculino: 61.1% - Hipertensión arterial: 44.4% - Diabetes mellitus: 15.1% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 3.2% - Obesidad: 32.2% 	<ul style="list-style-type: none"> - Hidroxicloroquina: 91.3% - Azitromicina: 20.6% - Antivirales: 41.3% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>BACC Bay Tocilizumab Trial; Stone et al. ⁵; revisión por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 severo. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 161). C: estándar de atención (n= 81).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 59.8 años ± 15.1 - Sexo masculino: 58% - Hipertensión arterial: 49% - Diabetes mellitus: 31% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 9% - Asma: 9% - Enfermedad coronaria: 10% - Enfermedad renal crónica: 17% - Cáncer: 12% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 9.5% - Remdesivir: 33.9% - Hidroxicloroquina: 3.7% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos.</p>
<p>CORIMUNO-TOCI1; Hermine et al. ⁶; revisión por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderado a severo. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis, seguido de una dosis opcional de 400mg el 3° día (n= 63). C: estándar de atención (n= 67).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 63.6 años ± 16.2 - Sexo masculino: 67.7% - Diabetes mellitus: 33.6% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 4.7% - Asma: 6.3% - Enfermedad coronaria: 31.2% - Enfermedad renal crónica: 14% - Cáncer: 7% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 43% - Remdesivir: 0.7% - Hidroxicloroquina: 6.2% - Lopinavir-ritonavir: 3% - Azitromicina: 15.4% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>EMPACTA; Salama et al. ⁷; Preprint; 2020</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderado a severo. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 249). C: estándar de atención (n= 128).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 55.9 años ± 14.4 - Sexo masculino: 59.2% - Hipertensión arterial: 48.3% - Diabetes mellitus: 40.6% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 4.5% - Asma: 11.4% - Enfermedad coronaria: 1.9% - Enfermedad cerebrovascular: 3.4% - Obesidad: 24.4% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 59.4% - Remdesivir: 54.6% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos.</p>
<p>REMAP-CAP-tocilizumab; Gordon et al. ⁸; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severo a crítico. - I: tocilizumab 8mg/kg una o dos dosis (n= 353) / sarilumab 400mg una dosis (n= 48). C: estándar de atención (n= 402).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 61.4 años ± 12.7 - Sexo masculino: 72.7% - Diabetes mellitus: 35.4% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 24% - Cardiopatía coronaria: 10.2% - Terapia inmunosupresora: 1.4% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 93.3% - Remdesivir: 32.8% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.</p>

<p>Veiga et al.⁹; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severo a crítico. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 65). C: estándar de atención (n= 64).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 57.4 años ± 14.6 - Sexo masculino: 68% - Hipertensión arterial: 49.6% - Diabetes mellitus: 32.6% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 3% - Cardiopatía coronaria: 5.5% - Cáncer: 7% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 71.3% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; riesgo poco claro para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>RECOVERY-TCZ; Horby et al.¹⁰; Preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severo a crítico. - I: tocilizumab 400 - 800mg una o dos dosis (n= 2022). C: estándar de atención (n= 2094).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 63.6 años ± 13.6 - Sexo masculino: 67.3% - Diabetes mellitus: 28.5% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 23% - Cardiopatía coronaria: 23% - Enfermedad renal crónica: 5.5% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 82% - Hidroxicloroquina: 2% - Lopinavir-ritonavir: 3% - Azitromicina: 9% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; riesgo poco claro para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 12: En personas con COVID-19, ¿se debería usar ivermectina como tratamiento de esta enfermedad?

Ivermectina				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
<p>Krolewiecki et al; preprint; 2020</p>	<p>Pacientes del país de Argentina con COVID-19 leve a moderado, hospitalizados. No especifica el porcentaje de leves pero menciona que el 93.3% tenía una clasificación 3 de OMS (hospitalizado sin necesidad de oxígeno o ventilación mecánica). Se asignó 30 participantes a recibir ivermectina (0.6 mg/kg/día por 05 días) y 15 participantes a recibir cuidado usual.</p>	<p>Promedio de edad: 40.89 ± 12.48 años y el 56% fueron varones. Hipertensión: 6 (13.3%) Diabetes: 7 (15.6%) Enfermedad pulmonar crónica/asma: 5 (11.1%). Se excluyeron personas con uso de inmunomoduladores en los 30 días anteriores al reclutamiento, embarazo, lactancia, comorbilidades mal controladas y alergias conocidas a ivermectina</p>	<p style="text-align: center;">NR</p>	<p>Riesgo de sesgo bajo en generación de secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación. Riesgo de sesgo alto en cegamiento de los participantes y del personal del estudio. Riesgo de sesgo bajo en cegamiento de los evaluadores del desenlace. Riesgo de sesgo alto en datos del desenlace incompletos. Riesgo de sesgo poco claro en notificación selectiva de resultados.</p>

<p>Ahmed et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes del país de Bangladesh con COVID-19 leve, hospitalizados. Se asignó 24 participantes a recibir ivermectina (12 mg/día por 05 días), y 24 participantes a recibir placebo.</p>	<p>Promedio de edad: 42 años y el 46% fueron varones. Se excluyeron personas con alergia a la ivermectina o doxiciclina, posibilidad de interacción farmacológica con la ivermectina o doxiciclina, enfermedades crónicas, si habían recibido ivermectina y/o doxiciclina en los últimos 7 días, embarazo, lactancia, participación en otro ensayo clínico en el último mes</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Riesgo de sesgo poco claro para generación de secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación. Riesgo de sesgo poco claro en cegamiento de participantes, personal del estudio y evaluadores del desenlace. Riesgo de sesgo bajo para datos del desenlace incompletos. Riesgo de sesgo alto en notificación selectiva de resultados.</p>
<p>Ravikirti et al; preprint; 2020</p>	<p>Pacientes del país de India con COVID-19 leve (78.6%) a moderado (21.4%), hospitalizados. Se asignó 57 participantes a recibir ivermectina (12 mg/día por 02 días), y 58 participantes a recibir placebo.</p>	<p>Promedio de edad: 52.5 ± 14.7 años y el 72.3% fueron varones. Hipertensión: 39 (34.8%) Diabetes: 40 (35.7%) Cardiopatía isquémica: 10 (8.9%) Falla cardíaca: 2 (1.8%) ERC: 3(2.7%) EPOC: 1 (0.9%) Asma: 1 (0.9%) Cáncer: 6 (5.4%) Otros: 18 (16.1%) Se excluyeron personas con alergia conocida o reacción adversa a la ivermectina, falta de voluntad o incapacidad para dar el consentimiento para participar en el estudio, uso previo de ivermectina durante el curso de esta enfermedad, embarazo y lactancia</p>	<p>Corticoides: 100% Enoxaparina: 96.4% Antibióticos: 100% Remdesivir: 20.5% Plasma convaleciente: 13.4% Tocilizumab: 6.3%</p>	<p>Riesgo de sesgo bajo en generación de secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación. Riesgo de sesgo bajo en cegamiento de los participantes y del personal del estudio. Riesgo de sesgo poco claro en cegamiento de los evaluadores del desenlace. Riesgo de sesgo alto en datos del desenlace incompletos. Riesgo de sesgo bajo en notificación selectiva de resultados. Riesgo de sesgo alto en otros sesgos debido a que no todos los pacientes fueron diagnosticados con PCR.</p>
<p>Beltran et al; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes del país de México con COVID-19 moderado (pero menciona que las características fueron de casos severos), hospitalizados. Se asignó 36 participantes a recibir ivermectina (12 mg/día para peso < 80 kg, 18 mg/día si > 80 kg, por 01 día), y 37 participantes a recibir placebo.</p>	<p>Promedio de edad en grupo ivermectina: 56.0 ± 16.5 años, promedio de edad en grupo placebo: 53.98 ± 16.9 años, y el 62% fueron varones. Diabetes mellitus: 25 (34.2%) Hipertensión arterial: 26 (35.6%) EPOC: 6 (8.2%). Se excluyeron pacientes con requerimiento de alto volumen de oxígeno (máscara facial >10 l/min), predictores de pobre respuesta a la oxigenoterapia de alto flujo o si requerían ventilación mecánica</p>	<p>Trombopofilia con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada, luego se inició la administración de dexametasona en aquellos que requerían oxígeno. Menciona que durante la hospitalización hubo pacientes que recibieron algún antibiótico</p>	<p>Riesgo de sesgo poco claro para generación de la secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. Riesgo de sesgo bajo para cegamiento de los participantes y del personal. Riesgo de sesgo poco claro para cegamiento de los evaluadores del desenlace. Riesgo de sesgo bajo para datos del desenlace incompletos. Riesgo de sesgo alto para notificación selectiva de resultados.</p>

<p>Pott-Junior et al; revision por pares; 2021</p>	<p>Pacientes del país de Brasil con COVID-19 leve, hospitalizados. Se asignó 06 participantes a recibir ivermectina de 100 ug/kg, 14 participantes a recibir ivermectina de 200 ug/kg, 07 participantes a recibir ivermectina de 400 ug/kg (no menciona si fue única dosis), y 04 participantes al cuidado usual.</p>	<p>Promedio de edad: 49.4 ± 14.6 años y 45.2% fueron varones. Mediana del Índice de comorbilidad de Charlson: 1 punto (RIC: 0 a 2). Se excluyeron participantes con problemas de ingesta, hallazgos laboratoriales que pongan en riesgo al participante, anomalías en el EKG, hipersensibilidad a las drogas del estudio, embarazo o lactancia, peso menor de 15 kg, tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min, y valores de transaminasas 5 veces por encima del valor normal.</p>	<p>Corticoides: 32.3% Antibióticos: 29% Heparina: 29%</p>	<p>Riesgo de sesgo bajo en generación de la secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. Riesgo de sesgo alto en cegamiento de los participantes, personal del estudio, y evaluadores del desenlace. Riesgo de sesgo bajo en datos del desenlace incompletos. Riesgo de sesgo alto en notificación selectiva de resultados. Además la cantidad de participantes estuvo desbalanceada entre los grupos.</p>
--	---	--	---	--

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 13: En personas con COVID-19, ¿se debería usar hidroxiclороquina o cloroquina como tratamiento de esta enfermedad?

Hidroxiclороquina o cloroquina				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
<p>CloroCOVID19 trial; Borba et al (1); revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave. 41 asignados a CQ 600 mg dos veces al día por 10 días y 40 asignados a la CQ 450 mg dos veces al día 1, seguido de 450 mg una vez al día durante 5 días</p>	<p>-Edad media 51,1 ± 13,9 años -género masculino 75,3%, -hipertensión 45,5%, -diabetes 25,5%, - asma 7,4%, -enfermedad coronaria 17,9%, -enfermedad renal crónica (ERC) 7,4%, -alcoholismo 27,5% -VIH 1,8% -tuberculosis 3,6%,</p>	<p>-Azitromicina 100%, -Oseltamivir 89,7%</p>	<p>Bajo para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p>
<p>Huang et al (2); revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 10 asignados a CQ 500 mg dos veces al día por 10 días y 12 asignados a lopinavir-ritonavir 400/100 mg dos veces al día durante 10 días</p>	<p>-Edad media 44 ± 21 años, -género masculino 59,1%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>RECOVERY - Hydroxychloroquine trial (3); Horby et al; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a crítico. 1561 asignados a HCQ 800 mg dosis única seguido de 400 mg dos veces al día durante 9 días y 3155 asignados a estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 65,3 ± 15,3 años -diabetes 26,9% -enfermedad pulmonar crónica 21,9%, -asma NR% -enfermedad coronaria 25,4% -ERC 7,8%, -VIH 0,4%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; algunas preocupaciones por la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos. Notas: estudio sin cegamiento que podría haber introducido sesgos a los desenlaces de síntomas y eventos adversos</p>

<p>BCN PEP CoV-2 trial (4); Mitija et al; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes expuestos a COVID-19. 1116 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 400 mg por una vez al día durante 6 días y 1198 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 48,6 ± 19, -género masculino 27% -diabetes 8,3% -enfermedad pulmonar crónica 4,8% -enfermedad coronaria 13,3%, -enfermedad del sistema nervioso 4.1%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Algunas preocupaciones por mortalidad y ventilación mecánica invasiva; algunas preocupaciones por resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: La falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a los resultados de síntomas y eventos adversos. Hubo un número significativo de pacientes excluidos del análisis</p>
<p>COVID-19 PEP Trial (5); Boulware et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes expuestos a COVID-19. 414 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 600 mg diariamente para un total de 5 días y 407 asignados a estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 40 ± 6,5, -género masculino 48,4% -hipertensión 12,1% -diabetes 3,4% -asma 7,6% -Otras comorbilidades 27,4%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: la pérdida significativa de información podría haber afectado los resultados del estudio</p>
<p>Cavalcanti y col. Trial (6); Cavalcanti et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 159 asignados a HCQ 400 mg dos veces al día durante 7 días, 172 asignado a HCQ + AZT y 173 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 50,3 ± 14,6 -género masculino 58,3% -hipertensión 38,8% -diabetes 19,1% -enfermedad pulmonar crónica 1,8% -asma 16% -enfermedad coronaria 0,8% - ERC 1,8% -cáncer 2,9% -obesidad 15,5%</p>	<p>-Corticoides 1.5%, ACE -IECA 1,2%, -ARA II 17,4% -AINE 4,4%</p>	<p>Bajo para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: la falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a los resultados de síntomas y eventos adversos</p>
<p>Kamran SM y col. Trial (7); Kamran et al; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. 349 asignados a HCQ 400 mg dos veces al día una vez luego 200 mg dos veces al día durante 4 días y 151 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 36 ± 11,2, -género masculino 93,2% -Diabetes 3% -otras comorbilidades 7,6%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>PET COVID-19 Trial (8); Cap et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. 212 asignados a HCQ 1400 mg una vez seguido de 600 mg una vez al día durante 5 días y 211 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 40 ± 9, -género masculino 44%, -hipertensión 11%, -diabetes 4% -asma 11%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>
<p>BCN PEP CoV-2 Trial (9); Mitija et al; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. 136 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 400 mg al día durante 6 días y 157 asignado a estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 41,6 ± 12,6, -género masculino 49%, -otras comorbilidades 53,2%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: La falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a los resultados de síntomas y eventos adversos.</p>

<p>Tang et al (10); revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado. 75 asignados a HCQ 1200 mg diarios para tres días seguidos por 800 mg al día para completar 7 días y 75 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 46,1 ± 14,7, -género masculino 54,7%, -hipertensión 6%, -diabetes 14%, -otras comorbilidades 31%</p>	<p>-Corticoides 7%, -lopinavir-ritonavir 17%, -umifenovir 47%, -oseltamivir 11%, -entecavir 1%, -ATB 39%, -ribavirina 47%</p>	<p>Baja para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: La falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a los resultados de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Chen et al (11); preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado. 31 asignados a HCQ 200 mg dos veces al día durante 5 días y 31 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 44 ± 15,3, -género masculino 46,8%,</p>	<p>-ATB 100%, -IVIG 100%, -antivirales 100%</p>	<p>Alto para la mortalidad y Ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>Chen et al (12); preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado. 18 asignados a HCQ 200 mg dos veces al día durante 10 días, 18 asignado a CQ y 12 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 47,4 ± 14,46 años -género masculino 45,8% -hipertensión 16,7% -diabetes 18,7%</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>Chen et al (13); preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a severo. 21 asignados a HCQ 400 mg dos veces al día una vez seguido de 200 mg dos veces al día durante 6 días y 12 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 32,9 ± 10,7, -género masculino 57,6%</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y Ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>Ensayo de HC-nCoV (14); Jun et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a severo. 15 asignados a HCQ 400 mg dos veces al día durante 5 días y 15 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 48,6 ± 3,7, -género masculino 0,7%, -hipertensión 26,6%, -diabetes 6,6%, -enfermedad pulmonar crónica 3.3%</p>	<p>-Lopinavir-ritonavir 6,6%, -umifenovir 73,3%, -IFN 100%</p>	<p>Alto para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>Abd-Elsalam et al (15); revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a severo. 97 asignados a HCQ 400 mg dos veces al día uno seguido de 200 mg comprimidos dos veces diariamente durante 15 días y 97 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 40,7 ± 19,3, -género masculino 58.8%, -ERC 3,1%, -obesidad 61,9%, -otras comorbilidades 14,3%, -enfermedad hepática 1%</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>

<p>COVID-19 PREP Trial (16); Rajasingham et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes expuestos a COVID-19. 989 asignado a HCQ 400 mg dos veces en un día seguido de 400 mg una vez a la semana para 12 semanas o 400 mg dos veces por semana por 12 semanas y 494 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 41 ± 15, -género masculino 49%, -hipertensión 14%, -asma 10%</p>	<p>NR</p>	<p>Bajo para infección y eventos adversos</p>
<p>TEACH trial (17); Ulrich et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con leve a COVID-19 moderado. 67 asignados a HCQ 800 mg el día vez seguido de 200 mg dos veces al día de 2 a 5 días y 61 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 66 ± 16,2, -género masculino 59,4%, -hipertensión 57,8%, -diabetes 32% -enfermedad pulmonar crónica 7%, -asma 15,6% -enfermedad coronaria 26,6%, -ERC 7,8%, -enfermedad cerebrovascular 6.2%</p>	<p>-Corticoides 10,2%, -remdesivir 0.8%, -lopinavir-ritonavir 0,8%, -azitromicina 23,4%, -plasma convaleciente 13,3%</p>	<p>Alto para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada.</p>
<p>Ensayo de PrEP COVID (18); Grau-Pujol et al 102; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes expuestos a COVID-19. 142 asignados a 400 mg diarios de HCQ durante cuatro días seguidos de 400 mg semanales durante 6 meses y 127 asignado al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 39 ± 20, -género masculino 26,8%, -hipertensión 1.8%, -diabetes 0,4%, -enfermedad pulmonar crónica 2.6%</p>	<p>NR</p>	<p>Bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p>
<p>PATCH Trial; Abella et al (19); revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes expuestos a COVID-19. 64 asignados a HCQ 600 mg al día durante 8 semanas y 61 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 33 ± 46, -género masculino 31%, -hipertensión 21%, -diabetes 3%, -asma 17%</p>	<p>NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos</p>
<p>WHO SOLIDARITY Trial (20); Pan et al; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 947 asignados a HCQ 800 mg una vez al día seguido de 200 mg dos veces al día por 10 días y 906 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad <70 años 61%, -género masculino 62%, -diabetes 25%, EPOC 6%, -asma 5%, -enfermedad coronaria 21%,</p>	<p>-Corticoides 15,1%, -plasma convaleciente 0,5%, -anti IL6 2,1%</p>	<p>Baja para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; algunas preocupaciones por la resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: La falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a los resultados de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Davoodi et al (21); revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 30 asignados a Febuxostat 80 mg por día y 30 asignados a HCQ</p>	<p>-Edad media 57,7 ± 8,4, -género masculino 59%, -hipertensión NR%, -diabetes 27,8%, -enfermedad pulmonar crónica 1,9%</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>

<p>COVID-19 PEP (Universidad de Washington) Trial (22); Barnabas et al; Abstract; 2020</p>	<p>Pacientes expuestos a COVID-19. 381 asignados a HCQ 400 mg durante tres días seguido de 200 mg durante 11 días y 400 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 39 ± 24, -género masculino 40%</p>	<p>NR</p>	<p>Bajo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>
<p>PETAL trial (23); Self et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 242 asignados a HCQ 800 mg el día 1, seguido por 200 mg dos veces al día durante 5 días y 237 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 58,5 ± 24,5, -género masculino 56%, -hipertensión 52,8%, -diabetes 34,6%, -EPOC 8,1%, -ERC 8.8%,</p>	<p>-Corticoides 18,4%, -remdesivir 21,7%, -azitromicina 19%</p>	<p>Baja para la mortalidad y ventilación mecánica; bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p>
<p>Ensayo HAHPS (24); Brown et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 42 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 200 mg dos veces al día durante 5 días y 43 asignados a azitromicina</p>	<p>-Edad media 55 ± 23, -género masculino 61%, -diabetes 26%, -enfermedad coronaria 11%, -ERC 9%, -enfermedad cerebrovascular 8%, -cáncer 2%</p>	<p>-Corticoides 15%, -remdesivir 11%, -lopinavir-ritonavir 1%, -tocilizumab 24%, -plasma convaleciente 24%</p>	<p>Alto para la mortalidad y ventilación mecánica; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: No hubo cegamiento. Co-intervenciones no estaban equilibradas entre brazos del estudio</p>
<p>Ensayo HYCOVID (25); Dubee et al; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con leve a COVID-19 moderado. 124 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 400 mg al día durante 8 días y 123 asignado a estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 77 ± 28, -género masculino 48,4%, -hipertensión 53,4%, -diabetes 17,3%, EPOC 11,2%, -enfermedad cerebrovascular 17,3%, -obesidad 27,7%</p>	<p>-Corticoides 9,6%, -lopinavir-ritonavir 1,2%, -azitromicina 8,4%</p>	<p>Baja para la mortalidad y ventilación mecánica; bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p>
<p>Q-PROTECT Trial (26); Omrani et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. 152 asignados a HCQ 600 mg al día durante 7 días y 152 asignados a HCQ con azitromicina</p>	<p>-Edad media 41 ± 16, -género masculino 98,4%,</p>	<p>NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; bajo para el síntoma resolución, infección y eventos adversos</p>
<p>Dabbous et al (27); revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado. 44 asignados a favipiravir 3200 mg una vez seguido de 600 mg dos veces al día durante 10 días y 48 asignados a CQ</p>	<p>-Edad media 35,5 ± 16,8, -género masculino 48,9%, -comorbilidades 18,4%</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para la resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>Ensayo HYDRA (28); Hernandez Cardenas et al; Preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 106 asignados a HCQ 400 mg al día por 10 días y 108 asignado al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 49,6 ± 12, -género masculino 75%, -hipertensión 16%, diabetes 47%, -cardiopatía coronaria 11%, -ERC 0%, -obesidad 66%</p>	<p>-Corticoides 52,4%, -lopinavir-ritonavir 30,4%, -tocilizumab 2,5%, -azitromicina 24,5%</p>	<p>Bajo para la mortalidad y ventilación mecánica; bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p>

COVID-19 Early Treatment trial (29); Johnston et al; revisado por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 leve. 60 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido por 400 mg al día por 10 días, 65 asignados a HCQ con AZT 500 mg una vez seguido de 250 mg al día por 5 días y 65 asignados al estándar de cuidado	-Edad mediana 37, -género masculino 43,3%, -hipertensión 20,9%, -diabetes 11,6%, -EPOC 9,3%, -asma 1,6%, -terapia inmunosupresora 0,8%, -obesidad 76%	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; bajo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos
Purwati et al (30); revisado por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. 128 asignados a Lopinavir-Ritonavir 500/100 al día, 123 asignados a HCQ 200 mg al día y 119 al estándar de cuidado NR	-Edad mediana 36,5 ± NR -género masculino 95,3%	NR	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada
Beltran et al (31); Preimpresión; 2020	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 33 asignados a HCQ 800 mg una vez, seguido por 400 mg al día durante 5 días y 37 asignados al estándar de cuidado	-Edad media 54 ± 23,5, -género masculino 46,8%, -hipertensión 19,1%, -diabetes 9,6%, -EPOC 1%, -CC 7,4%, -enfermedad cerebrovascular 5.3%	-Corticoides 9,6%, -lopinavir-ritonavir 44,7%	Alto para la mortalidad y ventilación mecánica; Alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada
PATCH 1 trial (32); Amaravadi et al; Preprint; 2020	Pacientes con COVID-19 leve. 17 asignados a HCQ 400 mg al día y 17 asignados al estándar de cuidado	-Edad mediana 53 ± 37, -género masculino 26%, -hipertensión 18%, -diabetes 9%, -asma 12%,	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: la falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a la resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos.
Bermejo Galan et al (33); revisión por pares; 2021	Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 53 asignados a Ivermectina 42 mg y 115 asignado a HCQ o CQ	-Edad media 53,4 ± 15,6, -género masculino 58,2%, -hipertensión 43,4%, -diabetes 28,1%, -EPOC 5,3%, -ERC 2,5%, -cáncer 3%, -obesidad 37,5%	-Corticoides 98%	Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; bajo para síntoma resolución, infección y eventos adversos

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 14: En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina como tratamiento de esta enfermedad?

Azitromicina				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				

<p>Sekhavati et al (1); revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 56 asignados a azitromicina 500 mg dos veces al día y 55 asignados a estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 57,1 ± 15,73 años, - género masculino 45,9%</p>	<p>-HCQ 100%, -lopinavir/ritonavir 100%</p>	<p>Alto para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: Estudio no cegado. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiado.</p>
<p>Guvenmez et al (2); revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado. 12 asignados a lincomicina 600 mg dos veces al día durante 5 días y 12 asignados a AZT 500 mg el primer día seguido por 250 mg al día durante 5 días</p>	<p>-Edad media 58,7 ± 16, -género masculino 70,8%,</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiado.</p>
<p>COALITION II Trial (3); Furtado et al; revision por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave. 214 asignados a AZT 500 mg una vez al día durante 10 días y 183 asignados al estándar de atención</p>	<p>-Edad promedio 59,8 ± 19,5, -género masculino 66%, -hipertensión 60,7%, -diabetes 38,2%, -enfermedad pulmonar crónica 6%, -asma%, -enfermedad coronaria 5,8%, -ERC 11%, -enfermedad cerebrovascular 3.8%, -cáncer 3,5%</p>	<p>-Corticoides 18,1%, -lopinavir-ritonavir 1%, -oseltamivir 46%, -ATB 85%</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para la resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: Estudio no cegado podría haber introducido sesgo en los resultados de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>RECOVERY trial (4); Horby et al; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a crítico. 2582 asignados a AZT 500 mg al día durante 10 días y 5182 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 65,3 ± 15,6, -género masculino 62%, -diabetes 27,5%, -EPOC 24,5%, -asma%, -enfermedad coronaria 26,5%, -enfermedad renal crónica 6%</p>	<p>-Corticoides 61%,</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; algunas preocupaciones por resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado podría haber introducido sesgo en los resultados de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Rashad et al (5); preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado. 107 asignados a AZT 500 mg al día durante 7 días, 99 asignados a Claritromicina 1000 mg al día durante 7 días y 99 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 44,4 ± 18, -género masculino 29,8%</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: Estudio no cegado. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiado.</p>

<p>PRINCIPLE trial (6); Butler et al; revision por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 500 asignados a AZT 500 mg al día durante 3 días y 629 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 60,7 ± 7,8, -género masculino 43%, -hipertensión 42%, -diabetes 18%, -EPOC 38%, -asma%, -cardiopatía coronaria 15%, -enfermedad cerebrovascular 6%,</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Algunas preocupaciones por mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos-</p> <p>Notas: estudio no cegado que podría haber introducido sesgo a los desenlaces de resolución de síntomas y de los eventos adversos. Pérdida significativa durante el seguimiento.</p>
---	---	--	--------------------------	--

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 15: En personas con COVID-19, ¿se debería usar colchicina como tratamiento de esta enfermedad?

Colchicina				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
<p>GRECCO-19 trial; Deftereos et al; peer-reviewed; 2020</p>	<p>Pacientes con infección grave por COVID-19. 50 asignados a 1,5 mg de colchicina una vez seguido de 0,5 mg dos veces al día hasta el alta hospitalaria o 21 días y 55 asignados a la atención estándar</p>	<p>Edad media 64 ± 11, hombres 58,1%, hipertensión 45%, diabetes 20%, enfermedad pulmonar crónica 4,8%, enfermedad coronaria 13,3%, inmunosupresión 3,75%</p>	<p>Hidroxicloroquina 98%, lopinavirritonavir 31,4%, tocilizumab 3,8%, azitromicina 92%</p>	<p>Baja riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva.</p> <p>Alto riesgo de sesgo para resolución de síntomas, y eventos adversos debido a que el estudio no fue ciego.</p>
<p>Lopes et al preprint; 2020</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. Se asignaron 19 a 0,5 mg de colchicina tres veces al día, durante 5 días, seguidos de 0,5 mg dos veces al día durante 5 días y 19 asignados al tratamiento estándar</p>	<p>Edad media 50,75 ± 26,2, La mayoría fueron hombres 40%, diabetes 31,4%, enfermedad pulmonar crónica 14,2%, enfermedad coronaria 40%</p>	<p>Esteroides 40%, hidroxicloroquina 100%, azitromicina 100%, heparina 100%</p>	<p>Alto riesgo de sesgo para la mortalidad y la ventilación mecánica invasiva.</p> <p>Alto riesgo de sesgo para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p> <p>El Estudio no fue ciego. El ocultamiento de la asignación inapropiado.</p>
<p>Salehzadeh et al; preprint; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 de moderado a crítico. Se asignan 50 participantes a 1 mg de colchicina al día durante 6 días y 50 son asignados al estándar de atención</p>	<p>Edad media de 56 años, hombres 41%, hipertensión 1%, diabetes 11%, enfermedad pulmonar crónica 4%, enfermedad coronaria 15%, enfermedad renal crónica 5%</p>	<p>Hidroxicloroquina 100%</p>	<p>Alto riesgo de sesgo para la mortalidad y la ventilación mecánica invasiva.</p> <p>Alto riesgo de sesgo para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Estudio no fue ciego, el ocultamiento de la asignación fue inapropiado.</p>

Tardif et al; Preprint; 2020	Pacientes recientemente diagnosticados con COVID-19 leve y con factores de riesgo de enfermedad grave. 2235 fueron asignados a 1 mg de colchicina al día durante 3 días seguidos de 0,5 mg durante un total de 27 días y 2253 fueron asignados a atención estándar.	Edad media de 54,3, Hombres 46%, Hipertensión 36,3%, Diabetes 19,9%, obesidad 45,7%, EPOC 26,5%, Enfermedad coronaria 5,4%.	NR	Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica. Bajo riesgo de sesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos.
---------------------------------	---	---	----	---

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 16: En personas con COVID-19, ¿se debería usar remdesivir como tratamiento de esta enfermedad?

Remdesivir				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H et al. ¹ ; revision por pares; 2020	La población estuvo conformada por 11 330 pacientes con COVID-19 de moderado a crítico. Edad: 91% (N=9120) < 70 años. Sexo: 62% (N=6985) varones Diabetes: 65% (N=2768) Enfermedad coronaria: 21% (2337) Asma: 5% (N=529)	Grupo 1: Remdesivir (N=2 743) [Día 0: 200mg y Días 1-9: 100mg] Grupo 2: Hidroxicloroquina (N=947) [Hora 0 y 6: 800mg y Hora 12: 400mg c/12 horas durante 10 días] Grupo 3: Lopinavir (N=1399) [400mg c/12 horas por 14 días] Grupo 4: Interferón activo (N=2050); IFN + Lopinavir (N=651) IFN + Tratamiento local estándar (1,412) [Tres dosis durante seis días de 44 µg de Interferón-β1a subcutáneo; cuando se disponía de interferón intravenoso, los pacientes con alto flujo de oxígeno, ventiladores o ECMO debían recibir 10 µg por vía intravenosa una vez al día durante seis días.] Intervenciones adicionales: Esteroides 15,1%, plasma de convaleciente 0,5%, Anti IL6 2,1%	Grupo 1: Control (N=2 708) Grupo 2: Control (N=906) Grupo 3: Control (N=1 372) Grupo 4: Control (N=2 050) IFN + Lopinavir (N=679) IFN + Tratamiento local estándar (1,385)	Moderado riesgo de sesgo Para los outcomes de mortalidad y ventilación mecánica invasiva la ausencia de cegamiento no influyó; sin embargo, para la resolución de los síntomas si pudo introducir un sesgo.

<p>Beigel, et al. 2020²; revision por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de leve a crítico. Edad: 58.9±15.0 años. Sexo: 64.3% (N=684) varones Diabetes tipo 2: 29.7% (N=275/927) Obesidad: 37% (N=342/925)</p>	<p>Grupo 1: Remdesivir (N=541) [Vía Endovenosa con dosis de carga de 200 mg el día 1, seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg administrada diariamente desde el día 2 al 10 o hasta el alta hospitalaria o la muerte del paciente]</p>	<p>Grupo 2: Control con el tratamiento estándar local (N=522)</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo Riesgo de sesgo fue bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva. Además, para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos el riesgo de sesgo fue bajo.</p>
<p>Wang, et al. 2020³; revision por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. Edad media: 65 ± 7,5 Sexo: 60,5% varones Hipertensión: 43% Diabetes: 23,7% Enfermedad coronaria: 7,2%</p>	<p>Grupo 1: Remdesivir (N=158) [200mg el día 1 seguido de 100 mg los días 2 a 10 en infusiones diarias únicas] Intervenciones adicionales: Esteroides 65,6%, lopinavir-ritonavir 28,4%, IFN 32,2%, ATB 91,1%</p>	<p>Grupo 2: Control con el tratamiento estándar local (N=79)</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva y para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos.</p>
<p>Goldman et al.⁴; revision por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con infección grave por COVID-19. Edad mediana 61,5 ± 20, Sexo: masculino 63,7%, Hipertensión 49,8%, Diabetes 22,6%, Asma 12,3%</p>	<p>Grupo 1: Remdesivir (N=200) [200 mg una vez y luego seguidos de 100 mg durante 5 días].</p>	<p>Grupo 2: Remdesivir (N=197) [200 mg una vez y luego seguidos de 100 mg durante 10 días].</p>	<p>Moderado riesgo de sesgo Para los outcomes de mortalidad y ventilación mecánica invasiva la ausencia de cegamiento no influyó; sin embargo, para la resolución de los síntomas y eventos adversos si pudo introducir un sesgo.</p>
<p>Spinner et al.⁵; revision por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con infección moderada por COVID-19. Edad mediana: 57 ± 9 Sexo: 61,3% Hipertensión: 42% Diabetes: 40% Asma: 14% Enfermedad Coronaria: 56%</p>	<p>Grupo 1: Remdesivir (N=384) [200mg el día 1 seguido de 100 mg al día durante 5 a 10 días] Intervenciones adicionales: Esteroides 17%, hidroxicloroquina 21,33% lopinavir-ritonavir 11%, tocilizumab 4%</p>	<p>Grupo 2: Control con el tratamiento estándar local (N=200)</p>	<p>Algunas preocupaciones por la mortalidad y la ventilación mecánica invasiva; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. Tratamientos adicionales desequilibrados entre los brazos, lo que sugiere que los pacientes podrían haber sido tratados de manera diferente.</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 17: En personas con COVID-19, ¿se debería usar plasma convaleciente como tratamiento de esta enfermedad?

Plasma convaleciente				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				

<p>Li, et al 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mediana de edad 70 ± 8 - Varones 58,3% - Hipertensión 54,3% - Diabetes 10,6% - Enfermedad coronaria 25%, - Enfermedad renal crónica 5,8% - Enfermedad cerebrovascular 17,45% - Cáncer 2,9% - Enfermedad hepática 10.7% - En ventilación mecánica 24.8% - Inicio de síntomas > 14 días antes de aleatorización, 91.8% 	<p>n = 52</p> <p>La dosis de plasma convaleciente COVID-19 fue de aprox. 4 a 13 mL/kg de peso corporal del receptor + cuidado estándar</p> <p>Se utilizaron las unidades de plasma con un título de IgG específico para la S-RBD de al menos 1:640.</p>	<p>n = 51</p> <p>Control sintomático y cuidados de apoyo</p> <p>antivirales (89.3%), antibacterianos (81%), esteroides (39.2), inmunoglobulina humana (25.3%), Interferón (20.2%)</p>	<p>Alto riesgo de sesgo</p> <p>La intervención se dio aproximadamente 1 mes después del inicio de síntomas</p> <p>Se terminó antes de lo previsto</p>
<p>Arvind, et al 2020 ConCOVID</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mediana de edad 62 ± 18 - Hombre 72% - Hipertensión 26% - Diabetes 24,4% - Enfermedad pulmonar crónica 26,7% - Enfermedad coronaria 23,2% - Enfermedad renal crónica 8,1% - Inmunosupresión 12,8% - Cáncer 9,3%. - Duración de síntomas a la inclusión I = 11 (6 – 16); C = 9 (7 – 13) 	<p>n = 43</p> <p>Se administraron 300 ml de ConvP. + cuidado estándar</p> <p>Los pacientes sin respuesta clínica y con una RT-PCR (+) persistentemente podían recibir una 2ª unidad de plasma a los 5 días.</p> <p>Se utilizaron plasma con títulos de PRNT50 de por lo menos 1:80</p>	<p>N = 43</p> <p>Cuidado estándar, que podría incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, tocilizumab, anakinra 	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica.</p> <p>Alto riesgo de sesgo para mejoría de síntomas.</p> <p>Se encontró que el nivel de anticuerpos era similar a los donantes en el 79% de los participantes en línea base.</p>
<p>Avendaño et al 2020 CONPLAS-19"</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media 60,8 ± 15,5 - Hombres 54,3% - Hipertensión 39,5% - Diabetes 20,9% - Enfermedad pulmonar crónica 12,3% - Asma NR% - Enfermedad coronaria 18,5% - Enfermedad renal crónica 4,9%. 	<p>N = 38</p> <p>Dosis única de PC (250-300 mL) + cuidado estándar</p> <p>Los resultados de los anticuerpos neutralizantes no se utilizaron para seleccionar donantes o unidades de CP.</p>	<p>N = 43</p> <p>Cuidado estándar,</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica.</p> <p>Alto riesgo de sesgo para mejoría de síntomas.</p>
		<p>Esteroides 56,8%, Remdesivir 4,94%, Hidroxicloroquina 86,4%, Lopinavir-ritonavir 41,9%, Tocilizumab 28,4%, Azitromicina 61,7%.</p>		
<p>Agarwal, et al 2020 PLACID</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mediana de edad 52 ± 18 - Hombre 76,3% - Hipertensión 37,3% - Diabetes 43,1% - Enfermedad pulmonar crónica 3,2% - Enfermedad coronaria 6,9% - Enfermedad renal crónica 3,7% - Enfermedad cerebrovascular 0,9% - Cáncer 0,2% - Obesidad 7,1%. - Mediana de duración de síntomas a la inclusión 8 (6 – 11) 	<p>N = 235</p> <p>Dos dosis de 200 mL de CP, transfundidas con 24 horas de diferencia + cuidado estándar</p> <p>Titulaciones no se mencionan</p>	<p>N = 229</p> <p>Cuidado Estándar</p> <p>Esteroides 64,4%, Remdesivir 4,3%, Hidroxicloroquina 67,7%, Lopinavir-ritonavir 14,2%, Tocilizumab 9%, Azitromicina 63,8%.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica.</p> <p>Alto riesgo de sesgo para mejoría de síntomas.</p> <p>No se conocen las titulaciones de los donantes</p>

<p>Simonovich, 2020 PlasmAr</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media 62 ± 20 - Hombre 67,6% - Hipertensión 47,7% - Diabetes 18,3% - EPOC 7,5% - Asma 4,2% - Enfermedad coronaria 3,3% - Enfermedad renal crónica 4,2%. - Mediana de duración de síntomas a la inclusión 8 (5 – 10) 	<p>N = 228</p> <p>Una sola dosis de plasma convaleciente (no más detalle) + cuidado estándar</p> <p>Donantes con un mínimo de títulos de 1:400</p>	<p>N = 105</p> <p>Placebo</p> <p>Esteroides 93,3%, Hidroxicloroquina 0,3%, Lopinavir-ritonavir 3%, Tocilizumab 4,2%</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica.</p> <p>Bajo riesgo de sesgo para mejoría de síntomas.</p>
<p>Bajpai et al 2020 ILBS-COVID-02</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media 48,2 ± 9,8 - Hombres 75,9% 	<p>N = 14</p> <p>Plasma convaleciente (no dan detalles) + cuidado estándar</p> <p>Se prefirió un título de IgG S1 RBD de 1:80 o superior.</p>	<p>N = 15</p> <p>Plasma fresco congelado (donantes sanos) más Hidroxicloroquina, y Azitromicina</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad.</p>
<p>AlQahtani, 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media 51,6 ± 13,7 - Hombre 80% - Hipertensión 25% - Diabetes 30%, - EPOC 7,5% - Enfermedad coronaria 10%, - Enfermedad renal crónica 5%. 	<p>N = 20</p> <p>La dosis de CP fue de 400 mL, administrados como 200ml en 2 horas durante 2 días sucesivos + cuidado estándar</p> <p>No datos de titulación</p>	<p>N = 20</p> <p>Cuidado estándar incluyendo paracetamol</p> <p>Esteroides 12,5%, Hidroxicloroquina 92,5%, Lopinavir-ritonavir 85%, Tocilizumab 30%, Azitromicina 87,5%</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica.</p>
<p>Libster,2020 Fundacion INFANT-Plasma</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media 77,1 ± 8,6 - Hombres 47,5% - Hipertensión 71,2% - Diabetes 22,5% - EPOC 4,4%, - Asma 3,8% - Enfermedad coronaria 13,1% - Enfermedad renal crónica 2,5% - Cáncer 3,8% - Obesidad 7,5%. 	<p>N = 80</p> <p>250 ml de plasma convaleciente + cuidado estándar</p> <p>Donantes: Se visitó a los candidatos en su domicilio y se les examinó en busca de títulos de IgG del SARS-CoV2 S >1:1.000 en suero</p>	<p>N = 80</p> <p>Placebo</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica.</p> <p>El desenlace medido fue Mortalidad por COVID-19</p>
<p>Ray, 2020 PICP19</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media de 61 ± 11,5 años - Hombres 71,2% 	<p>N = 40</p> <p>Dos dosis consecutivas de 200 ml de plasma convaleciente ABO en dos días consecutivos + cuidado estándar</p>	<p>N = 40</p> <p>Cuido estándar que incluía: Hidroxicloroquina + Azitromicina 500mg OD por 5 días, Ivermectina 12 mg OD por 5días y Doxiciclina 100 mg BD por 10 días</p>	<p>Alto riesgo de sesgo para mortalidad</p>
<p>Horby, 2020 (RECOVERY- Plasma)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mediana de edad 63,5 ± 14,7 - Hombre 64,2%, - Diabetes 26%, - EPOC 24%, - Cardiopatía isquémica 22%. - Duración de síntomas a la inclusión 9 (6 – 12) 	<p>N = 5795</p> <p>Dos unidades (275mls ± 156 75mls) de plasma convaleciente + cuidado estándar</p>	<p>N = 5763</p> <p>Cuidado estándar</p> <p>Esteroides <1%, lopinavir-ritonavir <1%, azitromicina 10%, colchicina 14%</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica.</p>

<p>Balcells, 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media 65,8 ± 65, - Hombre 50%, - Hipertensión 67,2%, - Diabetes 36,2%, - Asma 5,1%, - Enfermedad renal crónica 8,6%, - Enfermedad cerebrovascular 5,1%, - Inmunosupresión 12%, - Cáncer 7%, - Obesidad 12%. 	<p>- N = 28</p> <p>Plasma convaleciente el día de la inscripción. Dos unidades de 200 mL, cada una separada por 24 horas + cuidado estándar</p> <p>Donantes: títulos de IgG anti-SARS-CoV-2 (S1) 1:400 (ELISA Euroimmun®).</p>	<p>- N = 30</p> <p>Plasma de convalecencia cuando se observó un deterioro clínico, después de los 7 días (el 43,3% recibió CP en este brazo)</p> <p>Esteroides 51,7%, hidroxycloquina 12%, lopinavir-ritonavir 1,7%, tocilizumab 3,4%.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica.</p>
<p>Baklaushev et al; 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad 56,3 ± 11, - Hombres 60,6%. 	<p>- N = 46</p> <p>CP 640ml divididos en dos infusiones</p>	<p>- N = 20</p> <p>Cuidado estándar</p>	<p>Alto riesgo de sesgo para mortalidad.</p>
<p>O'Donnell et al; 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media 61 ± 23 años, - Varones 65,9%, - Hipertensión 33,6%, - Diabetes 36,8%, - EPOC 9%, - CHD 37,7%, - CKD 9,4%, - Obesidad 48,8%. 	<p>- N = 150</p> <p>Unidad de plasma convaleciente (~200-250 mililitros) en 2 horas</p> <p>Donante: Título de anticuerpos IgG de ≥1:400</p>	<p>- N = 73</p> <p>Unidad de plasma control (~200-250 mililitros) en 2 horas.</p> <p>Control: el plasma más antiguo disponible en cada centro del estudio sin pruebas anti-SARS-CoV-2; todo el plasma de control se recogió antes del 1-01-20 en Río de Janeiro y 20-02-2020 en Nueva York</p> <p>Esteroides 81%, remdesivir 6%, hidroxycloquina 6%</p>	<p>Riesgo incierto para mortalidad, ventilación mecánica, y resolución de síntomas.</p> <p>El análisis de sensibilidad que incluye a los pacientes perdidos durante el seguimiento modificó significativamente los resultados. En el momento en que se midió la mortalidad se midió el número de pacientes con VMI era significativamente mayor en el brazo de intervención.</p>
<p>Beltran et al; 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media 58 ± 25 años, - Varones 62,6%, - Hipertensión 35,2%, - Diabetes 34,7%, - EPOC 4,7%, - CHD 3,1%, - CKD 3,1%, - Enfermedad cerebrovascular 1,05%, - Cáncer 0,53%, - Obesidad 41,5%. 	<p>N = 130</p> <p>200 ml de plasma convaleciente durante 2 horas cada 24 hrs. Por dos días.</p>	<p>N = 60</p> <p>Inmunoglobulina humana a una dosis de 0.3 gr/kg en infusión de 8 horas. Cada 24 hrs, por 5 días.</p> <p>Tromboprolifaxis. Esteroides. Ivertmectina</p>	<p>Alto riesgo de sesgo para mortalidad y la ventilación mecánica.</p> <p>Alto riesgo de sesgo para la resolución de los síntomas, la infección y los eventos adversos.</p> <p>Notas: Estudio no ciego. La ocultación de la asignación probablemente sea inapropiada.</p>
<p>Pouladzadeh et al; 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media 55,3 ± 13,6, - Varones 55%, - Comorbilidades 50%. 	<p>N = 30</p> <p>500 ml de plasma en el día de admisión + Tratamiento usual</p>	<p>N = 30</p> <p>Tratamiento usual</p> <p>Tratamiento usual: Cloroquina fosfato, Lopinavir/Ritonavir, etc.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para la mortalidad y la ventilación mecánica; Alto riesgo de sesgo para la resolución de los síntomas y los eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido un sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>

<p>SBU-COVID19 - Convalescent Plasma trial; 72 Bennett et al; 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media 65,5 ± 16,6, - Varones 59,5%, - Hipertensión 68,9%, - Diabetes 33,7%, - EPOC 12,1%, - CHD 17,6%, - ERC 9,5%, - Enfermedad cerebrovascular cerebrovascular 14,8%, - Terapia inmunosupresora inmunosupresor 8,1%. 	<p>N= 59</p> <p>2 U (aprox 480 ml) de plasma convalescente administrada de 1 a 4 horas</p>	<p>N= 15</p> <p>2 U (aprox 480 ml) de plasma normal administrada de 1 a 4 horas.</p> <p>Esteroides 60,8%, remdesivir 24,3%, hidroxicloroquina 31%, tocilizumab 21.6%</p>	<p>Baja para la mortalidad y la ventilación mecánica; baja para la resolución de los síntomas, la infección y los eventos adversos</p>
---	--	--	--	--

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 18: En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína como tratamiento de esta enfermedad?

Acetilcisteína				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
de Alencar et al; revisión por pares; 2021	Pacientes con COVID-19 grave. 68 asignados a NAC 21gr una vez y 67 asignados al estándar de atención.	Edad media 58,5 ± 22,5, varones 59,2%, hipertensión 46,6%, diabetes 37,7%, cáncer 12,6%.	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; baja para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos
Gaynitdinova et al; revisión por pares; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 24 asignados a NAC 1200-1500 mg una vez y 22 asignados a cuidado usual	Edad media 57,9 ± 12,7 NR Alta para mortalidad y ventilación mecánica	NR	Alto para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 19: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoide inhalado como tratamiento de esta enfermedad?

Corticoide inhalado				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
STOIC trial; Ramakrishnan et al; 2021	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. 71 asignado a budesonida (inh) 800 µg dos veces al día y 69 asignados al cuidado usual.	Promedio de edad: 45 ± 5,6 años y el 42,4% fueron varones. Diabetes: 4% Asma: 0,9% Enfermedad cardiovascular: 14%	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para el síntoma resolución, infección y eventos adversos. Notas: estudio abierto (no ciego) que podría haber introducido sesgo a los resultados de los síntomas y de los eventos adversos.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 20: En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios como tratamiento de esta enfermedad?

Antiagregantes plaquetarios				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
Ghati et al.; revision por pares (RESIST trial); 2021	Pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 moderado a grave. Edad: 53.1 ± 9.2, Sexo: varones (73.3%) Hipertensión: 28.6% Diabetes: 27.7%, Enfermedad cardíaca coronaria: 1.1%, Enfermedad renal crónica: 2.4%	Grupo 1: Aspirina 75 mg (N= 221) durante 10 días. Intervenciones adicionales: Steroids 27.3%, remdesivir 20.6%, hydroxychloroquine 9.9%, tocilizumab 0.6%, convalescent plasma 0.2%.	Grupo 1: Tratamiento estándar (N= 219) durante 10 días.	Riesgo de sesgo alto para mortalidad y ventilación mecánica. Además, presentó un riesgo de sesgo alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: El cegamiento y el ocultamiento probablemente sean inapropiados.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 21: En personas con COVID-19, ¿se debería usar estatinas como tratamiento de esta enfermedad?

Estatinas				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
Ghati et al.; revision por pares (RESIST trial); 2021	Pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 moderado a grave. Edad: 53.1 ± 9.2, Sexo: varones (73.3%) Hipertensión: 28.6% Diabetes: 27.7%, Enfermedad cardíaca coronaria: 1.1%, Enfermedad renal crónica: 2.4%	Grupo 1: Aspirina 75 mg (N= 221) durante 10 días. Intervenciones adicionales: Steroids 27.3%, remdesivir 20.6%, hydroxychloroquine 9.9%, tocilizumab 0.6%, convalescent plasma 0.2%.	Grupo 1: Tratamiento estándar (N= 219) durante 10 días.	Riesgo de sesgo alto para mortalidad y ventilación mecánica. Además, presentó un riesgo de sesgo alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: El cegamiento y el ocultamiento probablemente sean inapropiados.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 22: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina C como tratamiento de esta enfermedad?

Vitamina C				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				

Zhang et al; revisado por pares; 2021	Pacientes con infección grave por COVID-19. 26 asignados a vitamina C intravenosa de dosis alta (HDIVC) (12 gr/50 ml dos veces al día durante 7 días (velocidad 12 ml/hora) y 28 asignados a atención estándar.	Edad media 66.7 ± 12.7, varones 66.1%, hipertensión 44.6%, diabetes 30.4%, enfermedad pulmonar crónica 5.4%, enfermedad coronaria 21.4%, enfermedad renal crónica 1.8%, cáncer 5.4%, enfermedad del sistema nervioso 20.4%.	Durante los 7 días de terapia HDIVC: Corticoides (32.1%), antibiótico (91.1%).	Alta mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alta resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
Kumari et al; revisado por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 grave. 75 asignados a Vit C IV (50mg/kg/día) y 75 asignados a atención estándar.	Edad media 52.5 ± 11.5, varones (56.9%).	NR	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
Jamali Moghadam Siahkali et al; preprint; 2020	Pacientes con COVID-19 grave. 30 asignados a Vit C IV (5gr/6h durante 5 días) y 30 asignados a atención estándar	Edad media 59.2 ± 17, varón 50%, hipertensión 41.6%, diabetes 38.3%, EPOC 10%.	Hidroxicloroquin a 100%, lopinavir-ritonavir 100%	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
Thomas et al; revisado por pares; 2021	Pacientes con COVID-19 leve. 48 asignados a Vit C (8000mg/día) y 50 asignados a atención estándar. Por 10 días. Vit C de 2-3 veces al día con las comidas.	Edad media 45,2 ± 14,6 años, mujeres 61,7%, hipertensión 32,7%, diabetes 13,6%, EPOC %, asma 15,4%.	Esteroides 8,4% Broncodilatador 14.5%	Bajo para la mortalidad y la ventilación mecánica; Algunas Preocupaciones por la resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo a los síntomas y resultados de eventos adversos.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Pregunta 23: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D como tratamiento de esta enfermedad?

Vitamina D				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				

<p>COVIDIOL trial; Entrenas Castillo et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. Se asignaron 50 participantes a recibir vitamina D (0,532 mg única dosis seguida de 0,266 mg dos veces al día) y 26 participantes a recibir cuidado usual</p>	<p>Promedio de edad: 52,95 ± 10 años y el 59,2% fueron varones. Hipertensión: 34,2% Diabetes: 10,5% Enfermedad pulmonar crónica: 7,9% Enfermedad coronaria: 3,9% Inmunosupresión: 9,2%</p>	<p>Hidroxicloroquina: 100% Azitromicina: 100%</p>	<p>Alto riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica. Alto riesgo de sesgo para resolución de síntomas, infección sintomática y eventos adversos. Además, estudio sin cegamiento. El ocultamiento de la asignación probablemente fue inadecuado.</p>
<p>SHADE trial; Rastogi et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado. Se asignaron 16 participantes a recibir vitamina D (60'000 UI por día por siete días) y 24 participantes a recibir el cuidado usual.</p>	<p>Promedio de edad: 48,7 ± 12,4 años y el 50,0% fueron varones.</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica. Alto riesgo de sesgo para resolución de síntomas, infección sintomática y eventos adversos. Además, estudio sin cegamiento. El ocultamiento de la asignación probablemente fue inadecuado.</p>
<p>Murai et al; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo. Se asignaron 119 participantes a recibir vitamina D (200'000 UI única dosis) y 118 participantes a recibir el cuidado usual.</p>	<p>Promedio de edad: 56,3 ± 14,6 años y el 56,3% fueron varones. Hipertensión: 52,5% Diabetes: 35,0% Asma: 6,3% Enfermedad coronaria: 13,3% ERC: 1,0%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica. Bajo riesgo de sesgo para resolución de los síntomas, infección sintomática, y eventos adversos.</p>
<p>Lakkireddy et al; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado y con niveles plasmáticos bajos de vitamina D. Se asignaron 44 participantes a recibir vitamina D (60'000 UI por día por ocho a diez días) y 43 participantes a recibir placebo.</p>	<p>Promedio de edad: 45,5 ± 13,3 años y el 75,0% fueron varones</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica. Alto riesgo de sesgo para resolución de los síntomas, infección sintomática y eventos adversos. Además, estudio sin cegamiento. El ocultamiento de la asignación probablemente fue inadecuado.</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021

Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Para elegir la recomendación trazadora, para cada recomendación emitida en la GPC, el GEG puntuó cada uno de los siguientes criterios de la siguiente manera:

Criterios	Definición operacional	Valoración y Ponderación
Impacto clínico en el paciente	Se refiere a las consecuencias de la implementación de la recomendación sobre los problemas de salud del paciente.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Impacto en el proceso de atención	Se refiere a qué tanto va a impactar la implementación de la recomendación en el actual proceso de atención del paciente. Por ejemplo: una recomendación que sólo implica brindar un fármaco disponible en todos los establecimientos tendría un bajo impacto, en tanto que una recomendación que requiere cambiar el flujo de atención y entrenar a un gran número de profesionales tendría un alto impacto.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Costos de implementación	Se refiere a la estimación de costos que generará la implementación de la recomendación.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Tipo de recomendación	Se refiere al tipo de recomendación según lo explicitado en la GPC.	<ul style="list-style-type: none"> • Puntos de buena práctica clínica (BPC): 2 • Recomendación condicional: 3 • Recomendación fuerte: 4 • Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS): 5

Luego, se sumaron los puntajes para cada recomendación. Las recomendaciones trazadoras serán aquellas que obtengan el mayor puntaje. A continuación, se muestran los resultados de la evaluación:

Recomendación	Puntajes				
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de implementación	Tipo de recomendación	Total
En personas con COVID-19, utilizar las escalas del Consorcio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes - Consorcio de Caracterización Clínica de Coronavirus de mortalidad (ISARIC4C Mortality Score) y empeoramiento (ISARIC4C Deterioration Model) para identificar a los pacientes con alto riesgo de mortalidad y empeoramiento al ingreso [Recomendación por consenso]:	4	4	2	2	12
En personas con COVID-19 severo e hipoxemia evidenciada ($\text{SatO}_2 \leq 93\%$) o incremento del trabajo respiratorio con signos de dificultad respiratoria que no mejoran*, iniciar oxigenoterapia convencional** y mantener una saturación de oxígeno (SatO_2) meta entre 92-96% [Recomendación por consenso] *Signos de dificultad respiratoria: valorar según Escala de trabajo respiratorio **Oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema venturi y mascarilla con reservorio	5	2	2	2	11
En personas con COVID-19 crítico e insuficiencia respiratoria aguda (IRA) ($\text{SatO}_2 < 90\%$): • Mantener una saturación de oxígeno (SatO_2) meta entre 92-96% • Si la IRA persiste a pesar de oxigenoterapia convencional, usar cánula nasal de alto flujo (CNAF) • Si la CNAF no está disponible y no hay una indicación urgente para intubación endotraqueal, intentar ventilación no invasiva (VNI) • Los sistemas de alto flujo artesanales (Snorkel H.O.P.E., CPAP-Coni, Wayrachi) no han sido evaluados dentro de estudios clínicos. Sin embargo, podrían ser la única alternativa disponible ante la escasez de ventilación mecánica o sistemas de alto flujo convencionales [Recomendación por consenso]	5	2	3	2	12

Recomendación	Puntajes				
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de implementación	Tipo de recomendación	Total
En personas con COVID-19, dado que la prevalencia de coinfección bacteriana al ingreso hospitalario es baja, no administrar antibioticoterapia como parte del manejo inicial [Recomendación por consenso]	3	1	1	2	7
En personas con COVID-19 severo a crítico, recomendamos administrar anticoagulantes a dosis profilácticas [Recomendación fuerte a favor; Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)]	4	2	2	4	12
En personas con COVID-19 crítico y necesidad de ventilación mecánica, recomendamos administrar corticoides [Recomendación fuerte a favor; Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)]	5	1	2	4	12
En personas con COVID-19 severo, sugerimos administrar corticoides [Recomendación fuerte a favor; Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)]	5	1	2	4	12
En personas con COVID-19 severo* y con evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva ≥75mg/L), sugerimos administrar tocilizumab en combinación con corticoides [Recomendación condicional a favor; Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)]	3	3	3	3	12
En personas con COVID-19 leve a crítico, ambulatorios u hospitalizados, recomendamos no administrar ivermectina como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado [Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)]	4	1	1	4	10
En personas con COVID-19 leve a crítico, ambulatorios u hospitalizados, recomendamos no administrar hidroxiclороquina o cloroquina [Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)]	4	1	1	4	10
En personas con COVID-19, recomendamos no administrar azitromicina [Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)]	4	1	1	4	10
En personas con COVID-19 leve a crítico, ambulatorios u hospitalizados, recomendamos no administrar colchicina [Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)]	4	1	1	4	10

Recomendación	Puntajes				
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de implementación	Tipo de recomendación	Total
En pacientes hospitalizados por COVID-19, recomendamos no administrar plasma convaleciente fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado [Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)]	4	1	1	4	10
En personas con COVID-19 (leve, moderado, severo y crítico), recomendamos no administrar antiagregantes plaquetarios [Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)]	4	1	1	4	10

Referencias

1. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021. [citado 7 May 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.
2. The L·OVE Platform. Methods for the special L·OVE of coronavirus infection [Internet] Santiago: Epistemonikos Foundation; 2020 [citado 7 May 2021]. Disponible en: <https://app.iloveevidence.com/covid-19>.



EsSalud

Domingo Cueto 120, Jesús María
Lima - Perú. Tel. 265-6000 / 265-7000