

## Directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América sobre el tratamiento y el manejo de pacientes con COVID-19

Adarsh Bhimraj,<sup>1</sup> Rebecca L. Morgan,<sup>2</sup> Amy Hirsch Shumaker,<sup>3</sup> Valery Laverne,<sup>4</sup> Lindsey Baden,<sup>5</sup> Vincent Chi-Chung Cheng,<sup>6</sup> Kathryn M. Edwards,<sup>7</sup> Rajesh Gandhi,<sup>8</sup> Jason Gallagher,<sup>9</sup> William J. Muller,<sup>10</sup> John C. O'Horo,<sup>11</sup> Shmuel Shoham,<sup>12</sup> M. Hassan Murad,<sup>13</sup> Reem A. Mustafa,<sup>14</sup> Shahnaz Sultan,<sup>15</sup> Yngve Falck-Ytter<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

<sup>2</sup>Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, Ontario

<sup>3</sup>VA Northeast Ohio Healthcare System, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio

<sup>4</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Vancouver General Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada

<sup>5</sup>Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

<sup>6</sup>Queen Mary Hospital, Department of Microbiology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, China

<sup>7</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

<sup>8</sup>Infectious Diseases Division, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

<sup>9</sup>Department of Pharmacy Practice, Temple University, Philadelphia, Pennsylvania

<sup>10</sup>Division of Pediatric Infectious Diseases, Northwestern University, Chicago, Illinois

<sup>11</sup>Division of Infectious Diseases, Joint Appointment Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

<sup>12</sup>Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

<sup>13</sup>Division of Preventive Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

<sup>14</sup>Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas

<sup>15</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Minnesota, Minneapolis VA Healthcare System, Minneapolis, Minnesota

**Soporte Financiero:** CDC, Estados Unidos

**Traducción:** Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)

IDSA, [www.idsociety.org/COVID19guidelines](http://www.idsociety.org/COVID19guidelines), última actualización 5 de febrero, 2021.

## Resumen

**Antecedentes.** Hay muchas terapias farmacológicas que se están utilizando o considerando para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Existe la necesidad de pautas de práctica actualizadas con frecuencia sobre su uso, basadas en la evaluación crítica de la literatura emergente rápidamente.

**Objetivo.** Hay muchas terapias farmacológicas que se están utilizando o considerando para el tratamiento del COVID-19. Existe la necesidad de pautas de práctica actualizadas con frecuencia sobre su uso, basadas en la evaluación crítica de la literatura emergente, rápidamente.

**Métodos.** En marzo de 2020, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) formó un panel multidisciplinario de directrices de médicos, farmacéuticos y metodólogos de enfermedades infecciosas con diversas áreas de especialización. El proceso siguió una lista de verificación de recomendaciones rápida. El panel priorizó las preguntas y los resultados. Luego, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura gris y revisada por pares. Se utilizó el enfoque Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para evaluar la certeza de la evidencia y hacer recomendaciones.

**Resultados.** el 11 de abril de 2020, IDSA publicó en línea recomendaciones de tratamiento inicial y resúmenes narrativos de otros tratamientos en evaluación. Desde entonces, el panel de guías y los metodólogos han continuado monitoreando la literatura y publicando actualizaciones y anexos a estas guías en respuesta a la evolución de la investigación.

**Conclusiones.** Desde el inicio de su trabajo, el panel ha expresado el objetivo general de que los pacientes sean reclutados en ensayos en curso, lo que proporcionaría evidencia muy necesaria sobre la eficacia y seguridad de varias terapias para el COVID-19, dado que no pudimos hacer una determinación de si los beneficios superan a los daños en la mayoría de los tratamientos.

## Descargo de responsabilidad de IDSA

Es importante darse cuenta de que las guías no siempre pueden tener en cuenta la variación individual entre pacientes. Son valoraciones de información científica y clínica actual que se brinda como servicio educativo; no se actualizan continuamente y pueden no reflejar la evidencia más reciente (pueden surgir nuevas evidencias entre el momento en que se desarrolla la información y cuando se publica o lee); no debe considerarse que incluye todos los tratamientos adecuados, métodos de atención o como una declaración del estándar de atención; no exigen ningún curso de atención médica en particular; y no pretenden reemplazar el juicio del médico con respecto a pacientes particulares o situaciones clínicas especiales. Dado que el seguir las pautas, y en qué medida se hace es voluntario, el médico debe tomar la decisión final con respecto a su aplicación, a la luz de las circunstancias individuales de cada paciente. Si bien IDSA hace todo lo posible por presentar información precisa, completa y confiable, estas pautas se presentan "tal cual," sin ninguna garantía, ya sea expresa o implícita. IDSA (y sus funcionarios, directores, miembros, empleados y agentes) no asumen ninguna

responsabilidad por cualquier pérdida, daño o reclamo con respecto a cualquier responsabilidad, incluidos los daños directos, especiales, indirectos o consecuentes, incurridos en relación con estas pautas o confianza en la información presentada.

Las pautas representan la propiedad patentada y con derechos de autor de IDSA, Copyright 2020 Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de estas pautas puede ser reproducida, distribuida o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, incluyendo fotocopias, grabaciones u otros métodos electrónicos o mecánicos, sin el permiso previo por escrito de IDSA. Se otorga permiso a los médicos y proveedores de atención médica únicamente para copiar y utilizar las pautas en sus prácticas profesionales y toma de decisiones clínicas. No se otorga ninguna licencia o permiso a ninguna persona o entidad, y se requiere autorización previa por escrito de IDSA para vender, distribuir o modificar las pautas, o para realizar trabajos derivados o incorporar las pautas en cualquier producto, incluidos, entre otros, software de soporte de decisiones clínicas o cualquier otro producto de software. Excepto por el permiso otorgado anteriormente, cualquier persona o entidad que desee utilizar las pautas de alguna manera debe comunicarse con IDSA para su aprobación, de acuerdo con los términos y condiciones de uso de terceros, en particular cualquier uso de las pautas en cualquier producto de software.

## Resumen ejecutivo

---

El COVID-19 es una pandemia con una incidencia rápidamente creciente de infecciones y muertes. Se están utilizando, o considerando, muchas terapias farmacológicas para su tratamiento. Dada la rapidez con la que emerge la literatura, la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) identificó la necesidad de desarrollar guías basadas en evidencia viva y frecuentemente actualizadas para apoyar a los pacientes, médicos y otros profesionales de la salud en sus decisiones sobre el tratamiento y manejo de pacientes con COVID-19.

A continuación, se resumen las recomendaciones, con comentarios relacionados con la guía de la práctica clínica para el tratamiento y manejo de COVID-19. Una descripción detallada de los antecedentes, los métodos, el resumen de la evidencia y la justificación que respaldan cada recomendación y las necesidades de investigación se pueden encontrar online, en el texto completo. En resumen, según la metodología de evaluación, desarrollo y evaluación de las recomendaciones (GRADE), las recomendaciones se etiquetan como "sólidas" o "condicionales". La palabra "recomendar" indica recomendaciones sólidas y "sugerir" indica recomendaciones condicionales. En situaciones en las que se consideró que las intervenciones prometedoras no tenían pruebas suficientes de beneficio para respaldar su uso y con posibles daños o costos apreciables, el panel de expertos recomendó su uso en el contexto de un ensayo clínico. Estas recomendaciones reconocen la actual "brecha de conocimiento," y tienen como objetivo evitar recomendaciones favorables prematuras, para intervenciones potencialmente ineficaces o dañinas.

**Recomendación 1.** Entre los pacientes con COVID-19, el panel de guías de la IDSA recomienda no usar hidroxiquina. (Recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada)

- **Observación:** Se considera que la cloroquina es de clase equivalente a la hidroxiquina.

**Recomendación 2.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, el panel de guías de la IDSA recomienda no usar hidroxiclороquina más azitromicina. (Recomendación fuerte, certeza de evidencia baja)

- **Observación:** Se considera que la cloroquina es de clase equivalente a la hidroxiclороquina.

**Recomendación 3.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, el panel de guías de la IDSA recomienda no usar la combinación de lopinavir / ritonavir. (Recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada)

**Recomendación 4.** Entre los pacientes hospitalizados en estado crítico \* con COVID-19, el panel de directrices de la IDSA recomienda dexametasona en lugar de no dexametasona. (Recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada)

- **Observación:** Si no se dispone de dexametasona, se pueden utilizar dosis diarias totales equivalentes de glucocorticoides alternativos. Dexametasona, 6 mg IV o VO durante 10 días (o hasta el alta), o una dosis equivalente de glucocorticoides la puede sustituir, si no se dispone de dexametasona. Las dosis diarias totales equivalentes de glucocorticoides alternativos a la dexametasona 6 mg al día son metilprednisolona 32 mg y prednisona 40 mg.

\* Enfermedad crítica se define como pacientes en ventilación mecánica, y oxigenación mecánica extracorpórea (ECMO). La enfermedad crítica incluye la disfunción de terminal de órganos, como se ve en la sepsis / shock séptico. En COVID-19, la forma más común de disfunción de órganos terminales es el SDRA.

**Recomendación 5.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave \*\*, pero no crítico, el panel de directrices de la IDSA sugiere dexametasona en lugar de no dexametasona. (Recomendación condicional, certeza moderada de la evidencia)

- **Observación:** la dexametasona 6 mg IV o VO durante 10 días (o hasta el alta) o una dosis equivalente de glucocorticoide, se puede sustituir si no se dispone de dexametasona. Las dosis diarias totales equivalentes de glucocorticoides alternativos a la dexametasona 6 mg al día, son metilprednisolona 32 mg y prednisona 40 mg.

\*\* La enfermedad grave se define como pacientes con SpO<sub>2</sub> ≤ 94% con aire ambiente, incluidos los pacientes que reciben oxígeno suplementario.

**Recomendación 6.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 \*\*\* no grave, sin hipoxemia, que requieran oxígeno suplementario, el panel de directrices de la IDSA sugiere que no se utilicen glucocorticoides. (Recomendación condicional, baja certeza de la evidencia)

\*\*\* La enfermedad no grave se define como un paciente con una SpO<sub>2</sub> > 94% que no requiere oxígeno suplementario.

**Recomendación 7.** Entre los pacientes que han sido ingresados en el hospital con COVID-19, el panel de guías de la IDSA sugiere contra el uso rutinario de tocilizumab. (Recomendación condicional, baja certeza de la evidencia)

**Recomendación 8.** Entre los pacientes que han sido ingresados en el hospital con COVID-19, el panel de directrices de la IDSA recomienda plasma convaleciente COVID-19 solo en el contexto de un ensayo clínico. (Brecha de conocimiento)

**Recomendación 9.** En pacientes hospitalizados con COVID-19 \* grave, el panel de IDSA sugiere remdesivir en lugar de ningún tratamiento antiviral. (Recomendación condicional, certeza moderada de la evidencia)

- **Observación:** para su consideración en situaciones de contingencia o capacidad de crisis (es decir, suministro limitado de remdesivir): Remdesivir parece demostrar el mayor beneficio en aquellos pacientes con COVID-19 grave, con oxígeno suplementario, en lugar de pacientes con ventilación mecánica o ECMO.

\* La enfermedad grave se define como pacientes con SpO<sub>2</sub> ≤ 94% con aire ambiente y aquellos que requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica o ECMO.

**Recomendación 10.** En pacientes con oxígeno suplementario, pero no con ventilación mecánica o ECMO, el panel de IDSA sugiere un tratamiento con cinco días de remdesivir, en lugar de 10 días. (Recomendación condicional, baja certeza de la evidencia)

- **Observación:** En pacientes con ventilación mecánica o ECMO, la duración del tratamiento es de 10 días.

**Recomendación 11.** En pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital sin la necesidad de oxígeno suplementario y una saturación de oxígeno > 94% en el aire de la habitación, el panel de la IDSA sugiere contra el uso rutinario de remdesivir. (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)

**Recomendación 12.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, el panel de la IDSA sugiere contra el uso de famotidina con el único propósito de tratar COVID-19, fuera del contexto de un ensayo clínico. (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)

**Recomendación 13.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, el panel de guías de la IDSA recomienda no usar bamlanivimab. (Recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada)

**Recomendación 14.** Entre los pacientes ambulatorios con COVID-19, el panel de guías de la IDSA sugiere contra el uso rutinario de bamlanivimab, (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)

- **Observación:** en pacientes ambulatorios con COVID-19, o en pacientes con COVID-19 leve a moderado ingresados en el hospital para el tratamiento de afecciones distintas del COVID-19, que tienen un mayor riesgo (definido por la FDA EUA), bamlanivimab es una opción de tratamiento razonable si, después de una toma de decisiones informada, el paciente da un valor alto a los beneficios inciertos y un valor bajo a los eventos adversos inciertos. Para conocer los criterios de la EUA, consulte la **Figura 2**.

**Recomendación 15.** Entre los pacientes ambulatorios con COVID-19, el panel de guías de la IDSA sugiere contra el uso rutinario de casirivimab / imdevimab. (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)

- **Observación:** en pacientes ambulatorios con COVID-19 o en pacientes con COVID-19 leve a moderado ingresados en el hospital para el tratamiento de afecciones distintas al COVID-19 que tienen un riesgo mayor (según lo define la FDA EUA), casirivimab / imdevimab es una opción de tratamiento razonable si, después de una toma de decisiones informada, el paciente otorga un valor alto a los beneficios inciertos y un valor bajo a los eventos adversos inciertos. Para conocer los criterios de la EUA, consulte la **Figura 2**.

**Recomendación 16.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, \* que no pueden recibir corticosteroides debido a una contraindicación, el panel de directrices de la IDSA sugiere el uso de baricitinib con remdesivir en lugar de remdesivir solo. (Recomendación condicional, baja certeza de la evidencia)

- **Observación:** dosis diaria de 4 mg de baricitinib, durante 14 días (o hasta el alta hospitalaria). Los beneficios de baricitinib más remdesivir, para las personas con ventilación mecánica, son inciertos. Consulte la sección de remdesivir para conocer la dosis y la duración.

\* La enfermedad grave se define como pacientes con  $SpO_2 \leq 94\%$  con aire ambiente, incluidos los pacientes que reciben oxígeno suplementario, oxígeno a través de un dispositivo de alto flujo o ventilación no invasiva.

**Recomendación 17.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, el panel de directrices de la IDSA recomienda el tratamiento con baricitinib, más remdesivir, más corticosteroides, solo en el contexto de un ensayo clínico. (Brecha de conocimiento)

**Recomendación 18.** En pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, el panel de la IDSA sugiere no usar ivermectina fuera del contexto de un ensayo clínico. (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)

**Recomendación 19.** En pacientes ambulatorios con COVID-19, el panel de la IDSA sugiere contra el uso de ivermectina fuera del contexto de un ensayo clínico. (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja).

Desde el inicio de su trabajo, el panel ha expresado el objetivo general de que los pacientes sean reclutados en ensayos en curso, lo que proporcionaría evidencia muy necesaria sobre la eficacia y seguridad de varias terapias para el COVID-19. El panel ha determinado que cuando se considere una compensación explícita, entre beneficios altamente inciertos y daños supuestos conocidos de estos agentes terapéuticos, no se alcanzaría un beneficio positivo neto, y posiblemente podría ser negativo (riesgo de daño excesivo). El panel reconoce que la inscripción de pacientes en ensayos controlados aleatorios (ECA) podría no ser factible para muchos proveedores de primera línea, debido al acceso y a infraestructura limitados. En caso de que exista falta de acceso a ensayos clínicos, recomendamos la creación de registros locales o colaborativos, para evaluar sistemáticamente la eficacia y seguridad de los medicamentos para contribuir a la base de conocimientos. Cada médico puede desempeñar un papel en el avance de nuestra comprensión de esta enfermedad a través de un registro local u otros esfuerzos de recopilación de datos.

## Antecedentes

Los primeros casos de COVID-19 se notificaron en Wuhan, China, a principios de diciembre de 2019 [1], y ahora se sabe que es causado por un nuevo beta coronavirus, denominado SARS-CoV-2. En un lapso de meses, el COVID-19 se ha convertido en una pandemia debido a su transmisibilidad, extendiéndose a través de los continentes y el número de casos y muertes aumenta diariamente [2]. Aunque la mayoría de las personas infectadas presentan una enfermedad leve (80% +), el 14% tiene una enfermedad grave y el 5% una enfermedad crítica. Aproximadamente el 10% requerirá ingreso hospitalario debido a la neumonía COVID-19, de los cuales aproximadamente el 10% requerirá atención en la UCI, incluida la ventilación invasiva debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) [3]. Si bien la mortalidad parece ser más común en personas de edad avanzada y en personas con comorbilidades, como enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes, los jóvenes sin comorbilidades también parecen estar en riesgo de padecer enfermedades críticas, como insuficiencia multiorgánica y muerte. Ha habido un número creciente de estudios publicados rápidamente en línea y en revistas académicas; sin embargo, algunos de estos

pueden ser de calidad limitada y están pre-publicados sin suficiente revisión por pares. Se necesita una evaluación crítica de los estudios existentes para determinar si la evidencia existente es suficiente para apoyar las estrategias de manejo propuestas actualmente.

Dada la rápida propagación mundial del SARS-CoV-2, y la dificultad para los sobrecargados proveedores de primera línea y los formuladores de políticas para mantenerse al día sobre la literatura emergente, IDSA ha reconocido la necesidad de desarrollar una guía rápida para el tratamiento del COVID-19. El panel de directrices utiliza un proceso metodológicamente riguroso para evaluar la mejor evidencia disponible y proporcionar recomendaciones de tratamiento. También se han elaborado dos directrices adicionales sobre pruebas de diagnóstico y prevención de infecciones. Estas pautas se actualizarán con frecuencia a medida que se disponga de literatura sustantiva y estén disponibles en una interfaz web y de dispositivo fácil de navegar en <http://www.idsociety.org/covid19guidelines>.

Sigue habiendo varios ensayos en curso que evalúan agentes terapéuticos para el tratamiento del COVID-19. A medida que se disponga de datos de estos ensayos, y si hay una preponderancia de pruebas que sugieran que el uso de un agente terapéutico, incluso en el contexto de ensayos clínicos, ya no está justificado, se eliminará de las actualizaciones futuras de la guía (y la eliminación será anotado en las directrices actualizadas). Si existe evidencia emergente sobre la eficacia o seguridad de un agente terapéutico no mencionado en la versión actual de la guía, se incluirá en futuras actualizaciones de la guía.

Estas recomendaciones están destinadas a informar a los pacientes, médicos y otros profesionales de la salud, al proporcionar la última evidencia disponible.

## **Métodos**

---

Esta guía se desarrolló utilizando el enfoque GRADE para la evaluación de la evidencia. Además, dada la necesidad de una respuesta urgente a una gran crisis de salud pública, el enfoque metodológico se modificó de acuerdo con la lista de verificación de Guidelines International Network / McMaster para el desarrollo de recomendaciones rápidas [4].

### **Composición del panel**

El panel de directrices inicial, reunido en marzo de 2020, estaba compuesto por nueve miembros, incluidos especialistas en enfermedades infecciosas, así como expertos en salud pública y otros médicos de primera línea, especializados en farmacología, pediatría, microbiología médica, cuidados preventivos, cuidados críticos, hepatología, nefrología y gastroenterología. Se incluyeron representantes organizativos de la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) y la Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). En mayo de 2020, se incluyó a un miembro adicional del panel como representante de la Sociedad de Farmacéuticos de Enfermedades Infecciosas (SIDP). La Evidence Foundation brindó apoyo técnico y metodólogos de guías para el desarrollo de esta guía.



## **Divulgación y gestión de posibles conflictos de intereses**

El grupo de revisión de conflictos de intereses (COI) para esta guía, incluye dos representantes de IDSA que son responsables de revisar, evaluar y aprobar todas las divulgaciones. Todos los miembros del panel de expertos han cumplido con el proceso de COI para revisar y gestionar conflictos de interés, que requieran la divulgación de cualquier interés financiero, intelectual o de otro tipo que pueda interpretarse como un conflicto real, potencial o aparente, independientemente de su relevancia al tema de la guía. La evaluación de las relaciones divulgadas para posibles COI, se basa en el peso relativo de la relación financiera (es decir, el monto monetario) y la relevancia de la relación (es decir, el grado en que un observador independiente podría interpretar razonablemente una asociación como relacionada con el tema o recomendación de consideración). El grupo de revisión de COI se ha asegurado de que la mayoría del panel y el presidente no tengan conflictos potenciales relevantes (relacionados con el tema), durante la duración de su mandato en el panel. Se ha determinado que el presidente y todos los miembros del equipo técnico no están en conflicto.

## **Generación de preguntas**

Las preguntas clínicas incluidas en esta guía se desarrollaron en un formato PICO (población, intervención, comparación, resultados) [5] y se priorizaron de acuerdo con la evidencia disponible que cumplía con los criterios mínimos aceptables (es decir, el conjunto de evidencia informado sobre al menos un caso) diseño de la serie, se excluyeron los informes de casos). Los miembros del panel priorizaron los resultados importantes para el paciente, como la mortalidad, el desarrollo de SDRA (necesidad de ventilación invasiva o no invasiva) y la mejoría clínica (como los resultados orientados a la enfermedad inferidos por hallazgos radiológicos o cura virológica) y los eventos adversos graves (SAE) que llevaran a la interrupción del tratamiento. Los eventos adversos graves son la muerte, las reacciones potencialmente mortales, aquellas que requieren hospitalización, resultan en discapacidad o daño permanente o requieren una intervención para prevenir un deterioro permanente [6]. Se evaluaron los daños adicionales específicos de los medicamentos cuando eran clínicamente relevantes, incluidas las posibles reacciones medicamentosas, si correspondía.

## **Estrategia de búsqueda**

La búsqueda altamente sensible del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) fue revisada por el metodólogo en consulta con el especialista en información del equipo técnico, y se determinó que tenía una alta sensibilidad [7]. Se agregó un término adicional, COVID, a la estrategia de búsqueda usada además de los términos de tratamiento identificados en las preguntas PICO (**Tabla s1**). Se realizaron búsquedas en Ovid Medline y Embase desde 2019 hasta el 18 de septiembre de 2020. Se han realizado exploraciones de Horizon con regularidad durante la evaluación de la evidencia y el proceso de recomendación, para localizar literatura gris adicional y preimpresiones de manuscritos. Se revisaron las listas de referencias y la literatura sugerida por los panelistas para su inclusión. No se impusieron restricciones sobre el idioma o el tipo de estudio.

## **Proyección y selección de estudios**

Dos revisores examinaron de forma independiente los títulos y los resúmenes, así como los estudios elegibles de texto completo. Cuando se encontraron ECA aceptables en efectividad, no se buscaron estudios adicionales no aleatorios o evidencia no comparativa (es decir, serie de casos de un solo brazo). Se incluyeron pruebas de estudios de un solo brazo que informaban sobre tasas no comparativas de resultados de interés, si se podía estimar una tasa histórica de eventos de control a partir de la literatura. Los revisores extrajeron la información relevante en un formulario de extracción de datos estandarizado.

Para varias intervenciones, no se dispuso de evidencia directa más que informes de casos o consideraciones mecánicas. El panel decidió incluir evidencia indirecta plausible y hacer una recomendación (por ejemplo, de estudios de SARS-CoV), o proporcionar una breve discusión narrativa de la intervención.

## **Recogida y análisis de datos**

Los datos extraídos de la evidencia disponible incluyeron: mortalidad, progresión clínica o mejoría según lo informado en los estudios, aclaramiento virológico y eventos adversos. Cuando fue aplicable, los datos se combinaron mediante el modelo de efectos aleatorios (modelo de efectos fijos para dos o menos ensayos o combinación de tasas) mediante RevMan [8].

## **Riesgo de sesgo y certeza de la evidencia**

El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ECA, y el instrumento de riesgo de sesgo para estudios no aleatorios de intervenciones (ROBINS-I) [9, 10]. La certeza de la evidencia se evaluó mediante el enfoque GRADE [11]. Dentro de GRADE, el conjunto de pruebas de cada resultado se evalúa para los dominios que pueden reducir o aumentar la certeza de la evidencia. Los factores que pueden reducir la certeza incluyen el riesgo de sesgo (limitaciones del estudio), inconsistencias (heterogeneidad inexplicable entre los hallazgos del estudio), indirecciones (aplicabilidad o generalización a la pregunta de investigación), imprecisiones (la confianza en la estimación de un efecto para respaldar una decisión particular) o sesgo de publicación (publicación selectiva de estudios). La certeza de la evidencia puede fortalecerse si están presentes las siguientes consideraciones: magnitud del efecto grande o muy grande, evidencia de un gradiente de dosis-respuesta o confusión residual opuesta. Las tablas de resumen de resultados de GRADE se desarrollaron en la herramienta de desarrollo de guías GRADEpro [12].

A medida que se dispone de evidencia directa de mayor calidad para los resultados clínicos, los resultados que el panel antes consideraba críticos se volvieron menos importantes para la toma de decisiones. Por ejemplo, en el momento de la primera guía, no se informaron los resultados de mejoría clínica (por ejemplo, necesidad de ventilación mecánica), solo los resultados de los hallazgos radiográficos. Sin embargo, con la publicación reciente de ECA y estudios no aleatorios que informan sobre medidas directas de mejoría clínica, se consideró que los resultados de los estudios radiográficos eran menos críticos para la toma de decisiones.

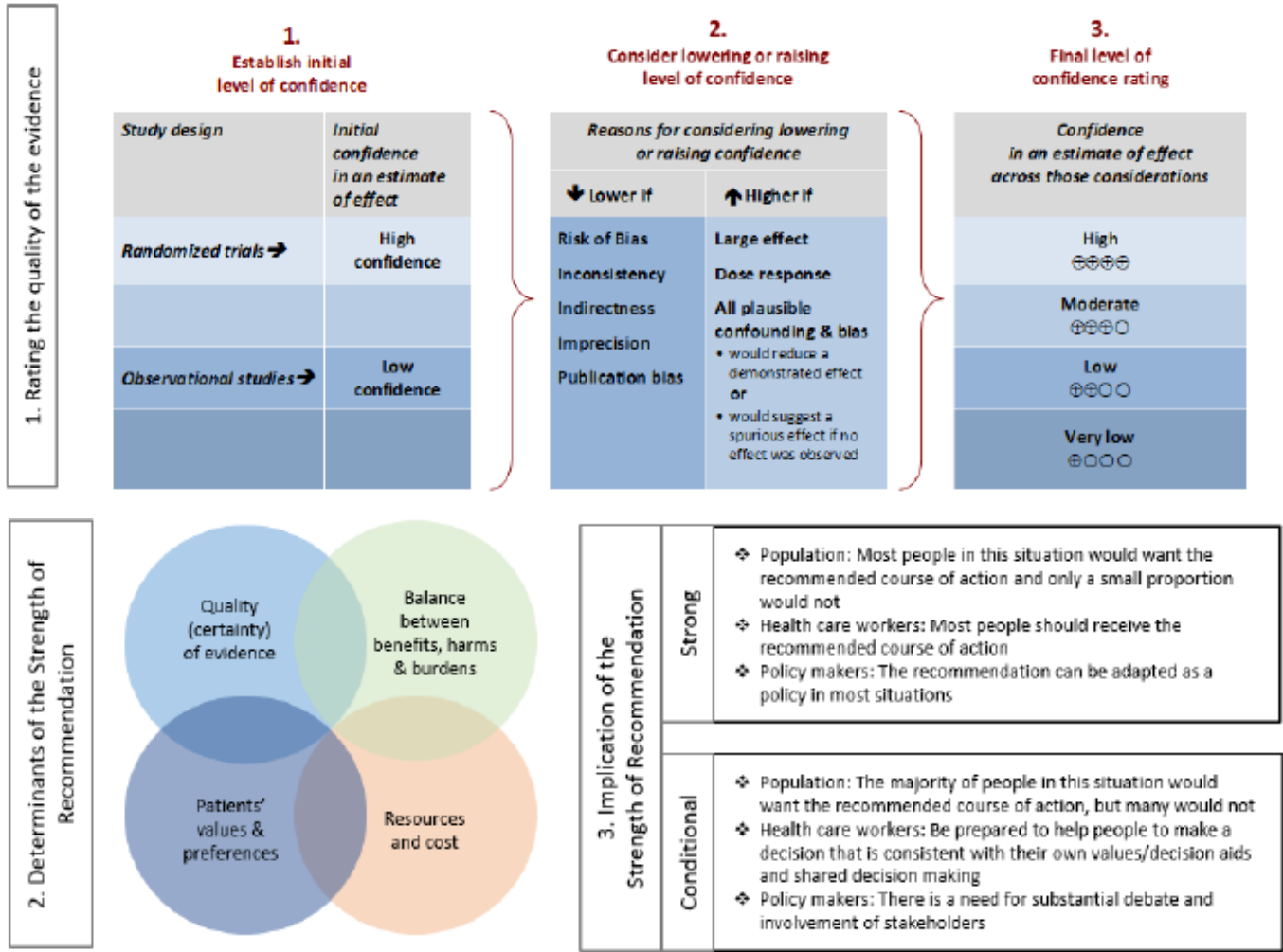
## **De la evidencia a las recomendaciones**

El panel consideró los elementos centrales de la evidencia GRADE en el proceso de decisión, incluida la certeza de la evidencia y el equilibrio entre los efectos deseables e indeseables. Se

reconocieron dominios adicionales cuando fue aplicable (viabilidad, uso de recursos, aceptabilidad). Para todas las recomendaciones, los panelistas expertos llegaron a un consenso. Las reglas de votación se acordaron antes de las reuniones del panel, para situaciones en las que no se pudo llegar a un consenso.

Según la metodología GRADE, las recomendaciones se etiquetan como "fuertes" o "condicionales". Las palabras "recomendamos" indican recomendaciones sólidas y "sugerimos" indican recomendaciones condicionales. La **Figura 1** proporciona la interpretación sugerida de recomendaciones fuertes y débiles para pacientes, médicos y legisladores de atención médica. Para las recomendaciones en las que los comparadores no se establecen formalmente, la comparación de intereses se denomina implícitamente "no utilizar la intervención". Estas recomendaciones reconocen la actual "brecha de conocimiento," y tienen como objetivo evitar recomendaciones favorables prematuras para su uso, así como evitar la rápida difusión de intervenciones potencialmente ineficaces o dañinas. En la tabla se encuentran sugerencias detalladas sobre las preguntas de investigación específicas que deben abordarse (consulte la **Tabla s2**).

**Figura 1.** Enfoque e implicaciones para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones utilizando la metodología GRADE (uso irrestricto de la figura otorgada por la U.S. GRADE Network)



## Proceso de revisión

Esta guía ha sido rápidamente revisada y aprobada por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de IDSA externa al panel de desarrollo de la guía. SHEA y PIDS han revisado y respaldado su contenido.

## Proceso de actualización y terminología

Se llevará a cabo una revisión periódica y frecuente de la literatura para determinar la necesidad de revisiones basadas en la probabilidad de que cualquier dato nuevo tenga un impacto en las recomendaciones. Cuando sea necesario, todo el panel de expertos se volverá a reunir para discutir los posibles cambios.

Los cambios a estas pautas caerán en una de dos categorías: actualización o enmienda. Una actualización implica una búsqueda de nuevos estudios, y si se encuentran nuevos estudios, estos serán evaluados críticamente y la sección pertinente será eliminada y reemplazada por la sección actualizada. Una enmienda implica un cambio o corrección al documento, sin ninguna búsqueda de nuevos estudios y su valoración. También involucrará cambios hechos para aclarar o explicar una sección basada en la retroalimentación "viva" de los lectores. Las revisiones de las pautas pueden dar lugar a cambios importantes, menores o de versión de "parche", definidos de la siguiente manera:

- Versión principal (por ejemplo, 1.0.0): sinónimo de una versión recientemente publicada en la revista. A esto se le suele llamar "versión de última hora", es decir, es posible que las recomendaciones anteriores ya no sean válidas.
- Versión secundaria (por ejemplo, 1.1.0): incluye información nueva, tal vez incluso PICO agregados, pero no una versión de última hora, es decir, las recomendaciones existentes siguen siendo válidas, aunque pueden estar disponibles nuevas recomendaciones.
- Versión del parche (por ejemplo, 1.0.1): pequeños cambios, es decir, errores tipográficos, agregar palabras, eliminar palabras, pero no hay cambios materiales en el documento o cambios en las recomendaciones.

## Resultados

La revisión sistemática y la exploración del horizonte de la literatura identificaron 2030 referencias de las cuales 48 informaron la base de evidencia para estas recomendaciones (**Figura s1**). Las características de los estudios incluidos se pueden encontrar en los materiales complementarios.

### Hidroxiclороquina / cloroquina; Hidroxiclороquina / Cloroquina más Azitromicina

Sección revisada y actualizada por última vez el 23/12/20

**Recomendación 1.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, el panel de guías de la IDSA recomienda no usar hidroxiclороquina \*. (Recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada)

- **Observación:** Se considera que la cloroquina es de clase equivalente a la hidroxiclороquina.

**Recomendación 2.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, el panel de guías de la IDSA recomienda no usar hidroxicloroquina \* más azitromicina. (Recomendación fuerte, certeza de evidencia baja)

- **Observación:** Se considera que la cloroquina es de clase equivalente a la hidroxicloroquina.

La última búsqueda bibliográfica se realizó el 14 de diciembre de 2020.

### **¿Por qué se consideran la hidroxicloroquina e hidroxicloroquina más azitromicina para el tratamiento?**

La hidroxicloroquina (HCQ) y la cloroquina son fármacos de 4-aminoquinolina desarrollados a mediados del siglo XX para el tratamiento de la malaria [13]. La hidroxicloroquina se diferencia de la cloroquina sólo en la adición de un grupo hidroxilo y se asocia con una menor incidencia de efectos adversos con el uso crónico [13]. Ambos fármacos se han utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes debido a sus efectos inmunomoduladores sobre varias citocinas, incluidas IL-1 e IL-6 [13]. Existe alguna evidencia de que estos medicamentos también tienen propiedades antivirales contra muchos virus diferentes, incluidos los coronavirus [14, 15]. Han demostrado actividad in vitro contra el SARS-CoV-2, que varía considerablemente entre los estudios, pero generalmente se encuentra dentro del rango de concentraciones tisulares que se pueden predecir [14, 16-18]. La actividad in vitro, el uso extensivo para otras afecciones y la disponibilidad generalizada de versiones genéricas del medicamento lo convirtieron en una opción atractiva para el tratamiento del COVID-19.

El interés en las combinaciones de HCQ con azitromicina (AZ) comenzó cuando los investigadores, en un pequeño estudio no controlado del uso de hidroxicloroquina para el COVID-19, notaron una mayor frecuencia de pacientes que lograron una respuesta virológica, en seis sujetos que recibieron AZ para prevenir la infección bacteriana [19]. También se ha demostrado que la azitromicina, ampliamente utilizada como agente antibacteriano, tiene actividad antiviral in vitro contra una variedad de virus del ácido ribonucleico [20-22]. Si bien se desconoce el mecanismo exacto de la actividad antiviral, las posibilidades incluyen la inhibición de la endocitosis y la limitación de la replicación viral [23] y la inducción de interferón [22, 24]. También se ha demostrado que los macrólidos tienen actividad antiinflamatoria [25, 26].

### **Resumen de la evidencia**

Nuestra búsqueda identificó ocho ECA y siete estudios de cohortes comparativos de pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado, tratados con HCQ con mortalidad, progresión o mejoría clínica informadas y resultados de eventos adversos [27-41] (**Tabla s3a**) (**Tabla 1**).

Además, identificamos un ECA, cuatro estudios de cohortes comparativos y un estudio de casos y controles que informaron análisis ajustados de pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado tratados con HCQ más AZ con mortalidad informada, fracaso de la eliminación virológica (evaluado con reacción en cadena de la polimerasa PCR)), mejoría clínica y eventos adversos (es decir, prolongación significativa del intervalo QT que conduce a la suspensión del tratamiento) [27, 28, 37, 39, 41, 42] (**Tabla s3b**) (**Tabla 2**).

## Beneficios

---

### Hidroxicloroquina

Cinco ECA mostraron una tendencia hacia la mortalidad entre los pacientes con COVID-19 tratados con HCQ en comparación con los que no (riesgo relativo [RR]: 1,08; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,99, 1,19, certeza moderada en la evidencia) (Cuadro 1) [28, 29, 33].

### Hidroxicloroquina + Azitromicina

Un ECA no pudo excluir el riesgo de mortalidad hospitalaria entre los pacientes tratados con HCQ + AZ, en comparación con los que no recibieron HCQ o HCQ + AZ (índice de riesgo [HR]: 0,64; IC del 95%: 0,18, 2,21; evidencia de certeza baja [CoE]) [28]. Tres estudios no aleatorios no lograron identificar una asociación entre el tratamiento con HCQ + AZ y la mortalidad: Ip informó un HR ajustado de 0,98 (IC del 95%: 0,75, 1,28); Magagnoli informó un HR ajustado en un subconjunto después del ajuste de la puntuación de propensión de 0,89 (IC del 95%: 0,45, 1,77); Rosenberg 2020 informó un HR ajustado de 1,35 (IC del 95%: 0,79, 2,40) [37, 39, 41]. Como se indica en la sección HCQ, un estudio no aleatorio informó una reducción en la mortalidad entre los pacientes que recibieron HCQ + AZ (HR: 0,29; IC del 95%: 0,22, 0,40); sin embargo, no logró ajustar el factor de confusión crítico de gravedad de la enfermedad y desequilibrios en el uso de esteroides [27]. Como se describe en la sección HCQ, existen preocupaciones metodológicas similares entre los pacientes asignados a HCQ + AZ en el estudio Arshad, lo que genera varias fuentes de sesgo en la interpretación de sus resultados favorables.

## Daños

---

### Hidroxicloroquina

Un ECA informó que las personas tratadas con HCQ experimentaron más tiempo hasta el alta hospitalaria (mediana de 16 días en comparación con 13 días) y una menor probabilidad de ser dadas de alta con vida dentro del período de estudio de 28 días (razón de tasas: 0,92; IC del 95%: 0,85, 0,99) [29]. Además, las personas tratadas con HCQ que no recibían ventilación mecánica al inicio, tenían más probabilidades de recibir ventilación mecánica durante el seguimiento (razón de tasas: 1,10; IC del 95%: 0,92 a 1,31; CoE bajo) [29, 32]. En todo el conjunto de pruebas de cuatro ECA, el tratamiento con HCQ puede aumentar el riesgo de experimentar eventos adversos (RR: 2,36; IC del 95%: 1,49, 3,75; CoE bajo) y eventos adversos graves (odds ratio ajustado: 1,26; IC del 95%: 0,56, 2,84; CoE bajo) [28, 30, 31, 35]. Un ECA y dos estudios no aleatorios sugieren un mayor riesgo de prolongación del QT entre los pacientes tratados con HCQ en comparación con los que no recibieron HCQ (RR: 8,47; IC del 95%: 1,14, 63,03; CoE y RR bajos: 2,89; IC del 95%: 1,62, 5,16; CoE muy bajo, respectivamente) [28, 38, 39]. Además, Rosenberg 2020 informó que el 16% de los pacientes del grupo de HCQ experimentaron arritmias en comparación con el 10% del grupo sin HCQ (RR: 1,56; IC del 95%: 0,97, 2,50; CoE muy bajo).

Los efectos secundarios gastrointestinales ocurrieron en el 7% de los pacientes, en un estudio de cohorte prospectivo en 224 pacientes no infectados con COVID-19 con lupus eritematoso sistémico (LES), que recibieron cloroquina o hidroxicloroquina para la atención de rutina [43].

Si bien no se ha demostrado que las 4-aminoquinolinas, la cloroquina y la HCQ causen hemólisis en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) [44, 45], han surgido informes de casos de hemólisis cuando estos agentes se han utilizado para el

tratamiento de COVID-19 [46-48]. Es posible que la infección con SARS-CoV-2 pueda desencadenar hemólisis en individuos con deficiencia de G6PD en ausencia de una 4-aminoquinolona. Se debe tener precaución al administrar estos agentes a personas con deficiencia de G6PD con COVID-19, particularmente si se usan por períodos prolongados.

El aclaramiento renal representa el 15-25% del aclaramiento total de HCQ; sin embargo, no se recomiendan ajustes de dosis en caso de disfunción renal. La cloroquina y la HCQ son metabolizadas por las isoenzimas 2C8, 2D6 y 3A4 del citocromo P450 [49]. Por tanto, los inhibidores e inductores de estas enzimas pueden producir una alteración de la farmacocinética de estos agentes.

### **Hidroxicloroquina + Azitromicina**

Un ECA sugiere un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT entre los pacientes tratados con HCQ + AZ en comparación con los que no recibieron HCQ (RR: 8,50; IC del 95%: 1,16, 62,31; CoE bajo) [28]. Dos estudios describieron una prolongación significativa del intervalo QT en 10 de 95 pacientes tratados con HCQ + AZ, lo que ilustra el alto riesgo de arritmias clínicamente relevantes con este tratamiento [50, 51]. Además, también se han publicado varios informes de casos de prolongación del intervalo QT relacionados con HCQ [52-55]. Un estudio de casos y controles de personas con COVID-19 tratadas con HCQ + AZ en comparación con controles sanos no tratados informó valores más altos de intervalo QTc mínimo (415 frente a 376 ms), medio (453 frente a 407 ms) y máximo (533 vs. 452 ms) entre los casos de COVID-19 (n = 22) en comparación con los controles (n = 34) [42].

Reportes de casos adicionales han citado el riesgo de prolongación prolongada del intervalo QT, torsades de pointes y taquicardia ventricular en pacientes sin COVID-19 que reciben AZ solo. En un gran estudio de cohorte, los pacientes que tomaban un ciclo de cinco días de AZ tenían un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca con una frecuencia cardíaca de 2,71 (1,58-4,64) frente a 0,85 (0,45-1,60), en comparación con los pacientes que no recibieron antibióticos o recibieron amoxicilina, respectivamente [56]. Dado el efecto acumulativo sobre la conducción cardíaca observado con HCQ y AZ, si se usara esta combinación, estaría indicada la monitorización del ecocardiograma (ECG) basal y de seguimiento, así como una vigilancia cuidadosa de otros medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

La azitromicina tiene un riesgo bajo de interacciones del citocromo P450 [57]; sin embargo, es necesario considerar cuidadosamente los eventos adversos farmacológicos adicionales, incluidos los efectos gastrointestinales y la prolongación del intervalo QT, especialmente en el ámbito ambulatorio, donde no es posible realizar una monitorización ECG frecuente.

Se alienta a los proveedores a visitar recursos como <https://www.covid19-druginteractions.org/> para ayudar en la evaluación y el manejo de las interacciones farmacológicas con agentes en investigación actuales y emergentes para COVID-19.

### **Otras Consideraciones**

---

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia en contra del tratamiento con HCQ fue moderada, debido a la preocupación por la imprecisión en torno al riesgo de una tendencia hacia los daños, por una mayor mortalidad. Al considerar la adición de AZ, la certeza general de la evidencia fue baja; sin embargo, el panel reconoció una preocupación aún mayor por la toxicidad. Además, basándose en la certeza moderada de una mayor prolongación del

intervalo QT, el panel determinó que esto demostraba cierto daño con un beneficio incierto; por lo tanto, el panel hizo una fuerte recomendación contra HCQ + AZ.

### Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de la guía no recomienda el uso de HCQ solo o en combinación con AZ en el ámbito hospitalario, ya que los beneficios de mayor certeza (por ejemplo, reducción de la mortalidad) ahora son muy poco probables, incluso si se dispusiera de ECA adicionales de alta calidad.

Esta recomendación no aborda el uso de azitromicina para la neumonía bacteriana secundaria en pacientes con COVID-19 (**Tabla s2**).

**Table 1.** GRADE evidence profile, Recommendation 1

**Question:** Hydroxychloroquine compared to no hydroxychloroquine for hospitalized patients with COVID-19

| Certainty assessment                                                                |                       |                           |               |                          |                             |                      | N <sup>a</sup> of patients  |                             | Effect                 |                                                 | Certainty         | Importance |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|------------|
| N <sup>a</sup> of studies                                                           | Study design          | Risk of bias              | Inconsistency | Indirectness             | Imprecision                 | Other considerations | Hydroxychloroquine          | no HCQ                      | Relative (95% CI)      | Absolute (95% CI)                               |                   |            |
| Mortality (RCTs) (follow up: range 22 days to 49 days)                              |                       |                           |               |                          |                             |                      |                             |                             |                        |                                                 |                   |            |
| 5 <sup>1,2,3,4,5</sup>                                                              | randomized trials     | not serious <sup>a</sup>  | not serious   | not serious <sup>b</sup> | serious <sup>c</sup>        | none                 | 561/2976 (18.9%)            | 908/4532 (20.0%)            | RR 1.08 (0.99 to 1.19) | 16 more per 1,000 (from 2 fewer to 38 more)     | ⊕⊕⊕○○<br>MODERATE | CRITICAL   |
| Clinical status (assessed with: 7-point scale; higher signifies worsening severity) |                       |                           |               |                          |                             |                      |                             |                             |                        |                                                 |                   |            |
| 1 <sup>2</sup>                                                                      | randomized trials     | serious <sup>d</sup>      | not serious   | not serious              | serious <sup>e</sup>        | none                 | 159                         | 173                         | -                      | median 1.21 higher (0.69 higher to 2.11 higher) | ⊕⊕○○○<br>LOW      | CRITICAL   |
| Progression to invasive mechanical ventilation                                      |                       |                           |               |                          |                             |                      |                             |                             |                        |                                                 |                   |            |
| 2 <sup>1,3</sup>                                                                    | randomized trials     | serious <sup>f</sup>      | not serious   | not serious              | serious <sup>c</sup>        | none                 | 193/2162 (8.9%)             | 281/3447 (8.2%)             | RR 1.10 (0.92 to 1.31) | 8 more per 1,000 (from 7 fewer to 25 more)      | ⊕⊕○○○<br>LOW      | CRITICAL   |
| Arrhythmias                                                                         |                       |                           |               |                          |                             |                      |                             |                             |                        |                                                 |                   |            |
| 1 <sup>6</sup>                                                                      | observational studies | very serious <sup>g</sup> | not serious   | not serious              | very serious <sup>e,h</sup> | none                 | 44/271 (16.2%)              | 23/221 (10.4%)              | RR 1.56 (0.97 to 2.50) | 58 more per 1,000 (from 3 fewer to 156 more)    | ⊕○○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| Adverse events, any                                                                 |                       |                           |               |                          |                             |                      |                             |                             |                        |                                                 |                   |            |
| 4 <sup>2,7,8,9</sup>                                                                | randomized trials     | serious <sup>i</sup>      | not serious   | not serious              | serious <sup>e</sup>        | none                 | 94/315 (29.8%) <sup>j</sup> | 18/176 (10.2%) <sup>k</sup> | RR 2.36 (1.49 to 3.75) | 139 more per 1,000 (from 50 more to 281 more)   | ⊕⊕○○○<br>LOW      | IMPORTANT  |

| Certainty assessment                                                                                                                                                                       |                   |              |               |              |                           |                      | № of patients      |               | Effect                              |                                              | Certainty   | Importance |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|---------------|--------------|---------------------------|----------------------|--------------------|---------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|------------|
| № of studies                                                                                                                                                                               | Study design      | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision               | Other considerations | Hydroxychloroquine | no HCQ        | Relative (95% CI)                   | Absolute (95% CI)                            |             |            |
| Severe AEs (assessed with: untoward medical event leading to death, a life-threatening experience, prolongation of hospitalization, or persistent or significant disability or incapacity) |                   |              |               |              |                           |                      |                    |               |                                     |                                              |             |            |
| 1 <sup>4</sup>                                                                                                                                                                             | randomized trials | not serious  | not serious   | not serious  | very serious <sup>e</sup> | none                 | 14/242 (5.8%)      | 11/237 (4.6%) | OR 1.26 (0.56 to 2.84) <sup>1</sup> | 11 more per 1,000 (from 20 fewer to 75 more) | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL   |



# QT prolongation (RCTs)

|                |                   |             |             |             |                           |      |               |             |                         |                                                |          |           |
|----------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------|------|---------------|-------------|-------------------------|------------------------------------------------|----------|-----------|
| 1 <sup>2</sup> | randomized trials | not serious | not serious | not serious | very serious <sup>h</sup> | none | 13/89 (14.6%) | 1/58 (1.7%) | RR 8.47 (1.14 to 63.03) | 129 more per 1,000 (from 2 more to 1,000 more) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
|----------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------|------|---------------|-------------|-------------------------|------------------------------------------------|----------|-----------|

# QT prolongation (NRS)

|                   |                       |                             |             |             |                      |      |                |               |                        |                                              |               |           |
|-------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------|-------------|----------------------|------|----------------|---------------|------------------------|----------------------------------------------|---------------|-----------|
| 2 <sup>5,10</sup> | observational studies | very serious <sup>g,m</sup> | not serious | not serious | serious <sup>h</sup> | none | 46/355 (13.0%) | 13/311 (4.2%) | RR 2.89 (1.62 to 5.16) | 79 more per 1,000 (from 26 more to 174 more) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |
|-------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------|-------------|----------------------|------|----------------|---------------|------------------------|----------------------------------------------|---------------|-----------|

## GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

**Risk of bias:** Study limitations

**Inconsistency:** Unexplained heterogeneity across study findings

**Indirectness:** Applicability or generalizability to the research question

**Imprecision:** The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision

**Publication bias:** Selective publication of studies

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

## Explanations

- Co-interventions were provided to patients in both studies but balanced across arms.
- Cavalcanti 2020 excludes persons receiving supplemental oxygen at a rate of more than 4 liters per minute.
- The 95% CI cannot exclude the potential for no benefit or harm.
- Cavalcanti was an open-label trial.
- The 95% CI includes the potential for both benefit and harm. Few events suggest the potential for fragility in the estimate.
- Few events suggest the potential for fragility in the estimate.
- Concerns with unmeasured and residual confounding. Multiple co-interventions received across arms.
- Few events reported do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate.
- Did not report on blinding (including outcome adjudication committee), sequence generation or allocation concealment; Chen J 2020: all patients received nebulized alpha-interferon, 80% vs. 67.7% of subjects received Abidol in the hydroxychloroquine vs. placebo arm, respectively. Two subjects in the control arm received lopinavir/ritonavir.
- Chen J 2020: 4 AEs include diarrhea, fatigue and transient AST elevation. Chen Z 2020: 1 rash, 1 headache. Tang 2020: 21 AEs include disease progression (1%), URI (1%), diarrhea (10%), vomiting (3%).
- 3 AEs reported in 2 patients include: AST elevation, creatinine elevation and anemia
- aOR: age, sex, baseline COVID Outcome Scale category, baseline Sequential Organ Failure Assessment score, and duration of acute respiratory infection symptoms prior to randomization
- Mahevas 2020 does not report on AEs in the comparator arm.

## References

- Recovery Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 383(21): 2030-40.
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med 2020.
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med 2020.
- Self WH, Semler MW, Leither L, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: A randomized clinical trial. JAMA 2020
- Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. Open Forum Infect Dis 2020
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. JAMA 2020.
- Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) 2020; 49(1): 0-.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. bmj 2020; 369.
- Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. MedRxiv 2020.

**Table 2.** GRADE evidence profile, Recommendation 2

**Question:** Hydroxychloroquine and azithromycin compared to no hydroxychloroquine/azithromycin for hospitalized patients with COVID-19

| Certainty assessment |              |              |               |              |             |                      | No. of patients                     |                     | Effect            |                   | Certainty | Importance |
|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-----------|------------|
| No. of studies       | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Hydroxychloroquine and azithromycin | no HCQ/azithromycin | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) |           |            |

## Mortality (RCTs) (follow up: range 22 days to 49 days)

|                |                   |                          |             |                          |                             |      |              |              |                        |                                               |          |          |
|----------------|-------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-----------------------------|------|--------------|--------------|------------------------|-----------------------------------------------|----------|----------|
| 1 <sup>1</sup> | randomized trials | not serious <sup>a</sup> | not serious | not serious <sup>b</sup> | very serious <sup>c,d</sup> | none | 5/172 (2.9%) | 6/173 (3.5%) | HR 0.64 (0.18 to 2.21) | 12 fewer per 1,000 (from 28 fewer to 40 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
|----------------|-------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-----------------------------|------|--------------|--------------|------------------------|-----------------------------------------------|----------|----------|

**Mortality (NRS)**

|                    |                       |                           |             |             |                      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |  |  |                  |          |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|-------------|-------------|----------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|------------------|----------|
| 3 <sup>2,3,4</sup> | observational studies | very serious <sup>e</sup> | not serious | not serious | serious <sup>d</sup> | none | Three non-randomized studies failed to identify an association between persons treated with HCQ + AZ and mortality: Ip reported an adjusted HR of 0.98 (95% CI: 0.75, 1.28); Magagnoli reported an adjusted HR in a subset after propensity score adjustment of 0.89 (95% CI: 0.45, 1.77); Rosenberg 2020 reported an adjusted hazard ratio (HR) of 1.35 (95% CI: 0.79, 2.40)(Ip, Magagnoli 2020, Rosenberg 2020). |  |  |  | ⊕⊕○○<br>VERY LOW | CRITICAL |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|-------------|-------------|----------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|------------------|----------|

**Clinical status (assessed with: 7-point scale, higher values represent worse clinical outcomes)**

|                |                   |                      |             |                          |                        |      |     |     |   |                                             |             |          |
|----------------|-------------------|----------------------|-------------|--------------------------|------------------------|------|-----|-----|---|---------------------------------------------|-------------|----------|
| 1 <sup>1</sup> | randomized trials | serious <sup>f</sup> | not serious | not serious <sup>b</sup> | serious <sup>d,g</sup> | none | 172 | 173 | - | MD 0.99 higher (0.57 higher to 1.73 higher) | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL |
|----------------|-------------------|----------------------|-------------|--------------------------|------------------------|------|-----|-----|---|---------------------------------------------|-------------|----------|

**Virologic Failure (follow up: range 5 days to 6 days; assessed with: PCR Test)**

|                    |                       |                           |                      |                      |                      |      |                            |                             |               |  |                  |           |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----------------------------|-----------------------------|---------------|--|------------------|-----------|
| 2 <sup>5,6,7</sup> | observational studies | very serious <sup>h</sup> | serious <sup>i</sup> | serious <sup>j</sup> | serious <sup>c</sup> | none | 29/71 (40.8%) <sup>k</sup> | 12/12 (100.0%) <sup>l</sup> | not estimable |  | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----------------------------|-----------------------------|---------------|--|------------------|-----------|

**QT prolongation (RCTs)**

|                |                   |             |             |                        |                      |      |                |             |                         |                                                |             |           |
|----------------|-------------------|-------------|-------------|------------------------|----------------------|------|----------------|-------------|-------------------------|------------------------------------------------|-------------|-----------|
| 1 <sup>1</sup> | randomized trials | not serious | not serious | serious <sup>m,n</sup> | serious <sup>c</sup> | none | 17/116 (14.7%) | 1/58 (1.7%) | RR 8.50 (1.16 to 62.31) | 129 more per 1,000 (from 3 more to 1,000 more) | ⊕⊕○○<br>LOW | IMPORTANT |
|----------------|-------------------|-------------|-------------|------------------------|----------------------|------|----------------|-------------|-------------------------|------------------------------------------------|-------------|-----------|

**QT prolongation (NRS)**

|                  |                       |                           |             |                      |                      |      |                            |   |   |   |                  |           |
|------------------|-----------------------|---------------------------|-------------|----------------------|----------------------|------|----------------------------|---|---|---|------------------|-----------|
| 2 <sup>7,8</sup> | observational studies | very serious <sup>h</sup> | not serious | serious <sup>n</sup> | serious <sup>c</sup> | none | 10/95 (10.5%) <sup>n</sup> | - | - | - | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT |
|------------------|-----------------------|---------------------------|-------------|----------------------|----------------------|------|----------------------------|---|---|---|------------------|-----------|

**Serious adverse events**

|                |                   |                      |             |                          |                        |      |              |             |                         |                                             |             |          |
|----------------|-------------------|----------------------|-------------|--------------------------|------------------------|------|--------------|-------------|-------------------------|---------------------------------------------|-------------|----------|
| 1 <sup>1</sup> | randomized trials | serious <sup>f</sup> | not serious | not serious <sup>o</sup> | serious <sup>c,d</sup> | none | 5/239 (2.1%) | 0/50 (0.0%) | RR 2.34 (0.13 to 41.61) | 0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer) | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL |
|----------------|-------------------|----------------------|-------------|--------------------------|------------------------|------|--------------|-------------|-------------------------|---------------------------------------------|-------------|----------|

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

**Risk of bias:** Study limitations

**Inconsistency:** Unexplained heterogeneity across study findings

**Indirectness:** Applicability or generalizability to the research question

**Imprecision:** The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision

**Publication bias:** Selective publication of studies

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

### Explanations

- Co-interventions were provided to patients but balanced across arms. Cavalcanti 2020 was open label; however, likely did not influence the outcome of mortality.
- Cavalcanti 2020 excludes persons receiving supplemental oxygen at a rate of more than 4 liters per minute.
- A very small number of events. Optimal information size not met.
- The 95% CI includes the potential for both benefit and harm.
- Concerns with unmeasured and residual confounding. Multiple co-interventions received across arms.
- Cavalcanti was an open-label trial.
- Optimal information size not met.
- No contemporaneous control groups; no adjustment for baseline severity, resulting in high risk for residual confounding
- 2 case series from France showed divergent results
- Surrogate marker for mortality or resolution of COVID-19.
- Goutret reported 21/61 patients as positive at day 6 (estimate from supplied graph); Molina reported 8/10 patients positive at day 5 or 6. Pooled rates of virologic failure using fixed effects inverse variance method resulted in a 43% failure rate (95% CI, 32% to 54%)
- Gautret reported on a historical viral clearance rate in symptomatic patients from a separate hospital. Criteria for selection of patients remains unclear, as presumably a sizable number of untreated patients could have been available with data on viral clearance.
- Indirect measure of arrhythmia-specific mortality.
- Azithromycin and hydroxychloroquine can independently cause QT prolongation. Used together there can be an additive effect. Caution should be exercised with other agents known to prolong the QT interval.
- Molina 2020: 1/11 leading to treatment discontinuation; Chorin 2020: 9/84 with significant QTc prolongation of more than 500 ms.
- Cavalcanti 2020 serious adverse events included pulmonary embolism, QTc prolongation, myocardial infarction, abdominal-wall hemorrhage.

### References

- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *Jama* 2020.
- Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med* 2020.
- Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients-An Observational Study. *medRxiv* 2020.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. [Pre-print - not peer reviewed]. 2020.
- Molina JM, Delaugerre C, Goff J, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2020.
- Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv* 2020.

## Lopinavir / Ritonavir

Sección revisada y actualizada por última vez el 22/11/20

**Recomendación 3.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, el panel de guías de la IDSA recomienda no usar la combinación de lopinavir / ritonavir. (Recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada)

La última búsqueda bibliográfica se realizó el 18 de noviembre de 2020.

### ¿Por qué se considera lopinavir más ritonavir para el tratamiento?

Lopinavir / ritonavir es un inhibidor de la proteasa que fue aprobado por la FDA para el tratamiento del VIH en septiembre de 2000. El ritonavir se agrega a la combinación como un potenciador farmacocinético debido a su fuerte inhibición del citocromo P450 3A4, una vía metabólica para el metabolismo de lopinavir. Lopinavir / ritonavir demostró inhibición in vitro de la replicación de CoV-1 y MERS-CoV del SARS [58-60]. Un ensayo de lopinavir / ritonavir y ribavirina frente a controles históricos en pacientes con SARS CoV-1, mostró una tasa reducida de SDRA y mortalidad en aquellos que recibieron lopinavir / ritonavir. Este estudio tuvo limitaciones, incluido un grupo de control desde el comienzo del brote cuando las estrategias de manejo probablemente difirieron significativamente [61]. Durante el brote de MERS, los informes de casos mencionaron la eficacia de lopinavir / ritonavir con interferón en el tratamiento de pacientes con MERS [62, 63]. Durante la fase inicial de COVID-19, la combinación triple de interferón beta-1b, lopinavir-ritonavir y ribavirina acortó la duración de la diseminación viral y la estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19 leve a moderado en una fase abierta, aleatorizada II juicio [64].

## Resumen de la evidencia

---

Tres ECA informaron sobre el tratamiento con la combinación de lopinavir / ritonavir o placebo para pacientes hospitalizados con COVID-19 [32, 65, 66] (**Tabla 3**). Los ensayos informaron sobre los siguientes resultados: mortalidad, fracaso de la mejoría clínica (medido mediante una escala de 7 puntos o alta hospitalaria), necesidad de ventilación mecánica y eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento.

## Beneficios

---

Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, el tratamiento con lopinavir / ritonavir falló en mostrar o excluir un efecto beneficioso sobre la mortalidad o la necesidad de ventilación mecánica invasiva (RR: 1,00; IC del 95%: 0,89 a 1,13; certeza de la evidencia moderada y RR: 1,12 ; IC del 95%: 0,93; 1,34; CoE bajo). De manera similar, lopinavir / ritonavir podría reducir el fracaso de la mejoría clínica a los 14 días, pero esto es incierto (RR: 0,78; IC del 95%: 0,63, 0,97; CoE muy bajo).

## Daños

---

RECOVERY notificó 1/1588 eventos adversos graves debido al tratamiento con lopinavir-ritonavir [66]; sin embargo, casi el 14% de los receptores de lopinavir / ritonavir en Cao 2020 no pudieron completar el ciclo completo de administración de 14 días. Esto se debió principalmente a eventos adversos gastrointestinales, como anorexia, náuseas, malestar abdominal o diarrea, así como a dos eventos adversos graves, ambos gastritis aguda. Dos receptores tuvieron erupciones cutáneas autolimitadas. Dichos efectos secundarios, incluidos los riesgos de lesión hepática, pancreatitis, erupciones cutáneas más graves y prolongación del intervalo QT, y la posibilidad de múltiples interacciones medicamentosas debido a la inhibición de CYP3A, están bien documentados con esta combinación de medicamentos. El perfil de efectos secundarios observado en estos ensayos genera preocupaciones sobre el uso de regímenes de dosis de lopinavir-ritonavir más altos, o más prolongados, en un esfuerzo por mejorar los resultados.

## Otras Consideraciones

---

El panel determinó que la certeza de la evidencia era moderada debido a preocupaciones por la imprecisión. El panel de la guía hizo una fuerte recomendación contra el tratamiento con la combinación de lopinavir / ritonavir para pacientes hospitalizados con COVID-19.

## Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

---

El panel de la guía no recomienda el tratamiento con lopinavir / ritonavir en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Table 3. GRADE evidence profile, Recommendation 3

Question: Lopinavir-ritonavir compared to no Lopinavir-ritonavir for hospitalized patients with severe COVID-19

| Certainty assessment                                 |                   |                          |               |              |                      |                      | № of patients                 |                  | Effect                 |                                              | Certainty     | Importance |
|------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------|---------------|--------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|------------------|------------------------|----------------------------------------------|---------------|------------|
| № of studies                                         | Study design      | Risk of bias             | Inconsistency | Indirectness | Imprecision          | Other considerations | Lopinavir/Ritonavir           | Placebo          | Relative (95% CI)      | Absolute (95% CI)                            |               |            |
| Mortality (follow up: 28 days)                       |                   |                          |               |              |                      |                      |                               |                  |                        |                                              |               |            |
| 3 <sup>1,2,3</sup>                                   | randomized trials | not serious <sup>a</sup> | not serious   | not serious  | serious <sup>b</sup> | none                 | 538/3111 (17.3%) <sup>c</sup> | 938/4896 (19.2%) | RR 1.00 (0.89 to 1.13) | 0 fewer per 1,000 (from 21 fewer to 25 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL   |
| Invasive mechanical ventilation (follow up: 28 days) |                   |                          |               |              |                      |                      |                               |                  |                        |                                              |               |            |
| 2 <sup>1,2</sup>                                     | randomized trials | serious <sup>a,d</sup>   | not serious   | not serious  | serious <sup>b</sup> | none                 | 166/1655 (10.0%)              | 297/3380 (8.8%)  | RR 1.12 (0.93 to 1.34) | 11 more per 1,000 (from 6 fewer to 30 more)  | ⊕⊕○○ LOW      | CRITICAL   |

## AEs leading to treatment discontinuation

|                |                   |                      |             |             |                           |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |  |               |           |
|----------------|-------------------|----------------------|-------------|-------------|---------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|---------------|-----------|
| 1 <sup>1</sup> | randomized trials | serious <sup>a</sup> | not serious | not serious | very serious <sup>e</sup> | none | Nearly 14% of lopinavir-ritonavir recipients were unable to complete the full 14-day course of administration. This was due primarily to gastrointestinal adverse events, including anorexia, nausea, abdominal discomfort, or diarrhea, as well as two serious adverse events, both acute gastritis. Two recipients had self-limited skin eruptions. Such side effects, including the risks of hepatic injury, pancreatitis, more severe cutaneous eruptions, and QT prolongation, and the potential for multiple drug interactions due to CYP3A inhibition, are well documented with this drug combination. The side-effect profile observed in the current trial arouses concern about the use of higher or more prolonged lopinavir-ritonavir dose regimens in efforts to improve outcomes. |  |  | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |
|----------------|-------------------|----------------------|-------------|-------------|---------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|---------------|-----------|

## Failure of clinical improvement at 14 days (follow up: 14 days)

|                |                   |                      |             |             |                           |      |               |                |                        |                                                  |               |          |
|----------------|-------------------|----------------------|-------------|-------------|---------------------------|------|---------------|----------------|------------------------|--------------------------------------------------|---------------|----------|
| 1 <sup>1</sup> | randomized trials | serious <sup>a</sup> | not serious | not serious | very serious <sup>f</sup> | none | 54/99 (54.5%) | 70/100 (70.0%) | RR 0.78 (0.62 to 0.97) | 154 fewer per 1,000 (from 266 fewer to 21 fewer) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
|----------------|-------------------|----------------------|-------------|-------------|---------------------------|------|---------------|----------------|------------------------|--------------------------------------------------|---------------|----------|

| Certainty assessment                                                                                                                                                                                       |              |              |               |              |             |                      | № of patients       |         | Effect            |                   | Certainty | Importance |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|---------------------|---------|-------------------|-------------------|-----------|------------|
| № of studies                                                                                                                                                                                               | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Lopinavir/Ritonavir | Placebo | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) |           |            |
| GRADE Working Group grades of evidence                                                                                                                                                                     |              |              |               |              |             |                      |                     |         |                   |                   |           |            |
| High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect                                                                                                |              |              |               |              |             |                      |                     |         |                   |                   |           |            |
| Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different |              |              |               |              |             |                      |                     |         |                   |                   |           |            |
| Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect                                                            |              |              |               |              |             |                      |                     |         |                   |                   |           |            |
| Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect                                             |              |              |               |              |             |                      |                     |         |                   |                   |           |            |
| Risk of bias: Study limitations                                                                                                                                                                            |              |              |               |              |             |                      |                     |         |                   |                   |           |            |
| Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings                                                                                                                                             |              |              |               |              |             |                      |                     |         |                   |                   |           |            |
| Indirectness: Applicability or generalizability to the research question                                                                                                                                   |              |              |               |              |             |                      |                     |         |                   |                   |           |            |
| Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision                                                                                                                  |              |              |               |              |             |                      |                     |         |                   |                   |           |            |
| Publication bias: Selective publication of studies                                                                                                                                                         |              |              |               |              |             |                      |                     |         |                   |                   |           |            |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Explanations

- Unblinded studies which can affect outcomes that require judgment, such as how investigators judge clinical improvement or decide to stop the treatment in patients with side effects.
- 95% CI may not include a meaningful difference.
- Modified intention to treat data from Cao 2020 used for this outcome; some deaths were excluded when drug was not given.
- One patient randomized to the lopinavir-ritonavir arm in Cao 2020 was mechanically ventilated at baseline.
- Small number of events making estimates highly uncertain
- The upper boundary of the 95% confidence interval crosses the threshold of meaningful improvement as the worst case estimate is a 3% RRR.

## References

- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
- Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *MedRxiv* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817> [Preprint 15 October 2020].
- RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2020; 396(10259): 1345-52.



## Glucocorticoides

Sección revisada y actualizada por última vez el 25/9/20

**Recomendación 4.** Entre los pacientes hospitalizados en estado crítico \* con COVID-19, el panel de directrices de la IDSA recomienda dexametasona en lugar de no dexametasona. (Recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada)

• **Observación:** Si no se dispone de dexametasona, se pueden utilizar dosis diarias totales equivalentes de glucocorticoides alternativos. Dexametasona, 6 mg IV o VO durante 10 días (o hasta el alta) o se puede sustituir por una dosis equivalente de glucocorticoides, si no se dispone de dexametasona. Las dosis diarias totales equivalentes de glucocorticoides alternativos a la dexametasona 6 mg al día son metilprednisolona 32 mg y prednisona 40 mg.

**Recomendación 5.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave \*\*, pero no crítico, el panel de directrices de la IDSA sugiere dexametasona en lugar de no dexametasona. (Recomendación condicional, certeza moderada de la evidencia)

• **Observación:** Dexametasona 6 mg IV o VO durante 10 días (o hasta el alta), o se puede sustituir por una dosis equivalente de glucocorticoide, si no se dispone de dexametasona. Las dosis diarias totales equivalentes de glucocorticoides alternativos a la dexametasona 6 mg al día son metilprednisolona 32 mg y prednisona 40 mg.

**Recomendación 6:** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 \*\*\* no grave sin hipoxemia que requieran oxígeno suplementario, el panel de directrices de la IDSA sugiere que no se utilicen glucocorticoides. (Recomendación condicional, baja certeza de la evidencia)

### Definiciones de gravedad:

\* Enfermedad crítica se define como pacientes en ventilación mecánica y ECMO. La enfermedad crítica incluye la disfunción de órganos terminales como se ve en la sepsis / shock séptico. En COVID-19, la forma más común de disfunción de órganos terminales es el SDRA.

\*\* La enfermedad grave se define como pacientes con  $SpO_2 \leq 94\%$  con aire ambiente, incluidos los pacientes que reciben oxígeno suplementario.

\*\*\* La enfermedad no grave se define como un paciente con una  $SpO_2 > 94\%$  que no requiere oxígeno suplementario.

La última búsqueda bibliográfica se realizó el 4 de septiembre de 2020 y se identificaron ocho ECA y siete estudios comparativos no aleatorios.

### ¿Por qué se consideran los corticosteroides para el tratamiento?

En los primeros días de la pandemia de SARS-CoV-2, basadas en la experiencia tanto del SARS como del MERS, las recomendaciones [67] advirtieron contra el uso de corticosteroides sistémicos debido al riesgo de empeoramiento del estado clínico, aclaramiento viral tardío y eventos adversos [68]. - 70]. Dado el estado hiperinflamatorio en COVID-19, los enfoques inmunomoduladores, incluidos los esteroides, continúan evaluándose para abordar tanto el SDRA como la inflamación sistémica. El SDRA derivado de una inflamación sistémica desregulada puede traducirse en necesidades ventilatorias prolongadas y mortalidad hospitalaria. En entornos de SDRA no viral, existe un apoyo cada vez mayor al papel de los esteroides en el tratamiento de la ERA [71]. Un ECA multicéntrico reciente en pacientes con

SDRA de moderado a grave demostró un número reducido de días ventilatorios y una reducción de la mortalidad con el uso de un régimen de 10 días de dexametasona [72].

---

## **Resumen de la evidencia**

### **Enfermedad crítica**

Nuestra búsqueda identificó una revisión sistemática que analizó ocho ECA que informaron sobre el tratamiento con glucocorticoides entre 1.844 pacientes críticamente enfermos con COVID-19 [73]. Tres ECA informaron sobre pacientes tratados con dexametasona en dosis bajas y altas [72, 74, 75]; tres ECA informaron sobre pacientes tratados con hidrocortisona en dosis bajas [76-78]; y dos ECA informaron sobre pacientes tratados con metilprednisolona en dosis altas [73, 79]. La definición de críticamente enfermo varió entre los ensayos; sin embargo, la mayoría de los pacientes tenían SDRA.

### **Enfermedad grave y no grave**

Nuestra búsqueda identificó un ECA, un ensayo "parcialmente" aleatorizado, una cohorte prospectiva y cinco estudios de cohorte retrospectivos [74, 80-86]. El ECA proporcionó la mejor evidencia disponible sobre el tratamiento con corticosteroides para personas con COVID-19 [74] (tablas 4-6). Corral-Gudino y col. informó sobre un estudio que aleatorizó a los pacientes a recibir metilprednisolona o atención estándar; sin embargo, los pacientes que expresaron una preferencia por la metilprednisolona fueron asignados al mismo grupo de tratamiento [80]. Corral-Gudino y col. no informó los resultados desglosados del ensayo aleatorio; por lo tanto, sucumbir al mismo potencial de sesgo que se informó posteriormente para los estudios no aleatorios. Los estudios no aleatorios tenían limitaciones significativas para controlar las múltiples cointervenciones y la gravedad de la enfermedad al inicio del estudio [81-86]. Todos los estudios no aleatorios tenían inquietudes con el riesgo de sesgo debido a la falta de ajuste para los factores de confusión críticos o el potencial de confusión residual. El momento de la recepción, la dosis y la duración de los corticosteroides variaron entre los estudios.

El ensayo RECOVERY es un ensayo aleatorizado entre pacientes hospitalizados en el Reino Unido [74]. En ese estudio, 2,104 participantes fueron asignados al azar para recibir dexametasona (6 mg al día durante un máximo de 10 días) y 4,321 fueron asignados al azar a la atención habitual. El ensayo RECOVERY informó sobre los resultados de mortalidad y alta hospitalaria. Los participantes y el personal del estudio no estaban cegados a los brazos de tratamiento.

---

## **Beneficios**

### **Enfermedad crítica**

Entre los pacientes hospitalizados en estado crítico, la probabilidad de mortalidad a los 28 días fue 34% menor entre los pacientes tratados con glucocorticoides que entre los pacientes no tratados con glucocorticoides (OR: 0,66; IC del 95%: 0,54; 0,82; CoE alto). Además, a los 28 días, los pacientes que recibieron dexametasona tenían más probabilidades de ser dados de alta del hospital (RR: 1,11; IC del 95%: 1,04; 1,19; CoE moderado).

### **Enfermedad severa**

Entre los pacientes hospitalizados, la mortalidad a los 28 días fue un 17% menor en el grupo que recibió dexametasona que en el grupo que no recibió dexametasona (RR 0,83; 0,74-0,92; CoE moderado). Además, a los 28 días, los pacientes que recibieron dexametasona tenían más

probabilidades de ser dados de alta del hospital (RR: 1,11; IC del 95%: 1,04; 1,19; CoE moderado).

### **Enfermedad no grave**

En un análisis de subgrupos de pacientes sin hipoxia que no recibieron oxígeno suplementario, no hubo evidencia de beneficio y una tendencia hacia el daño con dexametasona en los participantes que no recibieron oxígeno suplementario (RR 1,22; 0,86; 1,75; CoE bajo).

### **Daños**

---

Una revisión sistemática de seis estudios no informó una diferencia en los eventos de eventos adversos graves experimentados por los pacientes asignados al azar para recibir tratamiento con glucocorticoides o ningún tratamiento con glucocorticoides (64/354 entre los que recibieron glucocorticoides versus 80/342 entre los que no recibieron glucocorticoides).

Los pacientes que reciben un ciclo corto de esteroides pueden experimentar hiperglucemia, efectos secundarios neurológicos (p. Ej., Agitación / confusión), supresión suprarrenal y riesgo de infección bacteriana y micótica [81, 87, 88].

### **Otras Consideraciones**

---

#### **Enfermedad crítica**

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia para el tratamiento con glucocorticoides para pacientes con COVID-19 crítico fue moderada debido a preocupaciones con la indirección y la imprecisión.

#### **Enfermedad severa**

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia para el tratamiento con glucocorticoides para pacientes con COVID-19 grave era moderada debido a preocupaciones con la indirección, ya que la evidencia provenía de la dexametasona.

#### **Enfermedad no grave**

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia para los pacientes sin hipoxemia que requieren oxígeno suplementario es baja debido a preocupaciones sobre el riesgo de sesgo (análisis post hoc) y la imprecisión.

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia para el tratamiento con glucocorticoides para pacientes con COVID-19 grave fue moderada debido a preocupaciones con la indirección, ya que la evidencia fue con dexametasona. El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia para los pacientes sin hipoxemia, que requieren oxígeno suplementario, es baja, debido a preocupaciones sobre el riesgo de sesgo (análisis post hoc) y la imprecisión.

### **Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación**

---

El panel de la guía recomienda la dexametasona para pacientes con COVID-19 crítico. El panel de la guía sugiere dexametasona para pacientes con COVID-19 grave. Si no se dispone de dexametasona, se pueden usar glucocorticoides alternativos (consulte los detalles más arriba). El panel de la guía sugiere contra los glucocorticoides para pacientes con COVID-19 sin hipoxemia que requieran oxígeno suplementario. Se necesita una investigación adicional para



informar la posibilidad de generalizar el tratamiento con diferentes glucocorticoides para pacientes con COVID-19 (Tabla s2).

**Table 4.** GRADE evidence profile, Recommendation 4

**Question:** Glucocorticoids compared to no glucocorticoids for critically ill patients with COVID-19

| Certainty assessment                    |                   |                          |               |                      |                      |                      | № of patients                                                                                                                                           |                    | Effect                 |                                                 | Certainty        | Importance |
|-----------------------------------------|-------------------|--------------------------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------------------------------|------------------|------------|
| № of studies                            | Study design      | Risk of bias             | Inconsistency | Indirectness         | Imprecision          | Other considerations | corticosteroids                                                                                                                                         | no corticosteroids | Relative (95% CI)      | Absolute (95% CI)                               |                  |            |
| Mortality (follow up: 28 days)          |                   |                          |               |                      |                      |                      |                                                                                                                                                         |                    |                        |                                                 |                  |            |
| 7 <sup>1</sup>                          | randomized trials | not serious              | not serious   | not serious          | not serious          | none                 | 280/749 (37.4%)                                                                                                                                         | 485/1095 (44.3%)   | OR 0.66 (0.54 to 0.82) | 99 fewer per 1,000 (from 143 fewer to 48 fewer) | ⊕⊕⊕⊕<br>HIGH     | CRITICAL   |
| Hospital discharge (follow up: 28 days) |                   |                          |               |                      |                      |                      |                                                                                                                                                         |                    |                        |                                                 |                  |            |
| 1 <sup>2</sup>                          | randomized trials | not serious <sup>a</sup> | not serious   | serious <sup>b</sup> | not serious          | none                 | 1360/2104 (64.6%)                                                                                                                                       | 2639/4321 (61.1%)  | RR 1.11 (1.04 to 1.19) | 67 more per 1,000 (from 24 more to 116 more)    | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE | IMPORTANT  |
| Serious adverse events                  |                   |                          |               |                      |                      |                      |                                                                                                                                                         |                    |                        |                                                 |                  |            |
| 6 <sup>1</sup>                          | randomized trials | not serious              | not serious   | not serious          | serious <sup>c</sup> | none                 | 6 trials reported 64 events among 354 patients randomized to corticosteroids and 80 events among 342 patients randomized to standard care (Stern 2020). |                    |                        |                                                 | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE | CRITICAL   |

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

#### Explanations

- Analysis adjusted for baseline age.
- Indirectness due to different health care system (allocation of intensive care resources in an unblinded study). Indirectness to other corticosteroids.
- The 95% CI includes the potential for both harm as well as benefit. Few events reported do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate.

#### References

- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA 2020.
- Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273

**Table 5.** GRADE evidence profile, Recommendation 5

**Question:** Glucocorticoids compared to no glucocorticoids for hospitalized patients with severe but not critical COVID-19

| Certainty assessment                    |                   |                          |               |                      |             |                      | № of patients                                                                                                                                                                                                              |                    | Effect                 |                                                | Certainty        | Importance |
|-----------------------------------------|-------------------|--------------------------|---------------|----------------------|-------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|------------------------------------------------|------------------|------------|
| № of studies                            | Study design      | Risk of bias             | Inconsistency | Indirectness         | Imprecision | Other considerations | glucocorticoids                                                                                                                                                                                                            | no glucocorticoids | Relative (95% CI)      | Absolute (95% CI)                              |                  |            |
| Mortality (follow up: 28 days)          |                   |                          |               |                      |             |                      |                                                                                                                                                                                                                            |                    |                        |                                                |                  |            |
| 1 <sup>1</sup>                          | randomized trials | not serious <sup>a</sup> | not serious   | serious <sup>b</sup> | not serious | none                 | 454/2104 (21.6%)                                                                                                                                                                                                           | 1065/4321 (24.6%)  | RR 0.83 (0.74 to 0.92) | 42 fewer per 1,000 (from 64 fewer to 20 fewer) | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE | CRITICAL   |
| Hospital discharge (follow up: 28 days) |                   |                          |               |                      |             |                      |                                                                                                                                                                                                                            |                    |                        |                                                |                  |            |
| 1 <sup>1</sup>                          | randomized trials | not serious <sup>a</sup> | not serious   | serious <sup>b</sup> | not serious | none                 | 1360/2104 (64.6%)                                                                                                                                                                                                          | 2639/4321 (61.1%)  | RR 1.11 (1.04 to 1.19) | 67 more per 1,000 (from 24 more to 116 more)   | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE | IMPORTANT  |
| Adverse events                          |                   |                          |               |                      |             |                      |                                                                                                                                                                                                                            |                    |                        |                                                |                  |            |
|                                         |                   |                          |               |                      |             |                      | Patients receiving a short course of steroids may experience hyperglycemia, neurological side effects (e.g., agitation/confusion), adrenal suppression, and risk of infection (Salton 2020; Henzen 2000; Siemieniuk 2015). |                    |                        |                                                | -                | CRITICAL   |

#### GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Risk of bias: Study limitations

Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings

Indirectness: Applicability or generalizability to the research question

Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision

Publication bias: Selective publication of studies

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

#### Explanations

- Analysis adjusted for baseline age.
- Indirectness due to different health care system (allocation of intensive care resources in an unblinded study). Indirectness to other corticosteroids.

#### Reference

- Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273. 2020.

**Table 6.** GRADE evidence profile, Recommendation 6

**Question:** Glucocorticoids compared to no glucocorticoids for hospitalized patients with COVID-19 not receiving supplemental oxygen

| Certainty assessment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                      |               |              |                      |                      | № of patients                                                                                                                                                                                                               |                    | Effect                 |                                              | Certainty   | Importance |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|----------------------------------------------|-------------|------------|
| № of studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Study design      | Risk of bias         | Inconsistency | Indirectness | Imprecision          | Other considerations | glucocorticoids                                                                                                                                                                                                             | no glucocorticoids | Relative (95% CI)      | Absolute (95% CI)                            |             |            |
| Mortality (follow up: 28 days)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                      |               |              |                      |                      |                                                                                                                                                                                                                             |                    |                        |                                              |             |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | randomized trials | serious <sup>a</sup> | not serious   | not serious  | serious <sup>b</sup> | none                 | 85/501 (17.0%)                                                                                                                                                                                                              | 137/1034 (13.2%)   | RR 1.22 (0.93 to 1.61) | 29 more per 1,000 (from 9 fewer to 81 more)  | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL   |
| Hospital discharge (follow up: 28 days)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                      |               |              |                      |                      |                                                                                                                                                                                                                             |                    |                        |                                              |             |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | randomized trials | serious <sup>a</sup> | not serious   | not serious  | serious <sup>c</sup> | none                 | 366/501 (73.1%)                                                                                                                                                                                                             | 791/1034 (76.5%)   | RR 0.99 (0.87 to 1.12) | 8 fewer per 1,000 (from 99 fewer to 92 more) | ⊕⊕○○<br>LOW | IMPORTANT  |
| Adverse events                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                      |               |              |                      |                      |                                                                                                                                                                                                                             |                    |                        |                                              |             |            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                      |               |              |                      |                      | Patients receiving a short course of steroids may experience: hyperglycemia, neurological side effects (e.g., agitation/confusion), adrenal suppression, and risk of infection (Salton 2020; Henzen 2000; Siemieniuk 2015). |                    |                        |                                              | -           | CRITICAL   |
| GRADE Working Group grades of evidence<br>High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect<br>Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different<br>Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect<br>Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect |                   |                      |               |              |                      |                      |                                                                                                                                                                                                                             |                    |                        |                                              |             |            |
| Risk of bias: Study limitations<br>Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings<br>Indirectness: Applicability or generalizability to the research question<br>Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision<br>Publication bias: Selective publication of studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                      |               |              |                      |                      |                                                                                                                                                                                                                             |                    |                        |                                              |             |            |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

#### Explanations

- RoB due to post-hoc subgroup effect among persons not receiving supplemental oxygen.
- The 95% CI includes the potential for appreciable harm and cannot exclude the potential for benefit. Few events reported do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate.
- The 95% CI cannot exclude the potential for either appreciable harm or benefit.

#### Reference

- Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273.

## Tocilizumab

Sección revisada y actualizada por última vez el 22/11/20

**Recomendación 7.** Entre los pacientes que han sido ingresados en el hospital con COVID-19, el panel de guías de la IDSA sugiere contra el uso rutinario de tocilizumab. (Recomendación condicional, baja certeza de la evidencia)

La última búsqueda bibliográfica se realizó el 3 de noviembre de 2020 y se identificaron cinco ECA, dos de los cuales son preimpresiones.

### ¿Por qué se considera tocilizumab para el tratamiento?

Algunos pacientes con COVID-19 desarrollan un síndrome hiperinflamatorio que se caracteriza por elevaciones de citocinas proinflamatorias y disfunción multiorgánica, también conocida como inmunopatología de la infección por SARS-CoV-2. La importancia de estos hallazgos no está clara, sin embargo, las primeras descripciones encontraron que aquellos con niveles elevados de IL-6 y evidencia de hiperinflamación, tenían mayores tasas de enfermedad más grave [89, 90]. Se ha propuesto el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal bloqueante del

receptor anti-IL-6, como un enfoque terapéutico para mitigar la hiperinflamación asociada con el COVID-19. El tocilizumab está aprobado por la FDA para diversas afecciones reumatológicas, así como para el síndrome de liberación de citocinas asociado con la terapia con células CAR-T.

---

### **Resumen de la evidencia**

---

Nuestra búsqueda identificó cinco ECA que informaron sobre pacientes con COVID-19 grave asignados al azar al tratamiento con tocilizumab (8 mg / kg) o placebo / atención habitual [91-95].

---

### **Beneficios**

---

Entre los pacientes hospitalizados, tocilizumab no mostró un efecto beneficioso sobre la mortalidad a 28 días, en comparación con ningún tratamiento con tocilizumab (RR: 1,08; IC del 95%: 0,79 a 1,48); CoE moderado). Tocilizumab demostró un riesgo relativo menor de deterioro clínico, definido como muerte, necesidad de ventilación mecánica o ingreso en la UCI, en comparación con placebo / atención habitual, RR: 0,73 (IC del 95%: 0,58; 0,91). Sin embargo, la evidencia fue de certeza baja debido al riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo debido a la falta de cegamiento) e imprecisiones. Si bien el personal sanitario y los evaluadores de resultados estaban cegados en los ensayos incluidos, el panel observó que el tocilizumab causa una reducción visible en los niveles de proteína C reactiva (PCR), lo que revelaría las designaciones de los grupos de tratamiento de los pacientes; por lo tanto, se introduce sesgo para los resultados medidos de forma más subjetiva de deterioro clínico y eventos adversos graves.

---

### **Daños**

---

Los eventos adversos graves, entre los pacientes que recibieron tocilizumab, no difirieron de los que no recibieron tocilizumab (RR: 0,87; IC del 95%: 0,72; 1,05; CoE bajo). Anteriormente, tocilizumab se ha asociado con perforaciones gastrointestinales en entornos no COVID, y recientemente han surgido informes de casos de perforaciones intestinales con el uso de tocilizumab para COVID-19 [96-99].

---

### **Otras consideraciones**

---

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia sobre el beneficio del tratamiento con tocilizumab para los pacientes hospitalizados con COVID-19 fue baja, debido a la preocupación por el riesgo de sesgo y la imprecisión. El panel de la guía hizo una recomendación condicional contra el tratamiento con tocilizumab basada en la baja probabilidad de un efecto significativo sobre la mortalidad y supuestos mayores riesgos de daños por el tratamiento.

---

### **Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación**

---

Se necesita investigación adicional para informar la generalización de tocilizumab con diferentes inhibidores del receptor de interleucina-6 para pacientes con COVID-19 (Tabla s2). En el momento de la actualización, se han anunciado datos preliminares de un ensayo de tratamiento con sarilumab [100]; sin embargo, el manuscrito preimpreso o publicado no estuvo disponible para su análisis o inclusión para informar esta recomendación.

Table 7. GRADE evidence profile, Recommendation 7

Question: Tocilizumab compared to no tocilizumab for hospitalized patients with COVID-19

| Certainty assessment                                         |              |                          |               |                          |                      |                      | Nº of patients     |                    | Effect                               |                                                          | Certainty        | Importance |
|--------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|------------|
| Nº of studies                                                | Study design | Risk of bias             | Inconsistency | Indirectness             | Imprecision          | Other considerations | tocilizumab        | no tocilizumab     | Relative (95% CI)                    | Absolute (95% CI)                                        |                  |            |
| Mortality (follow up: range 28 days to 30 days)              |              |                          |               |                          |                      |                      |                    |                    |                                      |                                                          |                  |            |
| 5<br>1,2,3,4,5                                               | RCT          | not serious <sup>a</sup> | not serious   | not serious              | serious <sup>b</sup> | none                 | 102/827<br>(12.3%) | 51/484<br>(10.5%)  | <b>RR<br/>1.08</b><br>(0.79 to 1.48) | 8 more per<br>1,000<br>(from 22 fewer<br>to 51 more)     | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE | CRITICAL   |
| Clinical deterioration (follow up: range 14 days to 30 days) |              |                          |               |                          |                      |                      |                    |                    |                                      |                                                          |                  |            |
| 5<br>1,2,3,4,5                                               | RCT          | serious <sup>c</sup>     | not serious   | not serious <sup>d</sup> | serious <sup>e</sup> | none                 | 128/716<br>(17.9%) | 108/430<br>(25.1%) | <b>RR<br/>0.73</b><br>(0.58 to 0.91) | 68 fewer per<br>1,000<br>(from 105 fewer<br>to 23 fewer) | ⊕⊕○○<br>LOW      | IMPORTANT  |
| Serious Adverse Events                                       |              |                          |               |                          |                      |                      |                    |                    |                                      |                                                          |                  |            |
| 5<br>1,2,3,4,5                                               | RCT          | serious <sup>c</sup>     | not serious   | not serious              | serious <sup>f</sup> | none                 | 190/829<br>(22.9%) | 123/482<br>(25.5%) | <b>RR<br/>0.87</b><br>(0.72 to 1.05) | 33 fewer per<br>1,000<br>(from 71 fewer<br>to 13 more)   | ⊕⊕○○<br>LOW      | IMPORTANT  |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

#### Explanations

- Although some studies did not blind participants or investigators, this is unlikely to affect the mortality outcome
- 95% CI includes benefits as well as harms
- Some studies lacked blinding and due to the mechanism of tocilizumab (reduction in CRP levels), unblinding likely occurred in the blinded studies.
- Definition of clinical deterioration varied, with all studies including need for ventilation and death, but other studies included need for ICU admission (2 studies) or PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio of less than 150 mmHg (1 study)
- Less than 300 events; in addition, sensitivity analysis showed that excluding Rosas would change the estimate to RR 0.76 (0.56 to 1.02) thus demonstrating fragility
- The 95% CI includes both potential for harm as well as benefit; Few events reported do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate.

#### References

- Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020.
- Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> [Preprint 12 September 2020]
- Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *medRxiv* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20210203> [Preprint 23 October 2020]
- Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020.
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.

## Plasma de convalecencia para el tratamiento con COVID-19

Sección revisada y actualizada por última vez el 4/9/20

**Recomendación 8.** Entre los pacientes que han sido ingresados en el hospital con COVID-19, el panel de directrices de la IDSA recomienda plasma convaleciente COVID-19 solo en el contexto de un ensayo clínico. (Brecha de conocimiento)

La última búsqueda bibliográfica se realizó el 21 de agosto de 2020 y se identificaron dos ECA y nueve estudios no aleatorios en COVID.

### ¿Por qué se considera el plasma convaleciente para el tratamiento?

El plasma de convalecencia (PC) se ha utilizado como inmunoterapia pasiva para la prevención y el tratamiento de infecciones durante más de 100 años [101, 102]. Se cree que el mecanismo

protector propuesto predominante es la neutralización de patógenos, aunque la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la fagocitosis, también pueden desempeñar un papel. Con el advenimiento de la terapia antimicrobiana eficaz (es decir, "la era de los antibióticos"), la PC cayó en desgracia. En los últimos años, se ha reavivado el interés por este enfoque como medio para abordar epidemias virales como el Ébola, el SARS-1 y el MERS. Los estudios de PC derivados de personas que se habían recuperado de esas infecciones específicas mostraron resultados alentadores, pero fueron típicamente pequeños, no aleatorios y en gran parte descriptivos [103-105]. En la pandemia actual, la PC obtenida de personas que se recuperaron del COVID-19 se ha utilizado en más de 75.000 pacientes con infección de moderada a grave como parte de un programa de acceso ampliado [106]. Cuando se dispone de la medición de títulos de anticuerpos neutralizantes, la FDA recomienda títulos de anticuerpos neutralizantes de al menos 1: 160. Tales ensayos no han estado ampliamente disponibles y los títulos en plasma usados en el programa de acceso ampliado a menudo no se han evaluado antes de la infusión. Se están realizando múltiples ensayos clínicos prospectivos que utilizan plasma con un valor de corte de título de ELISA de IgG de  $\geq 1: 320$ . Se observan títulos a ese nivel en aproximadamente el 80% de los donantes [107]. La probabilidad de obtener un título de anticuerpos neutralizantes  $\geq 1: 160$  es más alta (80% o más) cuando el título de ELISA IgG es  $\geq 1: 1.350$  [108]. En un análisis de un programa de acceso expandido al plasma de convalecientes, los niveles más altos de anticuerpos se asociaron con mejoras significativas en la mortalidad en comparación con aquellos que recibieron CP con concentraciones más bajas de anticuerpos neutralizantes [106]. Con respecto a del tratamiento: con base en la experiencia histórica y los datos emergentes, se espera que la eficacia sea mejor cuando la PC se administra en las etapas más tempranas de la enfermedad y particularmente antes de que los pacientes se enfermen críticamente [109, 110]. El análisis del programa de acceso expandido al plasma convaleciente sugiere que el mayor beneficio se observa cuando se administra PC en los primeros tres días desde el diagnóstico [106]. El 23 de agosto de 2020, la FDA emitió EUA para plasma de convalecencia en investigación para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados [111].

---

## Resumen de la evidencia

Nuestra búsqueda identificó dos ECA, cuatro estudios de cohortes comparativos y tres publicaciones de un gran estudio de registro de un solo brazo (n = 35322) entre pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibieron plasma convaleciente de COVID-19 que informaron sobre los resultados de mortalidad, empeoramiento de la oxigenación y eventos adversos relacionados con la transfusión [106, 108-110, 112-116] (**Tabla 8**) (**Tabla s11**). Esta recomendación se basó en la evidencia de los dos ECA y el estudio de registro más reciente [106, 109, 113, 115], ya que proporcionaron la mejor evidencia disponible.

Dos ensayos abiertos asignaron al azar a 189 pacientes para recibir una transfusión con plasma de convalecencia COVID-19 [109, 113]. Ambos ensayos tenían inquietudes con el riesgo de sesgo debido a la falta de ajuste para los factores de confusión críticos o el potencial de confusión residual. El momento de la recepción del plasma de convalecencia de COVID-19 durante el curso clínico de la enfermedad de los pacientes varió entre los estudios [109, 113]. Joyner 2020b proporcionó análisis comparativos que examinaron la recepción temprana ( $\leq 3$  días) frente a la recepción tardía ( $> 4$  días) de plasma convaleciente entre 1.076 pacientes con COVID-19 grave o potencialmente mortal, inscritos en el Programa de acceso ampliado de la FDA de Estados Unidos para el estudio de plasma convaleciente en COVID-19, para quienes se dispuso de datos de relevancia. Además, Joyner 2020 informó sobre los resultados de

seguridad de más de 20.000 pacientes inscritos en el mismo Programa de acceso ampliado de la FDA de Estados Unidos para el estudio de plasma convaleciente en COVID-19.

---

### **Beneficios**

La transfusión de plasma de convalecencia no logró mostrar o excluir un efecto beneficioso o perjudicial sobre la mortalidad según el conjunto de pruebas de los ECA (RR: 0,60; IC del 95%: 0,33 a 1,10; CoE muy bajo); sin embargo, los estudios no aleatorizados sugieren una disminución de la mortalidad a los 7 y 30 días (RR: 0,75; IC del 95%: 0,61, 0,93; CoE y RR moderados: 0,65; IC del 95%: 0,46, 0,92; CoE moderado, respectivamente). En forma similar, la recepción de plasma convaleciente de COVID-19 puede reducir las probabilidades de empeoramiento de la oxigenación (OR ajustado: 0,86; IC del 95%: 0,75, 0,98; CoE muy bajo); sin embargo, la evidencia es incierta debido a la preocupación por el riesgo de sesgo (Tabla 8).

---

### **Daños**

En el estudio de seguridad más grande [115] (n = 20.000), en las cuatro horas siguientes a la finalización de la transfusión de plasma de convalecencia, los autores notificaron 146 acontecimientos adversos graves clasificados como reacciones transfusionales (<1% de todas las transfusiones) [115]. De estas, se informaron 63 muertes (0,3%), 13 de las cuales se juzgaron como posible o probablemente relacionadas con la transfusión. Los eventos adversos graves no relacionados con la mortalidad incluyen 37 informes de sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO), 20 casos de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) y 26 casos de reacciones alérgicas graves a la transfusión.

Dentro de los siete días de la transfusión, se informaron 1.711 muertes (tasa de mortalidad: 8,56%; IC del 95%: 8,18, 8,95). Además, se informaron 1.136 eventos adversos graves: 643 eventos cardíacos (569 considerados no relacionados con la transfusión); 406 episodios de hipotensión sostenida que requieren soporte presor intravenoso; y 87 episodios tromboembólicos o trombóticos (55 considerados no relacionados con la transfusión).

En otro estudio más pequeño de 52 pacientes aleatorizados para recibir transfusiones de plasma de convalecencia, dos sujetos desarrollaron eventos adversos relacionados con la transfusión (por ejemplo, escalofríos y erupción; dificultad para respirar, cianosis y disnea grave) en las 6 horas posteriores a la recepción [109]. No se informaron eventos adversos entre los pacientes ni en Gharbharan 2020 ni en Duan 2020.

---

### **Otras Consideraciones**

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de las pruebas era muy baja debido a la preocupación por el riesgo de sesgo, principalmente debido a la incertidumbre de las concesiones mutuas entre las consecuencias deseables y las indeseables, ya que un grupo de comparación no tratado no estaba disponible para el mayor conjunto de pruebas [115].

---

### **Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación**

El panel de la guía continúa recomendando plasma convaleciente COVID-19 solo en el contexto de un ensayo clínico. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para determinar si existe un beneficio del tratamiento con plasma convaleciente de COVID-19 para pacientes con COVID-19 (Tabla s2). Los datos existentes sugieren que, si existe un beneficio, el CP es más útil cuando se administra temprano y con un título alto de anticuerpos neutralizantes; los ensayos futuros



deben intentar comparar los resultados del PC administrado en este entorno óptimo con el estándar de atención.

Con el final del programa de acceso ampliado, es posible que los médicos no tengan acceso a los ensayos clínicos para inscribir pacientes en el PC, pero pueden hacerlo a través de la EUA. Los médicos que opten por administrar CP fuera de un ensayo deben tener una discusión detallada con los pacientes sobre la falta de certeza de los beneficios y los riesgos potenciales antes de administrar esta terapia. También se alienta a los médicos a utilizar los registros disponibles u otros métodos para capturar datos sobre la experiencia y los resultados del paciente, así como para informar cualquier evento adverso.

**Table 8. GRADE evidence profile, Recommendation 8**

**Question:** Convalescent plasma compared to no convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19

| Certainty assessment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                       |                                |               |                          |                           |                      | No. of patients                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        | Effect                                |                                                                                       | Certainty                                                                             | Importance |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| No. of studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Study design          | Risk of bias                   | Inconsistency | Indirectness             | Imprecision               | Other considerations | convalescent plasma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | no convalescent plasma | Relative (95% CI)                     | Absolute (95% CI)                                                                     |                                                                                       |            |
| Mortality (RCT) (follow up: range 15 days to 60 days)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |                                |               |                          |                           |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                       |                                                                                       |                                                                                       |            |
| 2 <sup>1,2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | randomized trials     | serious <sup>a,b</sup>         | not serious   | not serious              | very serious <sup>c</sup> | none                 | 14/95 (14.7%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 23/94 (24.5%)          | RR 0.60 (0.33 to 1.10)                | 98 fewer per 1,000 (from 164 fewer to 24 more)                                        |    | CRITICAL   |
| Mortality at 30 days (NRS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                       |                                |               |                          |                           |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                       |                                                                                       |                                                                                       |            |
| 1 <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | observational studies | serious <sup>d,e</sup>         | not serious   | not serious <sup>e</sup> | not serious               | none <sup>f</sup>    | 115/515 (22.3%) <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 166/561 (29.6%)        | RR 0.75 (0.61 to 0.93) <sup>h,i</sup> | 74 fewer per 1,000 (from 115 fewer to 21 fewer)                                       |   | CRITICAL   |
| Mortality at 7 days (NRS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |                                |               |                          |                           |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                       |                                                                                       |                                                                                       |            |
| 1 <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | observational studies | serious <sup>d,e</sup>         | not serious   | not serious <sup>e</sup> | not serious               | none <sup>f</sup>    | 46/515 (8.9%) <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 77/561 (13.7%)         | RR 0.65 (0.46 to 0.92) <sup>h,i</sup> | 48 fewer per 1,000 (from 74 fewer to 11 fewer)                                        |  | CRITICAL   |
| Worsening oxygenation (follow up: 14 days)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                       |                                |               |                          |                           |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                       |                                                                                       |                                                                                       |            |
| 1 <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | observational studies | very serious <sup>j</sup>      | not serious   | not serious              | very serious <sup>k</sup> | none                 | 7/39 (17.9%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 38/156 (24.4%)         | OR 0.86 (0.75 to 0.98)                | 27 fewer per 1,000 (from 49 fewer to 4 fewer)                                         |  | IMPORTANT  |
| SAEs (transfusion-associated circulatory overload, transfusion-related acute lung injury, severe allergic transfusion reaction) (follow up: 4 hours)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                       |                                |               |                          |                           |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                       |                                                                                       |                                                                                       |            |
| 1 <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | observational studies | extremely serious <sup>l</sup> | not serious   | not serious              | not serious               | none                 | SAEs from 20,000 transfused patients: Within first 4 hours, of the SAEs, 63 deaths were reported (0.3% of all transfusions) and 13 of those deaths were judged as possibly or probably related to the transfusion of COVID-19 convalescent plasma. There were 83 non-death SAEs reported, with 37 reports of transfusion-associated circulatory overload (TACO), 20                                            |                        |                                       |  | CRITICAL                                                                              |            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |                                |               |                          |                           |                      | reports of transfusion-related acute lung injury (TRALI), and 26 reports of severe allergic transfusion reaction.                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                        |                                       |                                                                                       |                                                                                       |            |
| SAEs (mortality, cardiac, thrombotic, sustained hypotensive events requiring intervention) (follow up: 7 days)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |                                |               |                          |                           |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                       |                                                                                       |                                                                                       |            |
| 1 <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | observational studies | extremely serious <sup>l</sup> | not serious   | not serious              | not serious               | none                 | SAEs from 20,000 transfused patients: Within 7 days of transfusion, 1,711 deaths (8.56%) and 1,136 serious adverse events (5.68%) were reported. Non-mortality SAEs included: 643 cardiac events (569 judged as unrelated to the transfusion); 406 sustained hypotensive events requiring intravenous pressor support; and 87 thromboembolic or thrombotic events (55 judged as unrelated to the transfusion). |                        |                                       |  | CRITICAL                                                                              |            |
| GRADE Working Group grades of evidence<br>High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect<br>Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different<br>Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect<br>Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect |                       |                                |               |                          |                           |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                       |                                                                                       |                                                                                       |            |
| Risk of bias: Study limitations<br>Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings<br>Indirectness: Applicability or generalizability to the research question<br>Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision<br>Publication bias: Selective publication of studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |                                |               |                          |                           |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                       |                                                                                       |                                                                                       |            |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

#### Explanations

- a. Li 2020 time between symptom onset and randomization was over 14 days for >90% (median 30 days), no adjustment for co-interventions, allocation concealment methods not reported and participants and healthcare professionals not blinded.
- b. Gharbharan 2020 was an open-label trial, allocation concealment not reported, and no adjustments for co-interventions.
- c. The 95% CI includes the potential for appreciable benefit; however, cannot exclude the potential for harm. Few events reported do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate.
- d. Joyner 2020 adjusted for time epoch, gender, race, age at enrollment (as categories), and indicator variables having already developed one or more severe COVID-19 conditions, being on a ventilator, use of hydroxychloroquine, use of remdesivir, and use of steroids prior to transfusion.
- e. Comparator arm received low titer convalescent plasma, not no convalescent plasma, which was postulated to be less effective than the high titer. The directionality, since the comparator group did not receive placebo, may have underestimated the effectiveness of convalescent plasma (biased toward the null).
- f. Mortality analyses suggests a decreasing trend of mortality between low, moderate, and high IgG groups.
- g. Additional analysis included a timing comparison between transfusing at  $\leq$  3 days from diagnosis (not symptoms) and 4+ days: 7 day mortality: 1,340/15,407 (8.7%) vs. 2,366/19,915 (11.9%) - RR 0.73 (95% CI 0.69 - 0.78); 30 day mortality: 3,329/15,407 (21.6%) vs. 5,323/19,915 (26.7%) - RR 0.81 (95% CI 0.78 - 0.84). Low certainty evidence. Overall, the adjusted 30-day mortality in patients treated within 3 days of diagnosis with high antibody levels (20%) compared favorably to those treated beyond 3 days with low antibody level plasma (30%) - RR 0.77.
- h. Crude relative risk. Adjusted inverse relative risk = 1.18 (95% CI: 0.99, 1.41).
- i. Crude relative risk. Adjusted inverse relative risk = 1.45 (95% CI: 1.00, 2.03).
- j. Liu 2020 propensity score matching was enforced on the administration of hydroxychloroquine and azithromycin, intubation status and duration, length of hospital stay, and oxygen requirement on the day of transfusion; however, there may be some residual confounding.
- k. The 95% CI includes the potential for appreciable benefit; however, may not include a clinically meaningful benefit. Few events reported do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate.
- l. No comparative effects available. Some subjectivity in classification of outcomes as transfusion related.

#### References

1. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020.
2. Gharbharan A, Jordans CC, GeurtsvanKessel C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. MEDRxiv 2020.
3. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. medRxiv 2020.
4. Liu ST, Lin H-M, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. medRxiv 2020.
5. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc 2020; 95(9): 1888-97

## Remdesivir

Sección revisada y actualizada por última vez el 22/11/20

**Recomendación 9.** En pacientes hospitalizados con COVID-19\* grave, el panel de IDSA sugiere remdesivir en lugar de ningún tratamiento antiviral. (Recomendación condicional, certeza moderada de la evidencia)

• **Observación:** para su consideración en situaciones de contingencia o capacidad de crisis (es decir, suministro limitado de remdesivir): Remdesivir parece demostrar el mayor beneficio en aquellos con COVID-19 grave con oxígeno suplementario en lugar de en pacientes con ventilación mecánica o ECMO.

\* La enfermedad grave se define como pacientes con  $SpO_2 \leq 94\%$  con aire ambiente y aquellos que requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica o ECMO.

**Recomendación 10.** En pacientes con oxígeno suplementario, pero no con ventilación mecánica o ECMO, el panel de IDSA sugiere un tratamiento con cinco días de remdesivir en lugar de 10 días de remdesivir. (Recomendación condicional, baja certeza de la evidencia)

• **Observación:** En pacientes con ventilación mecánica o ECMO, la duración del tratamiento puede ser de 10 días.

**Recomendación 11.** En pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital sin la necesidad de oxígeno suplementario y una saturación de oxígeno  $> 94\%$  en el aire de la habitación, el panel de la IDSA sugiere contra el uso rutinario de remdesivir. (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)



La última búsqueda bibliográfica se realizó el 3 de noviembre de 2020 y se identificaron cuatro ECA y dos estudios no aleatorios.

---

### **¿Por qué se considera el remdesivir para el tratamiento?**

---

Remdesivir (GS-5734) es un fármaco antivírico con potente actividad in vitro contra una variedad de virus de ARN, incluidos MERS-CoV, SARS-CoV 1 y 2 [117-119]. Remdesivir actúa provocando la terminación prematura de la transcripción del ARN viral [119]. Su uso mejoró los resultados de la enfermedad y redujo las cargas virales en ratones infectados con SARS-CoV-1 [118]. En macacos rhesus en tratamiento terapéutico con remdesivir, se vio una reducción en las cargas virales de SARS-CoV-2, con cambios patológicos y en la progresión de la enfermedad clínica [120]. En este mismo modelo animal, el tratamiento con remdesivir iniciado 12 horas después de la inoculación redujo los signos clínicos, la replicación del virus en los pulmones, y disminuyó la presencia y gravedad de las lesiones pulmonares.

---

### **Resumen de la evidencia**

---

#### **Pacientes hospitalizados con saturación de oxígeno > 94% sin oxígeno suplementario**

Tres ECA compararon el tratamiento con cinco días de remdesivir (200 mg el día uno, 100 mg diarios de los días 2-5), 10 días de remdesivir (200 mg el día uno, 100 mg diarios de los días 2-10) o ningún remdesivir, para los pacientes hospitalizados con saturación de oxígeno > 94% a aire ambiente [32, 121, 122] (**Tabla 9**). Los resultados evaluados fueron mortalidad, mejoría clínica y eventos adversos graves. ACTT-1 y SOLIDARITY proporcionaron análisis post-hoc entre pacientes con enfermedad leve a moderada [32, 121]. La aleatorización y la falta de cegamiento no lograron controlar ni equilibrar la recepción de cointervenciones (por ejemplo, el tratamiento con dexametasona, tocilizumab, hidroxicloroquina y lopinavir / ritonavir) por igual en los brazos en Spinner et al (2020) [122]. Además, Spinner et al no ajustaron la gravedad de la enfermedad.

#### **Pacientes hospitalizados con SpO2 ≤ 94% con aire ambiente, incluidos pacientes con oxígeno suplementario, ventilación mecánica y ECMO**

Tres ECA que compararon el tratamiento con remdesivir (200 mg el primer día, 100 mg diarios de 2 a 10 días) con ningún tratamiento con remdesivir [32, 121, 123], y un ECA que comparó cinco días de tratamiento (200 mg el primer día, 100 mg diarios 2-5) frente a 10 días (200 mg el día uno, 100 mg diarios los días 2-10) de tratamiento [124] sirvió como la mejor evidencia disponible entre las personas hospitalizadas con COVID-19 grave (tablas 9-11). Los resultados evaluados fueron mortalidad, tiempo hasta la mejoría clínica, necesidad de ventilación mecánica, eventos adversos graves y eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento.

Todos los ensayos utilizaron diferentes definiciones de enfermedad grave para los participantes. Se consideró que los participantes del ensayo de tratamiento adaptativo Covid-19 (ACTT-1) tenían una enfermedad grave si necesitaban ventilación mecánica, oxígeno suplementario, si la SpO2 era del 94% o menos mientras respiraban aire ambiente o si tenían taquipnea (frecuencia respiratoria > 24 respiraciones por minuto) [121]. En el ensayo SOLIDARITY (disponible sólo como preimpresión en este momento), los participantes con enfermedad grave estaban recibiendo ventilación mecánica [32]. En Wang 2020, los participantes graves tenían una SpO2 < 94% mientras respiraban aire ambiente, o una relación

entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción inspirada de oxígeno (PAFIO<sub>2</sub>) <300 mm Hg y neumonía confirmada radiológicamente.

Los análisis actualizados incluyen el análisis final del ACTT-1 y el análisis intermedio del ensayo SOLIDARITY [32, 121]. SOLIDARITY informó la mortalidad entre las personas que permanecieron en el hospital hasta la duración del estudio; sin embargo, entre los pacientes dados de alta antes del final del estudio, es posible que la mortalidad no se haya recopilado por completo. El estudio de Wang et al (2020), se detuvo anticipadamente debido a la falta de reclutamiento en el ensayo debido a la disminución de la incidencia en China.

La aleatorización realizada en Goldman 2020 no logró establecer un equilibrio pronóstico entre el estado clínico inicial entre los 397 pacientes asignados al azar a los brazos de tratamiento, y los pacientes del brazo de 10 días, estaban más gravemente enfermos al ingresar al estudio. Incluso con el análisis ajustado, es posible la confusión residual. Además, los participantes, los trabajadores sanitarios y los evaluadores de resultados no estaban cegados a los brazos de tratamiento.

## **Beneficios**

---

### **Pacientes hospitalizados con saturación de oxígeno > 94% sin oxígeno suplementario**

El tratamiento, con un ciclo de cinco o diez días de remdesivir, no logró mostrar o excluir una reducción de la mortalidad en comparación con no remdesivir (RR: 0,69; IC del 95%: 0,36 a 1,34; CoE muy bajo). Un ciclo de cinco días de remdesivir puede aumentar la mejoría clínica con respecto a no remdesivir (RR: 1,16; IC del 95%: 1,00, 1,34; CoE muy bajo), pero un ciclo de 10 días de remdesivir no se asoció con un mejor estado clínico, en comparación con no tratamiento con remdesivir. Los pacientes con enfermedad leve a moderada, que recibieron tratamiento con remdesivir, tuvieron una mediana de tiempo de recuperación similar (mediana de 5 frente a 5 días; índice de tasas: 1,22; IC del 95%: 0,82 a 1,81; CoE muy bajo).

### **Pacientes hospitalizados con SpO<sub>2</sub> ≤94% con aire ambiente, incluidos pacientes con oxígeno suplementario, con ventilación mecánica y ECMO**

El análisis agrupado no mostró un beneficio en la mortalidad a los 28 días (RR: 0,92; IC del 95%: 0,77, 1,10; CoE bajo) [32, 121, 123]. Los pacientes que reciben tratamiento con remdesivir tienden a una mayor mejoría clínica a los 28 días, en comparación con los pacientes que no reciben remdesivir (RR: 1,13; IC del 95%: 0,91, 1,41; CoE bajo) [123]. Además, según un análisis post-hoc de pacientes con COVID-19 grave que reciben tratamiento con remdesivir, tuvieron una mediana de tiempo de recuperación más corta (mediana 11 frente a 18 días; índice de frecuencia: 1,31; IC del 95%: 1,12, 1,52; CoE bajo) y una menor necesidad de ventilación mecánica (RR: 0,57; IC del 95%: 0,42, 0,79; CoE moderado) [121].

En el estudio de Goldman et al, que comparó cinco y diez días de tratamiento, el ciclo más corto de remdesivir mostró una tendencia hacia una disminución de la mortalidad (RR: 0,75; IC del 95%: 0,51, 1,12; CoE bajo) y una mayor mejoría clínica a los 14 días. (RR: 1,19; IC del 95%: 1,01; 1,40; CoE bajo); sin embargo, la evidencia es incierta porque las personas en el grupo de 10 días tenían una enfermedad más grave al inicio del estudio y existe la posibilidad de confusión residual a pesar del análisis ajustado [124].

## Daños

---

### **Pacientes hospitalizados con saturación de oxígeno > 94% sin oxígeno suplementario**

Los pacientes tratados con cinco días de remdesivir no parecen experimentar mayores eventos adversos graves que aquellos que no reciben remdesivir (RR: 0,64; IC del 95%: 0,31, 1,31; CoE muy bajo).

### **Pacientes hospitalizados con SpO<sub>2</sub> ≤ 94% con aire ambiente, incluidos pacientes con oxígeno suplementario, con ventilación mecánica y ECMO**

Los pacientes tratados con remdesivir no parecen experimentar mayores EAG (eventos adversos graves, grado 3/4) que los que no reciben remdesivir (RR: 0,87; IC del 95%: 0,59, 1,28; CoE moderado) [121, 123].

Los pacientes que reciben cinco días de remdesivir pueden experimentar menos EAG y EA que conduzcan a la interrupción del tratamiento, que los pacientes que reciben 10 días de remdesivir (RR: 0,61; 0,44, 0,85; CoE y RR bajos: 0,44; IC del 95%: 0,21, 0,95; CoE bajo, respectivamente); sin embargo, esta evidencia es incierta debido a la mayor gravedad de la enfermedad entre los pacientes del grupo de 10 días [124].

## Otras Consideraciones

---

### **Pacientes hospitalizados con saturación de oxígeno > 94% sin oxígeno suplementario**

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia para el tratamiento de pacientes con una saturación de oxígeno > 94% con remdesivir, en comparación con no remdesivir, fue muy baja debido a las preocupaciones por las limitaciones y la imprecisión del estudio. Debido a las limitaciones del estudio y al efecto relativamente pequeño de remdesivir en pacientes con COVID-19 moderado, el panel sugiere que remdesivir no se use de forma rutinaria en estos pacientes. Se necesitan ensayos más rigurosos para evaluar los beneficios y daños del remdesivir en pacientes con COVID-19 moderado.

### **Pacientes hospitalizados con SpO<sub>2</sub> ≤ 94% con aire ambiente, incluidos pacientes con oxígeno suplementario, con ventilación mecánica y ECMO**

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia para el tratamiento de personas con enfermedad grave con remdesivir, en comparación con no tratamiento con remdesivir, fue moderada debido a la preocupación por la imprecisión. Dada la definición inconsistente utilizada en la evidencia para describir la gravedad inicial, el panel reconoció una brecha de conocimiento, al evaluar si se pudiera obtener un mayor beneficio para los pacientes con saturación de oxígeno > 94% y sin oxígeno suplementario; sin embargo, estuvieron de acuerdo en que los datos reportados apoyaron la priorización de remdesivir entre personas con COVID-19 grave pero no crítico.

El panel estuvo de acuerdo con la certeza general de la evidencia para el tratamiento con un ciclo de cinco días, en comparación con un ciclo de tratamiento de diez días, como bajo debido a preocupaciones con el riesgo de sesgo y la imprecisión. El panel reconoció el beneficio de un curso de tratamiento más corto, si proporciona una eficacia similar o mayor, sobre la disponibilidad de remdesivir. Sin embargo, en un análisis de subgrupos de pacientes con ventilación mecánica, la duración del tratamiento fue de 10 días en el ensayo ACCT-1; por lo tanto, el panel reconoció que podría ser deseable un tratamiento más prolongado en esta población.

### Uso pediátrico

No hay datos publicados sobre el uso de remdesivir para el tratamiento de pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19. Un estudio en curso de remdesivir en esta población [125] utiliza 5 mg / kg el día uno (dosis máxima de 200 mg) seguido de 2,5 mg / kg al día en pacientes mayores de 14 días, edad gestacional superior a 37 semanas y peso mayor o igual a 2,5 kg. La EUA de la FDA se aplica a pacientes que pesan más de 3,5 kg y se aplica únicamente a la formulación en polvo liofilizado.

## Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de la guía sugiere contra el remdesivir para el tratamiento de rutina de pacientes con saturación de oxígeno > 94% y sin oxígeno suplementario; sin embargo, insta encarecidamente a continuar con el estudio mediante el reclutamiento en ECA.

El panel de la guía sugiere remdesivir en lugar de no remdesivir, para el tratamiento de COVID-19 grave en pacientes hospitalizados con SpO2 <94% con aire ambiental, incluidos los pacientes con oxígeno suplementario, con ventilación mecánica y ECMO. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para proporcionar una mayor certeza sobre el potencial de beneficios y daños del tratamiento con remdesivir, así como para comprender el beneficio del tratamiento según la gravedad de la enfermedad.

Table 9. GRADE evidence profile. Recommendation 9

**Question:** Remdesivir compared to no antiviral treatment for hospitalized patients with COVID-19 and oxygen saturation >94% without supplemental oxygen

| Certainty assessment                                                                                    |                   |                               |               |              |                           |                      | No of patients  |                 | Effect                                 |                                               | Certainty     | Importance |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------|--------------|---------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------|------------|
| No of studies                                                                                           | Study design      | Risk of bias                  | Inconsistency | Indirectness | Imprecision               | Other considerations | remdesivir      | no remdesivir   | Relative (95% CI)                      | Absolute (95% CI)                             |               |            |
| <b>Mortality (follow up: range 11 days to 29 days)</b>                                                  |                   |                               |               |              |                           |                      |                 |                 |                                        |                                               |               |            |
| 2 <sup>1,2,3</sup>                                                                                      | randomized trials | very serious <sup>a,b,c</sup> | not serious   | not serious  | serious <sup>d</sup>      | none                 | 15/1100 (1.4%)  | 20/914 (2.2%)   | RR 0.69 (0.36 to 1.34)                 | 7 fewer per 1,000 (from 14 fewer to 7 more)   | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL   |
| <b>Time to recovery (follow up: 29 days)</b>                                                            |                   |                               |               |              |                           |                      |                 |                 |                                        |                                               |               |            |
| 1 <sup>2</sup>                                                                                          | randomized trials | serious <sup>c</sup>          | not serious   | not serious  | very serious <sup>d</sup> | none                 | 54/55 (98.2%)   | 46/50 (92.0%)   | Rate ratio 1.22 (0.82 to 1.81)         | 34 more per 1,000 (from 46 fewer to 70 more)  | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL   |
| <b>Clinical improvement at day 11 (assessed with: ≥2-pt improvement on 7-pt scale; higher = better)</b> |                   |                               |               |              |                           |                      |                 |                 |                                        |                                               |               |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                          | randomized trials | very serious <sup>a,b</sup>   | not serious   | not serious  | serious <sup>c</sup>      | none                 | 134/191 (70.2%) | 121/200 (60.5%) | RR 1.16 (1.00 to 1.34)<br><sup>r</sup> | 97 more per 1,000 (from 0 fewer to 206 more)  | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL   |
| <b>Serious adverse events</b>                                                                           |                   |                               |               |              |                           |                      |                 |                 |                                        |                                               |               |            |
| 2 <sup>1,2</sup>                                                                                        | randomized trials | very serious <sup>a,b,c</sup> | not serious   | not serious  | serious <sup>d</sup>      | none                 | 11/246 (4.5%)   | 18/249 (7.2%)   | RR 0.64 (0.31 to 1.31)                 | 26 fewer per 1,000 (from 50 fewer to 22 more) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL   |

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

| Certainty assessment |              |              |               |              |             |                      | No of patients |               | Effect            |                   | Certainty | Importance |
|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|----------------|---------------|-------------------|-------------------|-----------|------------|
| No of studies        | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | remdesivir     | no remdesivir | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) |           |            |

**Risk of bias:** Study limitations  
**Inconsistency:** Unexplained heterogeneity across study findings  
**Indirectness:** Applicability or generalizability to the research question  
**Imprecision:** The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision  
**Publication bias:** Selective publication of studies

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

**Explanations**

- Spinner et al. co-treatments were not balanced between arms: 45% of patients randomized to control arm received HCQ or CQ compared to 11% in 10-day arm or 8% in 5-day arm; lopinavir/ritonavir was 22% in control arm, 6% in 10-day arm, and 5% in 5-day arm.
- Open-label trial design may have led to different clinical practices (co-interventions and time of hospital discharge).
- Post-hoc analysis of patients with mild-moderate disease from ACTT-1 (Beigel 2020) and SOLIDARITY (Pan 2020) may introduce bias.
- The 95% CI includes the potential for both appreciable benefit as well as the potential for harm. Few events reported do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate.
- The 95% CI may not include a clinically meaningful benefit.
- Spinner 2020 reported an odds ratio of 1.65 (95% CI: 1.09, 2.48); however, compared to relative risks, odds ratios tend to overestimate the effect with baseline risk is high.

- References**
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020.
  - Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020.
  - Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *MedRxiv* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817> [Preprint 15 October 2020].

**Table 10.** GRADE evidence profile, Recommendation 10

**Question:** Remdesivir compared to no antiviral treatment for hospitalized patients with severe COVID-19

| Certainty assessment |              |              |               |              |             |                      | No of patients |               | Effect            |                   | Certainty | Importance |
|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|----------------|---------------|-------------------|-------------------|-----------|------------|
| No of studies        | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | remdesivir     | no remdesivir | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) |           |            |

**Mortality (follow up: range 28 days to 29 days)**

|                    |                   |                          |             |             |                      |      |                  |                  |                        |                                               |             |          |
|--------------------|-------------------|--------------------------|-------------|-------------|----------------------|------|------------------|------------------|------------------------|-----------------------------------------------|-------------|----------|
| 3 <sup>1,2,3</sup> | randomized trials | serious <sup>a,b,c</sup> | not serious | not serious | serious <sup>d</sup> | none | 369/2726 (13.5%) | 374/2593 (14.4%) | RR 0.92 (0.77 to 1.10) | 12 fewer per 1,000 (from 33 fewer to 14 more) | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL |
|--------------------|-------------------|--------------------------|-------------|-------------|----------------------|------|------------------|------------------|------------------------|-----------------------------------------------|-------------|----------|

**Time to recovery (follow up: 29 days)**

|                |                   |                      |             |             |             |      |                 |                 |                                |                                              |                  |          |
|----------------|-------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|------|-----------------|-----------------|--------------------------------|----------------------------------------------|------------------|----------|
| 1 <sup>2</sup> | randomized trials | serious <sup>c</sup> | not serious | not serious | not serious | none | 345/486 (71.0%) | 306/471 (65.0%) | Rate ratio 1.31 (1.12 to 1.52) | 97 more per 1,000 (from 41 more to 147 more) | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE | CRITICAL |
|----------------|-------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|------|-----------------|-----------------|--------------------------------|----------------------------------------------|------------------|----------|

**Clinical improvement (follow up: 28 days)**

|                |                   |                            |             |             |                           |      |                 |               |                        |                                               |             |          |
|----------------|-------------------|----------------------------|-------------|-------------|---------------------------|------|-----------------|---------------|------------------------|-----------------------------------------------|-------------|----------|
| 1 <sup>1</sup> | randomized trials | not serious <sup>a,b</sup> | not serious | not serious | very serious <sup>d</sup> | none | 103/158 (65.2%) | 45/78 (57.7%) | RR 1.13 (0.91 to 1.41) | 75 more per 1,000 (from 52 fewer to 237 more) | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL |
|----------------|-------------------|----------------------------|-------------|-------------|---------------------------|------|-----------------|---------------|------------------------|-----------------------------------------------|-------------|----------|

**Need for mechanical ventilation (follow up: 29 days)**

|                |                   |             |             |             |                      |      |                |                |                        |                                                 |                  |          |
|----------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|------|----------------|----------------|------------------------|-------------------------------------------------|------------------|----------|
| 1 <sup>2</sup> | randomized trials | not serious | not serious | not serious | serious <sup>e</sup> | none | 52/402 (12.9%) | 82/364 (22.5%) | RR 0.57 (0.42 to 0.79) | 97 fewer per 1,000 (from 131 fewer to 47 fewer) | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE | CRITICAL |
|----------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|------|----------------|----------------|------------------------|-------------------------------------------------|------------------|----------|

**Serious adverse events (grade 3/4)**

|                  |                   |             |             |             |                      |      |               |               |                        |                                              |                  |          |
|------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|------|---------------|---------------|------------------------|----------------------------------------------|------------------|----------|
| 2 <sup>1,2</sup> | randomized trials | not serious | not serious | not serious | serious <sup>f</sup> | none | 44/632 (7.0%) | 53/545 (8.9%) | RR 0.88 (0.74 to 1.06) | 11 fewer per 1,000 (from 25 fewer to 6 more) | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE | CRITICAL |
|------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|------|---------------|---------------|------------------------|----------------------------------------------|------------------|----------|

| Certainty assessment |              |              |               |              |             |                      | No of patients |               | Effect            |                   | Certainty | Importance |
|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|----------------|---------------|-------------------|-------------------|-----------|------------|
| No of studies        | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | remdesivir     | no remdesivir | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) |           |            |

#### Hospitalization

|                |                   |                            |             |             |                           |      |     |    |   |                                               |             |           |
|----------------|-------------------|----------------------------|-------------|-------------|---------------------------|------|-----|----|---|-----------------------------------------------|-------------|-----------|
| 1 <sup>1</sup> | randomized trials | not serious <sup>a,b</sup> | not serious | not serious | very serious <sup>d</sup> | none | 158 | 78 | - | MD 1 days higher (0.12 higher to 1.88 higher) | ⊕⊕○○<br>LOW | IMPORTANT |
|----------------|-------------------|----------------------------|-------------|-------------|---------------------------|------|-----|----|---|-----------------------------------------------|-------------|-----------|

#### Duration of mechanical ventilation

|                |                   |                            |             |             |                      |      |     |    |   |                                              |                  |           |
|----------------|-------------------|----------------------------|-------------|-------------|----------------------|------|-----|----|---|----------------------------------------------|------------------|-----------|
| 1 <sup>1</sup> | randomized trials | not serious <sup>a,b</sup> | not serious | not serious | serious <sup>d</sup> | none | 158 | 78 | - | MD 8.5 days lower (9.14 lower to 7.86 lower) | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE | IMPORTANT |
|----------------|-------------------|----------------------------|-------------|-------------|----------------------|------|-----|----|---|----------------------------------------------|------------------|-----------|

#### GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Risk of bias: Study limitations

Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings

Indirectness: Applicability or generalizability to the research question

Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision

Publication bias: Selective publication of studies

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

#### Explanations

- Co-interventions received in Wang 2020 include: interferon alpha-2b, lopinavir/ritonavir, vasopressors, antibiotics, corticosteroid therapy and were balanced between arms.
- Wang 2020 stopped early due to lack of recruitment. Trial initiated after reduction in new patient presentation (most patients enrolled later in the disease).
- Post-hoc analysis of patients with severe disease from Pan 2020 and Beigel 2020 may introduce bias.
- The 95% CI may not include a clinically meaningful effect.
- Few events do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate.
- The 95% CI cannot exclude the potential for benefit or harm. Also, few events do not meet the optimal information size.

#### References

- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395(10236): 1569-78.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020.
- Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *MedRxiv* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817> [Preprint 15 October 2020].

**Table 11.** GRADE evidence profile, Recommendation 11

**Question:** Remdesivir 5 days compared to remdesivir 10 days for hospitalized patients with severe (not critically ill) COVID-19

| Certainty assessment                     |                   |                        |               |              |                      |                      | № of patients     |                    | Effect                 |                                                  | Certainty   | Importance |
|------------------------------------------|-------------------|------------------------|---------------|--------------|----------------------|----------------------|-------------------|--------------------|------------------------|--------------------------------------------------|-------------|------------|
| № of studies                             | Study design      | Risk of bias           | Inconsistency | Indirectness | Imprecision          | Other considerations | remdesivir 5 days | remdesivir 10 days | Relative (95% CI)      | Absolute (95% CI)                                |             |            |
| Mortality                                |                   |                        |               |              |                      |                      |                   |                    |                        |                                                  |             |            |
| 1 <sup>1</sup>                           | randomized trials | serious <sup>b</sup>   | not serious   | not serious  | serious <sup>a</sup> | none                 | 16/200 (8.0%)     | 21/197 (10.7%)     | HR 0.75 (0.40 to 1.39) | 27 fewer per 1,000 (from 64 fewer to 42 more)    | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL   |
| Clinical improvement at 14 days          |                   |                        |               |              |                      |                      |                   |                    |                        |                                                  |             |            |
| 1 <sup>1</sup>                           | randomized trials | serious <sup>b</sup>   | not serious   | not serious  | serious <sup>c</sup> | none                 | 129/200 (64.5%)   | 107/197 (54.3%)    | RR 1.19 (1.01 to 1.40) | 103 more per 1,000 (from 5 more to 217 more)     | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL   |
| SAEs                                     |                   |                        |               |              |                      |                      |                   |                    |                        |                                                  |             |            |
| 1 <sup>1</sup>                           | randomized trials | serious <sup>b</sup>   | not serious   | not serious  | serious <sup>c</sup> | none                 | 42/200 (21.0%)    | 68/197 (34.5%)     | RR 0.61 (0.44 to 0.85) | 135 fewer per 1,000 (from 193 fewer to 52 fewer) | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL   |
| AEs leading to treatment discontinuation |                   |                        |               |              |                      |                      |                   |                    |                        |                                                  |             |            |
| 1 <sup>1</sup>                           | randomized trials | serious <sup>b,d</sup> | not serious   | not serious  | serious <sup>c</sup> | none                 | 9/200 (4.5%)      | 20/197 (10.2%)     | RR 0.44 (0.21 to 0.95) | 57 fewer per 1,000 (from 80 fewer to 5 fewer)    | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL   |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

#### Explanations

- The 95% CI includes the potential for both appreciable benefit, as well as appreciable harm. Few events reported do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate.
- Goldman 2020 did not blind participants, healthcare workers or outcome assessors. After randomization, disease severity was greater in the 10-day arm; while the analysis adjusted for baseline characteristics including disease severity, there is still the potential for residual confounding.
- The lower boundary of the 95% CI may not include a clinically meaningful effect. Few events reported do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate.
- Goldman stratified adverse events by days 1-5, 6-10. AEs leading to treatment discontinuation during days 1-5 were 9 (4%) in the 5-day arm and 14 (7%) in the 10-day arm.

#### Reference

- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020

## Famotidina

Sección revisada y actualizada por última vez el 22/6/20

**Recomendación 12.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, el panel de la IDSA sugiere contra el uso de famotidina, con el único propósito de tratar el COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico. (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)

La última búsqueda bibliográfica se realizó el 18 de junio de 2020 y se identificó un estudio no aleatorio en COVID. No hubo nuevos ECA no indexados disponibles.

### ¿Por qué se considera la famotidina para el tratamiento?

Los informes anecdóticos de China sugieren que los pacientes infectados con coronavirus que recibían famotidina, un antagonista del receptor H2 para tratar afecciones como el reflujo ácido y la úlcera péptica, tenían una supervivencia mejorada frente a los que recibían inhibidores de la bomba de protones (IBP) [126]. Este hallazgo post hoc que se resume a continuación ha generado interés en el fármaco, aunque todavía no existe una teoría predominante que describa un mecanismo para su eficacia. Una teoría es que la famotidina,



como muchos otros compuestos, se une y, por tanto, inhibe la proteasa principal del coronavirus, la proteasa principal similar a 3C (3CLpro) [127].

---

### Resumen de la evidencia

Nuestra búsqueda identificó un estudio de cohorte que comparó 84 pacientes tratados con famotidina con 1536 pacientes que no recibieron tratamiento con famotidina [128] (**Tabla 12**). El quince por ciento de los pacientes del grupo de famotidina (13/84) comenzó a tomar famotidina en casa antes de acudir al hospital. Además, un subconjunto de 420 pacientes, no tratados con famotidina, se emparejaron en las características iniciales con los pacientes tratados.

---

### Beneficios

La famotidina puede disminuir el resultado combinado de muerte o intubación (HR: 0,42; IC del 95%: 0,21, 0,85; CoE muy bajo); sin embargo, la evidencia es muy incierta (**Tabla 12**).

---

### Daños

La famotidina se tolera bien. Los eventos adversos comunes incluyen diarrea o estreñimiento, pero ocurren en menos del 5% de las personas. Los eventos adversos graves ocurren en menos del 1% de las personas que toman famotidina.

---

### Otras Consideraciones

El panel determinó que la certeza de la evidencia era muy baja debido a preocupaciones con el riesgo de sesgo, la imprecisión y el posible sesgo de publicación. El panel acordó que los pacientes críticamente enfermos (es decir, ventilados mecánicamente) pueden haber sido más propensos a recibir IBP que famotidina, por lo que potencialmente se asignaron pacientes con pronóstico más favorable al grupo de famotidina; sin embargo, el estudio no informó un efecto protector asociado con el uso de IBP.

---

### Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de la guía sugiere contra la famotidina con el único propósito de tratar el COVID-19, a menos que sea en el contexto de un ensayo clínico. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para informar la investigación para el tratamiento con famotidina para pacientes con COVID-19 (**Tabla s2**).

**Table 12.** GRADE evidence profile, Recommendation 12

**Question:** Famotidine compared to no famotidine for hospitalized patients with severe COVID-19

| Certainty assessment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                       |                      |               |              |                      |                                                  | № of patients                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  | Effect                 |                                                  | Certainty        | Importance |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|--------------------------------------------------|------------------|------------|
| № of studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Study design          | Risk of bias         | Inconsistency | Indirectness | Imprecision          | Other considerations                             | famotidine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | no famotidine    | Relative (95% CI)      | Absolute (95% CI)                                |                  |            |
| Death or intubation (follow up: 30 days)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |                      |               |              |                      |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |                        |                                                  |                  |            |
| 1 <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | observational studies | serious <sup>a</sup> | not serious   | not serious  | serious <sup>b</sup> | publication bias strongly suspected <sup>c</sup> | 8/84 (9.5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 332/1536 (21.6%) | HR 0.42 (0.21 to 0.85) | 119 fewer per 1,000 (from 166 fewer to 29 fewer) | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| SAEs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                       |                      |               |              |                      |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |                        |                                                  |                  |            |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | observational studies |                      |               |              |                      |                                                  | Post-marketing and registrational reported common adverse events include constipation (1.2%-1.4%), diarrhea (1.7%), dizziness (1.3%) and headache (1%-4.7%), but overall famotidine is well tolerated. Rare but serious adverse events (<1%) include Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, necrotizing enterocolitis, anaphylaxis, angioedema, rhabdomyolysis, seizure, hospital-acquired pneumonia, interstitial pneumonia. (Micromedex) |                  |                        |                                                  | -                | CRITICAL   |
| GRADE Working Group grades of evidence<br>High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect<br>Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different<br>Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect<br>Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect |                       |                      |               |              |                      |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |                        |                                                  |                  |            |
| Risk of bias: Study limitations<br>Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings<br>Indirectness: Applicability or generalizability to the research question<br>Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision<br>Publication bias: Selective publication of studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |                      |               |              |                      |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |                        |                                                  |                  |            |

**Explanations**

- Freedberg analysis adjusted for baseline characteristics of age, sex, race/ethnicity, BMI, comorbidities, and initial oxygen requirement (room air, nasal cannula, non-rebreather); however, 27% in the control arm were missing information on BMI. Potential residual confounding due to provision of famotidine being used in less sick/severe cases and PPIs in severe cases. Co-interventions/treatments were not reported (HCQ provided but not disaggregated across arms) and could modify the effect of the intervention. Approximately 15% of patients started famotidine at home, prior to hospitalization, which may lead to earlier co-interventions.
- Number of events is less than the optimal information size, which may suggest fragility in the estimate of effect.
- Concerns about selective reporting due to unavailability of disaggregated data for outcomes of mortality or intubation, missing supplemental files, and raw data for primary outcome from propensity-matched control group.

**Reference**

- Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2020.

## Anticuerpos neutralizantes

Sección revisada y actualizada por última vez el 29/1/21

**Recomendación 13.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, el panel de guías de la IDSA recomienda no usar bamlanivimab. (Recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada)

**Recomendación 14.** Entre los pacientes ambulatorios con COVID-19, el panel de guías de la IDSA sugiere contra el uso rutinario de bamlanivimab. (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)

• **Observación:** en pacientes ambulatorios con COVID-19 o en pacientes con COVID-19 leve a moderado ingresados, en el hospital para el tratamiento de afecciones distintas del COVID-19, que tienen un mayor riesgo (definido por la FDA EUA [129]), el bamlanivimab es una opción de tratamiento razonable si, después de una toma de decisiones informada, el paciente otorga un

valor alto a los beneficios inciertos y un valor bajo a los eventos adversos inciertos. Para conocer los criterios de la EUA, consulte la **Figura 2**.

**Recomendación 15.** Entre los pacientes ambulatorios con COVID-19, el panel de guías de la IDSA sugiere contra el uso rutinario de casirivimab / imdevimab. (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)

• **Observación:** en pacientes ambulatorios con COVID-19, o en pacientes con COVID-19 leve a moderado ingresados en el hospital, para el tratamiento de afecciones distintas del COVID-19 que tienen un mayor riesgo (según lo define la FDA EUA [130]), casirivimab / imdevimab es una opción de tratamiento razonable si, después de una toma de decisiones informada, el paciente otorga un valor alto a los beneficios inciertos y un valor bajo a los eventos adversos inciertos. Para conocer los criterios de la EUA, consulte la **Figura 2**.

**Figura 2.** Criterios de autorización para el uso de emergencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos para el uso de bamlanivimab y casirivimab con imdevimab <sup>a,1,2</sup>

**Esta EUA (autorización de uso de emergencia) es para el uso de los productos no aprobados, bamlanivimab y casirivimab con imdevimab, para el tratamiento de COVID-19 leve a moderado en pacientes adultos y pediátricos (12 años y mayores que pesen al menos 40 kg) con resultados positivos de pruebas de detección del virus del SARS-CoV-2 y que tienen un alto riesgo de progresar a un COVID-19 grave y / u hospitalización.**

El riesgo alto se define como pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes criterios:

- Tiene un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 35$
- Tiene enfermedad renal crónica
- Tiene diabetes
- Tiene una enfermedad inmunosupresora
- Están recibiendo actualmente tratamiento inmunosupresor
- Tienen  $\geq 65$  años
- Tiene  $\geq 55$  años Y tiene
  - o enfermedad cardiovascular, O
  - o hipertensión, O
  - o enfermedad pulmonar obstructiva crónica / otra enfermedad respiratoria crónica.
- Tiene entre 12 y 17 años Y tiene
  - o IMC  $\geq$  percentil 85 para su edad y sexo según las tablas de crecimiento de los CDC, O
  - o enfermedad de células falciformes, O
  - o enfermedad cardíaca congénita o adquirida, O
  - o trastornos del desarrollo neurológico, por ejemplo, parálisis cerebral, O
  - o una dependencia tecnológica relacionada con la medicina, por ejemplo, traqueotomía, gastrostomía o ventilación con presión positiva (no relacionada con COVID-19), O

o asma, vía aérea reactiva u otra enfermedad respiratoria crónica que requiera medicación diaria para su control.

a. Estos criterios se refieren a la **Recomendación 14** (el uso de bamlanivimab en pacientes ambulatorios con COVID-19) y la **Recomendación 15** (el uso de casirivimab / imdevimab en pacientes ambulatorios con COVID-19).

## Referencias

1. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/143603/download>. Accessed 15 November 2020.
2. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Casirivimab and Imdevimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/143892/download>. Accessed 3 February 2021.

La última búsqueda bibliográfica se realizó el 27 de enero de 2021 y se identificaron tres ECA.

## ¿Por qué se consideran los anticuerpos neutralizantes para el tratamiento?

Se están evaluando anticuerpos neutralizantes dirigidos al dominio de unión al receptor de la proteína de pico del SARS-CoV-2 como agentes profilácticos y terapéuticos para COVID-19. En modelos animales, hay pruebas de que la terapia con anticuerpos puede reducir más rápidamente la carga viral en las vías respiratorias superiores e inferiores de los animales infectados, lo que resulta en una reducción de la patología inducida por virus [131, 132]. Además, la intensificación de la enfermedad mediada por anticuerpos no se ha detectado en modelos animales [132], pero este fenómeno potencial debe ser controlado en los estudios futuros.

Las ventajas potenciales de los anticuerpos neutralizantes incluyen la capacidad de cuantificar los niveles de actividad neutralizante y la posibilidad de conferir protección más rápidamente que con las respuestas inmunes inducidas por la vacuna (que generalmente toman varias semanas).

Los tratamientos con anticuerpos se han evaluado y se siguen evaluando en pacientes hospitalizados y ambulatorios. Para los pacientes ambulatorios, puede haber desafíos logísticos, ya que la infraestructura para la administración de infusiones intravenosas (IV) no existe en la mayoría de los entornos de atención ambulatoria. También puede haber preocupaciones sobre la propagación del contagio al administrar infusiones intravenosas en las clínicas.

El 9 de noviembre de 2020, la FDA publicó una autorización de uso de emergencia (EUA) para la terapia con anticuerpos monoclonales bamlanivimab [129] y el 21 de noviembre de 2020, la FDA publicó una EUA para la combinación de casirivimab e imdevimab [130].

## Resumen de la evidencia

Nuestra búsqueda identificó tres ECA que informaron sobre el tratamiento con anticuerpos neutralizantes (bamlanivimab o una combinación de casirivimab / imdevimab) para pacientes con COVID-19 con edades comprendidas entre 18 y 86 años [133-135] (**tablas 13-15**). Un ECA, detenido temprano por inutilidad, informó sobre pacientes hospitalizados con COVID-19 asignados al azar al tratamiento con una sola infusión de bamlanivimab (7000 mg) o placebo (ACTIV-3/TICO). Un ECA de fase II informó sobre pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve o moderado de diagnóstico reciente, aleatorizados al tratamiento con una sola infusión de

anticuerpo neutralizante bamlanivimab en una de tres dosis (700 mg, 2800 mg o 7000 mg) o placebo [134]. Un ECA informó sobre pacientes no hospitalizados con COVID-19 aleatorizados al tratamiento con una única infusión de una combinación de anticuerpos neutralizantes de casirivimab / imdevimab en una de dos dosis (2,4 go 8,0 g) o placebo [135].

---

## **Beneficios**

### **Bamlanivimab**

Entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, el tratamiento con bamlanivimab en comparación con placebo no pudo excluir el riesgo de ningún beneficio para el resultado de la mortalidad (HR: 2,00; IC del 95%: 0,67 a 5,99; evidencia de certeza moderada). La mejoría clínica, definida como una disminución en una escala ordinal pulmonar, puede no ser significativamente diferente entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 que reciben tratamiento con bamlanivimab o placebo (OR: 0,85; 0,56; 1,29; evidencia de certeza moderada).

Entre los pacientes ambulatorios, bamlanivimab demostró un menor riesgo relativo de hospitalización, incluidas las visitas a la sala de emergencias, en comparación con ningún bamlanivimab (RR: 0,26; IC del 95%: 0,09, 0,75; CoE muy bajo). La muy baja certeza de la evidencia se debió a datos indirectos, ya que es posible que el tratamiento no se haya proporcionado a suficientes pacientes con riesgo de desarrollar una enfermedad grave, para ser representativos de la población general, y la imprecisión, debido a los pocos eventos registrados. El bamlanivimab puede aumentar el aclaramiento viral a los tres días (diferencia media: -0,49; IC del 95%: -0,87, -0,11; CoE bajo); sin embargo, es posible que no haya una diferencia significativa a los 11 días según lo medido por el cambio con respecto a la carga viral del SARS-CoV-2 inicial (diferencia media: -0,22; 0,95: -0,60, 0,15; CoE bajo).

### **Casirivimab / imdevimab**

Entre los pacientes ambulatorios, casirivimab / imdevimab demostró un riesgo relativo menor de COVID-19 visitas con asistencia médica en comparación con ningún casirivimab / imdevimab (RR: 0,51; IC del 95%: 0,17, 1,54; CoE muy bajo). La muy baja certeza de la evidencia se debió a datos indirectos, ya que es posible que el tratamiento no se haya proporcionado a suficientes pacientes con riesgo de desarrollar una enfermedad grave para ser representativos de la población general, y la imprecisión, debido a los pocos eventos registrados.

Casirivimab / imdevimab puede disminuir la carga viral a los siete días (diferencia media: -0,41; IC del 95%: -0,71, -0,10; CoE bajo). El efecto de casirivimab / imdevimab sobre la reducción de los niveles de SARS-CoV-2 es más evidente en personas que son seronegativas al inicio del estudio y no han desarrollado su propia respuesta de anticuerpos.

---

## **Daños**

### **Bamlanivimab**

Los eventos adversos graves a los cinco y 28 días entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 que recibieron bamlanivimab pueden no ser significativamente diferentes de los que recibieron placebo (RR: 1,85; IC del 95%: 0,34, 9,97; CoE y RR moderados: 0,93; IC del 95%: 0,27, 3,14; CoE moderado, respectivamente). De manera similar, los eventos adversos relacionados con la infusión pueden no ser significativamente diferentes entre los pacientes

hospitalizados por COVID-19 que recibieron bamlanivimab o placebo (OR: 1,64; IC del 95%: 0,79; 3,44; CoE moderado).

Los eventos adversos graves entre los pacientes ambulatorios que recibieron bamlanivimab pueden no ser significativamente diferentes de los que recibieron placebo (RR: 0,15; IC del 95%: 0,01, 3,78; CoE bajo). Los pacientes que recibieron bamlanivimab experimentaron más eventos adversos relacionados con la infusión, como prurito, rubor, erupción e hinchazón facial (RR: 1,62; IC del 95%: 0,34, 7,70; CoE bajo).

### **Casirivimab / imdevimab**

Los eventos adversos graves y los eventos adversos (por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad de grado 2 o superior o reacciones relacionadas con la infusión) entre los pacientes que reciben casirivimab / imdevimab pueden no ser significativamente diferentes de los que reciben placebo (RR: 0,26; IC del 95%: 0,02, 2,88; bajo CoE y RR: 0,53; IC del 95%: 0,08, 3,69; CoE bajo, respectivamente).

### **Otras Consideraciones**

---

#### **Bamlanivimab**

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia para el tratamiento con bamlanivimab para los pacientes hospitalizados por COVID-19 es moderada, debido a la preocupación por la fragilidad en la estimación del pequeño número de eventos informados. El panel de la guía hizo una fuerte recomendación contra el tratamiento con bamlanivimab para los pacientes hospitalizados por COVID-19. El panel estaba moderadamente seguro de que se podía excluir cualquier beneficio relevante (reducción de la mortalidad o mejoría clínica).

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia para el tratamiento con bamlanivimab, para pacientes ambulatorios con COVID-19, es muy baja debido a preocupaciones sobre la indirecta y la imprecisión. El panel de la guía hizo una recomendación condicional contra el tratamiento de rutina con bamlanivimab. Esta decisión se basó en la imprecisión de los datos, ya que el número de eventos clínicos en este ensayo de fase II fue bajo y la incertidumbre de que el resultado de evitar la hospitalización y las visitas a la sala de emergencias predice resultados significativos como evitar las visitas a la UCI, necesidad de ventilación mecánica y muerte. Además, el criterio de valoración del aclaramiento viral, medido por la reducción de la carga viral, no logró demostrar coherencia entre las dosis o los puntos temporales. El panel reconoció que puede haber problemas de equidad y viabilidad con la implementación de la infusión en pacientes ambulatorios a considerar, específicamente el personal y los recursos financieros requeridos y la implementación de las consideraciones de prevención de infecciones.

#### **Casirivimab / imdevimab**

El panel estuvo de acuerdo en que la certeza general de la evidencia para el tratamiento con casirivimab / imdevimab para pacientes ambulatorios con COVID-19 es muy baja debido a preocupaciones sobre la indirecta y la imprecisión. El panel de la guía hizo una recomendación condicional contra el tratamiento de rutina con casirivimab / imdevimab. Esta decisión se basó en la imprecisión de los datos, ya que el número de eventos clínicos en este ensayo de fase II fue bajo y la incertidumbre de que el resultado de evitar las visitas con asistencia médica predice resultados significativos como evitar las visitas a la UCI, necesidad de ventilación mecánica y muerte. El panel reconoció que puede haber problemas de equidad y viabilidad

### Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

El panel de la guía sugiere contra el uso rutinario de bamlanivimab o la combinación de casirivimab / imdevimab para pacientes ambulatorios con COVID-19. El panel reconoce que las personas, incluidas las que tienen un mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave (según la definición de la FDA EUA [129, 130], que otorgan un valor más alto a los beneficios inciertos y un valor más bajo a los eventos adversos inciertos, pueden seleccionar razonablemente este tratamiento después de una cuidadosa discusión con su médico.

Table 13. GRADE evidence profile, Recommendation 13

[illegible]





| Certainty assessment |                   |              |               |              |                           |                      | No of patients |                 | Effect                    |                                               | Certainty   | Importance |
|----------------------|-------------------|--------------|---------------|--------------|---------------------------|----------------------|----------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------------------------|-------------|------------|
| No of studies        | Study design      | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision               | Other considerations | bamlanivimab   | no bamlanivimab | Relative (95% CI)         | Absolute (95% CI)                             |             |            |
| 1 <sup>1</sup>       | randomized trials | not serious  | not serious   | not serious  | very serious <sup>a</sup> | none                 | 7/309 (2.3%)   | 2/143 (1.4%)    | RR 1.62<br>(0.34 to 7.70) | 9 more per 1,000<br>(from 9 fewer to 94 more) | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL   |

GRADE Working Group grades of evidence  
 High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect  
 Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different  
 Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect  
 Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Risk of bias: Study limitations  
 Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings  
 Indirectness: Applicability or generalizability to the research question  
 Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision  
 Publication bias: Selective publication of studies

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

#### Explanations

- Uncertain that the treatment was provided in enough patients at risk of developing severe disease to be representative of the general population.
- The 95% CI may not include a meaningful difference. Few events reported suggests fragility of the estimate.
- Measure of viral clearance is a surrogate outcome for hospital admission, need for intensive care, intubation and death.
- The 95% CI includes values that suggest either an increase or decrease in harm. Few events reported suggests fragility of the estimate.

#### References

- Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(3): 229-37.

**Table 15.** GRADE evidence profile, Recommendation 15

**Question:** Casirivimab/imdevimab compared to no casirivimab/imdevimab for non-hospitalized patients with COVID-19

| Certainty assessment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |              |               |                        |                             |                      | № of patients             |                              | Effect                       |                                                            | Certainty         | Importance |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|---------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------|------------|
| № of studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Study design      | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness           | Imprecision                 | Other considerations | casirivimab/<br>imdevimab | no casirivimab/<br>imdevimab | Relative (95% CI)            | Absolute (95% CI)                                          |                   |            |
| Medically attended visit, COVID-19-related (assessed with: ≥1 visit within 29 days)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |              |               |                        |                             |                      |                           |                              |                              |                                                            |                   |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | randomised trials | not serious  | not serious   | serious <sup>a</sup>   | very serious <sup>b,c</sup> | none                 | 6/182 (3.3%)              | 6/93 (6.5%)                  | RR<br>0.51<br>(0.17 to 1.54) | 32 fewer per 1,000<br>(from 54 fewer to 35 more)           | ⊕○○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| Viral load (follow up: 7 days)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |              |               |                        |                             |                      |                           |                              |                              |                                                            |                   |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | randomised trials | not serious  | not serious   | serious <sup>a,d</sup> | serious <sup>b,e</sup>      | none                 | 143                       | 78                           | -                            | MD 0.41 log10 copies/ml lower<br>(0.71 lower to 0.1 lower) | ⊕⊕○○○<br>LOW      | CRITICAL   |
| Adverse events (assessed with: grade 2 or higher hypersensitivity reactions or infusion-related reactions)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |              |               |                        |                             |                      |                           |                              |                              |                                                            |                   |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | randomised trials | not serious  | not serious   | not serious            | very serious <sup>b,c</sup> | none                 | 2/176 (1.1%)              | 2/93 (2.2%)                  | RR<br>0.53<br>(0.08 to 3.69) | 10 fewer per 1,000<br>(from 20 fewer to 58 more)           | ⊕⊕○○○<br>LOW      | IMPORTANT  |
| Serious adverse events                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |              |               |                        |                             |                      |                           |                              |                              |                                                            |                   |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | randomised trials | not serious  | not serious   | not serious            | very serious <sup>b,c</sup> | none                 | 1/176 (0.6%)              | 2/93 (2.2%)                  | RR<br>0.26<br>(0.02 to 2.88) | 16 fewer per 1,000<br>(from 21 fewer to 40 more)           | ⊕⊕○○○<br>LOW      | CRITICAL   |
| GRADE Working Group grades of evidence<br>High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect<br>Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different<br>Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect<br>Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect |                   |              |               |                        |                             |                      |                           |                              |                              |                                                            |                   |            |

| Certainty assessment |              |              |               |              |             |                      | No of patients            |                                 | Effect                  |                      | Certainty | Importance |
|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------|------------|
| No of studies        | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | casirivimab/<br>imdevimab | no<br>casirivimab/<br>imdevimab | Relative<br>(95%<br>CI) | Absolute<br>(95% CI) |           |            |

Risk of bias: Study limitations

Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings

Indirectness: Applicability or generalizability to the research question

Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision

Publication bias: Selective publication of studies

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

#### Explanations

- Uncertain that the treatment was provided to enough patients at risk of developing severe disease to be representative of the general population
- Few events suggests fragility of the estimate.
- 95% CI includes the potential for both meaningful benefit and harm.
- Measure of viral clearance is a surrogate outcome for hospital admission, need for intensive care, intubation, and death.
- 95% CI cannot exclude the possibility of no benefit.

#### References

- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(3): 238-51.

## Baricitinib

Nueva sección desarrollada el 23/12/20

**Recomendación 16.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave \* que no pueden recibir corticosteroides debido a una contraindicación, el panel de directrices de la IDSA sugiere el uso de baricitinib con remdesivir en lugar de remdesivir solo. (Recomendación condicional, baja certeza de la evidencia)

• **Observación:** dosis diaria de 4 mg de baricitinib durante 14 días (o hasta el alta hospitalaria). Los beneficios de baricitinib más remdesivir, para las personas con ventilación mecánica, son inciertos. Consulte la sección de remdesivir para conocer la dosis y la duración.

\* La enfermedad grave se define como pacientes con SpO<sub>2</sub> ≤94% con aire ambiente, incluidos los pacientes que reciben oxígeno suplementario, oxígeno a través de un dispositivo de alto flujo o ventilación no invasiva.

**Recomendación 17.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, el panel de directrices de la IDSA recomienda el tratamiento con baricitinib más remdesivir más corticosteroides solo en el contexto de un ensayo clínico. (Brecha de conocimiento)

La búsqueda bibliográfica se realizó el 14 de diciembre de 2020 y se identificó un ECA.

### ¿Por qué se considera el baricitinib para el tratamiento?

El baricitinib, un inhibidor de la quinasa Janus, actualmente aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), se está investigando en múltiples estudios para el tratamiento del COVID-19. Los beneficios propuestos del baricitinib en el tratamiento de COVID-19 pueden ser dobles, ya que tiene actividad antiinflamatoria y antiviral potencial. Janus quinasa media la señalización de citocinas, lo que contribuye a la inflamación; Los inhibidores de la cinasa Janus, por lo tanto, pueden disminuir la inflamación mediada por citocinas. El baricitinib inhibe las proteínas de la membrana intracelular del hospedador, la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1) y también se une a la quinasa asociada a ciclina G (GAK), que se cree que desempeñan un papel en la endocitosis mediada por receptores de muchos virus, incluido el Ébola, dengue, hepatitis C y SARS CoV-2 [136-138]. El baricitinib se ha evaluado en personas con COVID-19 en estudios no aleatorios [139-142].

## Resumen de la evidencia

---

Nuestra búsqueda bibliográfica identificó un ECA que informó sobre el uso de baricitinib (dosis diaria de 4 mg) más remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado y grave. Este ensayo se realizó como la segunda etapa del ensayo de tratamiento adaptativo COVID-19 (ACTT-2), en el que los sujetos se asignaron al azar para recibir una terapia de combinación con baricitinib y remdesivir o remdesivir solo [143] (**tabla 16**). La aleatorización se estratificó según la gravedad de la enfermedad clasificada por una escala ordinal de estado clínico (4 + 5 frente a 6 + 7). En este ensayo, la enfermedad grave se definió como pacientes con una escala ordinal de 6 (alto flujo de oxígeno y ventilación no invasiva) o 7 (ventilación mecánica o ECMO). La enfermedad leve-moderada se definió como pacientes con una escala ordinal de 4 (hospitalizados, pero que no requieren oxígeno suplementario) o 5 (que necesitan oxígeno suplementario).

## Beneficios

---

En ACTT-2, la combinación de baricitinib y remdesivir mostró una tendencia hacia una menor mortalidad (4,7% frente a 7,1%; razón de tasas: 0,65; IC del 95%: 0,39 a 1,09; CoE moderado). En los pacientes estratificados dentro del grupo de neumonía grave por COVID-19, definido como 6 o 7 en la escala ordinal, los sujetos que recibieron baricitinib y remdesivir tenían más probabilidades de experimentar una recuperación clínica (definida como un valor <4 en la escala ordinal) al día 28 (69,3% frente a 59,7%; razón de tasas 1,29; IC del 95%: 1,00, 1,66; CoE moderado). La estratificación original se modificó ya que 40 sujetos se clasificaron erróneamente en el inicio del estudio; sin embargo, el nuevo análisis de los datos estratificados originales produjo un resultado similar. Los pacientes del grupo de baricitinib tuvieron menos probabilidades de requerir el inicio de la ventilación mecánica o ECMO hasta el día 29 (10% frente a 15,2%; RR: 0,66; IC del 95%: 0,46; 0,93; CoE bajo). En resumen, parecía que los pacientes que requerían oxígeno suplementario o ventilación no invasiva al inicio del estudio se beneficiaron más con baricitinib; el beneficio fue menos claro en pacientes que ya recibían ventilación mecánica. Dado que los glucocorticoides no se usaban con frecuencia en el momento del ensayo, no está claro si el baricitinib proporcionaría beneficios adicionales más allá del uso estándar de glucocorticoides.

## Daños

---

En ACTT-2, los pacientes que recibieron baricitinib y remdesivir tuvieron un menor riesgo de desarrollar cualquier evento adverso grave hasta el día 28 (16% frente a 21%; RR 0,76; IC del 95%: 0,59; 0,99; CoE moderado), independientemente de si relacionado con el fármaco del estudio. En este ensayo, la tasa global de nuevas infecciones fue menor en el grupo de baricitinib más remdesivir en comparación con remdesivir solo (30 pacientes [5,9%] frente a 57 pacientes [11,2%]) [143]. Sin embargo, los pacientes que recibieron glucocorticoides concomitantes tuvieron una mayor incidencia de infecciones graves o no graves en comparación con los que no los recibieron: 25,1% y 5,5% respectivamente. No se especificó qué proporción de estos pacientes estaban en el grupo de combinación de baricitinib versus el grupo de control en el estudio.

En base a la experiencia en ensayos clínicos para la AR, se ha encontrado que baricitinib está asociado con un mayor riesgo de efectos adversos que incluyen infecciones (especialmente infecciones del tracto respiratorio superior), trombosis, linfopenia, anemia, aumento de lípidos, aumento de las enzimas hepáticas y elevaciones en la creatinina fosfoquinasa [144]. Se

cree que muchos de estos efectos secundarios están relacionados con la dosis, con una mayor incidencia en pacientes que toman baricitinib 4 mg en comparación con 2 mg. Los pacientes en ACTT-2 recibieron 4 mg de baricitinib al día durante dos semanas o hasta el alta, una duración más corta que los que tomaron el fármaco para la AR. En ensayos clínicos para la AR, baricitinib se asoció con un riesgo numéricamente mayor de infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones por herpes simple y herpes zóster en comparación con el placebo [145]. Se han notificado infecciones oportunistas en pacientes que toman baricitinib.

Se ha encontrado que los pacientes con COVID-19 tienen anomalías en los parámetros de coagulación y pueden tener un riesgo elevado de trombosis [146]. Se ha descubierto que el baricitinib aumenta la incidencia de trombosis en comparación con el placebo en ensayos clínicos para su aprobación por la FDA para la artritis reumatoide, especialmente a una dosis más alta de 4 mg al día [144]. Durante el período de tratamiento de 16 semanas en los ensayos de AR, se produjo TEV en cinco pacientes tratados con 4 mg de baricitinib al día, en comparación con cero en los grupos de 2 mg al día y placebo. Se produjo trombosis arterial en dos pacientes tratados con baricitinib 4 mg, dos pacientes tratados con baricitinib 2 mg y un paciente con placebo. En ACTT-2, el porcentaje de pacientes que informaron tener TEV fue numéricamente mayor en el grupo de combinación (21 pacientes [4,1%] frente a 16 pacientes [3,1%]), aunque fue similar en general (diferencia absoluta 1%, IC del 95%: -1,3 a 3,3) [143]. Es de destacar que a todos los pacientes del ensayo se les recomendó recibir profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa, si no tenían contraindicaciones.

---

#### **Otras consideraciones**

El panel acordó que la certeza general de la evidencia es baja debido a las preocupaciones con el riesgo de sesgo, impulsada por el uso de datos de análisis post-hoc, y la imprecisión, que reconoció los eventos limitados y las preocupaciones con la fragilidad en el grupo que probablemente se benefició más (aquellos que requieren oxígeno suplementario o ventilación no invasiva). El panel de la guía reconoció la incertidumbre de los daños potenciales de baricitinib con remdesivir administrado en combinación con corticosteroides (se recomienda dexametasona para pacientes con enfermedad grave o crítica); sin embargo, señaló la importancia de sugerir baricitinib más remdesivir como una opción para las personas que no pueden recibir corticosteroides.

---

#### **Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación**

El panel de la guía sugiere baricitinib con remdesivir para personas que no pueden recibir corticosteroides. Baricitinib más remdesivir debe reservarse para pacientes que no pueden tomar corticosteroides porque se ha demostrado que la dexametasona reduce la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario o ventilación mecánica y, por esta razón, el panel recomienda la dexametasona para este grupo. No se sabe si baricitinib más remdesivir tendrá el mismo beneficio que la dexametasona, y no hay datos suficientes para recomendar el uso de dexametasona junto con baricitinib más remdesivir. El panel de la guía recomienda baricitinib con remdesivir en combinación con corticosteroides solo en el contexto de un ensayo clínico. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para comprender mejor los daños potenciales cuando se administra baricitinib con corticosteroides y si existe un beneficio del tratamiento para los pacientes con COVID-19 (**Tabla s2**).

**Table 16.** GRADE evidence profile, Recommendation 16

**Question:** Baricitinib with remdesivir compared to remdesivir for hospitalized patients with COVID-19

| Certainty assessment                                                                                                                                                       |                   |                          |               |              |                      |                      | № of patients     |                 | Effect                              |                                                | Certainty     | Importance |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------|---------------|--------------|----------------------|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------------|------------------------------------------------|---------------|------------|
| № of studies                                                                                                                                                               | Study design      | Risk of bias             | Inconsistency | Indirectness | Imprecision          | Other considerations | baricitinib + RDV | RDV             | Relative (95% CI)                   | Absolute (95% CI)                              |               |            |
| Mortality (follow up: 28 days)                                                                                                                                             |                   |                          |               |              |                      |                      |                   |                 |                                     |                                                |               |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                                                                                             | randomized trials | not serious              | not serious   | not serious  | serious <sup>a</sup> | none                 | 24/515 (4.7%)     | 37/518 (7.1%)   | HR 0.65 (0.39 to 1.09)              | 24 fewer per 1,000 (from 43 fewer to 6 more)   | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL   |
| Clinical recovery - hospitalized requiring supplemental O2/receiving noninvasive ventilation or high-flow O2 (ordinal 5+6) (assessed with: Ordinal scale <4)               |                   |                          |               |              |                      |                      |                   |                 |                                     |                                                |               |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                                                                                             | randomized trials | serious <sup>b</sup>     | not serious   | not serious  | serious <sup>c</sup> | none                 | 344/391 (88.0%)   | 316/389 (81.2%) | RR 1.08 (1.02 to 1.15)              | 65 more per 1,000 (from 16 more to 122 more)   | ⊕⊕○○ LOW      | CRITICAL   |
| Clinical recovery - receiving noninvasive ventilation or high-flow O2, invasive mechanical ventilation or ECMO (ordinal 6+7; stratified) (assessed with: Ordinal scale <4) |                   |                          |               |              |                      |                      |                   |                 |                                     |                                                |               |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                                                                                             | randomized trials | not serious <sup>d</sup> | not serious   | not serious  | serious <sup>e</sup> | none                 | 122/176 (69.3%)   | 114/191 (59.7%) | HR 1.29 (1.00 to 1.66) <sup>d</sup> | 93 more per 1,000 (from 0 fewer to 182 more)   | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL   |
| New use of mechanical ventilation or ECMO (follow up: 29 days)                                                                                                             |                   |                          |               |              |                      |                      |                   |                 |                                     |                                                |               |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                                                                                             | randomized trials | serious <sup>f</sup>     | not serious   | not serious  | serious <sup>g</sup> | none                 | 46/461 (10.0%)    | 70/461 (15.2%)  | RR 0.66 (0.46 to 0.93)              | 52 fewer per 1,000 (from 82 fewer to 11 fewer) | ⊕⊕○○ LOW      | CRITICAL   |
| Serious adverse events (follow up: 28 days)                                                                                                                                |                   |                          |               |              |                      |                      |                   |                 |                                     |                                                |               |            |
| 1 <sup>1</sup>                                                                                                                                                             | randomized trials | not serious              | not serious   | not serious  | serious <sup>g</sup> | none                 | 81/507 (16.0%)    | 107/509 (21.0%) | RR 0.76 (0.59 to 0.99) <sup>h</sup> | 50 fewer per 1,000 (from 86 fewer to 2 fewer)  | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL   |

| Certainty assessment                                                                                                                                                                                       |              |              |               |              |             |                      | Nº of patients    |     | Effect            |                   | Certainty | Importance |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|-------------------|-----|-------------------|-------------------|-----------|------------|
| Nº of studies                                                                                                                                                                                              | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | baricitinib + RDV | RDV | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) |           |            |
| GRADE Working Group grades of evidence                                                                                                                                                                     |              |              |               |              |             |                      |                   |     |                   |                   |           |            |
| High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect                                                                                                |              |              |               |              |             |                      |                   |     |                   |                   |           |            |
| Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different |              |              |               |              |             |                      |                   |     |                   |                   |           |            |
| Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect                                                            |              |              |               |              |             |                      |                   |     |                   |                   |           |            |
| Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect                                             |              |              |               |              |             |                      |                   |     |                   |                   |           |            |
| Risk of bias: Study limitations                                                                                                                                                                            |              |              |               |              |             |                      |                   |     |                   |                   |           |            |
| Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings                                                                                                                                             |              |              |               |              |             |                      |                   |     |                   |                   |           |            |
| Indirectness: Applicability or generalizability to the research question                                                                                                                                   |              |              |               |              |             |                      |                   |     |                   |                   |           |            |
| Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision                                                                                                                  |              |              |               |              |             |                      |                   |     |                   |                   |           |            |
| Publication bias: Selective publication of studies                                                                                                                                                         |              |              |               |              |             |                      |                   |     |                   |                   |           |            |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio; RDV: Remdesivir

#### Explanations

- 95% CI includes substantial benefits as well as substantial harms
- Non-stratified subgroup post-hoc analysis.
- Lower boundary of the 95% CI crosses our threshold for a meaningful difference.
- Data from table S6. Although described as "analysis as randomized" in this stratum of severe COVID-19 patients, the analysis included moving patient from a baseline of "moderate" to "severe" post hoc (19 in the baricitinib group vs 21 in the placebo group), thus altering the original stratification. However, re-analysis using to original strata data (ordinal scale 6 and 7 from table 2) and 28-day cutoff (as a binary, non-time to event analysis) produce a similar result (RR 1.2, 95% CI 1.005 to 1.43). Not rated down for post-hoc analysis concerns.
- 95% CI includes substantial benefits as well as no effect
- Not a predefined stratum. Secondary analysis.
- Less than 300 events; concern for fragility
- SAEs in 5 or more participants in any preferred term by treatment group. 6/507 were thought related to study drug in the baricitinib group; 5/509 were thought to be related to the study drug in the placebo group.

#### Reference

- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.



## Ivermectina

Nueva sección desarrollada 29/1/21

**Recomendación 18.** En pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, el panel de la IDSA sugiere no usar ivermectina fuera del contexto de un ensayo clínico. (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)

**Recomendación 19.** En pacientes ambulatorios con COVID-19, el panel de la IDSA sugiere contra el uso de ivermectina fuera del contexto de un ensayo clínico. (Recomendación condicional, certeza de evidencia muy baja)

La última búsqueda bibliográfica se realizó el 27 de enero de 2021.

### ¿Por qué se considera la ivermectina para el tratamiento?

La ivermectina es un agente antiparasitario que está aprobado por la FDA para la oncocercosis y estrongiloidiasis, y se usa fuera de la etiqueta para el tratamiento de muchas infecciones parasitarias. Aunque tiene actividad in vitro contra algunos virus, no tiene utilidad terapéutica probada. La ivermectina tiene alguna actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 [147], pero las concentraciones necesarias para obtener la CE50 in vitro son considerablemente más altas que las alcanzadas en el plasma humano y el tejido pulmonar [148]. Dado que la ivermectina generalmente se tolera bien, se evaluó empíricamente en estudios no controlados para COVID-19, sola y en combinación con otros medicamentos no aprobados.

### Resumen de la evidencia

Nuestra búsqueda identificó siete estudios en pacientes con COVID-19 con edades entre 8 y 86 años que informaron sobre los resultados de mortalidad, resolución de síntomas, aclaramiento viral y eventos adversos, e informaron la revisión de evidencia para pacientes hospitalizados y ambulatorios [149-155]. Los estudios que informaron las recomendaciones para pacientes hospitalizados incluyeron cinco ECA [149-151, 153, 154] y dos estudios no aleatorios [152, 155]. Dos ECA [151, 153] informaron la recomendación para pacientes ambulatorios. Cada uno de ellos comparó un brazo de tratamiento activo de ivermectina a una comparación inactiva (por ejemplo, tratamiento estándar con o sin placebo). Se excluyeron los estudios que compararon la ivermectina con otro tratamiento (por ejemplo, HCQ), ya que la presencia de un comparador activo puede sesgar la efectividad de la ivermectina.

Entre los cinco ECA, el riesgo de sesgo fue alto en dos ensayos debido a una asignación al azar fallida en los grupos de tratamiento y control. Hashim et al (2020) asignaron al azar de manera inadecuada a los participantes asignándolos a los respectivos brazos de tratamiento en días pares e impares, así como asignando a todos los pacientes críticamente enfermos al brazo de ivermectina, y Podder et al (2020) asignaron participantes según el registro par o impar números. Además, en todos los ECA, hubo inquietudes debido a la falta de cegamiento del personal del estudio, lo que puede dar lugar a sobreestimaciones o subestimaciones de los efectos del tratamiento, en particular para los resultados subjetivos (por ejemplo, resolución de síntomas, eventos adversos).



## Beneficios

---

### Pacientes hospitalizados

La evidencia es muy incierta, pero los estudios sugirieron que la ivermectina puede disminuir la mortalidad entre las personas con COVID-19 (RR: 0,57; IC del 95%: 0,36; 0,90; CoE muy bajo). Las personas que reciben tratamiento con ivermectina en lugar de sin ivermectina pueden tener una tendencia a una mayor resolución de los síntomas y aclaramiento viral (RR: 1,07; IC del 95%: 0,69 a 1,65; muy baja certeza de la evidencia y RR: 1,33; IC del 95%: 1,00 a 1,78; muy CoE bajo, respectivamente).

### Pacientes ambulatorios

La evidencia es muy incierta, pero un estudio sugirió que la ivermectina puede reducir el tiempo de recuperación entre los pacientes ambulatorios con COVID-19 (diferencia de medias: 7,32 días menos; IC del 95%: 9,25 a 5,39 días menos; CoE muy bajo).

## Daños

---

En las dosis típicamente utilizadas para el tratamiento de infecciones parasitarias, la ivermectina se tolera bien. No podemos excluir el potencial de eventos adversos entre hospitalizados y personas no hospitalizadas con COVID-19 tratadas con ivermectina, en lugar de sin ivermectina, lo cual fue informado por el mismo cuerpo de evidencia (RR: 1,00; IC del 95%: 0,39 a 2,58; CoE muy bajo).

## Otras Consideraciones

---

El panel determinó que la certeza de la evidencia del tratamiento con ivermectina para pacientes hospitalizados y no hospitalizados era muy baja debido a preocupaciones con riesgo de sesgo e imprecisión. Además, hubo preocupaciones sobre el sesgo de publicación, ya que la evidencia disponible consistió principalmente en ensayos positivos. El panel de la guía hizo una recomendación condicional contra el tratamiento de COVID-19 con ivermectina fuera del contexto de un ensayo clínico tanto para pacientes con COVID-19 hospitalizados como en el ámbito ambulatorio.

## Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación

---

El panel de la guía sugiere contra la ivermectina para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19, a menos que sea en el contexto de un ensayo clínico. El panel de la guía sugiere contra la ivermectina para el tratamiento de pacientes ambulatorios con COVID-19, a menos que sea en el contexto de un ensayo clínico. Se necesitan ensayos clínicos adicionales de diseño suficiente para informar las decisiones sobre el tratamiento de COVID-19 con ivermectina (**Tabla s2**).

Table 17. GRADE evidence profile, Recommendation 18

Question: Ivermectin compared to no ivermectin for patients with COVID-19

| Certainty assessment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                       |                      |               |                      |                           |                      | № of patients  |                | Effect                 |                                                 | Certainty        | Importance |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------|----------------|------------------------|-------------------------------------------------|------------------|------------|
| № of studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Study design          | Risk of bias         | Inconsistency | Indirectness         | Imprecision               | Other considerations | ivermectin     | no ivermectin  | Relative (95% CI)      | Absolute (95% CI)                               |                  |            |
| Mortality (NRS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |                      |               |                      |                           |                      |                |                |                        |                                                 |                  |            |
| 4 <sup>1,2,3,4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | observational studies | serious <sup>a</sup> | not serious   | not serious          | serious <sup>b</sup>      | none                 | 28/271 (10.3%) | 35/260 (13.5%) | RR 0.57 (0.36 to 0.90) | 58 fewer per 1,000 (from 86 fewer to 13 fewer)  | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| Symptom resolution (follow up: 7 days)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |                      |               |                      |                           |                      |                |                |                        |                                                 |                  |            |
| 1 <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | randomized trials     | serious <sup>c</sup> | not serious   | not serious          | very serious <sup>b</sup> | none                 | 16/25 (64.0%)  | 15/25 (60.0%)  | RR 1.07 (0.69 to 1.65) | 42 more per 1,000 (from 186 fewer to 390 more)  | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| Viral clearance at day 7 (RCT) (follow up: range 7 days to 29 days)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                       |                      |               |                      |                           |                      |                |                |                        |                                                 |                  |            |
| 3 <sup>4,6,7</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | randomized trials     | serious <sup>d</sup> | not serious   | serious <sup>a</sup> | very serious <sup>b</sup> | none                 | 29/54 (53.7%)  | 22/55 (40.0%)  | RR 1.33 (1.00 to 1.78) | 132 more per 1,000 (from 0 fewer to 312 more)   | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT  |
| Adverse events (follow up: 28 days)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                       |                      |               |                      |                           |                      |                |                |                        |                                                 |                  |            |
| 1 <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | randomized trials     | not serious          | not serious   | not serious          | very serious <sup>b</sup> | none                 | 7/12 (58.3%)   | 8/12 (66.7%)   | RR 0.88 (0.47 to 1.63) | 80 fewer per 1,000 (from 353 fewer to 420 more) | ⊕⊕○○<br>LOW      | IMPORTANT  |
| GRADE Working Group grades of evidence<br>High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect<br>Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different<br>Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect<br>Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect |                       |                      |               |                      |                           |                      |                |                |                        |                                                 |                  |            |

Risk of bias: Study limitations

Inconsistency: Unexplained heterogeneity across study findings

Indirectness: Applicability or generalizability to the research question

Imprecision: The confidence in the estimate of an effect to support a particular decision

Publication bias: Selective publication of studies

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

**Explanations**

- Concerns with unmeasured and residual confounding. Gorial 2020 single arm with historical control. Hashim 2020 used even vs. odd days to place subjects into treatment groups with critical patients not included in the placebo group. In Rajtal, corticosteroids were used in 19.6% of usual care patients vs. 39.8% of ivermectin patients.
- The 95% CI includes the potential for both appreciable benefit as well as the potential for harm. Few events reported do not meet the optimal information size and suggest fragility in the estimate
- Open label trial may lead to bias with measurement of subjective outcomes.
- Podder 2020 assigns participants based on odd or even registration numbers. Also, 20 patients were excluded following randomization without sensitivity analysis to explore imbalance across treatment arms.
- Viral clearance is a surrogate for clinical improvement, such as hospitalization, need for ICU care and mechanical ventilation.

**References**

- Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979> [Epub ahead of print 8 July 2020].
- Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345> [Preprint 27 October 2020].
- Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. Chest 2021; 159(1): 85-92.
- Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. EClinicalMedicine 2020: [In press] Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>.
- Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. Int J Sci 2020; 9(09): 31-5.
- Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. Int J Infect Dis 2020; 103: 214-6.
- Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Ul Haque WMM. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. IMC J Med Sci 2020; 14(2): 002. [Epub ahead of print 3 September 2020]

## Resúmenes narrativos de tratamientos sometidos a evaluación

Además de las preguntas clínicas abordadas anteriormente, el panel identificó varios tratamientos actualmente en evaluación, para los cuales se necesitan datos adicionales para calificar las recomendaciones. A continuación, se proporcionan resúmenes narrativos de estos tratamientos.

### Antivirales contra el VIH

Última revisión 11/4/20; no se han realizado actualizaciones desde el 11/4/20

La actividad antiviral in vitro de darunavir contra el SARS-CoV-2 no mostró actividad a concentraciones clínicamente relevantes. Actualmente, se enumeran tres ensayos clínicos aleatorizados y abiertos sobre la evaluación de darunavir / cobicistat como una posible opción terapéutica para COVID-19. Janssen, el fabricante de darunavir / cobicistat ha informado de que uno de estos ensayos [156] ha llegado a la conclusión de que darunavir / cobicistat más tratamientos convencionales, no fueron eficaces para lograr la eliminación viral al séptimo día después de la aleatorización, en comparación con los tratamientos convencionales solos. Los resultados clínicos de este ensayo, incluida la tasa de enfermedad crítica y la mortalidad 14 días después de la aleatorización, no se han informado hasta la fecha.

### Lopinavir-ritonavir combinado con interferón beta u otros antivirales

Última revisión y actualización del 4/9/20

Lopinavir-ritonavir es una combinación de inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la infección por VIH. Se ha demostrado que lopinavir-ritonavir tiene actividad antiviral in vitro contra los beta-coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV [58, 60, 61, 157]. Dado que lopinavir-ritonavir no está diseñado específicamente para el tratamiento del coronavirus, es posible que lopinavir-ritonavir solo no demuestre una diferencia con el placebo en la reducción de la carga viral, cuando el tratamiento se inició en una mediana de 13 días después del inicio de los síntomas [61]. En un ensayo de tratamiento abierto, lopinavir-ritonavir con ribavirina redujo la mortalidad y la necesidad de cuidados intensivos de pacientes hospitalizados con SARS, en comparación con el control histórico [61]. Muchos interferones, especialmente se ha demostrado que el interferón beta tiene una modesta actividad antiviral in vitro contra el SARS-CoV y el MERS-CoV [58, 157]. Se ha demostrado que lopinavir-ritonavir o interferón beta-1b reducen la carga viral de MERS-CoV y mejoran la patología pulmonar en un modelo de primate no humano de tití común [60].

Se realizó un ECA sobre la combinación triple de lopinavir-ritonavir, ribavirina e interferón beta-1b, en comparación con lopinavir-ritonavir como agente único durante 14 días, en el tratamiento de 127 pacientes adultos ingresados en el hospital con COVID-19 [64]. Los pacientes que tenían NEWS2 de al menos 1, y con una duración de los síntomas de 14 días o menos, fueron reclutados y asignados aleatoriamente a una combinación triple o al grupo de control en una proporción de 2: 1. El tratamiento con combinación triple fue bien tolerado y tuvo una mediana de tiempo significativamente más corta para suprimir la carga viral en la muestra nasofaríngea y un tiempo significativamente más corto para aliviar los síntomas, lo que resultó en una estancia hospitalaria más corta. Dado que la mediana de días desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento del estudio fue de cinco días, solo un paciente del grupo de control recibió asistencia respiratoria y ningún paciente murió durante

el estudio. No es posible generalizar la efectividad de la triple terapia en pacientes críticamente enfermos.

Lopinavir-ritonavir se investigó más a fondo en dos estudios de cohorte retrospectivos que utilizaron HCQ [158] y arbidol [159], un derivado indol autorizado durante décadas en Rusia y China contra la influenza, como comparación. Lopinavir-ritonavir se asoció con una depuración viral más rápida (mediana, 21 días frente a 28 días) que la HCQ en 65 pacientes con COVID-19 leve a moderado en Corea del Sur, pero no hubo diferencia en el tiempo hasta la mejoría clínica [158]. Se encontró que lopinavir-ritonavir era inferior al arbidol en términos de eliminación viral el día 14 después del ingreso. Pero el número de pacientes fue pequeño (n = 50) y todos los pacientes recibieron la inhalación atomizada de la inyección de interferón- $\alpha$ 2b humano recombinante. La eficacia de la monoterapia con arbidol sigue siendo incierta [159].

La inyección subcutánea de interferón  $\beta$ -1a se utilizó para el tratamiento de 42 pacientes adultos con COVID-19 grave en un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta en Irán. Aunque no hubo una mejora significativa en el tiempo hasta la respuesta clínica en el grupo tratado con interferón, la mortalidad general a los 28 días se redujo en el grupo tratado con interferón y luego en el grupo de control (19% frente a 43,6%, p = 0,015) [160].

### **Plasma de convalecencia COVID-19 para profilaxis**

Última revisión y actualización del 4/9/20

Los estudios de PC para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 se discutieron en una sección anterior. El uso de PC como profilaxis en personas con exposición de alto riesgo al SARS-CoV-2 está en estudio, con al menos cinco ensayos clínicos en Clinicaltrials.gov al 6 de agosto de 2020, que incluyen grupos en los que las personas expuestas al SARS-CoV-2, pero sin enfermedad pueden recibir CP [161-165]. Recientemente se revisaron cuestiones asociadas con preocupaciones regulatorias, seguridad, flujo de trabajo y diseño de ensayos [166]. A diferencia de los anticuerpos policlonales presentes en la PC, los anticuerpos monoclonales específicos para virus respiratorios también se han utilizado en ciertas poblaciones para la protección contra enfermedades en poblaciones específicas de alto riesgo [167, 168], y los modelos animales han sugerido su utilidad en la profilaxis contra la infección por coronavirus del SARS. [169]. Hay varios ensayos enumerados en Clinicaltrials.gov de diferentes anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2 para el tratamiento o la profilaxis, con otros posibles anticuerpos monoclonales en etapas más tempranas de desarrollo. Aún no se informan datos sobre seguridad o eficacia.

### **Ribavirina**

Última revisión 4/11/20; no se han realizado actualizaciones desde el 4/11/20

Actualmente solo hay datos in vitro disponibles sobre la actividad de la ribavirina en el SARS-CoV-2. La CE50 (concentraciones efectivas medias máximas) fue significativamente más alta que la de la cloroquina y el remdesivir, por lo que parece menos potente in vitro en comparación con estos agentes [16]. Hay estudios clínicos limitados en infecciones por SARS-CoV-1 y MERS-CoV. En una revisión sistemática del tratamiento con ribavirina en pacientes infectados con SARS-CoV-1, 26 estudios se clasificaron como no concluyentes y cuatro mostraron posibles daños [170]. En un estudio observacional retrospectivo en pacientes con infección por MERS-CoV, la combinación de ribavirina e interferón, en comparación con ningún

tratamiento antiviral, no se asoció con una mejoría en la mortalidad a los 90 días ni con una eliminación más rápida del ARN de MERS-CoV [171].

### **Oseltamivir**

Última revisión 11/4/20; no se han realizado actualizaciones desde el 11/4/20

El oseltamivir es un inhibidor de la neuraminidasa que se utiliza para la profilaxis y el tratamiento de la influenza. Dada su especificidad por una enzima que no se encuentra en los coronavirus, no está claro cuál sería el mecanismo de acción contra COVID-19. Sin embargo, esto se ha utilizado en combinaciones de terapia antiviral en Wuhan [172] y se sigue explorando como una opción terapéutica como parte de los regímenes de combinación. En Wuhan [173, 174] se están realizando dos ensayos que evalúan regímenes de combinación, así como un ensayo en Tailandia que propone diferentes combinaciones [175]. Ninguno de los ensayos o informes de casos ha examinado el oseltamivir como monoterapia.

### **Inmunoglobulina intravenosa**

Última revisión y actualización del 4/9/20

La inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) se ha utilizado como adyuvante para tratar una variedad de patógenos, ya sea como un producto combinado o en una forma concentrada más centrada en patógenos (hiperinmune). Como la comunidad de la que se deriva un lote determinado de Ig IV incluye un número cada vez mayor de personas que se han recuperado del SARS-CoV-2, aumenta la posibilidad de que los anticuerpos protectores estén presentes en el producto combinado. Sin embargo, en este momento se desconoce la utilidad potencial de la Ig IV para el tratamiento del SARS-CoV-2. Se ha informado de su uso en algunos pacientes con COVID-19 [176], pero se necesitan estudios para determinar si la Ig IV puede desempeñar un papel en el tratamiento del SARS-CoV-2.

Un ensayo de etiqueta abierta aleatorizó a pacientes con COVID-19 (SPO<sub>2</sub> ≤96% con ≥4 litros de O<sub>2</sub> por cánula nasal pero no con ventilación mecánica) a tres días de Ig IV (n = 16) o sin Ig IV (n = 17) [177]. Durante el período de estudio (30 días o alta hospitalaria), dos pacientes del grupo de Ig IV y siete del grupo de atención estándar requirieron ventilación mecánica, un paciente del grupo de Ig IV y tres pacientes del grupo de atención estándar murieron. No se informaron eventos adversos en el grupo de Ig IV. Los co-tratamientos con remdesivir, plasma de convalecencia y corticosteroides se equilibraron entre los brazos al inicio del estudio; sin embargo, se proporcionó metilprednisolona con cada dosis de Ig IV en el brazo de tratamiento. La dosis en el brazo de tratamiento y las cointervenciones proporcionadas durante el período de tratamiento no estaban equilibradas. Una cohorte retrospectiva informó sobre 58 pacientes que recibieron Ig IV; sin embargo, el estudio no identificó un grupo de atención estándar y se proporcionaron múltiples co-tratamientos [178]. Dos series de casos informaron sobre ocho pacientes [176, 179] con COVID-19 grave que recibieron IgIV durante cinco días consecutivos. Todos los pacientes fueron dados de alta del hospital.

### **¿Se deben suspender los AINE en pacientes con COVID-19?**

Última revisión y actualización del 4/9/20

El papel de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el tratamiento del SARS-CoV-2 se debatió ampliamente en los primeros meses de la pandemia de COVID-19. La

discusión fue impulsada por las advertencias de los funcionarios de salud europeos sobre la posibilidad de un mayor riesgo de infección o la gravedad de la enfermedad en quienes toman AINE. Estas preocupaciones se basaron en informes tempranos no confirmados en cuatro pacientes y se apoyaron en preocupaciones mecánicas teóricas sobre el papel que juegan los AINE en la patogénesis del SARS-CoV-2. Los coronavirus humanos, incluido el SARS-CoV-2, utilizan ACE2 para unirse a objetivos humanos y acceder a las células objetivo [180]. Se ha teorizado que los AINE, debido a la regulación positiva de ACE2 en las células diana humanas, pueden conducir a un mayor riesgo de infección o un curso más severo de COVID-19 en aquellos que toman AINE. Además, existen riesgos bien conocidos de los agentes antiinflamatorios no esteroides, incluidos los efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales y renales [181, 182]. En el contexto de la neumonía bacteriana, los AINE pueden afectar el reclutamiento de células polimorfonucleares, lo que da como resultado una respuesta inflamatoria retardada y la resolución de la infección; sin embargo, no se ha establecido una relación causal [183, 184].

Un estudio de casos y controles de Italia publicado en mayo de 2020 no demostró un aumento del riesgo de infección por SARS-CoV-2 en aquellos que toman AINE de forma crónica (OR ajustado: 1,06; IC del 95%: 0,98 a 1,15) [185]. En abril de 2020, la OMS produjo un informe científico que detalla una revisión sistemática que incluyó 73 estudios en pacientes con infecciones respiratorias agudas. Si bien no se dispuso de estudios directos para el análisis de pacientes con MERS, SARS o SARS-CoV-2, no hubo evidencia de eventos adversos [186]. En un ensayo de registro grande que incluyó datos de cinco hospitales en Massachusetts, hubo un menor riesgo de hospitalización en aquellos con SARS-CoV-2 a los que se les prescribió naproxeno o ibuprofeno, sin embargo, es difícil determinar si estos pacientes estaban tomando activamente estos medicamentos en el momento del diagnóstico de COVID-19 [187]. Actualmente se están realizando ensayos controlados aleatorios para comprender mejor la seguridad de los AINE en el tratamiento de pacientes con COVID-19 [188, 189].

### **¿Deben suspenderse los inhibidores de la ECA y los ARA II para la hipertensión en pacientes con COVID-19?**

Última revisión y actualización del 4/9/20

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es el receptor de entrada para el SARS-CoV-2 en las células humanas. Los experimentos con animales han mostrado hallazgos mixtos sobre el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB) sobre los niveles y la actividad de la ECA2, lo que lleva a dos hipótesis contrastantes en COVID-19 [190-192].

La hipótesis perjudicial es que los IECA y los BRA pueden aumentar el riesgo de infección y la gravedad de COVID-19 a través del aumento de la expresión de ACE2.

Por el contrario, se ha demostrado que la infección con otros coronavirus disminuye los niveles de ACE2 in vitro [193], lo que puede conducir a un aumento de la actividad de la angiotensina II que da como resultado daños pulmonares, cardiovasculares y de otros órganos terminales en pacientes con COVID-19 [190, 194]. Esto ha llevado a especular sobre una hipótesis beneficiosa de que los IECA y los BRA pueden tener un papel terapéutico en el COVID-19 al inhibir el eje renina-angiotensina-aldosterona.

Se han realizado varios estudios observacionales recientes sobre los efectos de los IECA y los ARA II en pacientes sometidos a prueba y diagnosticados con COVID-19. Un estudio

retrospectivo multicéntrico [195] evaluó 1.128 pacientes ingresados en 9 hospitales de la provincia de Hubei, China con COVID-19, incluidos 188 (17%), que estaban en tratamiento con IECA o ARA II. El riesgo de mortalidad por cualquier causa a los 28 días fue menor en el grupo IECA / ARA II que en el grupo sin IECA / ARA (IRD: -0,24; IC del 95%: -0,43, -0,05). Después de ajustar, la mortalidad por todas las causas fue aún menor en el grupo IECA / ARA II en comparación con el grupo sin IECA / ARA II (HR: 0,42; IC del 95%: 0,15; 0,89). Otro estudio retrospectivo de un solo centro [196] entre 1178 pacientes hospitalizados con COVID-19, tenía 362 pacientes con hipertensión y 115 estaban en IECA / ARA II. No hubo diferencia entre aquellos con enfermedad grave y no grave en uso de IECA (9,2% frente a 10,1%;  $p = 0,80$ ) y ARA (24,9% frente a 21,2%;  $p = 0,40$ ). Tampoco hubo diferencias entre los no supervivientes y los supervivientes en el uso de IECA (9,1% frente a 9,8%;  $P = 0,85$ ) y ARA (19,5% frente a 23,9%;  $P = 0,42$ ). Otro estudio [197] entre 1200 pacientes con COVID-19 hospitalizados en dos hospitales de Londres, Reino Unido, observó que el uso crónico de IECA / ARA II no se asoció con un aumento de la gravedad de COVID-19. Dentro de su cohorte de 1200 pacientes, 399 (33,3%) estaban en un IECA / ARA II y mientras que las probabilidades no ajustadas de ingreso en cuidados críticos o muerte dentro de los 21 días no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con IECA / ARA II y no (OR 0,83; IC del 95% 0,64, 1,07), el ajuste por edad, sexo y comorbilidades presentó una OR de 0,63 (IC del 95%: 0,47; 0,84;  $p < 0,01$ ) para los resultados compuestos en pacientes en IECA / ARA II. Un estudio observacional de Italia [198] evaluó múltiples predictores de mortalidad hospitalaria en 311 pacientes con hipertensión y COVID-19. Los pacientes de este estudio eran significativamente mayores, con un IMC más alto, comorbilidades y gravedad de la enfermedad. En un análisis de regresión de Cox multivariado, el uso crónico de IECA y ARA II (aHR, 0,97; IC del 95%: 0,68, 1,39;  $P = 0,88$ ) no se asoció con un aumento de la mortalidad hospitalaria.

Un estudio de casos y controles basado en la población [185] de Lombardía, Italia comparó 6272 pacientes con COVID-19 con 30.759 controles emparejados por sexo, edad y municipio de residencia. En un análisis multivariado de regresión logística, el uso de ARA II o IECA no mostró una asociación con COVID-19 entre los casos (ORa, 0,95, IC del 95%: 0,86 a 1,05 para los ARA y 0,96, IC del 95%, 0,87 a 1,07 para los IECA). Tampoco mostró una asociación con la enfermedad grave o mortal (para los BRA, OR 0,83; IC del 95%: 0,63 a 1,10; para los IECA, OR 0,91; IC del 95%: 0,69 a 1,21).

Reynolds et al [199] analizaron los datos disponibles para los pacientes sometidos a pruebas de detección de COVID-19, disponibles en los registros médicos electrónicos del sistema Langone Health de la Universidad de Nueva York. En el estudio, se analizaron 12.594 pacientes, 5.894 (46,8%) dieron positivo y 1.002 de estos pacientes (17,0%) tenían una enfermedad grave. Realizaron un emparejamiento por puntuación de propensión y un análisis bayesiano para evaluar la relación entre varias clases de antihipertensivos, incluidos los IECA y los ARA, y la probabilidad de una prueba COVID-19 positiva y una enfermedad grave. El estudio no mostró una asociación positiva para IECA y ARB con tener una prueba positiva para el SARS-CoV-2 o desarrollar una infección grave.

Un estudio de cohorte retrospectivo que utilizó datos de los registros administrativos nacionales daneses, tuvo una mortalidad a 30 días sin ajustar del 18,1% en el grupo con uso de IECA / ARA II en comparación con el 7,3% en el grupo de no usuarios, pero la asociación no fue significativa después del ajuste por edad, sexo e historial médico (aHR 0.83; 95% CI: 0.67, 1.03). En ese estudio, el uso de IECA / ARA II en comparación con otros agentes



antihipertensivos no se asoció significativamente con una mayor incidencia de COVID-19 (un HR 1,05, IC del 95%: 0,80-1,36) [200].

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en pacientes con COVID-19 grave mostró que el uso de IECA / ARA II, después de ajustar por otras variables, se asoció de forma independiente con una creatinina elevada > 10,1 mg / L (OR 3,22; IC del 95%: 2,28, 4,54). El uso constante de IECA / ARA II se asoció de forma independiente con el estadio de IRA > 1 (índice ALT 3,28; IC del 95%: 2,17, 4,94) [201].

Los datos de estos estudios observacionales sugieren que los IECA y los BRA no aumentan el riesgo de contraer COVID-19, desarrollar una enfermedad grave o la muerte.

Un estudio mostró un posible aumento del riesgo de disfunción renal en el COVID-19 grave. Aunque existen limitaciones inherentes a los estudios observacionales retrospectivos, especialmente las diferencias en los factores pronósticos no medidos entre los grupos comparados que podrían ser responsables de la diferencia en los resultados y no del tratamiento con IECA o ARA II. La mayoría de las sociedades científicas y médicas profesionales han recomendado que se continúe con los IECA o los ARA en personas que tienen una indicación para estos medicamentos [202-204].

## **Antibacterianos y antifúngicos**

### **Última revisión y actualización del 9/4/20**

Los pacientes con COVID-19 a menudo se presentan en hospitales con neumonía viral acompañada de enfermedad febril y síntomas respiratorios. Los diagnósticos diferenciales pueden incluir neumonía bacteriana, para la cual se recetan antibióticos. También existe preocupación por las sobreinfecciones bacterianas. Los estudios realizados al principio de la pandemia de COVID-19 informaron porcentajes elevados de uso de antibióticos en China (58-95%) [1, 172, 205], España (74%) [206] y Nueva York (65%) [207]. Estos estudios no son granulares y no informan si describen la coinfección en el momento de la presentación o el desarrollo de una superinfección, lo que limita la capacidad de determinar las razones del uso de antibióticos.

Los datos que informan sobre la coinfección en pacientes que se presentan con COVID-19 para recibir atención son escasos. Rawson y sus colegas revisaron 18 estudios de infecciones por coronavirus humano que informaron co- infecciones, de las cuales nueve fueron COVID-19 [208]. Estos reportaron acumulativamente una tasa de coinfección bacteriana y fúngica del 8% (62/806). Los estudios evaluados fueron heterogéneos.

Un breve informe de 393 pacientes en Nueva York informó una tasa de bacteriemia del 5,6%, que varió significativamente entre los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (15/126 [11,9%]) y los que no (4/222 [1,8%]) [209].

Otro estudio examinó 88.201 hemocultivos realizados durante marzo de 2020 en Nueva York, comparando el volumen de pedidos, la positividad y las etiologías entre pacientes con COVID-19 y otros durante el período de tiempo [210]. El estudio encontró una tasa significativamente más baja de bacteriemia en pacientes con COVID-19 (3,8%) que con COVID-19 negativo (8%) o no probado (7,1%) ( $p < 0,001$ ). Cuando se excluyeron los organismos comensales de la piel, la tasa de positividad en los pacientes con COVID-19 fue del 1,6% [210].

Un estudio en Texas revisó el uso de antibióticos y la incidencia de coinfecciones en 147 pacientes con COVID-19 positivos a PCR [211]. Ochenta y siete (59%) pacientes recibieron antibióticos empíricos, aunque ninguno de los 47 (32%) pacientes con cultivos respiratorios tuvo resultados positivos. También se recogieron hemocultivos en 112 pacientes (76%) y, aunque nueve fueron positivos, ocho de ellos se consideraron contaminantes [211].

La aparente discordancia entre la coinfección bacteriana y micótica en pacientes con COVID-19 en el momento de la presentación y el uso de terapia antibacteriana tiene efectos negativos potenciales, principalmente en la resistencia a los antimicrobianos. Las publicaciones informan sobre pacientes con COVID-19 grave y crítico tratados con terapias inmunomoduladoras, incluidos corticosteroides, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-1 y otros [212]. En una preimpresión que examinó los resultados de una cohorte de 154 pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva, la mortalidad se redujo en los pacientes tratados con tocilizumab (modelo ajustado por IPTW, HR 0,55; IC del 95%: 0,33 a 0,90); sin embargo, las superinfecciones se notificaron con mayor frecuencia (54% frente a 26%,  $p < 0,001$ ), principalmente debido a neumonía asociada al ventilador [213]. El inicio y la continuación de los antibióticos empíricos en el momento del ingreso puede dar lugar a sobreinfecciones resistentes a los antibióticos [214].

## Favipiravir

### Última revisión y actualización del 4/9/20

El favipiravir es un análogo de la purina que inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN de la influenza y otros virus ARN [215]. El medicamento está aprobado en Japón para el tratamiento de la influenza.

Sin embargo, debido a su riesgo de teratogenicidad, no se debe administrar favipiravir durante el embarazo y existen preocupaciones sustanciales sobre su uso en mujeres en edad fértil.

En términos de su papel potencial en COVID-19, favipiravir tiene actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 [16]. Sin embargo, no se sabe si se pueden lograr niveles adecuados de fármaco in vivo para inhibir el SARS-CoV-2. Se han realizado pequeños ensayos clínicos con este medicamento en personas con COVID-19.

En un estudio abierto y no aleatorizado en China [216], el favipiravir oral se asoció con un tiempo más corto para la eliminación viral y una mejoría mayor en las imágenes de tórax que lopinavir / ritonavir (en ambos grupos, el antiviral oral se administró con alfa- interferón). Sin embargo, debido a que el estudio fue pequeño y no aleatorio, no fue posible concluir que el favipiravir sea eficaz para tratar COVID-19.

En un ensayo aleatorizado, abierto, se comparó el favipiravir con el umifenovir, un antivírico aprobado en Rusia y China, en personas con COVID-19 [217]. La tasa de recuperación clínica en el día siete no fue significativamente diferente entre los dos grupos. Parece haber un impacto del favipiravir en el subgrupo de personas que no tenían una enfermedad crítica, pero se necesitan más datos.

Un ensayo clínico exploratorio, también realizado en China, asignó al azar a 30 adultos hospitalizados con COVID-19 a un grupo de baloxavir marboxil, favipiravir o de control. No hubo un efecto aparente de favipiravir (o baloxivir) sobre el aclaramiento viral [218]. Hay ensayos clínicos en curso que evalúan el favipiravir para el tratamiento de COVID-19.

## Agentes inmunomoduladores

Última revisión y actualización del 4/9/20

Algunos pacientes con COVID-19 desarrollan un estado hiperinflamatorio que puede incorporar elementos del síndrome de liberación de citocinas que se observa en afecciones como la linfocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH). La etiología no está clara, pero los pacientes que desarrollan niveles de PCR, ferritina y dímero D significativamente elevados con el síndrome tienen un mayor riesgo de mortalidad, asociado con insuficiencia respiratoria, disfunción multiorgánica e hipercoagulabilidad. Se están investigando numerosos agentes inmunomoduladores para abordar esta complicación inmunológica.

**Inhibidores de IL-1.** Anakinra es un inhibidor de IL-1-beta aprobado por la FDA actualmente para la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal. Se investigó anakinra en dosis altas y bajas en un estudio de cohorte retrospectivo reciente en pacientes italianos con COVID-19, SDRA de moderado a grave e hiperinflamación. Los pacientes que recibieron anakinra se compararon con un grupo de control histórico con COVID-19 que cumplió con los criterios de elegibilidad para anakinra. El grupo de anakinra de dosis baja se interrumpió antes de tiempo debido a la falta de efecto. En el grupo de anakinra de dosis alta, 3/29 (10%) pacientes murieron frente a 7/16 (44%) en el grupo de control histórico; sin embargo, no hubo diferencias en las tasas de supervivencia sin ventilación mecánica [219]. Anakinra se está investigando en numerosos ensayos, incluido este ensayo aleatorizado controlado con placebo [220]. Canakinumab es otro antagonista de IL-1-beta con datos limitados en humanos para COVID-19 que se está estudiando en un ensayo clínico de fase III [221, 222].

**Inhibidores de la quinasa de Janus.** Baricitinib, un inhibidor de la cinasa de Janus (anti-JAK) actualmente aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide, se está investigando en múltiples estudios para COVID-19. Los beneficios propuestos del baricitinib en el tratamiento de COVID-19 son dobles, ya que tiene actividad antiinflamatoria y probablemente antiviral. La quinasa de Janus media la señalización de citocinas que contribuye a la inflamación, lo que puede reducir el riesgo de síndrome hiperinflamatorio asociado y SDRA. El baricitinib inhibe la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1) y también se une a la quinasa asociada a G (GAK), y se cree que ambas juegan un papel en la endocitosis mediada por receptores de muchos virus, incluido el SARS-CoV-2 [138]. En un estudio abierto no aleatorizado de Italia, se comparó baricitinib con lopinavir / ritonavir (n = 12) con lopinavir / ritonavir (n = 12) solo en una institución durante dos períodos de tiempo consecutivos. Después de dos semanas en el grupo de baricitinib, ningún paciente requirió traslado a la UCI y 7/12 (58%) fueron dados de alta. En el grupo de lopinavir / ritonavir, 4/12 (33%) requirieron transferencia a la UCI y sólo 1/12 pacientes fueron dados de alta el día 14. No se produjeron reacciones adversas graves o infecciones en el grupo de baricitinib [139]. En el ensayo ACTT-2, se está comparando baricitinib con remdesivir y actualmente se están realizando muchos otros ECA para comprender mejor la función de baricitinib en el tratamiento de COVID-19 [223-227].

**Inhibidores de GM-CSF.** Se están investigando anticuerpos monoclonales que se unen a GM-CSF para el tratamiento de la hiperinflamación asociada con COVID-19. Se postulan inhibidores de GM-CSF para interrumpir la señalización corriente abajo de citocinas proinflamatorias. Un agente, mavrilimumab, se estudió en un estudio de cohorte no aleatorizado de un solo centro en pacientes no ventilados en Italia. Los participantes del ensayo tenían infección por SARS-CoV-2 con una relación PaO<sub>2</sub>: FiO<sub>2</sub> <300 mm Hg, infiltrados pulmonares y evidencia de

hiperinflamación (PCR > 100 mg / L o ferritina > 900 µg / L y cualquier aumento de LDH). Los pacientes del grupo de tratamiento recibieron una dosis única de mavrilimumab 6 mg / kg (n = 13). Una cohorte similar gestionada por el mismo equipo médico no recibió mavrilimumab debido a la falta de consentimiento y la falta de acceso a mavrilimumab (n = 26). Las tasas de mortalidad fueron 0/13 en el grupo de mavrilimumab y 7/26 (27%) murieron en el grupo de control. La mediana de días hasta la mejoría clínica (definida como una reducción de dos o más puntos en la escala ordinal de siete puntos) fue de 8 (IQR: 5-11) frente a 19 (IQR: 11-> 28), en el mavrilimumab frente al control grupos, respectivamente. Mavrilimumab fue bien tolerado en todos los pacientes [228]. Se están realizando ensayos controlados aleatorios para investigar la función de los inhibidores de GM-CSF en el tratamiento de COVID-19 [229-231].

**Inhibidores del complemento.** En modelos de ratón, tanto del SARS-CoV como del MERS-CoV, se ha demostrado que la activación del complemento juega un papel en la patogenia del SDRA. El eculizumab, un inhibidor del complemento que ya ha sido aprobado por la FDA para otras afecciones que incluyen miastenia gravis y hemoglobinuria paroxística nocturna, se está estudiando actualmente para el tratamiento de COVID-19 [232]. El ravulizumab, otro inhibidor del complemento, también se está investigando en ensayos aleatorizados para COVID-19 [224].

### **SARS-CoV-2 en niños y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C)**

Tratamiento revisado y actualizado 9/4/20 por última vez

En comparación con los adultos, los niños generalmente tienen una enfermedad más leve a causa de la infección por SARS-CoV-2 [233, 234]. Sin embargo, la enfermedad grave ocurre en los niños, incluso en aquellos sin factores predisponentes [234, 235]. Entre los niños ingresados en el hospital por COVID-19, un tercio son ingresado en cuidados intensivos [234]. A pesar de esto, los ensayos clínicos de intervenciones terapéuticas para COVID-19 se han centrado casi exclusivamente en pacientes adultos. Por ejemplo, en el primero de dos estudios recientes sobre el remdesivir antiviral [236, 237], se excluyó a los pacientes menores de 18 años [238], y el número de niños entre 12 y 18 años incluidos en el análisis del segundo artículo fue no informado [124]. Estos estudios llevaron a la FDA a emitir una autorización de uso de emergencia de remdesivir tanto para adultos como para niños [239], sin datos publicados disponibles sobre seguridad o eficacia en niños menores de 12 años. Se ha iniciado un estudio de fase II / III abierto en esta población (el ensayo "CARAVAN" [125]). Los estudios futuros de terapias y vacunas deberán incluir a los niños para garantizar su seguridad y eficacia en esta población.

#### **Síndrome inflamatorio multisistémico en niños**

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) o el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PMIS) es un síndrome inflamatorio agudo raro con algunas similitudes con la enfermedad de Kawasaki que se ha informado recientemente en niños. Los informes de Europa y Estados Unidos generalmente describen a niños críticamente enfermos con fiebre, exantema, conjuntivitis, molestias abdominales, shock y disfunción cardíaca significativa [240-252]. Se han desarrollado definiciones de casos para caracterizar mejor a estos pacientes (**tabla 19**) [253, 254].

Los pacientes con enfermedad de Kawasaki también presentan fiebre y síntomas que incluyen erupción cutánea, conjuntivitis, cambios en las extremidades periféricas, linfadenopatía y

cambios en la mucosa oral como enrojecimiento, labios agrietados y "lengua de fresa". Sin embargo, aunque la enfermedad de Kawasaki y el MIS-C comparten algunas similitudes, también existen diferencias clave [255]. Ambos son síndromes hiperinflamatorios, ambos tienen hallazgos de vasculitis de vaso mediano y ambos pueden presentarse con los signos / síntomas descritos para la enfermedad de Kawasaki. Es más probable que MIS-C afecte a niños mayores (edad promedio de 8-11 años frente a menores de cinco años en la enfermedad de Kawasaki), cause una enfermedad más grave (más pacientes que presenten shock), presente con frecuencia síntomas gastrointestinales, incluye cierta afectación neurológica, y más comúnmente causa miocarditis cardíaca y disfunción ventricular que conduce a hipotensión o arritmias. Por el contrario, la enfermedad de Kawasaki provoca con mayor frecuencia dilatación de las arterias coronarias. Un pequeño estudio de perfiles de citoquinas en niños distinguió MIS-C de COVID-19 grave basándose en un nivel más alto de la combinación de TNF- $\alpha$  e IL-10 en pacientes con MIS-C [256].

El tratamiento empírico de MIS-C generalmente ha involucrado agentes inmunomoduladores como inmunoglobulina intravenosa en dosis altas (2 g / kg), corticosteroides, aspirina y, raramente, medicamentos antiinflamatorios más dirigidos como anakinra [240-243, 249, 250, 252]. La mayoría de los niños con MIS-C han tenido antecedentes de infección previa por SARS-CoV-2 varias semanas antes confirmada por detección viral de pruebas de anticuerpos o han documentado una exposición previa a COVID-19, lo que sugiere que esta condición es posinfecciosa. Fenómeno inmunológico.

La investigación futura debe centrarse en cómo y por qué el sistema inmunológico responde al SARS-CoV-2 causando un espectro de enfermedades en los niños, identificando factores de riesgo genéticos o ambientales para MIS-C y descubriendo el tratamiento óptimo para los niños con MIS-C. Se necesitan enfoques multidisciplinarios y de colaboración para los registros de datos y los ensayos clínicos que promuevan la atención basada en la evidencia para estos niños.

**Tabla 19.** Definiciones de casos para el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) y el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PMIS)

|                | MIS-C (CDC 2020) <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | PMIS (Royal College of Paediatrics and Child Health 2020) <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Includes       | <p>Age &lt;21 years presenting with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fever (&gt;38.0°C for ≥24 hours, or report of subjective fever lasting ≥24 hours)</li> <li>• Laboratory evidence of inflammation (including, but not limited to, one or more of the following: an elevated C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen, procalcitonin, d-dimer, ferritin, lactic acid dehydrogenase, or interleukin 6, elevated neutrophils, reduced lymphocytes and low albumin),</li> <li>• Evidence of clinically severe illness requiring hospitalization, with multisystem (&gt;2) organ involvement (cardiac, renal, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic or neurological)</li> </ul> | <p>A child presenting with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistent fever &gt;38.5°C</li> <li>• Laboratory evidence of inflammation (neutrophilia, elevated CRP and lymphopenia)</li> <li>• Evidence of single or multi-organ dysfunction (shock, cardiac, respiratory, renal, gastrointestinal or neurological disorder) with additional features (listed in Appendix of reference)</li> </ul> |
| Excludes       | Patients with alternative plausible diagnoses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Patients with any other microbial cause, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes, infections associated with myocarditis such as enterovirus                                                                                                                                                                                                                                |
| Other criteria | Positive for current or recent SARS-CoV-2 infection by RT-PCR, serology, or antigen test; OR COVID-19 exposure within the 4 weeks prior to the onset of symptoms                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | SARS-CoV-2 PCR testing may be positive or negative                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Accessed 24 May 2020.
2. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, **2020**.

## Discusión

---

Durante epidemias como la actual pandemia del COVID-19, cuando no existen tratamientos clínicamente probados, la tendencia es utilizar fármacos basados en actividad antiviral in vitro, o en efectos antiinflamatorios o basados en estudios observacionales limitados.

Es encomiable que los estudios observacionales se realicen durante una epidemia, pero a menudo no tienen controles concurrentes, tienen un riesgo significativo de sesgo y utilizan resultados sustitutos como la eliminación viral en lugar de resultados importantes para el paciente. Posteriormente se demostró en ensayos clínicos que los medicamentos que se pensaba que eran eficaces basándose en estudios in vitro y estudios observacionales para otras enfermedades eran ineficaces [257].

Debido a la comprensible urgencia de producir, sintetizar y difundir datos durante la pandemia actual, ha habido un aumento notable en la publicación rápida de estudios. Además de preocupaciones bien establecidas que pueden disminuir nuestra certeza en la evidencia disponible, puede haber problemas adicionales que en última instancia influirán en la confiabilidad de esa evidencia, que incluyen:

- 1) Elusión de los pasos habituales de la investigación (retraso de la aprobación del IRB [258] inclusión de los mismos pacientes en varios estudios);
- 2) Proceso de revisión por pares limitados (la debida diligencia habitual de los editores y revisores se pasa por alto, lo que puede conducir a errores inadvertidos en los datos y cálculos, informes incompletos de métodos y resultados, así como subestimación de las limitaciones del estudio);
- 3) Mayor potencial de sesgo de publicación (en aras de mostrar datos prometedores y en la carrera por lograr el reconocimiento, puede haber una mayor inclinación a publicar resultados positivos y descartar los negativos). El alcance y el impacto de estas consideraciones siguen siendo actualmente inciertos, pero se reconocieron en el desarrollo de esta guía.

A pesar de estas limitaciones, las recomendaciones de esta guía se basan en la evidencia de los mejores estudios clínicos disponibles con criterios de valoración importantes para el paciente. El panel determinó que cuando se consideró una compensación explícita entre los beneficios altamente inciertos (por ejemplo, el panel no pudo confirmar que la HCQ aumenta la curación viral o reduce la mortalidad) y los daños supuestos conocidos (prolongación del intervalo QT e interacciones fármaco-fármaco), no se alcanzó un beneficio neto positivo y posiblemente podría ser negativo (riesgo de daño excesivo).

La seguridad de los medicamentos utilizados para el tratamiento de COVID-19, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular, con condiciones inmunosupresoras o aquellos que están críticamente enfermos con insuficiencia multiorgánica, tampoco se ha estudiado. Fármacos como AZ y HCQ pueden causar prolongación del intervalo QT y arritmias potencialmente mortales.

Los esteroides y los inhibidores de IL-6 pueden ser inmunosupresores y aumentar potencialmente el riesgo de infecciones secundarias. Los esteroides pueden producir efectos secundarios a largo plazo, como osteonecrosis [259].

En los casos en que el panel no pudo determinar si los beneficios superan a los daños, es ético y prudente inscribir a los pacientes con COVID-19 en ensayos clínicos, en lugar de utilizar terapias clínicamente no probadas [260].

Hay múltiples ensayos en curso, algunos con diseños adaptativos, que potencialmente pueden responder rápidamente preguntas urgentes sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Reconocemos que la inscripción de pacientes en ECA podría no ser factible para muchos proveedores de primera línea debido al acceso y la infraestructura limitados. En caso de que exista una falta de acceso a los ensayos clínicos, recomendamos la creación de registros locales o colaborativos para evaluar sistemáticamente la eficacia y seguridad de los medicamentos



para contribuir a la base de conocimientos. Sin estas evaluaciones, a menudo atribuimos el éxito a los fármacos y el fracaso a la enfermedad (COVID-19) [257]. Durante una pandemia de este tipo, las barreras para la realización de estudios y la inscripción de pacientes en ensayos para proveedores de primera línea ya sobrecargados deben minimizarse al tiempo que se garantizan los derechos y la seguridad de los pacientes [261].

Para los ensayos clínicos y los estudios observacionales, es fundamental determinar a priori definiciones estandarizadas y prácticas de las poblaciones de pacientes, los síndromes clínicos, la gravedad de la enfermedad y los resultados. Los estudios observacionales y no experimentales a veces pueden responder preguntas que no se abordan en los ensayos, pero aún se necesitan definiciones estandarizadas.

Para los síndromes clínicos, es importante distinguir claramente entre estado de portador asintomático, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto respiratorio inferior. La gravedad de la enfermedad debe definirse razonablemente utilizando criterios clínicos fácilmente disponibles de insuficiencia de órganos terminales, como el grado de insuficiencia respiratoria utilizando SpO2 (porcentaje de saturación de oxihemoglobina) o PaO2: cocientes de FiO2 (presión parcial de oxígeno en sangre arterial: porcentaje fraccional de oxígeno inspirado) para la infección del tracto respiratorio inferior, en contraposición a las determinaciones de gravedad basadas en la ubicación, como el ingreso en la UCI, que puede dar lugar a un sesgo basado en limitaciones de recursos (es decir, disponibilidad de camas) o patrones de práctica regionales / institucionales [262].

Para los resultados de los ensayos de profilaxis, el criterio de valoración debe ser la prevención de las infecciones y, para los ensayos terapéuticos, resultados centrados en el paciente, como la reducción de la mortalidad (tanto a corto como a largo plazo) [263].

Los ensayos también deben estudiar tratamientos en poblaciones de alto riesgo o poblaciones especiales como pacientes inmunosuprimidos, personas con VIH, pacientes con comorbilidades cardiovasculares y mujeres embarazadas.

El panel expresó el objetivo general de que los pacientes sean reclutados en ensayos en curso, lo que proporcionaría evidencia muy necesaria sobre la eficacia y seguridad de varias terapias para COVID-19.

Esta es una pauta viva que se actualizará con frecuencia a medida que surjan nuevos datos. Las actualizaciones y cambios a la guía se publicarán en el sitio web de IDSA.

## Referencias

---

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* **2020**.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 75. Geneva: World Health Organization, **2020** 4 April.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* **2020**.
4. Morgan RL, Florez I, Falavigna M, et al. Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations. *Health Res Policy Syst* **2018**; 16(1): 63.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* **2011**; 64(4): 395-400.
6. U.S. Food and Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? Available at: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>. Accessed 19 June 2020.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Scoping. Interim process and methods for developing rapid guidelines on COVID-19 (PMG35). London: National Institute for Health and Care Excellence, **2020**.
8. Wallace BC, Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Lau J, Trow P, Schmid CH. Closing the gap between methodologists and end-users: R as a computational back-end. *J Stat Softw* **2012**; 49(5): 1-15.
9. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2 ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons, **2019**.
10. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* **2016**; 355: i4919.
11. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* **2011**; 64(4): 383-94.
12. GRADEpro GDT. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available at: <https://gradepro.org/>.
13. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* **2012**; 42(2): 145-53.
14. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* **2004**; 323(1): 264-8.
15. Dyall J, Coleman CM, Hart BJ, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* **2014**; 58(8): 4885-93.
16. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* **2020**; 30(3): 269-71.
17. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* **2020**.
18. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* **2005**; 2: 69.
19. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* **2020**: 105949.
20. Li C, Zu S, Deng YQ, et al. Azithromycin Protects against Zika virus Infection by Upregulating virus-induced Type I and III Interferon Responses. *Antimicrob Agents Chemother* **2019**.

21. Kouznetsova J, Sun W, Martinez-Romero C, et al. Identification of 53 compounds that block Ebola virus-like particle entry via a repurposing screen of approved drugs. *Emerg Microbes Infect* **2014**; 3(12): e84.
22. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* **2010**; 36(3): 646-54.
23. Tyteca D, Van Der Smissen P, Mettlen M, et al. Azithromycin, a lysosomotropic antibiotic, has distinct effects on fluid-phase and receptor-mediated endocytosis, but does not impair phagocytosis in J774 macrophages. *Exp Cell Res* **2002**; 281(1): 86-100.
24. Menzel M, Akbarshahi H, Bjermer L, Uller L. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. *Sci Rep* **2016**; 6: 28698.
25. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al. Erythromycin suppresses interleukin 6 expression by human bronchial epithelial cells: a potential mechanism of its anti-inflammatory action. *Biochem Biophys Res Commun* **1995**; 210(3): 781-6.
26. Schultz MJ. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* **2004**; 54(1): 21-8.
27. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* **2020**; 97: 396-403.
28. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* **2020**.
29. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* **2020**.
30. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)* **2020**; 49(1): 0-.
31. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* **2020**.
32. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *MedRxiv* **2020**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817> [Preprint 15 October 2020].
33. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2020**; 324(21): 2165-76.
34. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. *Open Forum Infect Dis* **2020**; 7(10): ofaa446.
35. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* **2020**; 369.
36. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **2020**.
37. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med* **2020**.
38. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *MedRxiv* **2020**.
39. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *Jama* **2020**.
40. Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci* **2020**.
41. Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab The rapy in COVID-19 Patients-An Observational Study. *medRxiv* **2020**.

42. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol* **2020**.
43. Wang C, Fortin PR, Li Y, Panaritis T, Gans M, Esdaile JM. Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* **1999**; 26(4): 808-15.
44. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf* **2010**; 33(9): 713-26.
45. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **2018**; 70(3): 481-5.
46. Beauverd Y, Adam Y, Assouline B, Samii K. COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol* **2020**.
47. Kuipers MT, van Zwieten R, Heijmans J, et al. G6PD deficiency-associated hemolysis and methemoglobinemia in a COVID-19 patient treated with chloroquine. *Am J Hematol* **2020**.
48. Maillart E, Leemans S, Van Noten H, et al. A case report of serious haemolysis in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient COVID-19 patient receiving hydroxychloroquine. *Infect Dis (Lond)* **2020**: 1-3.
49. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology* **2015**; 23(5): 231-69.
50. Molina JM, Delaugerre C, Goff J, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Médecine et Maladies Infectieuses* **2020**.
51. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv* **2020**.
52. Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* **2013**; 19(5): 286-8.
53. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)* **2006**; 44(2): 173-5.
54. Yelve K, Phatak S, Patil MA, Pazare AR. Syncope in a patient being treated for hepatic and intestinal amoebiasis. *BMJ Case Rep* **2012**; 2012.
55. Stas P, Faes D, Noyens P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine. *Int J Cardiol* **2008**; 127(2): e80-2.
56. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* **2012**; 366(20): 1881-90.
57. von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* **1995**; 13(2): 105-22.
58. Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol* **2004**; 31(1): 69-75.
59. Wu CY, Jan JT, Ma SH, et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**; 101(27): 10012-7.
60. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* **2015**; 212(12): 1904-13.
61. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* **2004**; 59(3): 252-6.
62. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. *Int J Antimicrob Agents* **2014**; 44(6): 528-32.

63. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* **2016**; 21(5): 455-9.
64. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* **2020**; 395(10238): 1695-704.
65. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* **2020**.
66. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* **2020**; 396(10259): 1345-52.
67. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng.pdf>. Accessed 24 June 2020.
68. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **2018**; 197(6): 757-67.
69. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* **2004**; 31(4): 304-9.
70. Xiao JZ, Ma L, Gao J, et al. [Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* **2004**; 43(3): 179-82.
71. Laurent A, Bonnet M, Capellier G, Aslanian P, Hebert P. Emotional Impact of End-of-Life Decisions on Professional Relationships in the ICU: An Obstacle to Collegiality? *Crit Care Med* **2017**; 45(12): 2023-30.
72. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* **2020**; 8(3): 267-76.
73. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* **2020**.
74. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv* **2020**: 2020.06.22.20137273.
75. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2020**.
76. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2020**.
77. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2020**.
78. Petersen MW, Meyhoff TS, Helleberg M, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID) trial-Protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand* **2020**.
79. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* **2020**.
80. Corral L, Bahamonde A, Arnaiz delas Revillas F, et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* **2020**: 2020.06.17.20133579.

81. Salton F, Confalonieri P, Santus P, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. medRxiv **2020**: 2020.06.17.20134031.
82. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv **2020**: 2020.03.06.20032342.
83. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med **2020**.
84. Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Munoz-Gomez A, et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study. medRxiv **2020**: 2020.05.22.20110544.
85. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. medRxiv **2020**: 2020.04.07.20056390.
86. Yuan M, Xu X, Xia D, et al. Effects of Corticosteroid Treatment for Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Propensity Score-Based Analysis. Shock **2020**.
87. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. Lancet **2000**; 355(9203): 542-5.
88. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med **2015**; 163(7): 519-28.
89. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest **2020**; 130(5): 2620-9.
90. Kalikshstein DB, Levantovskaia OM, Vyshenepol'skii I, Ol'shanskii A. [Coagulation and anticoagulation systems of the blood in allergic diseases]. Sov Med **1988**; (9): 104-6.
91. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med **2020**.
92. Rosas I, Bräun N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. MedRxiv **2020**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> [Preprint 12 September 2020].
93. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. medRxiv **2020**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20210203> [Preprint 23 October 2020].
94. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med **2020**.
95. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med **2020**.
96. Rojo M, Cano-Valderrama O, Picazo S, et al. Gastrointestinal Perforation After Treatment With Tocilizumab : An Unexpected Consequence of COVID-19 Pandemic. Am Surg **2020**; 86(6): 565-6.
97. Gonzalez Guardiola P, Diez Ares JA, Peris Tomas N, Sebastian Tomas JC, Navarro Martinez S. Intestinal perforation in patient with COVID-19 infection treated with tocilizumab and corticosteroids. Report of a clinical case. Cir Esp **2020**.
98. Ranchal P, Yates E, Gupta R, Aronow WS. Tocilizumab-Associated Bowel Perforation in SARS-CoV-2 Infection. Am J Ther **2020**.
99. Bruce-Hickman D, Sajeed SM, Pang YH, Seow CS, Chen W, Gulati Kansal M. Bowel ulceration following tocilizumab administration in a COVID-19 patient. BMJ Open Gastroenterol **2020**; 7(1).

100. Montesarchio V, Parrela R, Iommelli C, et al. Outcomes and biomarker analyses among patients with COVID-19 treated with interleukin 6 (IL-6) receptor antagonist sarilumab at a single institution in Italy. *J Immunother Cancer* **2020**; 8(2).
101. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis* **1995**; 21(1): 150-61.
102. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* **2004**; 2(9): 695-703.
103. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect* **2017**; 74(3): 302-9.
104. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2005**; 24(1): 44-6.
105. Ko JH, Seok H, Cho SY, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther* **2018**; 23(7): 617-22.
106. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. *medRxiv* **2020**.
107. Wajnberg A, Mansour M, Leven E, et al. Humoral immune response and prolonged PCR positivity in a cohort of 1343 SARS-CoV 2 patients in the New York City region. *medRxiv* **2020**.
108. Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma. *bioRxiv* **2020**.
109. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2020**.
110. Liu ST, Lin H-M, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv* **2020**.
111. U.S. Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>. Accessed 28 August 2020.
112. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2020**; 117(17): 9490-6.
113. Gharbharan A, Jordans CC, GeurtsvanKessel C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *MEDRxiv* **2020**.
114. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv* **2020**.
115. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* **2020**; 95(9): 1888-97.
116. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol* **2020**.
117. Lo MK, Jordan R, Arvey A, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pnuemo-, and Paramyxoviruses. *Sci Rep* **2017**; 7: 43395.
118. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* **2017**; 9(396).
119. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* **2016**; 531(7594): 381-5.
120. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* **2020**.
121. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* **2020**.



122. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2020**; 324(11): 1048-57.
123. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* **2020**; 395(10236): 1569-78.
124. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* **2020**.
125. Gilead Sciences, Inc. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Remdesivir (GS-5734™) in Participants From Birth to < 18 Years of Age With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (CARAVAN). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431453>. Accessed 18 November 2020.
126. Borrell B. New York clinical trial quietly tests heartburn remedy against coronavirus. Available at: <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/new-york-clinical-trial-quietly-tests-heartburn-remedy-against-coronavirus>.
127. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* **2020**.
128. Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology* **2020**.
129. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/143603/download>. Accessed 15 November 2020.
130. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Casirivimab and Imdevimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/143892/download>. Accessed 3 February 2021.
131. Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, et al. LY-CoV555, a rapidly isolated potent neutralizing antibody, provides protection in a non-human primate model of SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv* **2020**.
132. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* **2020**.
133. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Grund B, Barkauskas CE, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **2020**.
134. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* **2021**; 384(3): 229-37.
135. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* **2021**; 384(3): 238-51.
136. Bekerman E, Neveu G, Shulla A, et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest* **2017**; 127(4): 1338-52.
137. Neveu G, Ziv-Av A, Barouch-Bentov R, Berkerman E, Mulholland J, Einav S. AP-2-associated protein kinase 1 and cyclin G-associated kinase regulate hepatitis C virus entry and are potential drug targets. *J Virol* **2015**; 89(8): 4387-404.
138. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* **2020**; 395(10223): e30-e1.
139. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect* **2020**; 81(2): 318-56.
140. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, et al. Use of Baricitinib in Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Clin Infect Dis* **2020**.
141. Rodriguez-Garcia JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizueté JM, Martinez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)* **2021**; 60(1): 399-407.

142. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect* **2020**; 81(4): 647-79.
143. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* **2020**.
144. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy* **2020**; 40(8): 843-56.
145. OLUMIANT (baricitinib) tablet, for oral use (package insert). Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/207924s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207924s000lbl.pdf). Accessed 23 December 2020.
146. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* **2020**; 135(23): 2033-40.
147. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* **2020**; 178: 104787.
148. Bray M, Rayner C, Noel F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res* **2020**; 178: 104805.
149. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis* **2020**; 103: 214-6.
150. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. *Int J Sci* **2020**; 9(09): 31-5.
151. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* **2020**: [In press] Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>.
152. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). *medRxiv* **2020**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979> [Epub ahead of print 8 July 2020].
153. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulamir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv* **2020**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345> [Preprint 27 October 2020].
154. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Ul Haque WMM. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC J Med Sci* **2020**; 14(2): 002. [Epub ahead of print 3 September 2020].
155. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* **2021**; 159(1): 85-92.
156. Lu H. Efficacy and Safety of Darunavir and Cobicistat for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (DACO-nCoV). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274?id=NCT04252274>.
157. Chan JF, Chan KH, Kao RY, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect* **2013**; 67(6): 606-16.
158. Kim JW, Kim EJ, Kwon HH, et al. Lopinavir-ritonavir versus hydroxychloroquine for viral clearance and clinical improvement in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med* **2020**.
159. Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect* **2020**; 81(1): e21-e3.
160. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. Efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv* **2020**.
161. Holland HK, Bashey A, Morris L, E, Solomon S, Solh M. Use of Convalescent Plasma for COVID-19. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04408040>.

162. Justman JE, Zech J. Convalescent Plasma for COVID-19 Close Contacts. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04390503>.
163. Mohamed MA, El Ekiaby M, Ez-Eldin AM, Hussein AM, Selim AM. Clinical Study for Efficacy of Anti-Corona VS2 Immunoglobulins Prepared From COVID19 Convalescent Plasma Prepared by VIPS Mini-Pool IVIG Medical Devices in Prevention of SARS-CoV-2 Infection in High Risk Groups as Well as Treatment of Early Cases of COVID19 Patients. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383548>.
164. Johns Hopkins University, Jain SK, Gordon O. Human Convalescent Plasma for High Risk Children Exposed or Infected With SARS-CoV-2 (COVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04377672>.
165. Shoham S. Efficacy and Safety Human Coronavirus Immune Plasma (HCIP) vs. Control (SARS-CoV-2 Non-immune Plasma) Among Adults Exposed to COVID-19 (CSSC-001). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323800>.
166. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* **2020**; 130(6): 2757-65.
167. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* **1998**; 102(3): 531-7.
168. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* **2003**; 143(4): 532-40.
169. ter Meulen J, Bakker AB, van den Brink EN, et al. Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets. *Lancet* **2004**; 363(9427): 2139-41.
170. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* **2006**; 3(9): e343.
171. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis* **2019**.
172. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **2020**; 395(10223): 507-13.
173. Ning Q, Han M. A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255017>.
174. Ning Q, Han M. A Randomized, Open, Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy of ASC09F and Ritonavir for 2019-nCoV Pneumonia. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261270>.
175. Kongsangdao S, Sawanpanyalert N. Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID19: A Randomized Control Trial (THDMS-COVID19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299>.
176. Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis* **2020**; 7(3): ofaa102.
177. Sakoulas G, Geriak M, Kullar R, et al. Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Significantly Reduces Respiratory Morbidity in COVID-19 Pneumonia: A Prospective Randomized Trial. *medRxiv* **2020**.
178. Xie Y, Cao S, Dong H, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect* **2020**; 81(2): 318-56.
179. Mohtadi N, Ghaysouri A, Shirazi S, et al. Recovery of severely ill COVID-19 patients by intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment: A case series. *Virology* **2020**; 548: 1-5.

180. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **2020**; 181(2): 271-80 e8.
181. Coxib, traditional NTC, Bhala N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* **2013**; 382(9894): 769-79.
182. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* **2017**; 18(1): 256.
183. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest* **2011**; 139(2): 387-94.
184. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med* **2019**; 8(6).
185. Mancina G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* **2020**; 382(25): 2431-40.
186. World Health Organization. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. Available at: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19). Accessed 18 June 2020.
187. Castro VM, Ross RA, McBride SM, Perlis RH. Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. *medRxiv* **2020**.
188. Adnet F, Slama Schwok A. Efficacy of Addition of Naproxen in the Treatment of Critically Ill Patients Hospitalized for COVID-19 Infection (ENACOVID). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325633>.
189. Beale R, Mazibuko N, Farrell C, King's College London. LIBERATE Trial in COVID-19 (LIBERATE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334629>.
190. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **2020**; 382(17): 1653-9.
191. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* **2005**; 111(20): 2605-10.
192. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* **2004**; 43(5): 970-6.
193. Dijkman R, Jebbink MF, Deijns M, et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J Gen Virol* **2012**; 93(Pt 9): 1924-9.
194. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg(9) bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2018**; 314(1): L17-L31.
195. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res* **2020**; 126(12): 1671-81.
196. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* **2020**.
197. Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *Eur J Heart Fail* **2020**; 22(6): 967-74.

198. Tedeschi S, Giannella M, Bartoletti M, et al. Clinical Impact of Renin-angiotensin System Inhibitors on In-hospital Mortality of Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* **2020**; 71(15): 899-901.
199. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* **2020**; 382(25): 2441-8.
200. Fosbol EL, Butt JH, Ostergaard L, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA* **2020**.
201. Oussalah A, Gleye S, Clerc Urmes I, et al. Long-Term ACE Inhibitor/ARB Use Is Associated with Severe Renal Dysfunction and Acute Kidney Injury in Patients with severe COVID-19: Results from a Referral Center Cohort in the North East of France. *Clin Infect Dis* **2020**.
202. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Accessed 3 August 2020.
203. Association AH. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. Available at: <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>. Accessed 3 August 2020.
204. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. Available at: <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19>. Accessed 3 August 2020.
205. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* **2020**; 395(10229): 1054-62.
206. Rojo JMC, Santos JMA, Núñez-Cortés JM, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. *medRxiv* **2020**.
207. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 Patients with COVID-19 in New York: retrospective case series. *medRxiv* **2020**.
208. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* **2020**.
209. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* **2020**; 382(24): 2372-4.
210. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *Journal of clinical microbiology* **2020**; 58(8).
211. Wei W, Ortwine JK, Mang NS, Joseph C, Hall BC, Prokesch BC. Limited Role for Antibiotics in COVID-19: Scarce Evidence of Bacterial Coinfection. Available at SSRN 3622388 **2020**.
212. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis* **2020**; 7(4): ofaa105.
213. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* **2020**.
214. Clancy CJ, Nguyen MH. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? *Clin Infect Dis* **2020**.
215. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* **2013**; 100(2): 446-54.
216. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* **2020**.
217. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv* **2020**.

218. Lou Y, Liu L, Qiu Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. *medRxiv* **2020**.
219. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* **2020**; 2(6): e325-e31.
220. Chatham WW, Kendrach A, University of Alabama at Birmingham. Early Identification and Treatment of Cytokine Storm Syndrome in Covid-19. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362111>.
221. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol* **2020**; 2(8): e457-ee8.
222. Novartis Pharmaceuticals. Study of Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment for CRS in Participants With COVID-19-induced Pneumonia (CAN-COVID). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813>.
223. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-2). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04401579>.
224. Hall F. mulTi-Arm Therapeutic Study in Pre-ICU Patients Admitted With Covid-19 - Repurposed Drugs (TACTIC-R) (TACTIC-R). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04390464>.
225. Eli Lilly and Company. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With COVID-19 (COV-BARRIER). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04421027>.
226. Lenz H-J, University of Southern California. Baricitinib, Placebo and Antiviral Therapy for the Treatment of Patients With Moderate and Severe COVID-19. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373044>.
227. Menichetti F, Ospedaliero A. Baricitinib Compared to Standard Therapy in Patients With COVID-19 (BARICIVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04393051>.
228. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol* **2020**; 2(8): e465-e73.
229. Durrant C, Ahmed O, Humanigen, Inc. Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Lenzilumab in Patients With COVID-19. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351152>.
230. Xu C, Kumar P, Siegel M, et al. Study of TJ003234 (Anti-GM-CSF Monoclonal Antibody) in Subjects With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04341116>.
231. Dagna L, De Luca G, Ospedale San Raffaele. Mavrilimumab in Severe COVID-19 Pneumonia and Hyper-inflammation (COMBAT-19) (COMBAT-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04397497>.
232. Bergeron-Lafaurie A, Azoulay E, Peffault de Latour R, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. CORIMUNO19-ECU: Trial Evaluating Efficacy and Safety of Eculizumab (Soliris) in Patients With COVID-19 Infection, Nested in the CORIMUNO-19 Cohort (CORIMUNO19-ECU). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346797>.
233. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* **2020**; 145(6).
234. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2020**; 69(32): 1081-8.
235. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* **2020**.
236. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>.

237. Gilead Sciences, Inc. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>.
238. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med **2020**.