

**COVID-19**

**Evidencias sobre el  
tratamiento farmacológico**

**Actualización mayo 2021**



**Ministerio de Salud  
Argentina**

## COVID 19- Actualización a mayo 2021 sobre Evidencias del Tratamiento Farmacológico

### **EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL COVID-19 INFORME**

La pandemia COVID-19, quizás el mayor desafío sanitario y socioeconómico que enfrenta la población mundial en el último siglo, ha puesto a prueba más que nunca la capacidad de la investigación clínica para buscar la posible cura a esta enfermedad viral. La producción de conocimiento y generación de publicaciones científicas relacionadas a COVID-19 sigue creciendo de manera exponencial desde los reportes de los primeros casos en Wuhan, China a principios de 2020.

Así como la cantidad de información de trabajos de investigación en relación a los intentos de hallar una terapéutica efectiva siguen en aumento, debe ponerse un cuidado especial en la manera de evaluar esos resultados y su fuente de origen, particularmente sobre las condiciones de diseño de las investigaciones así como en los considerandos éticos de los pacientes que se someten a ellas, para discriminar verdaderos avances sin sesgos de interpretación o riesgo de beneficios económicos espurios de intervenciones no efectivas o potencialmente lesivas.

En ese marco, el presente informe rápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud (CONETEC), intenta mostrar de manera abarcativa y actualizada los resultados obtenidos sobre las opciones terapéuticas en investigación, a partir de bases de evidencia al día 13 de Julio de 2020.

#### **Resumen general**

Actualmente, no hay evidencia de alta calidad sobre algún beneficio importante en el tratamiento farmacológico de COVID-19, tanto para opciones terapéuticas como para quimioprofilaxis. Se están investigando casi 200 opciones terapéuticas o sus combinaciones en más de 1.700 ensayos clínicos.

Los resultados más alentadores provienen del uso de dexametasona y del remdesivir, cada uno con niveles de evidencia moderada y particularidades en la presentación de la información y sus resultados.

En el marco de las investigaciones en marcha, debe recordarse que los pacientes con COVID19, con frecuencia adultos mayores y con comorbilidades establecidas como diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales y hepáticas, así como malignidad, reciben múltiples medicamentos concomitantes, sin considerar posibles eventos e interacciones adversas. Esta es un

área de investigación que se está pasando por alto y la toxicidad potencial debido a los tratamientos concomitantes debe abordarse con urgencia.

La seguridad de los pacientes con COVID-19 debe continuar siendo la clave para mejorar la calidad de atención. Los países deben seguir las pautas de la OMS sobre el uso ético de medicamentos en emergencias, incluido el uso de indicaciones no autorizadas y el uso compasivo.

Hoy más que nunca es importante enfatizar que debe existir un adecuado proceso de valoración de la evidencia y construcción de las recomendaciones que sea sistemático y transparente para evitar el uso inadecuado de tecnologías en pacientes con COVID-19.

### **INTERVENCIONES QUE PODRÍAN RESULTAR EN UN BENEFICIO EN DESENLACES CRÍTICOS O IMPORTANTES PARA EL PACIENTE**

#### **DEXAMETASONA**

La enfermedad por CORONAVIRUS 19 está asociada con daño difuso pulmonar. Los glucocorticoides podrían modular la injuria mediada por la inflamación y así reducir la progresión al fallo respiratorio y la muerte.

Recomendación: Indicar dexametasona 6 mg por día durante 10 días en pacientes con hipoxemia o enfermedad moderada/severa.

Los primeros resultados de esta intervención surgen de una serie de casos en Hubei, China (feb 2020), que sugirió que el uso sistémico de corticosteroides probablemente no deberían usarse para el tratamiento de COVID-19. La indicación solamente se limitaba a pacientes críticos con SDRA en una etapa temprana, a una dosis baja o moderada durante el curso corto si no hay contraindicaciones (recomendación débil).

Los datos más recientes provienen del estudio RECOVERY, ensayo clínico abierto publicado en The New England Journal of Medicine en su reporte preliminar, el cual aplicó de manera randomizada dexametasona 6 mg una vez al día (VO o IV) durante 10 días en 2014 pacientes vs 4321 pacientes en atención habitual. El punto final primario fue evaluar mortalidad a 28 días.

- La dexametasona redujo las muertes en un tercio en pacientes ventilados (relación de frecuencia 0,65 [intervalo de confianza del 95%: 0,48 a 0,88]; P =

0,0003) y en una quinta parte en otros pacientes que recibieron oxígeno solamente (0,80 [0,67 a 0,96]; P = 0,0021).

- No hubo beneficio entre aquellos pacientes que no requirieron asistencia respiratoria (RR: 1.22, IC 95% 0.86 a 1.75; p = 0.14)", e incluso podría existir cierto nivel de daño en estos pacientes.

El beneficio también fue claro en pacientes que recibieron tratamiento mas de 7 días del comienzo de los síntomas, cuando el proceso inflamatorio pulmonar ya es mas evidente.

- Se redujo un 17% la mortalidad al día 28 (p=0.0007)

El NHS dio aprobación en base a la reducción de mortalidad y un 94% del seguimiento, pero faltando la publicación completa el trabajo.

El riesgo relativo de morir a los 28 días no aumentó significativamente en aquellos con enfermedad leve que no requirieron oxígeno. Esto implica que el tratamiento con dexametasona salva vidas en pacientes con COVID-19 lo suficientemente grave como para necesitar oxigenoterapia, con o sin soporte ventilatorio, pero no hay beneficio demostrado en pacientes con enfermedad leve.

Por lo tanto, se sugiere evitar el uso de dexametasona en pacientes con enfermedad temprana y leve y utilizarlo en pacientes con hipoxemia o formas moderadas o severas de la enfermedad

En el panorama futuro, otros 49 ensayos que involucran el uso de corticosteroides en el tratamiento de COVID-19 están en desarrollo en distintos registros: sólo 9 tienen doble ciego y 3 tienen simple ciego (investigador o evaluador de resultados). Estos 12 estudios pretenden aleatorizar a 2.636 participantes de un total de 22.306, es decir, solo el 12%. La mayoría usa la atención estándar como un comparador y sólo 10 incluyen un placebo; 7 incluyen comparadores activos (tocilizumab, tacrolimus, levamisol o siltuximab).

## REMDESIVIR

El remdesivir es un inhibidor de la ARN polimerasa ARN viral dependiente, con actividad in vitro frente al SARS – CoV-1 y otras enfermedades respiratorias.

Inhibe al SARS -CoV-2 in vitro en estudios con primates iniciado el tratamiento 12 hs posteriores a la inoculación con el virus que ocasiona la enfermedad respiratoria del Medio Este. Y redujo el nivel de daño pulmonar.

En un estudio doble ciego, randomizado de remdesivir contra placebo, el tratamiento antiviral en curso de tratamiento de 10 días fue superior al placebo para pacientes hospitalizados con Covid-19. Pero la mortalidad en este estudio a pesar del uso de la droga fue elevado, por lo que no está indicada (aunque aprobada en ciertos países) como tratamiento único y dado su costo y otras evidencias actuales, continua su estudio para el uso en esta enfermedad.

Recomendación: en caso que esté disponible, podría utilizarse remdesivir en pacientes con enfermedad COVID-19 moderada a severa, con sospecha de infección respiratoria baja e hipoxemia con el objetivo de reducir el tiempo de síntomas o la progresión a formas severas de la enfermedad.

En el estudio con mayor población estudiada, los pacientes tratados con remdesivir se recuperaron después de aproximadamente 11 días, en comparación con 15 días para los pacientes que recibieron placebo. Este efecto no se observó en pacientes con enfermedad leve a moderada. Para los pacientes con enfermedad grave, que constituían aproximadamente el 90% de la población del estudio, el tiempo de recuperación fue de 12 días en el grupo de remdesivir y 18 días en el grupo de placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias en el tiempo de recuperación en pacientes que comenzaron remdesivir cuando ya estaban en ventilación mecánica o ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea).

Los estudios sugieren que el tratamiento con remdesivir en pacientes con sospecha de infección respiratoria baja podría tener cierto beneficio en reducir la el tiempo de recuperación en pacientes con enfermedad COVID-19 leve o moderada o grave que están en tratamiento de oxígeno suplementario. Sin embargo, no se encontraron diferencias directas estadísticamente significativas para la mortalidad y los eventos adversos graves (aunque se informaron menos con remdesivir en comparación con placebo).

Uno de los estudios (Beigel et al) reporta un análisis de subgrupos que sugiere que algunos grupos pueden beneficiarse más que otros, sin embargo, estos datos deben interpretarse con precaución dados los amplios intervalos de confianza y la falta de ajuste de variables importantes lo cual limita la aplicabilidad a la práctica clínica para determinar qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse con el tratamiento con remdesivir.

Posteriormente, los dos ECA se agruparon en un metaanálisis (remdesivir vs. placebo). El enfoque de modelado consideró un enfoque fijo ajustado por análisis de sensibilidad, y evaluado por metodología GRADE. El enfoque de efecto fijo reveló reducciones en la mortalidad (RR = 0.67, IC 95% 0,46 a 0,97,  $p = 0,03$ ; certeza moderada), tiempo de mejoría clínica (3,95 días menos, desde 3,86 días menos a 4,05 días menos,  $p < 0,0001$ ; certeza moderada), eventos adversos graves (RR = 0.77, IC 95% 0.63 a 0.94,  $p = 0.010$ ; certeza moderada) y todos los eventos adversos (RR = 0,87; IC del 95%: 0,79 a 0,96;  $p = 0,004$ ; certeza moderada). La certeza de la evidencia se calificó como "moderada" principalmente debido a la imprecisión derivada de muestras pequeñas (números pequeños de eventos, tamaños de muestra pequeños, intervalos de confianza amplios).

Aunque hubo elevadas cantidad de muertes en todos los grupos, el análisis descubrió una reducción significativa, aunque modesta. Si bien estos resultados son prometedores e indican beneficios, es muy probable que remdesivir no sea suficiente por sí solo y pueda ser adecuado en combinación con otros tratamientos. Se necesita investigación adicional y está en curso para aclarar y contextualizar estos hallazgos prometedores.

Se concluye que hasta el momento existe baja calidad de evidencia para afirmar que el remdesivir cambia la mortalidad, pero podría reducir la progresión a formas severas de la enfermedad o el tiempo de síntomas en pacientes con enfermedad COVID-19 moderada a severa, con sospecha de infección respiratoria baja e hipoxemia.

En base a este panorama algunas agencias a nivel mundial han avalado su uso en condiciones especiales (EMA, aprobación de comercialización condicional, para uso en pacientes mayores de 12 años con COVID 19 que

tienen neumonía e hipoxemia // FDA, uso de emergencia en adultos y pacientes pediátricos hospitalizados con enfermedad grave, requiriendo oxígeno suplementario o requieren ARM o ECMO).

## INTERVENCIONES DE USO RECOMENDADO SOLAMENTE EN EL CONTEXTO DE ENSAYOS CLÍNICOS

### PLASMA DE CONVALESCIENTES

Una revisión sistemática de Cochrane en actualización continua (living systematic review) incluyó 20 estudios, con 5443 participantes (5211 recibieron plasma de convaleciente). Los autores encontraron: 1 ensayo controlado aleatorizado (ECA) (103 participantes; de los cuales 52 recibieron plasma de convaleciente) y 3 estudios no aleatorizados de intervención (ENAI) controlados (236 participantes; de los cuales 55 recibieron plasma de convaleciente), sin asignación aleatoria, pero con grupo control. Los 16 estudios restantes (5201 participantes) no fueron aleatorizados ni incluyeron un grupo control, pero proporcionaron información sobre los efectos no deseados del plasma de convaleciente.

Sus resultados fueron los siguientes:

- Mortalidad por todas las causas al alta hospitalaria (1 ENAI controlado, 21 participantes): RR: 0,89; IC del 95%: 0,61 a 1,31. (MUY BAJA certeza en la evidencia).
- Tiempo hasta la muerte (1 ECA, 103 participantes y 1 ENAI controlado, 195 participantes): No se sabe si el plasma de convaleciente prolonga el tiempo hasta la muerte (ECA: cociente de riesgos instantáneos (CRI) 0,74, IC del 95%: 0,30 a 1,82; ENAI controlado: CRI 0,46; IC del 95%: 0,22 a 0,96; (MUY BAJA certeza en la evidencia).
- Necesidad de asistencia respiratoria (1 ECA, 103 participantes; 1 ENAI controlado, 195 participantes): a 7 días: (1 ECA: RR 0,98, IC del 95%: 0,30 a 3,19), 14 días (1 ECA, RR 1,85, IC 95%: 0,91 a 3,77 y 1 ENAI controlado: RR 1,08, IC 95%: 0,91 a 1,29), y 28 días (1 ECA: RR 1,20; IC 95%: 0,80 a 1,81) (MUY BAJA certeza en la evidencia).
- Eventos adversos de grado 3 o 4 (13 estudios, 201 participantes): 13 estudios (201 participantes) informaron eventos adversos de posible grado 3 o

4 de intensidad. La mayoría de estos eventos fueron alérgicos o respiratorios. (MUY BAJA certeza en la evidencia).

□ Eventos adversos graves (14 estudios, 5201 participantes): la mayoría provenían de 1 ENAI no controlado (5000 participantes) que informó sólo sobre eventos adversos graves (incluida la muerte) limitados a las 4 primeras horas después de la transfusión de plasma de convaleciente. Informó de 15 muertes, 4 de las cuales se clasificaron como potencialmente, probablemente o definitivamente relacionadas con la transfusión. Otros eventos adversos graves notificados en todos los estudios fueron reacciones alérgicas o respiratoria, incluida la anafilaxis, la disnea asociada a la transfusión y la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI). (MUY BAJA certeza en la evidencia).

El plasma de convalecientes ha sido usado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 19 con la presunción que este plasma contiene anticuerpos potencialmente terapéuticos para el síndrome respiratorio severo por coronavirus 19 (SARS-CoV-2) y que puede ser transferido pasivamente al plasma del recipiente. De cualquier modo, se desconoce si el plasma con altos títulos de anticuerpos está asociado a menor riesgo de muerte que el plasma con bajos niveles.

De los 3082 pacientes incluidos en el análisis de Joyner, MJ., Carter, RE y cols (2021), la mortalidad dentro de los 30 días posteriores a la transfusión de plasma ocurrió en 115 de 515 pacientes (22,3%) en el grupo de título alto, 549 de 2006 pacientes (27,4%) en el grupo de título medio y 166 de 561 pacientes (29,6%) en el grupo de títulos bajos. La asociación de los niveles de anticuerpos anti-SARS CoV-2 con el riesgo de muerte por Covid-19 fue moderada por el estado de la ventilación mecánica. Se observó un riesgo menor de muerte dentro de los 30 días en el grupo de títulos altos que en el grupo de títulos bajos entre los pacientes que no habían recibido ventilación mecánica antes de la transfusión (riesgo relativo, 0,66; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,48 a 0,91), y no se observó ningún efecto sobre el riesgo de muerte entre los pacientes que habían recibido ventilación mecánica (riesgo relativo, 1,02; IC del 95%, 0,78 a 1,32). Entre los pacientes hospitalizados con



Covid-19 que no estaban recibiendo ventilación mecánica, la transfusión de plasma con niveles más altos de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 se asoció con un menor riesgo de muerte que la transfusión de plasma con niveles más bajos de anticuerpos.

El estudio publicado en 2021 de Libster et cols., que se trata de un estudio randomizado doble ciego, contra placebo, se transfundió plasma de convalecientes con altos títulos de anticuerpos (SARS- CoV-2) en pacientes mayores dentro de las 72 horas de iniciado los síntomas leves del COVID 19. Los pacientes tenían 75 años o más, independientemente de las afecciones coexistentes actuales, o entre 65 y 74 años con al menos una afección coexistente. Dichas condiciones coexistentes fueron: hipertensión o diabetes para las que el paciente estaba recibiendo tratamiento farmacológico, obesidad, insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular y EPOC. EL suero de convalecientes o el placebo fueron administrados dentro de las 72 hs del comienzo de los síntomas y la infusión fue dada por un período de 1,2 a 2 hs. En este estudio llevado a cabo en Buenos Aires, Argentina, la administración de plasma de convalecientes con altos títulos de anticuerpos en pacientes adultos mayores dentro de las 72 de iniciado los síntomas redujeron la progresión de la enfermedad por COVID 19 a enfermedad severa.

A modo de conclusión, se desconoce si el plasma de convaleciente disminuye el riesgo de muerte, el tiempo hasta la muerte o el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica debido a que la calidad de la evidencia que aportan los estudios realizados hasta el momento es muy baja.

A excepción de este último análisis de Joyner, MJ., Carter, RE y cols (2021), donde se evidencia que entre pacientes covid19 positivos que no habían recibido previamente ventilación mecánica, la transfusión de plasma con altos niveles de anticuerpos estuvo asociada con menor riesgo de muerte que la transfusión de plasma con bajos niveles de anticuerpos. Además, los pacientes que recibieron plasma dentro de los 3 días del diagnóstico de COVID 19 tuvieron un bajo riesgo de muerte comparados con aquellos que recibieron la transfusión en periodos de tiempo más tardíos. Estos datos mostrarían un

beneficio en pacientes no ventilados que reciben plasma con altos niveles de anticuerpos tempranamente en la enfermedad.

El riesgo de efectos adversos graves asociados a la administración de plasma podría incluir la muerte, reacciones alérgicas y/o complicaciones respiratorias, pero no se sabe la magnitud del riesgo asociado al tratamiento. Existe gran incertidumbre sobre las definiciones en cuanto a metodología para medición de anticuerpos y selección de donantes, dosis de anticuerpos necesarias, condiciones del receptor y momento de la intervención.

### HIDROXICLOROQUINA

La terapéutica post exposición con hidroxiclороquina no previene la infección por covid 19 en personas expuestas a un caso de paciente con PCR + para el virus. Los estudios se basaron en que la hidroxiclороquina y la cloroquina bloquean al SARS-CoV-2 en cultivos celulares. Además, la hidroxiclороquina no redujo la transmisión o la incidencia de seropositividad. (Mitja, O., Corbacho-Monné, M., Ubals, M. et al; 2021).

Entre los pacientes hospitalizados con Covid-19, los que recibieron hidroxiclороquina no tuvieron una menor incidencia de muerte a los 28 días que los que recibieron la atención habitual (RECOVERY Collaborative Group; 2020).

La hipótesis de acción es débil, basada en un razonamiento mecanicista limitado, con resultados inconsistentes de estudios in vitro, en animales de laboratorio y en humanos.

Es probable que incluso si esta intervención fuera efectiva en COVID-19, los efectos beneficiosos serán pequeños.

Por otra parte, los riesgos de reacciones adversas pueden aumentar en pacientes con enfermedad aguda con COVID-19 grave, en muchos de los cuales se usan dosis altas

### AZITROMICINA Y MACRÓLIDOS (al 29/6/2020)

- Los fármacos antibacterianos macrólidos interactúan negativamente con otros fármacos (ej. cloroquina) y puede causar arritmias graves al prolongar el intervalo QT electrocardiográfico.

- De haber un efecto clínico, es la reducción potencial y aleatoria de complicaciones por infecciones bacterianas asociadas, pero no hay efecto específico sobre COVID-19.

#### LOPINAVIR + RITONAVIR (al 25/6/2020)

- El cuerpo de la evidencia se sustentaba en 3 estudios aleatorizados con inclusión de cantidad insuficiente de pacientes, y otros 3 estudios no aleatorizados con alto riesgo de sesgo. Los resultados sugieren que podría existir un efecto beneficioso, especialmente en pacientes con infección grave. Sin embargo, existe incertidumbre importante sobre dichos resultados lo que significa que los efectos observados podrían no ser reales.

- La rama LPV/r del estudio randomizado Recovery que incluyó 1596 pacientes vs 3376 en cuidados estándar, no encontró diferencias en la mortalidad al día 28 en el análisis general o por subgrupos de pacientes. Tampoco encontró evidencias de efecto en el tiempo de progresión de la enfermedad o la necesidad del requerimiento de ARM.

#### ANTITROMBÓTICOS

- Las revisiones sistemáticas favorecen la heparina de bajo peso molecular para prevenir la trombosis venosa profunda en pacientes con enfermedades agudas como práctica estándar.

- No existen pruebas de ensayos clínicos en COVID-19 que demuestren la eficacia de ninguna profilaxis o tratamiento para las complicaciones trombóticas.

- Se sugirió que los pacientes que recibieron anticoagulantes y fueron ventilados mecánicamente tenían más probabilidades de sobrevivir que los pacientes ventilados que no recibieron anticoagulantes; pero la supervivencia general fue la misma, y los pacientes que recibieron anticoagulantes tenían más probabilidades de ser ventilados.

- Existe evidencia en aumento que indica que existiría una asociación de las formas moderadas o graves de COVID-19 con los eventos tromboembólicos, sin embargo, todavía no hay pruebas de que la estrategia de anticoagulación sea útil.

Habría evidencia sobre el uso de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular profiláctica ajustada al peso si el Dímero D es 4 veces superior al valor superior normal en enfermedad moderada o severa por COVID 19.

#### FÁRMACOS MEDIADORES DE INTERLEUKINAS, COMPLEMENTO Y MACRÓFAGOS

- Hay estudios con tocilizumab, axatilimab, siltuximab y clazakizumab y para inhibidores de la vía del complemento (eculizumab o caplacizumab) que están en marcha, pero no se dispone de resultados a la fecha.

#### TOCILIZUMAB

En último estudio aleatorizado, controlado y abierto (evaluación aleatoria de la terapia COVID-19 (RECOVERY) , está evaluando varios tratamientos posibles en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Reino Unido. Los pacientes incluidos en este trabajo presentan hipoxia (saturación de oxígeno <92% con aire o que requieren oxigenoterapia) y evidencia de inflamación (proteína C reactiva  $\geq 75$  mg / L) y fueron elegibles para asignación aleatoria en una proporción de 1: 1 al estándar habitual de atención sola versus atención estándar habitual más tocilizumab en una dosis de 400 mg a 800 mg (según el peso) administrada por vía intravenosa. Se podría administrar una segunda dosis 12-24 h más tarde si el estado del paciente no había mejorado. El resultado primario fue la mortalidad a los 28 días, evaluada en la población por intención de tratar. El estudio fue realizado entre el 23 de abril de 2020 y 24 de enero de 2021, 4116 adultos de 21550 pacientes inscritos en el ensayo RECOVERY se incluyeron en la evaluación de tocilizumab, incluidos 3385 (82%) pacientes que recibieron corticosteroides sistémicos.

En general, 621 (31%) de los 2022 pacientes asignados a tocilizumab y 729 (35%) de los 2094 pacientes asignados a la atención habitual

Murieron dentro de los 28 días (razón de tasas 0.85; IC del 95%: 0.76–0.94;  $p = 0.0028$ ). Se observaron resultados consistentes en todos los

subgrupos de pacientes, incluidos los que recibieron corticosteroides sistémicos. Los pacientes asignados a tocilizumab tuvieron mayor probabilidad de ser dados de alta del hospital dentro de los 28 días (57% vs 50%; razón de tasas 1.22; 1.12–1.33;  $p < 0.0001$ ). Entre aquellos que no recibieron ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, los pacientes asignados a tocilizumab tenían menos probabilidades de alcanzar el criterio de valoración combinado de ventilación mecánica invasiva o muerte (35% frente a 42%; cociente de riesgos 0.84; IC del 95%: 0.77–0.92;  $p < 0.0001$ ).

El ensayo RECOVERY ha demostrado que para los pacientes hospitalizados con COVID-19 severo, el tratamiento con tocilizumab reduce la mortalidad, aumenta las posibilidades de alta hospitalaria exitosa, y reduce las posibilidades de requiriendo ventilación mecánica invasiva. Estos beneficios son adicionales a los reportados previamente para la dexametasona. Estos hallazgos requieren una actualización clínica directrices, que ya ha comenzado, y los esfuerzos para aumentar la disponibilidad y asequibilidad global de tocilizumab

- Hasta que los resultados de los ensayos controlados aleatorios enmascarados estén disponibles, los tratamientos dirigidos contra componentes de supuestas vías patogénicas, como la interleucina y el complemento, deben considerarse como experimentales.

#### CORTICOIDES INHALADOS

- No ha habido ensayos clínicos o estudios observacionales reportados que examinen el uso de corticoides inhalados en COVID-19. Se requerirían ensayos clínicos para establecer si estos medicamentos pueden utilizarse para el tratamiento de esta enfermedad.

- Actualmente no hay pruebas que indiquen si el uso de corticosteroides en quienes los toman por vía oral para trastornos inflamatorios o alérgicos crónicos o por inhalación para la prevención de ataques agudos de asma será beneficioso o perjudicial para las personas expuestas o infectadas por SARS-CoV-2.

## ANTIHIISTAMÍNICOS, ESTABILIZADORES DE MASTOCITOS, ANTILEUCOTRIENOS

- No se han realizado estudios que examinen el uso de estabilizadores de mastocitos, antagonistas de leucotrienos o antihistamínicos en COVID-19.
- Se requerirían ensayos clínicos para establecer si estos medicamentos pueden ser utilizados para el tratamiento de esta enfermedad, aunque puede ser preferible canalizar recursos hacia terapias con evidencia de beneficio.

## BIBLIOGRAFÍA

Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews, 16 June 2020  
<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52294>

Centre of Evidence Based Medicine, Oxford University. Oxford COVID-19 Evidence Service <https://www.cebm.net/oxford-covid-19-evidence-service/>

Sitios sugeridos de consulta como recursos confiables para la toma de decisiones en el manejo de pacientes COVID-19:

- <https://covid-nma.com/>
- National COVID-19 Clinical Evidence Task Force
- ECRI Guidelines Trust
- Once for Scotland guidance
- BIGG
- MAGICapp
- Penn Medicine
- U.S. Veterans' Affairs (VA) Evidence Synthesis Program
- Usher Network for COVID-19 Evidence Reviews
- COVID-NMA
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- National Institute for Health and Care Excellence
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine
- <https://www.mcmasterforum.org/networks/covid-end>
- Evidence Aid

Beigel, JH., Tomashek, KM., Dodd, LE, et cols. (2021) Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. N Engl J Med 2020; 383:1813-1826 DOI: 10.1056/NEJMoa200776

Joyner, MJ, Carter, RE., Senefeld, JW, Klassen, SA., Mills, JR., Johnsons, PW et cols.(2021). Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:1015-1027 DOI: 10.1056/NEJMoa2031893

Libster, R., Pérez Marc, G., Wappner, D., Coviello,S., Bianchi, A., Caballero, MT. et cols (2021) .Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med 2021; 384:610-618 DOI: 10.1056/NEJMoa2033700

Mitja, O., Corbacho-Monné, M., Ubals, M. ett cols.(2021) A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:417-427 DOI: 10.1056/NEJMoa2021801

RECOVERY Collaborative Group.(2020) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. NEJM; DOI: 10.1056/NEJMoa2021436

RECOVERY Collaborative Group.(2020). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 383:2030-2040 DOI: 10.1056/NEJMoa2022926

Rosas, IO., Brau, N., Waters, M., Go, RC, et cols. (2021) Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia N Engl J Med 2021; 384:1503-1516 DOI: 10.1056/NEJMoa2028700

[argentina.gob.ar/salud](https://argentina.gob.ar/salud)