

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

TITULO : INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS EN COVID-19.

Revisión de Guías Clínicas sobre tratamientos y gestión clínica de pacientes con COVID-19:

Resumen:

En el contexto de la actual pandemia por el virus SARS-CoV-2 múltiples tratamientos continúan siendo realizados y evaluados, sin embargo, son muy pocos los fármacos que han demostrado evidencia concreta de su eficacia clínica. El carácter cambiante de la evidencia científica disponible, las características propias del SARS- COV-2, y los elementos contextuales de los sistemas de salud y poblaciones hacen que la información para la toma de decisiones alcance altos niveles de incertidumbre. El objetivo de este documento es revisar las principales recomendaciones y fuentes de evidencia sobre el manejo del SARS-Cov-3 e informar recomendaciones. El propósito es proveer un recurso para que equipos de salud y decisores dispongan de información al momento de la indicación y uso de terapias para COVID 19, como así también tratamientos concomitantes. La metodología seguida en este documento por el grupo elaborador ha sido la búsqueda bibliográfica, la evaluación crítica de la evidencia disponible y la emisión de recomendaciones basadas en un proceso deliberativo. Así mismo se ha procedido a la consulta a informantes claves del proceso asistencial y se han procedido a una declaración de conflictos de interés en la realización por parte del grupo elaborador. Resultados: Se analizaron un total de 18 intervenciones terapéuticas propuestas para el tratamiento por la infección por SARS-Cov-2.

Las mismas se clasificaron los hallazgos según los criterios *magnitud del efecto, calidad de la evidencia, aspectos contextuales* de la provincia de Mendoza bajo la perspectiva del Ministerio de Salud, en tres grupos: **Fármacos con Evidencia a Favor- Fármacos con Evidencia en curso y Fármacos con Evidencia desfavorable**. Así mismo en la sección 6 se presentan las principales recomendaciones acerca de manejo de pacientes según escenario clínico: COVID-19 asintomático, formas leves y moderadas; COVID-19 con compromiso respiratorio grave (requerimiento de oxígeno suplementario y/o asistencia respiratoria mecánica) que incluye niños y adultos. Se aborda también el Síndrome Post-COVID.

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

1- INTRODUCCION

En el contexto de la actual pandemia por el virus SARS-CoV-2 múltiples tratamientos continúan siendo realizados y evaluados, sin embargo, son muy pocos los fármacos que han demostrado evidencia concreta de su eficacia clínica. A pesar de esto, muchas de estas terapias son indicadas de forma habitual sin pruebas válidas de su eficacia promovidas por diferentes organismos o sectores y la ciudadanía en general.

La promoción de terapias que no han mostrado utilidad en el contexto de un ensayo clínico adecuadamente diseñado tiene múltiples efectos contraproducentes, generando gastos innecesarios y fútiles, efectos adversos en los pacientes, expectativas infundadas en nuestra sociedad, y aún peor, una carga extra en nuestro ya sobrecargado personal de salud, debido a la demanda cada vez mayor de terapias innecesarias o insuficientemente estudiadas por parte de pacientes y familiares.

El carácter cambiante de la evidencia científica disponible, las características propias del SARS-COV-2, y los elementos contextuales de los sistemas de salud y poblaciones hacen que la información para la toma de decisiones alcance altos niveles de incertidumbre, gran impacto en los medios de comunicación y decisiones con bajo nivel científico.

La metodología seguida en este documento por el grupo elaborador ha sido la búsqueda bibliográfica, la evaluación crítica de la evidencia disponible y la emisión de recomendaciones basadas en un proceso deliberativo, en base a documentos y estudios emitidos por organismos nacionales e internacionales de referencia en el tema. Así mismo se ha procedido a la consulta a informantes claves del proceso asistencial y se han procedido a una declaración de conflictos de interés en la realización por parte de los pares evaluadores y autores de la recomendación.

2- OBJETIVO DEL INFORME

- Revisar, calificar y seleccionar las principales recomendaciones y fuentes de evidencia sobre el manejo terapéutico y clínico del SARS-Cov-3 en el contexto del sistema de salud de Mendoza.
- Informar y emitir recomendaciones sobre los aspectos relacionados al tratamiento de COVID 19.
- Proveer un recurso para que equipos de salud y decisores dispongan de información al momento de la indicación y uso de terapias para COVID 19, como así también tratamientos concomitantes

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

3.1 Alcance

Este documento está dirigido a los equipos de salud a cargo de pacientes con COVID-19, tanto en los sistemas de salud público y como privado de la provincia de Mendoza, con el fin de informar y emitir recomendaciones sobre los aspectos relacionados al tratamiento de COVID-

3.2 Propósito

Garantizar cuidados clínicos seguros, eficaces y asequibles en los pacientes con COVID-19, con énfasis en la seguridad de los pacientes y el uso racional de medicamentos y tecnologías de salud.

Disminuir la variabilidad de la práctica clínica en la atención de pacientes con COVID-19

4. METODOLOGÍA

Para guiar la decisión incluimos como fuente los criterios emitidos en otras recomendaciones con rigor metodológico aceptable, consultamos a decisores claves y cada uno de los miembros suscribió una Declaración de Conflictos de interés. Se resumieron las recomendaciones considerando aspectos locales como acceso a los tratamientos, posibles preferencias pero por sobre todos se han descripto para los tratamientos los desenlaces de interés, los estimadores de efecto y la confianza en la evidencia. Se priorizaron guías y recomendaciones con la valoración GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation)

5. RESULTADOS:

Se analizaron un total de 18 intervenciones terapéuticas propuestas para el tratamiento por la infección por SARS-Cov-2.

Las mismas se clasificaron los hallazgos según los criterios *magnitud del efecto, calidad de la evidencia, aspectos contextuales* de la provincia de Mendoza bajo la perspectiva del Ministerio de Salud, en tres grupos: Fármacos con Evidencia a Favor- Fármacos con Evidencia en curso y Fármacos con Evidencia en contra. Así mismo en la sección 6 se presentan las principales recomendaciones acerca de manejo de pacientes según escenario clínico.

5.1 Fármacos con EVIDENCIA A FAVOR

Dexametasona ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes COVID-19 con compromiso respiratorio severo (requerimiento de oxígeno suplementario y/o asistencia respiratoria mecánica)[1-5]

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

El conjunto de evidencia sobre Esteroides (para dexametasona) sigue mostrando que la administración a dosis bajas y moderadas de Dexametasona (6mg la dosis del estudio RECOVERY) probablemente reducen la *mortalidad* (RR 0.9 (CI 95% 0.8 - 1.02)) y la *necesidad de ventilación mecánica* (0.87 (CI 95% 0.72 - 1.05)) a 28 días. La estimación de mortalidad se basa en 12 ECCAs y la de ventilación mecánica en 6 ECCAs para pacientes hospitalizados severos o críticos. (Certeza de la evidencia Alta – Moderada- GRADE) [5,6,7]

CONETEC de Argentina ha emitido una recomendación a favor del uso de Corticoides sistémicos en pacientes críticos. [8]

La recomendación es a favor de la utilización de dexametasona en pacientes con enfermedad severos-críticos hospitalizados.

5.2 Fármacos con EVIDENCIA EN CURSO

Tocilizumab:

Los resultados de 10 ECCA muestran que tocilizumab probablemente reduce la mortalidad (RR 0.90 (IC 95% 0.78 a 1.03) DR¹ -1.6% (IC 95% -3.5% a 0.5%) y la *necesidad de ventilación invasiva* (RR 0.80 (IC 95% 0.71 a 0.9); DR -3.5% (IC 95% -5% a -1.7%). Todos los estudios incluyen pacientes con enfermedad grave/crítica (pacientes con SpO₂ ≤ 92%, incluido los que reciben oxígeno suplementario CNAF² y VNI). El análisis de subgrupos muestra que la media de edad es por encima de los 60 años y alta la presencia de comorbilidades como diabetes, asma. [5]

También se analizó la RS de Cochrane, de alta confianza metodológica AMSTAR II [9,10]. La misma incluyó 10 ECCAs, considerando a calidad de la evidencia alta para mortalidad y moderada para mejoría clínica.

Los desenlaces identificados como críticos para la recomendación a realizar fueron *mortalidad por Covid-19*, *requerimientos de ventilación mecánica* y *seguridad*. La certeza de la evidencia es moderada para el desenlace mortalidad y alta para pasaje a ventilación mecánica. [5]. La duración del efecto de Tocilizumab en la reducción de la necesidad ventilatoria es incierta. En el desenlace seguridad, tocilizumab probablemente no incrementa los efectos adversos graves, (certeza de la evidencia moderada).

Otras recomendaciones analizadas como la Guía IDSA y la Guía OPS para pacientes críticos sugieren una dosis intravenosa única de tocilizumab (8 mg/kg de

¹ DR Diferencia de Riesgo

² Cánula Alto Flujo y Ventilación no Invasiva

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

peso hasta 800 mg) en combinación con corticosteroides en las primeras 72 horas de hospitalización (Recomendación condicional. Calidad de la evidencia moderada). [7, 11]

El conjunto de evidencia analizada junto a la su situación registral en Argentina (aprobado por ANMAT para Artritis reumatoidea), su elevado costo (\$ 124.336/400 mg-20 ml), impondría barreras de acceso y un a posible elevada demanda en el conexto local, con posibles impactos sobre los que no se tiene mucha certeza. La diferencia absoluta en riesgo para el desenlace mortalidad a 28 días del 1,9% [5] que implica que es necesario tratar a 50 pacientes para evitar una muerte, y para el desenlace Ingreso a Asistencia Ventilatoria Mecánica (AVM) del 3,1(tratar a 30 pacientes) junto a la incertidumbre sobre la accesibilidad a la población objeto, presentan en principio un beneficio terapéutico marginal. Aspectos que pueden considerarse para alcanzar mayor beneficios clínicos sería la administración temprana (48 hs de la hospitalización) y la identificación de la asequibilidad de la droga para el sistema de salud, para asegurar acceso y sustentabilidad. La CONETEC de Argentina en su resumen de evidencia establece que los beneficios clínicos favorecen a la droga, la implementación presenta un balance negativo y las recomendaciones no tienen una dirección clara. [Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID N°06]

Es probable que se requiera más evidencia sobre implementación y población objeto para formular una recomendación sobre tocilizumab y además se necesitarían asegurar arreglos sujetos a variables como precio y posible elevada demanda, dada la población objeto. Existe alta incertidumbre acerca de si tocilizumab es una tecnología costo-ahorrativa, dado su el margen terapéutico aportado. Otro aspecto que debe observarse es la necesidad de vigilancia activa para la detección y tratamiento oportuno de infecciones oportunistas ante un posible aumento de la inmunosupresión del paciente. Estas circunstancias **no permiten establecer recomendación a favor ó en contra de su uso**

Remdesivir:

Los resultados de 5 ECCas, de los cuales el estudio WHO Solidarity es el de mayor envergadura, donde se comparara remdesivir versus cuidados estándar en pacientes con enfermedad severa, para el desenlace mortalidad; Remdesivir reduce la mortalidad por todas las causas con un RR 0.95 (95%CI 0.83 - 1.08); DR -0.8% (95%CI -2.7% a 1.3%). La certeza de la evidencia es baja. Para el desenlace requerimiento de ventilación mecánica, el RR es de 0.71 (IC95% 0.43 a 1.18); RD -5% (IC 95% -9.9% a 3.1%), también con baja certeza de evidencia. [5]

La Guia de NIH recomienda **remdesivir** (sin dexametasona) como una opción de tratamiento para ciertos pacientes que requieren oxígeno suplementario, con una fuerza de recomendación

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

moderada (BIIa,). La Guía IDSA sugiere a favor de su uso en pacientes hospitalizados con enfermedad crítica. [6; 11]

La Guía OPS para pacientes críticos no recomienda en el uso de Remdesivir en pacientes severos-críticos.[7]

La CONETEC de Argentina en su documento técnico establece que Remdesvir podría asociarse a una reducción de la mortalidad, (DR -0,8% a -1,1%) con baja certeza de la evidencia lo que no permite emitir una recomendación en pacientes leves o de reciente inicio y en pacientes graves o críticos. [12]

La mayoría de las recomendaciones identificadas son de carácter condicional, con dirección variable de los efectos, **lo que no permite realizar una recomendación a favor de uso**. Su costo comparativo elevado y sus dificultades de adquisición en el país, originaría un contexto de barreras de acceso y distribución en un contexto de alta demanda, que no permiten emitir una recomendación de uso en pacientes hospitalizados.

Azitromicina:

Siete (7) estudios han evaluado el uso de Azitromicina comparándola con cuidado estándar. El Estudio RECOVERY, ha sido el más grande que ha evaluado esta intervención en pacientes con COVID-19 severo. El metaanálisis de los datos provenientes de los 7 estudios concluyen que Azitromicina no reduce en forma significativamente la mortalidad (RR1.01 (IC 95% 0.92 a 1.1)), ni el requerimiento de ventilación, ni la mejora de síntomas. [5]Las principales guías con rigor metodológico actualizadas coinciden en la ausencia de efectos significativos como tratamiento.

Por lo tanto no se recomienda el uso rutinario de azitromicina para el tratamiento de COVID-19 (efecto no significativo, confianza en la evidencia alta) en pacientes hospitalizados. [6; 11]

No existe evidencia de adecuada confianza, para su uso en la prevención ni tratamiento de COVID-19, por lo tanto no debe utilizarse. Solo podrá ser utilizada en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia.

Favipiravir:

Doce (12) estudios han evaluado el uso de Favipiravir en comparación con cuidado estándar. Favipiravir no reduciría la mortalidad RR 1.16 (95%CI 0.7 a 1.94), ni el requerimiento de ventilación, ni la mejora de síntomas. Es incierto si Favipiravir afecta la hospitalización de pacientes con enfermedad no severa, con muy bajo nivel de evidencia en este sentido. La

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

evidencia es indirecta, ya que ha sido utilizado en infecciones para influenza, ébola y no está clara la dosis que debe alcanzarse para una adecuada biodisponibilidad.[5]

La Guía OPS para paciente críticos recomienda no utilizarlo en pacientes críticos, salvo en el contexto de ensayos clínicos. [7]

No existe evidencia de adecuada confianza, para su uso el uso rutinario de favipiravir para el tratamiento de COVID-19 (efecto no significativo, confianza en la evidencia bajo) .El mismoo podrá ser utilizado en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia.

Plasma de convalecientes:

Quince (15) estudios han evaluado la eficacia y seguridad de plasma de convaleciente en 13.532 pacientes, con el estudio Recovery a la cabeza en participantes (11.588). La mayoría de los pacientes tienen carácter severo. Los desenlaces considerados críticos fueron *mortalidad, Necesidad de Ventilación mecánica y efectos adversos específicos*. El desenlace *resolución de síntomas* fue valorado como importante. Plasma de convaleciente no modifica la mortalidad RR1 (IC 95% 0.93 a 1.07); RD 0% (95%CI -1.1% to 1.1%), moderada certeza de la evidencia, basado en estudios con bajo riesgo de sesgo. Para el desenlace necesidad de ventilación mecánica, plasma de convaleciente probablemente no reduce la necesidad de ventilación mecánica (RR 0.91 (95% CI 0.77 to 1.07)), moderada certeza de la evidencia. [5]

El Panel de NIH no recomienda el uso de plasma de convalecencia de COVID-19 con títulos altos para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados que no requieren ventilación mecánica, excepto en un ensayo clínico. Para pacientes hospitalizados con COVID-19 que tienen inmunidad deteriorada, no hay datos suficientes para que el Panel DEL NIH recomiende a favor o en contra del uso de plasma convaleciente de COVID-19 de títulos altos para el tratamiento de COVID-19. [6]

Guías de adecuado diseño metodológico como la de la IDSA recomienda uso ***en contexto de ensayos clínicos*** de adecuado diseño y sugiere no utilizarlo en pacientes hospitalizados. La Guía de OPS para pacientes críticos no lo recomienda. [7,11]

Una nueva RS ha sido publicada en nuestro país, no hallando evidencia para recomendar su uso en desenlaces de interés.[13]

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

El Ministerio de Salud de la Nación ha emitido un documento sobre recomendaciones de uso de Plasma en Pacientes [14], no obstante en virtud de la evidencia analizada, no se recomienda el uso rutinario de plasma de convalecientes para el tratamiento de COVID-19.

No existe evidencia adecuada que permita recomendar el uso de Plasma de Convalecientes en pacientes hospitalizados. Se requieren más evidencias para recomendar a favor o en contra de plasma de convaleciente, debiendo utilizarse en contexto de ensayos clínicos de adecuado diseño aprobados en nuestra provincia

Suero Equino Hiperinmune:INM005 (fragmentos policlonales de anticuerpos equinos)

La RS de OPS establece que para esta tecnología se requiere mayores datos ya que la incertidumbre sobre los estudios analizados (solo 1 estudio) es alta. [5]

El Panel de NIH no recomienda el uso de fragmentos policlonales equinos en pacientes hospitalizados por COVID-19. [7]. No es evaluado en otras guías de adecuado diseño metodológico.

La CONETEC de Argentina ha emitido un Informe en el que establece que el efecto sobre desenlaces críticos es incierto en pacientes con enfermedad moderada-grave o crítica debido a que la confianza en la evidencia es muy baja. Si bien se fabrica en Argentina, la población objetivo es tan abultada que podrían presentarse barreras de acceso y su costo comparativo es elevado. [15]

No se recomienda el uso de Suero Equino Hiperinmune en pacientes hospitalizados con COVID-19, debiendo utilizarse en el contexto de ensayos clínicos.

Ivermectina:

La nueva evidencia incluida en la RS Vivo de OPS no modifica la interpretación de los resultados ni la certeza de la evidencia. En los 27 estudios analizados, en desenlaces considerados críticos como mortalidad, necesidad de ventilación mecánica, eventos adversos Ivermectina produciría pocas diferencias en la mortalidad (Riesgo Relativo: 0.94 (CI 95% 0.51 - 1.73)) y la certeza de la evidencia es baja debido principalmente a imprecisión. Para Necesidad de ventilación mecánica (Riesgo Relativo: 0.89 (CI 95% 0.38 - 2.07)) la certeza de la evidencia es aún menor debido a serias inconsistencias por sesgo de publicación, resultados indirectos e imprecisión.[5]

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Además, estudios han demostrado que para lograr concentraciones plasmáticas con el potencial efecto antiviral, se necesitarían dosis 100 veces mayores que las aprobadas para su uso en humanos [16]

El panel del NIH no se pronuncia a favor ni en contra de recomendar Ivermectina, requiriéndose mayores datos. (NIH) El panel de la IDSA recomienda en contra del uso en pacientes ambulatorios y hospitalizados críticos.[6,11]

La Conetec ha emitido un documento en contra de su uso como profilaxis en pacientes expuestos, y en pacientes hospitalizados leves, moderados o graves. [17]

No se recomienda el uso rutinario de Ivermectina para el tratamiento de COVID-19 en pacientes ambulatorios y hospitalizados. La misma sólo podrá ser utilizada en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia

Ibuprofeno inhalado:

No existen evidencias suficientes para evaluar los resultados de Ibuprofeno inhalado en pacientes con COVID_19, ya que los estudios se encuentran en curso. Las guías con mayor rigor metodológico no lo incluyen ni los paneles internacionales. En nuestro país, dos instituciones científicas se han manifestado en contra de su indicación. [18,19]

No se recomienda el uso rutinario de ibuprofeno inhalado para el tratamiento de COVID-19 (falta de evidencia). El mismo solo podrá ser utilizado en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia. Ver situación explicitada en Resolución 2224/20.

Vitamina D:

Se analizó la RS de OPS, identificándose para Vit. D 4 ensayos clínicos. La certeza de la evidencia para los desenlaces considerados críticos tales como *mortalidad, necesidad de ventilación mecánica invasiva, efectos adversos* es muy baja debido a limitaciones en los estudios y por ejemplo, la ocultación de la asignación. [5]Se necesitan evidencias de ensayos aleatorios bien enmascarados para determinar si hay efectos, antes de recomendar suplementos de vitamina D3 para tratar o prevenir la infección por COVID-19.

El Panel del NIH establece que no cuenta con información suficiente para recomendar a favor o en contra Vitamina D en pacientes con formas leves, moderadas. [11]

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Por ello no se recomienda el uso rutinario de Vitamina D para el tratamiento en pacientes con Covid-19 moderado-severo, hospitalizados. La misma sólo podrá ser utilizada en el contexto de ensayos clínicos aprobados en nuestra provincia.

Vitamina C:

No se recomienda el uso rutinario de Vitamina C para el tratamiento de COVID-19 (falta de evidencia) [11]

La misma solo podrá ser utilizada en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia

Zinc:

No se recomienda el uso rutinario de Zinc para el tratamiento o prevención de COVID-19 (falta de evidencia) [11]. El mismo solo podrá ser utilizado en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia

Otros inmunomoduladores:

No se recomienda el uso de otras terapias inmunomoduladoras (Gamaglobulina, stemcellsmesenchimales, inhibidores de IL-1, Interferón, inhibidores de IL-6 inhibidores de tirosin-kinasa y janus-kinasa) para el tratamiento de COVID-19 (falta de evidencia/ evidencia en curso)[11]

Las mismas solo podrán ser utilizadas en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia.

5.3 FÁRMACOS CON EVIDENCIA DESFAVORABLE /SIN EVIDENCIA A FAVOR

Cloroquina/hidroxicloroquina

El estudio RECOVERY comparó Hidroxicloroquina contra estándar de cuidado hallando que la mortalidad a los 28 días fue de 27% en la rama Hidroxicloroquina vs 25% estándar de cuidado, RR 1.09 (IC 95% 0,97-1.2, p=.0,15). El estudio SOLIDARITY de la OMS, para la misma comparación y desenlace halló un RR 1.19 (IC 95% 0.89-1.59, p.0.23). La guía OPS para cuidado de adultos críticos con COVID-19 no recomienda su uso. [7]. El Panel de NIH y la IDSA han recomendado no utilizarlas. [6,11]

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Además, la evidencia sobre hidroxiclороquina sugiere que su utilización probablemente genere un incremento en la mortalidad.[5] y sus efectos sobre el desenlace reducción del riesgo de infección en 6 estudios resultó estadísticamente no significativa.

Por lo tanto no se recomienda el uso de cloroquina/hidroxiclороquina dada la evidencia desfavorable sobre toxicidad y ausencia de evidencia sobre eficacia en desenlaces críticos.

Cloriquina/ Hidroxiclороquina más azitromicina

Un estudio en Brasil comparó hidroxiclороquina más azitromicina y halló para el desenlace empeoramiento al día 15 un OR=0.99 (IC 95% 0.57-1.73, p=1). La rama que recibió hidroxiclороquina más azitromicina presentó 39.3 % de efectos adversos (prolongación del QT) versus 22,6% del estándar de cuidado [20] En pacientes no hospitalizados, el Panel del NIH no recomienda el uso de cloroquina o hidroxiclороquina con o sin azitromicina para el tratamiento de COVID-19, excepto en un ensayo clínico [6] . La guía OPS Cuidado adultos críticos con COVID-19 no recomienda su uso [7]. La evidencia continúa siendo limitada

No se recomienda el uso de hidroxiclороquina más azitromicina debido al potencial de toxicidad y ausencia de evidencia de beneficios.

Lopinavir / ritonavir y otros inhibidores de la proteasa

El estudio SOLIDARITY de la OMS, para mortalidad intrahospitalaria en la comparación Lopinavir/ritonavir vs. estándar de cuidado halló un RR 1.00 (IC 95% 0.79-1.25,p.0.97) [21].

Además, un estudio que evalúa la farmacocinética reportó que a las dosis habituales no se alcanzan concentraciones suficientes para inhibir la replicación viral del SARS-CoV-2 [22]

El Panel de NIH e IDSA no recomiendan el uso de lopinavir / ritonavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados o no hospitalizados. [6,11]

La guía OPS Cuidado adultos críticos con COVID-19 no recomienda su uso y la RS OPS sobre terapias para Covid-19 concluyen que se requieren mayor conocimiento para establecer una recomendación. [7,5]

No se recomienda el uso de lopinavir/ritonavir ni otros inhibidores de la proteasa en pacientes con COVID-19, independientemente de la gravedad, debido a una farmacocinética/farmacodinámica desfavorable y falta de eficacia proveniente de ensayos clínicos de adecuado diseño.

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

6- RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO SEGÚN ESCENARIO CLINICO

A continuación se definen los escenarios clínicos descritos en la infección por COVID-19 y las recomendaciones de cada uno. Las mismas se han realizado considerando guías y recomendaciones de adecuado diseño y calidad metodológica, junto a valoraciones del contexto local.

6.1 COVID-19 asintomático, formas leves y moderadas:

Formas leves: pacientes sintomáticos que cumplan definición de caso sin evidencia de neumonía viral o hipoxia.

Formas moderadas: pacientes con signos clínicos de neumonía no grave. Tener en cuenta que el umbral de Saturación de Oxígeno (Sat O₂) del 90% para definir COVID-19 grave es arbitrario.

Las siguientes recomendaciones se han realizado en base al análisis de los documentos de OMS y OPS sobre cuidados de pacientes con Covid-19 y valoración del contexto del sistema de salud de la provincia de Mendoza. [7; 23]

Se debe aplicar juicio clínico para determinar si una baja Sat O₂ es signo de severidad o es normal en un paciente que tiene enfermedad pulmonar crónica. Si hay alguna duda, considerar la enfermedad como grave.

En casos leves- moderados de COVID-19, no se recomiendan tratamientos específicos, salvo en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia. La prescripción de antibióticos debe limitarse a la sospecha de infección bacteriana.

Se debe realizar tratamiento sintomático con antipiréticos según fiebre o dolor, adecuada nutrición e hidratación y monitoreo de la progresión de la enfermedad, según marcadores de deterioro (dificultad respiratoria, dolor persistente en el pecho, saturación oxígeno)

6.2 COVID-19 con compromiso respiratorio grave (requerimiento de oxígeno suplementario y/o asistencia respiratoria mecánica):

Formas graves en adolescentes o adultos: signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más 1 de los siguientes: FR > 30 resp/min, severo distrés respiratorio o Sat O₂ < 90% con aire ambiente.

Formas graves en niños: signos clínicos de neumonía (tos o dificultad para respirar + taquipnea y / o tiraje) + por lo menos 1 de los siguientes: -Cianosis central o Sat O₂ < 90%, severo distrés respiratorio (por ejemplo, taquipnea, quejido, tiraje muy intensa); signos de mal estado general:

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

incapacidad para amamantar o beber, letargo o inconciencia o convulsiones; -Taquipnea (respiraciones / min): <2 meses: ≥ 60 ; 2-11 meses: ≥ 50 ; 1-5 años: ≥ 40 .

Formas críticas en adultos y niños:

- **Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA)**, inicia en el curso de la semana de una agresión clínica conocida, con deterioro de la oxigenación y mecánica respiratoria.
- **Sepsis en adultos**: disfunción orgánica aguda potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección sospechada o comprobada. En **niños**: infección sospechada o comprobada y ≥ 2 criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) según edad, de los cuales uno debe ser temperatura anormal o recuento de glóbulos blancos.
- **Shock séptico en adultos**: alteraciones hemodinámicas y metabólicas. En **niños**: alteraciones hemodinámicas y metabólicas, hipertermia o hipotermia.
- **Trombosis aguda**: Trombo-embolismo venoso agudo (ej: pulmonar), síndrome agudo coronario, ACV agudo.
- **Síndrome inflamatorio Multisistémico en niños y adolescentes** de 0 a 19 años de edad **temporalmente relacionado a COVID-19 (MIS-C)**: con fiebre > 3 días + 2 de los siguientes: erupción o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea; hipotensión o shock; características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias; evidencia de coagulopatía, problemas gastrointestinales agudos, y marcadores elevados de inflamación y ninguna otra causa microbiana obvia de inflamación, y evidencia de COVID-19 o posible contacto con pacientes con COVID-19.

Los cuadros A- B- C- presentan las recomendaciones formuladas:

A- Se recomienda considerar para el manejo clínico de los escenarios descriptos (pacientes críticos) los siguientes factores de riesgo de progresión de la enfermedad por COVID-19: edad avanzada, hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, la enfermedad pulmonar crónica (por ejemplo, la obstructiva crónica y el asma), la enfermedad renal crónica, la enfermedad hepática crónica, la enfermedad cerebrovascular, trombocitopenia, fumador activo, embarazo, el cáncer y las enfermedades que producen inmunodeficiencia.
(Recomendación Fuerte. Calidad de la evidencia: moderada y baja) [7]

B- Se recomienda, en los pacientes adultos con COVID-19 con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y/o distrés respiratorio, hipoxemia o choque (sin intubación o ventilación mecánica), utilizar de inmediato oxígeno suplementario hasta alcanzar $SpO_2 \geq 94\%$.
(Recomendación Fuerte. Calidad de la evidencia: moderada) OPS

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

C- Se sugiere usar posición decúbito prono en pacientes con COVID-19 graves despiertos que están hospitalizados y requieren O₂ suplementario o ventilación no invasiva, durante 8 a 12 hs/día (recomendación condicional, tiene baja certeza en reducir la mortalidad, habría mayor certeza para pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica con sd de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en mortalidad y necesidad de intubación.[7,24]

En la enfermedad crítica En la enfermedad crítica en adultos con SDRA severa se recomienda ventilación en prono 12-16hs/día. [7]

D- Se recomienda el uso de dexametasona (6-8 mg/d endovenosa o por vía oral) para el tratamiento de COVID-19 para los pacientes críticos que reciben oxígeno suplementario o se encuentran ventilados, con el fin de disminuir la mortalidad y la progresión a ventilación mecánica invasiva. La duración del tratamiento es de 10 días o hasta el alta hospitalaria (lo que ocurra primero). Asimismo, se podría utilizar su equivalente de metilprednisolona (32mg), prednisona (40mg) o hidrocortisona (200mg) en los casos de no poder contar con dexametasona. (OMS) Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada [7,24]

E- No se recomienda la administración de los siguientes medicamentos para el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19, fuera del contexto de ensayos clínicos. • Antiparasitarios (Nitasoxanida, Ivermectina) • Antivirales (Favipiravir, Oseltamivir, Zanamivir) • Inmunomoduladores (Interferón-β-1^a, Interferón-α, Meplazumab, Inmunoglobulina, Plasma convaleciente, Colchicina; N-acetil cisteína). Consultar sección 5 sobre Recomendaciones de tratamiento.

6.3 PROFILAXIS

No se recomienda la profilaxis previa a la exposición para COVID-19 mediante medidas terapéuticas, salvo en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia[5,7,23]

No se recomienda la profilaxis posterior a la exposición para COVID-19, salvo en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia[5,7,23]

6.4 SINDROME POST-COVID-19 (de cualquier gravedad): nueva enfermedad relacionada a COVID con síntomas persistentes, nuevos o cambiantes: fatiga, dificultad para respirar, mialgias, síntomas de trastorno de estrés postraumático, dolor, cambio de voz, tos, disfagia, ansiedad, depresión y problemas de concentración, memoria y continencia. Fatiga persiste 60 días después del inicio de los síntomas. Cefalea en curso de 4 meses.

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

6.5 Síndrome Post-UTI en pacientes con COVID-19 severo y crítico: con rango de deterioro y síntomas físicos, cognitivos y de salud mental. Se recomienda su Seguimiento clínico y ofrecer pautas de alarma sobre complicaciones potenciales fatales (TEP, Infarto de miocardio, disritmias, miopericarditis, falla cardíaca, ACV, convulsiones y encefalitis). [23]

7- RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

7.1 Medicamentos Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de Angiotensina II (ARA-II)

No hay evidencia de que la exposición a IECA o ARA-II se asocie a un mayor riesgo de COVID-19 ni a mayor frecuencia de formas graves. La suspensión y/o switch del tratamiento en pacientes que reciban IECA o ARA-II no se recomienda como estrategia preventiva ni de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 y, por el contrario, puede aumentar la frecuencia de eventos cardiovasculares serios [5,6]

No se recomienda el uso de IECA o ARAII para el tratamiento de COVID-19, salvo en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia

7.2 Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

No se recomienda utilizar estatinas para el tratamiento de pacientes con COVID-19, salvo en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia [5,6]

Las personas con COVID-19 que reciben terapia con estatinas para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares deben continuar con estos medicamentos

7.3 Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES)

La guía del NIH recomienda que las personas con COVID-19 que toman antiinflamatorios no esteroideos (AINES) por otra patología deben continuar la terapia según las indicaciones previas, ya que no se ha demostrado que la administración de AINES podía inhibir la producción de anticuerpos, pero poco después se demostró que la evidencia es nula para este argumento [6]. A partir de lo recomendado en la Guía de OPS para pacientes críticos, se sugiere no administrar AINE a los pacientes críticos con COVID-19, con el fin de disminuir las complicaciones pleuropulmonares. [7]

7.4 Uso de antibióticos en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Los antibióticos son unos de los recursos más valiosos que poseemos, y el uso inadecuado de los mismos se asocia a la emergencia de resistencia microbiana, además de efectos adversos y gastos innecesarios. De acuerdo con múltiples reportes, entre un 70-80% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 reciben antibióticos de forma empírica. Sin embargo, y a diferencia de otras infecciones virales respiratorias como Influenza, el porcentaje de coinfecciones bacterianas documentadas es muy bajo, siendo en diferentes estudios entre un 3 y un 8% para infecciones comunitarias, y un porcentaje un poco mayor en el caso de infecciones hospitalarias. Es decir, la mayoría de los pacientes con COVID-19 reciben antibióticos que son innecesarios. Además, en la actualidad no existen ensayos clínicos que evalúen a los antibióticos como agentes terapéuticos contra el virus SARS-CoV-2, a excepción de estudios que no demostraron la eficacia de la combinación de hidroxycloroquina más azitromicina, y estudios en marcha para evaluar la utilidad de azitromicina sola.

Por todo lo anteriormente expuesto, se recomienda:

- No utilizar antibióticos de forma rutinaria en pacientes que presentan características clínicas, de laboratorio y radiológicas compatibles con COVID-19. No utilizar macrólidos de forma rutinaria (tanto en dosis de tratamiento como inmunomodulador), ya que no hay evidencia a la fecha que permita recomendar su uso. Los mismos solo podrán ser utilizados en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aprobados en nuestra provincia

- Suspender antibióticos o tomar conducta expectante respecto de su inicio cuando se tenga confirmación de la etiología de COVID-19, en vista de la baja probabilidad de co-infección.

- Considerar iniciar antibióticos solamente en pacientes donde la infección bacteriana concomitante es fuertemente sospechada y/o el cuadro reviste gravedad: (consolidación focal única con/sin broncograma aéreo, con/sin derrame pleural (periférico o en cisuras), sumado a uno de los siguientes: presencia de sepsis, múltiples comorbilidades, inmunosupresión)

- Promover la toma de muestras respiratorias solo en pacientes con sospecha de infección bacteriana o co-infección. Utilizar medidas estrictas de bioseguridad y buena técnica de toma de muestra microbiológica (no aspirado cuantitativo) para la toma de muestra.

- La reaparición de fiebre, sobre todo en pacientes en servicios de cuidados críticos, se asocia a sobreinfección relacionada a los cuidados de la salud. Esto es más tardío en la evolución y la incidencia reportada también es baja. Ante sospecha de neumonía asociada a respirador, solicitar muestra y tratar con antibióticos de acuerdo con la epidemiología local.

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

- Implementar tratamientos acortados (idealmente 5 días de tratamiento para neumonía de la comunidad) y terapia secuencial (rotación a la vía oral). Desescalar cuando aplique.

- En pacientes adultos con COVID-19 bajo ventilación mecánica, se sugiere utilizar agentes antimicrobianos o antibacterianos de forma empírica de 5 a 7 días ajustados a protocolos institucionales y considerando el diagnóstico clínico (por ejemplo, neumonía adquirida en la comunidad, sepsis o sospecha de infección bacteriana asociada) y los datos locales de resistencia bacteriana. La terapia antibiótica debe ser desescalada en base a resultados microbiológicos y juicio clínico. [7]

7.5 Terapia anti-trombótica en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19

Diversos análisis muestran que la evidencia sobre el beneficio potencial de la terapia anti-trombótica proviene de estudios observacionales, por ello la calidad de la evidencia es baja en todos los casos. [24,25]

En pacientes críticos por COVID-19, un meta-análisis reciente identificó que en pacientes hospitalizados la prevalencia estimada de trombo-embolismo venoso es del 14,1% y las tasas son mayores en pacientes en UCI [26]. Sin embargo los estudios incluidos presentaron alta heterogeneidad con respecto al diseño, el entorno clínico, las estrategias de detección del trombo-embolismo venoso y las tasas de eventos.

Las Guías del NIH indican que en pacientes hospitalizados COVID-19 que experimentan rápido deterioro pulmonar, cardíaco o de las funciones neurológicas, o rápida pérdida de perfusión periférica se debe **evaluar la posibilidad de enfermedad trombo-embólica** [6] (*Recomendación fuerte. Calidad de la evidencia: baja*). Cuando no es posible realizar imágenes diagnósticas, los pacientes con COVID-19 que experimentan un incidente compatible con evento tromboembólico o quienes fueran altamente sospechosos de tener una enfermedad trombo-embólica deberían ser manejados **con dosis terapéuticas de terapia anticoagulante**. (Recomendación fuerte. Calidad de la evidencia baja) [5]. En pacientes no hospitalizados con COVID-19, no debería iniciarse terapia con anticoagulantes y anti-plaquetarios para la prevención de trombo-embolismo venoso (TEV) o trombosis arterial a menos que el paciente tuviera otras indicaciones para la terapia.

Para pacientes críticos sin contraindicación a anticoagulantes, la Guía OPS de pacientes críticos, recomienda usar profilaxis farmacológica como heparina de bajo peso molecular (HBPM), para prevenir trombo-embolismo venoso. Para aquellos pacientes con contraindicaciones, se sugiere utilizar profilaxis mecánica (dispositivo de compresión neumática intermitente). Recomendación fuerte, calidad de la evidencia muy baja [7].

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Dado que las recomendaciones relevadas va en diferentes direcciones y la calidad que sustenta este tópico es baja, se recomienda considerar el riesgo de cada paciente, la situación de contexto y el juicio clínico sustentado en la mejor evidencia disponible.

8. REFERENCIAS

1- Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436.

2. Writing Committee for the R-CAP1, Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y 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;324(13):1317-29. doi:10.1001/jama.2020.17022.

3. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefeve G, Voiriot G, Badie J et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(13):1298-306. doi:10.1001/jama.2020.16761.

4. Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2020;324(13):1330-41. doi:10.1001/jama.2020.17023.

5-PAHO.Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options Summary of Evidence Rapid Review, 20 April 2021. Accessed May 14, 2021. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-1921012_eng.pdf?sequence=36&isAllowed=y

6-NIH.Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research. COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed May 14, 2021. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

7-PAHO.Guía para el cuidado adultos críticos de pacientes con covid-19 en las Américas versión 3 OPS/IMS/EIH/COVID-19/21-010. Accessed May 14, 2021. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53894/OPSIMSEIHCOVID-1921010_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

8-CONETEC. Esteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID N°03 Fecha de realización: 28 de Abril de 2021. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-covid-19-n3-esteroides.pdf>

9.Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, Bollig C, Henschke N, Sguassero Y, Nejstgaard CH, Menon S, Nguyen TV, Ferrand G, Kapp P, Riveros C,

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Ávila C, Devane D, Meerpohl JJ, Rada G, Hróbjartsson A, Grasselli G, Tovey D, Ravaud P, Boutron I. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD013881. DOI: 10.1002/14651858.CD013881. Accessed 14 May 2021. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013881/full/es>

10. Shea B J , Reeves B C , Wells G , Thuku M , Hamel C , Moran J et al. AMSTAR 2: una herramienta de evaluación crítica para revisiones sistemáticas que incluyen estudios aleatorios o no aleatorios de intervenciones sanitarias, o ambos *BMJ* 2017; 358 : j4008 doi: 10.1136 / bmj.j4008

11. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América sobre el tratamiento y manejo de pacientes con COVID-19. Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América 2021 ; Versión 4.2.0. Disponible en <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> . Accessed 14May 2021

12. CONETEC. Remdesivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID N°01 Fecha de última actualización: 19 de Abril de 2021. Accedido 14-5-21. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-covid-19-n1-remdesivir_28_04.pdf

13. Tortosa F, Carrasco G, Ragusa M, Haluska P, Izcovich A. Efectos del tratamiento con plasma de convaleciente en pacientes con COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis. Rev Argent Salud Publica. 2021;13 Supl COVID-19:e28. Accedido 14-5-21

14. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 9/2021. RECOMENDACIONES PARA EL USO APROPIADO DEL PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPÉUTICOS. Disponible en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/240179/20210129>

15. CONETEC. Inmunoterapia pasiva con anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-rapido-covid-19-n2-suero-equino.pdf>. Accedido el 14-05-21

16. Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1156-7. doi:10.4269/ajtmh.20-0271.

17. CONETEC. Ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 y expuestos al SARS-CoV-2. 07-05-21. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-covid-19-n14-ivermectina.pdf>

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Accedido 14-5-21

18. Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Documento de Posición: Ibuprofeno inhalado. 2020. <https://www.sadi.org.ar/novedades/documentos-de-posicion/item/1327-ibuprofeno-inhalado-documento-de-posicion>. Accedido, 14-5-21.

19. Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (REDARETS). Posicionamiento de la Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias sobre el Ibuprofeno inhalatorio para pacientes con COVID-19 al 18 de Septiembre del 2020. 2020. www.redartes.com.ar Accedido, 14-5-21.

20. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2019014. Accedido 14-5-21.

21. World Health Organization (WHO) Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results, posted on October 15, 2020 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>. Accessed Oct 28, 2020 2020.

22. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99. doi:10.1056/NEJMoa2001282.

23. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living guideline. 31 March 2021. Manejo clínico de COVID - 19: Guía viva OMS (CG) . Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>. accedido 7-5-21-

24. Lachant DJ, Lachant NA, Kouides P. La anticoagulación terapéutica crónica se asocia con una disminución de las complicaciones trombóticas en la infección por SARS-CoV-2. *J ThrombHaemost*. 2020; **18** : 2640-2645. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.15032>. Accedido 14-5-21-

25. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2020;158(3):1143-1163. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32502594> Accedido 14-5-21.

26. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19: revisión sistemática y metanálisis. *Res PractThrombHaemost*. 2020; **4** : 1178-1191. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rth2.12439>. Accedido 14-5-21-

COMITÉ PROVINCIAL DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Autores: Alvarez, J; Gatica, C.; Carmona, M; Orueta, C.; Rodas, R.; Albarracín F, García C.;

Venier, G. Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias- Ministerio de Salud Mendoza-

Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias.

Fecha de elaboración: 21/05/21

Fecha de publicación: 31/05/21

uctes@mendoza.gov.ar