



Tratamiento con **Suero Equino Hiperinmune** en pacientes con **COVID-19**





Fecha: 31/01/2021

Red Argentina Publica de Evaluación de Tecnología Sanitaria

Conflictos de Interés: Los autores no presentan conflictos de interés con la tecnología analizada

- **ÍNDICE**

- **RESUMEN EJECUTIVO**

- 1. INTRODUCCION Y JUSTIFICACION
- 2. CONTEXTO CLÍNICO
 - 2.1. INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA
 - 2.2. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA
- 3. MÉTODOS
 - 3.1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA
 - 3.2. METODOLOGÍA DE LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA
 - 3.3. CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA
- 4. RESULTADOS
 - 4.1. PERFIL DE EVIDENCIA
 - 4.2. RECOMENDACIONES AUTORIDAD SANITARIA Y SITUACIÓN REGULATORIA EN EL PAÍS
 - 4.3. DOMINIO ECONÓMICO Y EQUIDAD
- 5. CONCLUSIONES
- 6. BIBLIOGRAFÍA
- 7. ANEXOS

RESUMEN EJECUTIVO

El 30 de enero la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de **Severe Acute Respiratory Syndrome COroNaVirus 2** (SARS-CoV-2) en China Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. No existen aún tratamientos específicos para prevenir o curar la enfermedad. La dexametasona ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con neumonía por Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), y el tratamiento de soporte resulta fundamental según la necesidad de cada caso (oxígeno, ventilación no invasiva, ventilación invasiva, tratamiento de las complicaciones, etc.). La estrategia de vacunación comenzó recientemente en nuestro país pero su impacto no podrá evaluarse/medirse inmediatamente. En este contexto, se desarrollaron sueros equinos hiperinmunes (SEH) específicos para el tratamiento de COVID-19 utilizando el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína Spike del SARS-CoV-2 como inmunógeno.

OBJETIVO: Realizar un informe ultra-rápido de evaluación de tecnología sanitaria sobre suero equino hiperinmune en tratamiento de pacientes con COVID-19.

METODOLOGÍA: Un equipo multidisciplinario, independiente de conflictos de interés con la tecnología, realizó una búsqueda exhaustiva y sistemática de la literatura científica. Los puntos finales analizados fueron relacionados a la eficacia, la seguridad, el impacto económico, en la equidad y en el sistema de salud.

RESULTADOS: En el registro de estudios ClinicalTrials.gov se encontraron publicados: un protocolo que aún se encuentra en la etapa previa al reclutamiento de pacientes, conducido en Costa Rica, un estudio similar en la misma fase de desarrollo llevado a cabo en México y un tercer protocolo registrado en ClinicalTrials.gov desarrollado en Argentina. A la fecha no se han publicado en dicho sitio los resultados del estudio. Se obtuvo información del preprint de la publicación del ensayo destinada a una revista internacional. El diseño se presenta como un ensayo clínico aleatorizado (ECA). Se incluyeron 242 pacientes con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con manifestaciones clínicas moderadas y/o graves, que fueron aleatorizados a recibir solución de SEH. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el impacto en la mortalidad, ni en el tiempo de hospitalización, ni en el requerimiento de unidad de terapia intensiva (UTI), ni en la mejoría clínica de los pacientes tratados con SEH vs tratamiento estándar.

CONCLUSIÓN: Existe incertidumbre en la eficacia de las inmunoglobulinas equinas en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, ya que la certeza global de la evidencia es muy baja.

La aprobación de esta tecnología por parte de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) se realizó en el Marco de Registros Especiales en el contexto de enfermedad pandémica seria, para la cual no existen aún otros tratamientos efectivos. El impacto económico potencial en los sistemas de salud puede ser elevado y distraer recursos limitados necesarios para hacer frente a la pandemia con tecnologías que al momento

han demostrado cierta eficacia y seguridad. Esto es aún más relevante en el contexto de crisis económica que nuestro enfrentan los países como consecuencia de la situación sanitaria provocada por la pandemia.

El impacto en la equidad puede ser perjudicial y el impacto en las organizaciones del sistema de salud y potenciales judicializaciones, a partir de las recomendaciones emitidas, puede ser perjudicial para lograr resultados eficientes y equitativos en la salud de la población.

En este contexto, el balance beneficio/costo no es favorable y son necesarios estudios con mayor cantidad de pacientes para definir la eficacia clínica, la seguridad, el grado de recomendación y los subgrupos más beneficiados para elección del tratamiento en forma oportuna.

La presente evaluación ha consistido en una evaluación sanitaria de los datos existentes. Finalmente, como ha manifestado la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el marco de las recomendaciones sobre intervenciones no probadas para la pandemia por SARS-Cov-2 (MEURI), se requiere que el uso de las intervenciones sea en el marco de ensayos clínicos de adecuado diseño y éticamente aceptables.

Recomendación: RedArets no recomienda la cobertura ni utilización de Suero Equino en pacientes con COVID-19 fuera del contexto de estudios de investigación.

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El 31 de diciembre de 2019, la Oficina de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en China fue informada de casos de neumonía de etiología desconocida detectada en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei de China.¹ Desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 3 de enero de 2020, las autoridades de China notificaron a la OMS un total de 44 pacientes con neumonía de etiología desconocida.¹ El 9 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae, que fue denominado “nuevo coronavirus”; 2019-nCoV.² Posteriormente el virus ha sido denominado como Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2 (SARS-CoV-2) y la enfermedad se denomina COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)³. El 30 de enero la OMS declaró el brote de SARS-CoV-2 en China Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional.³

El propósito de esta evaluación es analizar la eficacia y la seguridad de SUERO EQUINO HIPERINMUNE (SEH) en los pacientes adultos con COVID-19.

2. CONTEXTO CLÍNICO

Este virus, al igual que los otros de la familia de los coronavirus, causa diversas manifestaciones clínicas. Según las investigaciones epidemiológicas actuales, el período de incubación de COVID-19 oscila entre 1 y 14 días, y generalmente entre 3 y 7 días. Inicialmente se ha dividido en cuatro tipos:⁴

Casos leves: los síntomas clínicos son leves y no se encuentran manifestaciones de neumonía en los estudios complementarios de imágenes.⁴

- **Casos moderados:** tienen síntomas como fiebre y síntomas del tracto respiratorio y la manifestación de neumonía se puede ver en se encuentran manifestaciones de neumonía en las imágenes.⁴
- **Casos severos:** presentan algunos de las siguientes:⁴
 - * Insuficiencia respiratoria;
 - * Saturación de oxígeno por pulso (SpO2) \leq 93% en aire ambiente en reposo;
 - * Presión parcial de oxígeno arterial (PaO2) / fracción de oxígeno inspirado (FiO2) \leq 300 mmHg. Los pacientes con progresión de las imágenes pulmonares mayor al 50% en 24 a 48 horas (hs).⁴
- **Casos críticos:** cumplen con cualquiera de los siguientes criterios:⁴
 - * Insuficiencia respiratoria y requerimiento de asistencia ventilación mecánica;
 - * Shock;
 - * Complicado con otra falla orgánica que requiere monitoreo y tratamiento en la unidad de terapia intensiva (UTI).⁴

La mayoría de los casos de COVID-19 notificados hasta el momento debutan con cuadros leves. Sin embargo, con el brote global de coronavirus, hay evidencia creciente que muchas infecciones de COVID-19 son asintomáticas, con tasas descriptas que varían del 1,6% al 51,7%.^{5 6} No existen aún tratamientos específicos para prevenir o curar la enfermedad. La dexametasona ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19, y el tratamiento de soporte resulta fundamental según la necesidad de cada caso [oxígeno, ventilación no invasiva (VNI), ventilación mecánica invasiva, tratamiento de las complicaciones, etc.).⁷ La estrategia de vacunación comenzó recientemente en nuestro país, priorizando el personal de salud que se encuentra en la atención directa de pacientes COVID-19.⁸ Pero su impacto no podrá evaluarse/medirse inmediatamente.

2.1 INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Tras el brote de la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) que se produjo en Wuhan, una ciudad de la provincia de Hubei, en China, se ha registrado una rápida propagación a escala comunitaria, regional e internacional, con un aumento exponencial del número de los casos y muertes.⁹

El 30 de enero del 2020, la OMS declaró que el brote de COVID-19 era una emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). En Argentina el primer caso¹⁰ fue confirmado el 3 de marzo del 2020.

Al 28 de enero del 2021, se han notificado en el mundo 100.200.107 casos confirmados y 2.158.761 muertes confirmadas por COVID-19 y en la República Argentina se han notificado 1.885.210 casos confirmados y 47.253 muertes confirmadas de COVID-19.¹¹

2.2 DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Se desarrollaron sueros equinos hiperinmunes específicos para el tratamiento de COVID-19 utilizando el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína Spike del SARS-CoV-2 como inmunógeno. Los caballos inmunizados con RBD provocan una gran cantidad de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2, que son capaces de neutralizar in vitro al virus con una potencia muy alta (título de neutralización en suero de alrededor de 1: 20.000). Los fragmentos F (ab')₂ purificados se utilizaron para inmunoterapia pasiva.^{12,13,14}

El producto fue autorizado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) bajo condiciones especiales (Disp.9175/20) como tratamiento de adultos con enfermedad moderada a severa causada por el SARS-CoV-2 en ámbito hospitalario. Se comercializa con la denominación CoviFab® (Laboratorios ELEA).

3. MÉTODOS

3.1 METODOLOGÍA

Un equipo multidisciplinario, independiente de conflictos de interés con la tecnología, realizó un informe ultra-rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) sobre SEH en tratamiento de pacientes con COVID-19. Se analizó la situación regulatoria de la tecnología en nuestro país y otros países. Los puntos finales analizados fueron relacionados a la eficacia, la seguridad, el impacto económico, en la equidad y en el sistema de salud.

Pregunta clínica estructurada:

P: **pacientes con diagnóstico de COVID19**
I: **suero equino hiperimmune**
C: **placebo o placebo+tratamiento habitual**
O:

Puntos finales para eficacia:

mortalidad, requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (AVM), tiempo de AVM, tiempo de estadía hospitalaria

Puntos finales para seguridad:

Eventos adversos totales, eventos adversos severos, anafilaxia e hipersensibilidad, suspensión del tratamiento debido a eventos adversos

Puntos finales para el impacto económico:

Costo unitario, costo por tratamiento, estimación de impacto presupuestario, estimación de costo de oportunidad

Puntos finales para el impacto en la equidad y en los sistemas de salud:

Impacto potencial en la equidad horizontal y en la equidad vertical. Inequidades potenciales según financiadores y regiones geográficas.

3.2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EFICACIA Y SEGURIDAD

3.2.1. ¿Es el suero equino hiperinmune equino más eficaz que el tratamiento convencional en los pacientes con COVID-19?

3.2.2. ¿Es el suero equino hiperinmune equino más seguro que el tratamiento convencional en los pacientes con COVID-19?

3.3. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La identificación de los distintos estudios se realizó mediante una búsqueda sistemática exhaustiva de la literatura científica en las siguientes bases de datos: en MEDLINE (**PubMed**), **TRIP database** (TRIP: Turning Research Into Practice), **The Cochrane Library**, **CRD-York** (Centre for Reviews and Dissemination - University of York), **Epistemonikos**, **BRISA** (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), **LILACS** (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), **OPS** (Organización Panamericana de la Salud), **OMS**, **medRxiv** y buscadores genéricos. Se buscaron protocolos y estudios en curso en el registro **Clinical.Trials.gov** utilizando las siguientes palabras clave: Equine hyperimmune AND COVID.

Tabla 3. Estrategias de búsqueda bibliográfica

Buscador / Base de datos	Términos de búsqueda	Resultados	Seleccionados
PubMed	28/01/2021 (("horses"[MeSH Terms] OR "horses"[All Fields] OR "equine"[All Fields]) AND hyperimmune[All Fields]) AND (("sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "sars-cov-2" [All Fields] OR "covid"[All Fields] OR "covid-19"[MeSH Terms] OR "covid-19" [All Fields]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields]) OR ("sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "sars-cov-2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])) AND ("2020/01/30"[Pdat] : "2021/01/28"[Pdat])	54	2
TripDataBase	28/01/2021 Equine hyperimmune AND (COVID-19 OR SARS-coV-2 OR CORONAVIRUS)	0	0
Cochrane	28/01/2021 Equine hyperimmune AND (COVID-19 OR SARS-coV-2 OR CORONAVIRUS)	2	0
EU Clinical Trials Register	28/01/2021 Equine hyperimmune	0	0
Epistemonikos	28/01/2021 Equine hyperimmune AND (COVID-19 OR SARS-coV-2 OR CORONAVIRUS)	8	1
LILACS	28/01/2021 Equine hyperimmune	14	1
BRISA	28/01/2021 Equine hyperimmune	0	0
Clinical trials.gov	28/01/2021 Equine hyperimmune AND (COVID-19 OR SARS-coV-2 OR CORONAVIRUS)	10	3

BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas). **Epistemonikos. Cochrane. LILACS** (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). **MEDLINE** (PubMed). **TRIP database** (TRIP: Turning Research Into Practice).

Criterios de inclusión: ensayos clínicos fases II o III.

Status	Study Title	Conditions	Interventions	Study Type	Phase	NCT Number	Locations
Active, not recruiting	Efficacy and Safety of Two Hyperimmune Equine Anti Sars-CoV-2 Serum in COVID-19 Patients. ¹⁵	Covid19	Biological: Administration of Equine immunoglobulin anti SARS-CoV-2	Interventional	Phase 2	NCT04610502	Costa Rica
Completed	Anti-Shiga Toxin Hyperimmune Equine Immunoglobulin F(ab') ₂ Fragment (INM004) in Healthy Volunteers. ¹⁶	Healthy Volunteers	Biological: Drug: INM004 Dose 1 Biological: Drug: INM004 Dose 2 Biological: Drug: INM004- Repeated dose Other: Placebo	Interventional	Phase 1	NCT03388216	Argentina
Active, not recruiting	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of INM005 in Patients With COVID-19. ¹⁷	Covid19	Drug: INM005 Drug: Placebo	Interventional	Phase 2 Phase 3	NCT04494984	Argentina

3.4. METODOLOGÍA DE LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó según **metodología GRADE** (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)^{18,19} y luego se confeccionó un perfil de evidencia utilizando el software GRADEpro[®].²⁰

4. RESULTADOS:

Se recuperaron 2 estudios, de los cuales uno (Zylberman V y cols²¹ 2020): es un estudio realizado In Vitro, y el otro (Pan y cols²² 2020) en animales, por lo que no cumplen los criterios de inclusión, al corresponder a fases pre-clínicas de investigación.

En el registro de estudios ClinicalTrials.gov se encontraron publicados: un protocolo¹⁵ para evaluar la eficacia y seguridad de dos tipos de SEH que aún se encuentra en la etapa previa al reclutamiento de pacientes, en Costa Rica. El segundo registro corresponde a un estudio similar en la misma fase de desarrollo (aun no reclutando pacientes) llevado a cabo en México. El tercero, registrado en ClinicalTrials.gov bajo el título "A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of INM005 in Patients With COVID-19," fue desarrollado en Argentina autorizado por la ANMAT.²³

A la fecha no se han publicado en dicho sitio los resultados del estudio.

Se obtuvo información del preprint de la publicación del estudio¹⁷ que se está realizando en Argentina (NCT04494984), destinada a una revista internacional, restando aún la evaluación por pares, la devolución del Comité Editorial de dicha revista y la decisión de publicar o no el estudio. Del análisis que realizamos de ese preprint se entiende que:

El diseño se presenta como un ensayo clínico aleatorizado (ECA). Se incluyeron 242 pacientes con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 por técnica de PCR con manifestaciones clínicas moderadas y/o graves, que fueron aleatorizados a recibir solución de suero equino hiperinmune (INM005) en dosis de 4 mg/kg o placebo, por vía intravenosa, dos dosis administradas con un lapso de 48 horas entre sí. El tiempo de seguimiento fue de 4 semanas.

Se evaluaron los desenlaces:

Primario:

- Proporción de pacientes con cambios en la sintomatología de por lo menos dos categorías según la escala de la OMS (de 8 categorías), o alta del paciente al día 28.

Secundarios:

- Tiempo a la progresión de la enfermedad (al menos dos categorías en la escala de OMS)
- Proporción de pacientes que progresan (al menos dos categorías en la escala de OMS) al día 7 y 14.
- Egreso hospitalario
- Internación en UTI
- Requerimiento de AVM
- Mortalidad
- Carga viral
- Eventos adversos

4.1. RESULTADOS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el impacto en la mortalidad, ni en el tiempo de hospitalización, ni en el requerimiento de UTI, ni en la mejoría clínica de los pacientes (ver ANEXO 1 para más detalles)

Observaciones acerca de la elección de los puntos finales:

Los autores seleccionaron como punto final primario y como punto final secundario la misma medida de desenlace, en el primer caso el punto de evaluación era al día 28 y en el segundo caso era al día 7 y 14. Esta elección resulta muy llamativa, en especial cuando se observa que difiere lo escrito en el protocolo original y en el preprint enviado para evaluación para publicación. Para explicarlo en términos sencillos no se comprende en qué caso un paciente, familiar, médico tratante o financiador podría interesarse exponerse / pagar un tratamiento experimental que mostrará una mejora en los primeros días (7 y 14), para terminar obteniendo los mismos resultados al finalizar la internación (o al día 28).

Cuando una intervención posee la misma eficacia que el placebo, muchas veces puede observarse, debido al azar, que parece tener mejores o peores resultados durante un cierto periodo. Resulta fundamental medir la eficacia en el mayor tiempo posible luego de la exposición. Por tal motivo no tiene sentido medir el mismo punto final a los 7, 14 y 28 días y reportar una mejoría en las primeras semanas que no se sostiene al mes. Es bien sabido, que, al incrementar la cantidad de puntos finales, se incrementa la posibilidad de que alguno de ellos arroje un resultado estadísticamente significativo por azar. Por tal motivo debe estar claramente justificada la inclusión de cada uno de los puntos finales primarios y secundarios de un estudio de investigación. Esto no queda claro en el presente estudio de investigación, y arroja dudas sobre los motivos para presentar cerca de 10 puntos finales de los cuales uno es igual a otro con la diferencia del momento a su medición, y que este resulte el único con hallazgos significativos.

4.2. RECOMENDACIONES AUTORIDAD SANITARIA Y SITUACIÓN REGULATORIA EN EL PAÍS:

Argentina:

ANMAT mediante la Disposición 2020-9175-APN²⁴ autorizó la comercialización del producto COVIFAD Inmunoglobulinas equinas fragmentos F(ab')₂, bajo "condiciones especiales". Un relevamiento realizado entre las jurisdicciones indica que se han establecido vías de comunicación con el laboratorio titular del registro INNUNOVA para que los tratamientos sean adquiridos para su uso en hospitales del sub-sector estatal.

Organización Mundial de la Salud: La OMS mantiene actualizadas sus recomendaciones técnicas para manejo de los pacientes con COVID 19 de modo de guiar a todos los países del mundo. En su más reciente versión de su guía del 25 de enero de 2021 no hace mención del suero equino hiperinmune.²⁵

Organización Panamericana de la Salud:

Una revisión sistemática muy reciente de la OPS²⁶ sobre tratamientos para la COVID-19, que se actualiza periódicamente, recolectó información sobre suero equino hiperinmune, encontrando un solo estudio a analizar y concluyendo que la certeza de la evidencia es muy baja, y que se requieren más estudios clínicos.

4.3. DOMINIO ECONÓMICO:

Evaluación sobre la seguridad, aspectos económicos, impacto en el sistema de salud y en la equidad

Los informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) analizan en forma secuencial los potenciales impactos de las nuevas tecnologías.^{27,28,29} El primer paso es la evaluación de la eficacia, respondiendo si la tecnología ¿puede funcionar? o ¿En qué medida funciona?. Cuando la respuesta es negativa el informe de ETS se concluye en forma temprana informando que no hay evidencias sobre la eficacia de la nueva intervención, o que existen evidencias sobre su ausencia de eficacia. Este debería ser el caso en base a la interpretación de la evidencia científica publicada, al momento de realizar este informe. En este caso, se considera necesario completar el informe de evaluación en los dominios seguridad, impacto económico en el sistema de salud y en la equidad; dado que, existen recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación y de Sociedades Científicas a favor de su uso en pacientes con COVID-19.³⁰

Evaluación Económica:

Costos de la intervención:

Vial: 5 ml con 30 mg/ml

La dosis es 4 mg/kg y se repite a las 48 hs.

Costo de la ampolla en la consulta a Laboratorios ELEA: \$52.000 por ampolla

En un paciente promedio de 70 kg se necesitan para tratamiento completo aproximadamente 4 ampollas, lo que equivale a \$ 208.000 por tratamiento por paciente.

No se contemplaron para este impacto presupuestario los costos extras de aplicación, monitoreo y seguimiento.

Información provista por uno de los financiadores que cubrió la intervención refiere un costo menor, de \$ 140.000 por tratamiento por paciente. Se estima a partir de esta información que podría realizarse una negociación de precio o descuento según volumen de compra.

Impacto presupuestario:

Dado que esta intervención experimental no reemplaza el resto de las intervenciones, y el impacto de días de internación o necesidad de UTI es incierto, no resulta válido modelar ahorros relacionados en el análisis de impacto presupuestario (AIP). El impacto presupuestario se estima multiplicando el costo del tratamiento por la cantidad de pacientes esperados. Este último

parámetro dependerá del financiador, y dado que no se trata de una intervención cubierta por el estado nacional, variará según la estructura poblacional de cada subsector de salud (salud pública de cada provincia, obras sociales y seguros privados de salud).

Población blanco:

El estudio incluyó pacientes hospitalizados adultos con cuadro moderado y severo, mientras que la Resolución Nacional recomienda considerar su utilización en pacientes severos a los cuales define en su ANEXO como aquellos que saturan menos de 94% o poseen PA/FI menor a 300, frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto o infiltrados mayores al 50%. El mismo Anexo recomienda no administrarlo en pacientes de curso crítico que se encuentran en UTI, con requerimiento de AVM u Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO), ni tampoco en los casos leves a moderados. Esta definición dificulta una estimación precisa del porcentaje de pacientes esperados que puedan ser candidatos a administración de SEH.

El impacto del uso en otras indicaciones más allá de las emitidas por el Ministerio de Salud de la Nación (MSAL Nación) también debe ser tenida en cuenta, ya que resulta habitual que un porcentaje de los prescriptores indique la tecnología para otras indicaciones (no solo en pacientes severos, sino también en pacientes leves, moderados, críticos, profilaxis en pacientes de alto riesgo, entre otros). Entre otros ejemplos de tecnologías sanitarias no recomendadas para COVID-19, y que aun así presentan elevado volumen de indicación y consumo en nuestro país, pueden mencionarse la Ivermectina, el Ibuprofeno inhalado, el Dióxido de Cloro, entre otros.

Se estimó que serían pasibles de recibir tratamiento con SEH aquellos pacientes internados en sala general pero no en UTI, pero tampoco serían todos los internados en sala general sino aquellos más severos. Se estimó que entre el 20 y 35% del total de hospitalizados podrían ser candidatos para recibir SEH en base a las recomendaciones emitidas por el MSAL Nación.

Por ejemplo, provincias de nuestro país que han tenido 4.000 hospitalizaciones desde el inicio de la pandemia, de las cuales un 19% fueron en UTI y 81% en sala general o intermedia. Si asumimos como pasibles de recibir SEH al 20 a 35% de las internaciones de sala general o intermedia, estas provincias hubieran administrado SEH a un rango que va de 816 pacientes a 1.427 pacientes. Esto hubiera sido equivalente a \$169.728.000 (cerca de 170 millones de pesos). Prospectivamente es difícil establecer la evolución de la pandemia, la cual depende del comportamiento social, la evolución del número reproductivo básico (R0), la eficacia de la estrategia de vacunación, entre otros. El promedio actual en algunas provincias argentinas es de 250 a 350 hospitalizaciones por semana o 1.000 a 1.400 por mes. Tomando el menor número (1.000 hospitalizaciones al mes), y asumiendo el mismo porcentaje de internación en sala general o intermedia (81%), y de ellos esperando que un 20 a 35% cumplan con la clasificación de severos, esto equivale a 200 a 350 hospitalizaciones mensuales por COVID-19 en sala general o intermedia, pasibles de recibir SEH. Si todos estos pacientes recibieran SEH, el impacto presupuestario mensual podría ser de \$41.600.000 a \$72.800.000. Esto debe ajustarse por la

tasa de difusión de la tecnología, la cual dependerá en cada sistema de salud de las estrategias de capacitación, las opiniones y percepciones de los profesionales, la cobertura por los distintos financiadores (salud pública, obras sociales y prepagas), así como de las percepciones y opiniones de los pacientes y sus familiares. El costo puede modificarse en base a la potencial reducción de costos que se obtengan.

Potencial impacto en el sistema de salud:

El elevado impacto presupuestario, en un contexto de pandemia con acuciantes necesidades sanitarias (insumos, medicamentos, vacunas, equipamiento, mejoras salariales para el personal de salud, recargos de personal de enfermería, guardias médicas, kinesiólogos, entre otros), ante la crisis económica (con predicciones de caída en el producto bruto interno (PBI) nacional, incremento en la pobreza y el desempleo) no parece recomendable distraer recursos limitados para una intervención que aún no ha probado su eficacia. Otros aspectos organizacionales del sistema de salud deben ser tenidos en cuenta como la demanda del personal que administre el suero equino (hemoterapistas), logística de adquisición y distribución, entre otros.

Las judicializaciones para obligar a la cobertura de la tecnología pueden ser elevadas, existiendo ya antecedentes en nuestro país de judicializaciones por tecnologías recomendadas y no recomendadas para tratamiento del COVID-19.

Costo de oportunidad: La siguiente mejor opción en caso de destinar los fondos requeridos para cubrir SEH a otras acciones sanitarias puede pensarse ya sea destinando los fondos a atención de pacientes con COVID-19 o no. Acerca de COVID-19, podrían mencionarse la cantidad de equipos de AVM, Ventilación no Invasiva (VNI) o cánulas de alto flujo (CAF), insumos diagnósticos para incrementar la capacidad de detección de muchos sistemas de salud que presentan demoras y se alejan de la recomendación de OMS de mantener cercano al 10% su tasa de positividad, entre otros. También puede mencionarse la necesidad de recomposición salarial del personal de salud en múltiples sistemas de salud de nuestro país, como mejor alternativa a destinar los fondos que demandaría esta tecnología.

Potencial impacto en la Equidad:

La heterogeneidad en la capacidad de pago de los distintos subsectores de salud puede llevar a inequidades en la posibilidad de acceso a la tecnología de parte de pacientes con similares condiciones clínicas según su financiador (equidad horizontal). Por otro lado, y tal vez más importante, la demanda de cobertura de la tecnología puede distraer recursos necesarios para hacer frente a otras necesidades sanitarias relacionadas con COVID-19 (ya sea en prevención de pacientes COVID-19 como la compra de vacunas, tratamiento de soporte con otros equipos y medicamentos, entre otros), y no relacionados con el COVID-19 (prevención y tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles como cáncer, diabetes, hipertensión arterial, entre otros).

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Existe incertidumbre en la eficacia de las inmunoglobulinas equinas en pacientes hospitalizados con infección por SARS-COV-2, ya que la certeza global de la evidencia es muy baja.

La aprobación de esta tecnología por parte de la ANMAT se realizó en el Marco de Registros Especiales en el contexto de enfermedad pandémica seria, para la cual no existen aún otros tratamientos efectivos. La autorización de comercialización es por un plazo de 1 año, luego se re-evaluarán los datos clínicos de eficacia y seguridad, existiendo las opciones de extender el plazo de autorización por 5 años, 1 año o de revocarla.

En este contexto, el balance beneficio/costo no es favorable y son necesarios estudios con mayor cantidad de pacientes para definir la eficacia clínica, la seguridad, el grado de recomendación y los subgrupos más beneficiados para elección del tratamiento en forma oportuna.

El impacto potencial en los sistemas de salud puede ser elevado y distraer recursos limitados necesarios para hacer frente a la pandemia con tecnologías que al momento han demostrado cierta eficacia y seguridad. Esto es aún más relevante en el contexto de crisis económica que nuestro enfrentan los países como consecuencia de la situación sanitaria provocada por la pandemia.

El impacto en la equidad puede ser perjudicial y el impacto en las organizaciones del sistema de salud y potenciales judicializaciones, a partir de las recomendaciones emitidas, puede ser perjudicial para lograr resultados eficientes y equitativos en la salud de la población.

Debe considerarse además que la autorización ya disponible para INM005 podría implicar que los posteriores estudios clínicos deban administrar como comparador a esta tecnología, reduciendo las posibilidades de que se siga investigando acerca de su eficacia y seguridad.

La presente evaluación ha consistido en una evaluación sanitaria de los datos existentes. Finalmente, como ha manifestado la OPS, en el marco de las recomendaciones sobre intervenciones no probadas para la pandemia por SARS-Cov-2 (MEURI), se requiere que el uso de las intervenciones sea en el marco de ensayos clínicos de adecuado diseño y éticamente aceptables.

RedArets no recomienda la cobertura ni utilización de Suero Equino en pacientes con COVID fuera del contexto de estudios de investigación.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-1.21 January 2020. [Internet]. World Health Organization (WHO). [Fecha de Consulta 25/02/21]. Disponible en <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.p>.
2. Timeline of WHO's response to COVID-19 Last updated 30 June 2020. [Internet]. [Fecha consulta: 03/07/02]. Disponible en <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covid-timeline>.
3. Procedimiento de actuación frente a casos de nuevo coronavirus. Actualización 11.03.2020. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Published online 2020:1-23.
4. Diagnosis and treatment plan of Coronavirus Disease 2019 (tentative sixth edition) [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *Glob Heal J.* 2020;4(1):1-5. doi:10.1016/j.glohj.2020.03.001
5. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Weekly* 2020;2(8):113-22.
6. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan. *Euro Surveill.* 2020;2019(February):1-5.
7. Tortosa F, Balaciano G, Carrasco G, Cháves C, García D, Montero G, et al. Tratamiento con dexametasona en caso de infección por COVID-19: Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria. *Rev Argent Salud Publica.* 2020;12(Supl.):e15. [//ojsrasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/191](https://ojsrasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/191)
8. Plan Estratégico para la vacunación contra la COVID-19 en Argentina. Ministerio de Salud. Argentina. [Internet]. [Fecha de consulta: 31/01/21]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/plan-estrategico>.
9. COVID-19- Respuesta de la OPS/OMS Reporte 14. Washington U.S.A: OMS; 2020 [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. Fecha consulta: 29/06/20. Disponible en. <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-respuesta-opsoms-reporte-14-29-junio-2020>
10. Salud confirma el primer caso de coronavirus en el país. [Internet]. Ministerio de Salud. Argentina. [Fecha consulta: 05/01/21]. Disponible en. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-confirma-el-primer-caso-de-coronavirus-en-el-pais>

11. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. World Health Organization (WHO). [Internet]. Fecha de consulta: 29/01/21. Disponible en <https://covid19.who.int/>. <https://covid19.who.int/>
12. Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann A, et al. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. Jun 11;5(48):eabc8413. *Sci Immunol*. 2020;5(48):eabc8413. doi:10.1126/SCIIMMUNOL.ABC8413
13. da Costa CBP, Martins FJ, da Cunha LER, Ratcliffe NA, Cisne de Paula R, Castro HC. COVID-19 and Hyperimmune sera: A feasible plan B to fight against coronavirus. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107220.
14. Cunha LER, Stolet AA, Strauch MA, Pereira VAR, Dumard CH, Souza PNC, et al. Equine hyperimmune globulin raised against the SARS-CoV-2 spike glycoprotein has extremely high neutralizing titers. *bioRxiv*. 2020;08.17.2543. doi:10.1101/2020.08.17.254375
15. NCT04610502. *Clinicaltrials.gov*. [Internet]. [Fecha consulta 28/01/21]. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04610502?cond=Equine+hyperimmune&draw=2&rank=1>.
16. NCT03388216. *Clinicaltrials.gov*. [Internet]. [Fecha consulta 28/01/21]. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03388216?cond=Equine+hyperimmune&draw=2&rank=2>.
17. NCT04494984. *Clinicaltrials.gov*. [Internet]. [Fecha consulta 28/01/21]. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494984?cond=Equine+hyperimmune&draw=2&rank=3>.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-1051.
20. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponible en <https://gdt.gradeapro.org/app/>.
21. Zylberman V, Sanguinetti S, Pontoriero AV, Higa SV, Cerutti ML, Morrone Seijo SM, et al. Development of a hyperimmune equine serum therapy for covid-19 in Argentina. *Med (B Aires)*. 2020;80(Suppl):1-6.
22. Pan X, Zhou P, Fan T, Wu Y, Zhang J, Shi X, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Con. *Antivir Res*. 2020;182.:104868.

23. Expediente N°: 1-0047-0002-000653-20-9.[Internet]. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). [Fecha de consulta 23/01/2021]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/di-2020-5509-apn-anmatms.pdf>.
24. Disposición 2020-9175-APN. [Internet]. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). [Fecha de consulta 23/01/2021]. Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2020/Dispo_9175-20.pdf.
25. World Health Organization (WHO). Clinical management Clinical management Living guidance COVID-19. [Fecha de consulta 31/01/21]. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.
26. Pan American Health Organization (PAHO). Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 29 January 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-0002. [Internet]. [Fecha de consulta: 30/01/21]. Disponible en. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19210002_eng.pdf?sequence=23&isAllowed=y
27. World Health Organization. (WHO). Sixtieth World Health Assembly. WHA 60.29 Health technologies. [Internet]. [Fecha de consulta: 05/01/21]. Disponible en https://www.who.int/healthsystems/WHA60_29.pdf.
28. Pan American Health Organization (PAHO). Health technology assessment and incorporation into health systems (Resolution CSP28/R9). September 2012. [Internet]. [Fecha de consulta: 25/01/21]. Disponible en. https://www.who.int/medical_devices/assessment/resolution_amro_csp28.r9.pdf
29. Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(3):244-368.
30. Resolución 8/2021. RESOL-2021-8-APN-SCS#MS. Ministerio de Salud, Secretaría de Calidad en Salud. Argentina. [Internet]. [Fecha de consulta: 30/01/21]. Disponible en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/240178/20210129>.

7. ANEXO 1:

Existe incertidumbre en el impacto de las inmunoglobulinas equinas en pacientes hospitalizados con infección por SARS-COV-2; Muy baja certeza global en el cuerpo de la evidencia ⊕○○○

- **Podría reducir la mortalidad. Baja certeza ⊕⊕○○.** Razón de riesgos instantáneos (HR) 0.58, intervalo de confianza del 95% (IC 95%) 0.24 a 1.37); DR 4.6% menos (IC95% 8.5 menos a 3.9 más)
- **Existe incertidumbre en el impacto sobre el requerimiento de AVM; Muy baja certeza ⊕○○○.** Ingreso a AVM HR 0.67 (IC 95% 0.31 a 1.43); DR 4.3% menos (9,2 menos a 5,3 más); la mediana en la duración de la AVM en el grupo placebo fue de 9 días [Rango Intercuartílico (RIC 2-15) y de 8 días en el grupo experimental (RIC 4 - 15)
- **Posiblemente no produzcan eventos adversos graves. Baja certeza ⊕⊕○○.** Riesgo Relativo (RR) 0.61 (IC 95% 0.31 a 1.21); DR 7.9% menos (13.9 menos a 4.2 más)
- **Posiblemente no reduzcan el tiempo de hospitalización, Baja certeza ⊕⊕○○.** Alta hospitalaria al día 28 en pacientes con infección por SARS-COV-2; OR 1.26 (IC 95% 0.96 a 1.66); Diferencias de Riesgo (DR) 0.6 menos a 6 más)
- **Existe incertidumbre en el impacto sobre el requerimiento de UTI. Muy baja certeza ⊕○○○.** Ingreso a UTI HR 0.67 (IC 95% 0.35 a 1.28); DR 5.7% menos (IC95% 11,6 menos a 4,5 más); no se dispone de información para evaluar impacto en el tiempo de estancia en dicha unidad
- **Existe incertidumbre en el efecto sobre la mejoría clínica; Muy baja certeza ⊕○○○.** evaluado con un desenlace combinado -2 puntos de mejoría en la escala OMS o alta-; HR 1.31 (IC95% 1.00 a 1.74); DR al día 16 9.7% más (IC95% 0 menos a 20.1 más);

Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE, metodología utilizada para el análisis del impacto del suero equino

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al estimado

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente al estimado

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente al estimado

Anticuerpos policlonales específicos F(ab')₂ (suero equino hiperinmune) comparado con Placebo para el tratamiento de pacientes hospitalizados con infecciones por SARS-COV2

Paciente o población: el tratamiento de pacientes hospitalizados con infecciones por SARS-COV2
Intervención: Anticuerpos policlonales específicos F(ab')₂ (inmunoglobulinas equinas)
Comparación: Placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Sin inmunoglobulinas	Con inmunoglobulinas	Diferencia		
Mortalidad seguimiento: media 28 días. Nº de participantes: 243 (1 ECA)	HR 0.58 (0.24 a 1.37) ¹	11.3% ^{1,b}	6.7% (2.8 a 15.1)	4.6% menos (8.5 menos a 3.8 más) ¹	⊕⊕○○ BAJA ^a	El uso de inmunoglobulinas equinas podría reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados con infección por SARS-COV2
Ingreso a AVM evaluado con pacientes que recibieron AVM durante el seguimiento del estudio seguimiento: media 28 días. Nº de participantes: 243 (1 ECA)	HR 0.67 (0.31 a 1.43) ¹	13.7% ^{1,b}	9.4% (4.5 a 19)	4.3% menos (9.2 menos a 5.3 más) ¹	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c}	Existe incertidumbre en el impacto de las inmunoglobulinas equinas sobre el requerimiento de AVM en pacientes hospitalizados con infección por SARS-COV2
Tiempo de AVM Nº de participantes: 243 (1 ECA)	La mediana en la duración de la AVM en el grupo placebo fue de 9 días (RIC 2-15) y de 8 días en el grupo experimental (RIC 4 - 15), siendo dicha diferencia estadísticamente no significativa ¹			⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d}		
Eventos adversos graves seguimiento: media 28 días. Nº de participantes: 243 (1 ECA)	RR 0.61 (0.31 a 1.21) ¹	20.2% ^{1,b}	12.3% (6.2 a 24.4)	7.9% menos (13.9 menos a 4.2 más) ¹	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	EL uso de inmunoglobulinas equinas posiblemente no genere eventos adversos graves en pacientes hospitalizados por SARS-COV2
Tiempo de hospitalización evaluado con: alta hospitalaria al día 28 seguimiento: media 28 días. Nº de participantes: 243 (1 ECA)	OR 1.26 (0.96 a 1.66) ¹	83.1% ^{1,b}	86.1% (82.5 a 89.1)	3.0% más (0.6 menos a 6 más) ¹	⊕⊕○○ BAJA ^{1,2,e,f,g}	El uso de inmunoglobulinas equinas posiblemente no reduzca el tiempo de hospitalización en pacientes con infección por SARS-COV2
Ingreso a UTI seguimiento: media 28 días. Nº de participantes: 243 (1 ECA)	HR 0.67 (0.35 a 1.28) ¹	18.5% ^{1,b}	12.8% (6.9 a 23.1)	5.7% menos (11.6 menos a 4.5 más) ¹	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,h}	Existe incertidumbre en el impacto de las inmunoglobulinas equinas en el requerimiento de UTI en pacientes hospitalizados con infección por SARS-COV2
Tiempo de hospitalización en UTI seguimiento: media 28 días. Nº de participantes: 243 (1 ECA)	No se dispone de información para analizar este desenlace, si bien fue pre-especificado en el protocolo ^{1,2}			⊖ ¹		
Mejoría clínica evaluado con: Tiempo a la mejoría clínica de 2 puntos en la escala de OMS o alta hospitalaria seguimiento: media 28 días. Nº de participantes: 243 (1 ECA) ^b	HR 1.31 (1.00 a 1.74) [Mejoría clínica] ¹	Día 16		9.7% más (0 menos a 20.1 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{1,2,3,4,5,e,j,k,l}	Existe incertidumbre en el impacto de las inmunoglobulinas equinas sobre la mejoría clínica en pacientes hospitalizados por SARS-COV2
Mejoría clínica evaluado con: Tiempo a la mejoría clínica (2 puntos en la escala OMS) o alta hospitalario seguimiento: media 28 días. Nº de participantes: 243 (1 ECA)	-	La mediana del tiempo a la mejoría clínica fue de 16 días ^{1,m}	La mediana del tiempo a la mejoría clínica fue de 12 días ^{1,n,o}	La diferencia en las medianas del tiempo a la mejoría fue de 4 días menos (7 menos a 0) ^{1,6,7,o}	⊕○○○ MUY BAJA ^{1,2,3,4,5,j,k,l}	

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). **CI:** Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo; **OR:** Razón de momios

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al de la estimación del efecto.

Moderada certeza: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Baja certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Muy baja certeza: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

- a.** Riesgo muy serio de imprecisión. 1. El margen de error de las estimaciones incluye beneficios y/o perjuicios muy significativos o 2. las estimaciones se construyen con menos de 100 eventos
- b.** tasa de eventos en el grupo control del estudio aleatorizado
- c.** considerando el desenlace AVM en forma global se restó certeza por inconsistencia ya que, si bien podría existir una reducción en el ingreso a AVM, la diferencia en la duración podría ser marginal o nula
- d.** el margen de error estimado del reporte incluye beneficios y perjuicios muy significativo con el uso de suero hiperinmune
- e.** Reporte selectivo de resultados: si bien en el protocolo está planteado el análisis del tiempo al alta hospitalaria el mismo no está reportado en los resultados disponibles; en cambio se analizó y reportó otro desenlace planteado en el protocolo: la proporción de pacientes externados al día 28 y un desenlace NO pre-especificado combinado de mejoría o alta hospitalaria
- f.** la proporción de pacientes sin enfermedad crítica dados de alta al mes de seguimiento probablemente no sea un desenlace sustituto válido del tiempo de hospitalización
- g.** se consideró un umbral de relevancia clínica de 10% al día 28 o de 72 horas en la comparación de las medianas (no reportadas)
- h.** se consideró que, para requerimiento de UCI en forma global, existe reporte selectivo de resultados, ya que el tiempo de estancia en dicha unidad está pre-especificado y no reportado.
- i.** reporte selectivo, desenlace planteado en el protocolo
- j.** Reporte selectivo de resultados. Se modificó desenlace de mejoría clínica al día 28 y tiempo a la mejoría clínica, ambos detallados en el protocolo por un desenlace combinado de mejoría clínica o alta hospitalaria
- k.** Se consideró que el desenlace "mejoría clínica" no representa de la mejor manera o la totalidad de la mejoría clínica (ejemplo no considera resolución de los síntomas y estatus funcional) mientras que la relevancia de los componentes individuales de la escala varía. Se restó un nivel por evidencia indirecta
- l.** el margen de error incluye la ausencia de beneficios
- m.** mediana de tiempo a la mejoría en el grupo control

n. mediana de tiempo a la mejoría en el grupo control

o. el cálculo de la diferencia se hizo utilizando el enfoque propuesto en las guías GRADE 27 sección 4.5

GLOSARIO	Definición	GLOSARIO	Definición
\$	pesos argentinos	mg	miligramos
%	Porcentaje	ml	mililitro
AIP	Análisis de Impacto Presupuestario	mmHg	milímetros de Mercurio
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica	MSAL Nación	Ministerio de Salud de la Nación
AVM	Asistencia Ventilatoria Mecánica	OMS	Organización Mundial de la Salud
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas	OPS	Organización Panamericana de la Salud
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas	OR	Razón de momios
CAF	Cánulas de alto flujo	PaO2	Presión parcial de oxígeno arterial
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	PBI	Producto Bruto Interno
CRD-York	Centre for Reviews and Dissemination - University of York	PCR	reacción en cadena de la polimerasa
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado	R0	número reproductivo básico
ECMO	Oxigenación por Membrana Extracorpórea	RBD	dominio de unión al receptor
ESPII	Salud Pública de Importancia Internacional	RedETSA	Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de las Américas
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias	RR	Razón de riesgo
FIO2	Fracción de oxígeno inspirado	SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i> COroNaVirus 2
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>	SEH	Suero Equino Hiperinmune
HR	Razón de riesgos instantáneos	SpO2	Saturación de oxígeno por pulso
hs	horas	TRIP database	<i>Turning Research Into Practice database</i>
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%	UTI	unidad de terapia intensiva
kg	kilogramo	VNI	Ventilación no Invasiva
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud		

